Статины во вторичной профилактике фибрилляции предсердий

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзимова*,
Радик Габдуллович Гатаулин

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Изучить влияние терапии atorvastatinом на прогрессирование аритмии у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) при многолетнем проспективном наблюдении.

Материал и методы. В исследование включено 65 пациентов с пароксизмальной формой ФП. В зависимости от уровня показателей липидного обмена пациенты распределены в 2 группы: 33 больных I группы принимали atorvastatin (10-40 мг/сут), а 32 пациента II группы (контроль) статины не принимали. Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 по 2015 г., эволюцию клинического течения ФП оценивали на основании подсчета количества приступов аритмии за 3 мес. Прогрессированием аритмии считали: увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 мес; появление длительно персистирующих приступов ФП или постоянной формы ФП.

Результаты. У 14 (42%) больных I группы и 13 (41%) пациентов II группы за 4 года наблюдения было отмечено увеличение частоты и продолжительности приступов ФП. Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось одинаково часто в I и во II группах. Среднее значение прогрессии аритмии составило 10,5% в год у пациентов I группы и 10,3% во II группе. Значимых различий между группами в прогрессии ФП в более устойчивые формы выявлено не было ($p=0,2$).

Заключение. Назначение atorvastatina пациентам с АГ и пароксизмальной формой ФП не приводило к изменению частоты и продолжительности приступов аритмии. Среднее значение прогрессии пароксизмальной формы ФП в более устойчивые формы при проспективном наблюдении оказалось сопоставимым вне зависимости от приема atorvastatina.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, статины, вторичная профилактика.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Гатаулин Р.Г. Статины во вторичной профилактике фибрилляции предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):517-521. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-517-521

Statins in Secondary Prevention of Atrial Fibrillation

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova*, Radik G. Gataulin

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

Aim. To study the effect of atorvastatin on the progression of the arrhythmia in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) in the long-term follow-up.

Material and methods. Patients with paroxysmal AF ($n=65$) were included into the study. The patients were divided into two groups depending on the level of lipid metabolism: group I ($n=33$) received atorvastatin (10-40 mg/day), and control group II ($n=32$) did not take statins. The duration of follow-up was 4 years. The evolution of the AF clinical course was evaluated by the number of arrhythmia episodes for 3 months. Increase in the frequency of paroxysms of AF over the past 3 months, the appearance of the long-standing persistent AF or permanent AF considered as the arrhythmia progression.

Results. The increase in rate and duration of AF episodes was found in 14 (42%) patients of group I and in 13 (41%) patients of group II. Progression of AF was observed with equal frequency in groups I and II. The average value of arrhythmia progression was 10.5% per year in patients of group I and 10.3% in group II. Significant differences between groups in the progression of AF were not found ($p=0.2$).

Conclusion. Atorvastatin in hypertensive patients with paroxysmal AF did not lead to a change in rate and duration of arrhythmia paroxysms. The average value of paroxysmal AF progression was comparable regardless of atorvastatin use.

Keywords: atrial fibrillation, statins, secondary prevention.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Gataulin R. G. Statins in Secondary Prevention of Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):517-521. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-517-521

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): tarzimanova@mail.ru

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) признается в качестве неоднородной клинической и электрофизиологической единицы с различными механизмами, триггерами, субстратами возникновения и поддержания аритмии, что требует различных подхо-

дов к ее лечению и профилактике. Вместе с тем в большинстве случаев лечение ФП остается симптоматической, включая в себя как профилактическую антикоагулянтную, так и различные варианты фармакологической терапии [1]. Первая имеет низкую эффективность

Received / Поступила: 27.06.2016

Accepted / Принята в печать: 23.09.2016

и связана с высоким риском побочных явлений. Эти ограничения в применении антиаритмических препаратов привели к использованию нефармакологических методов лечения и к разработке специфических терапевтических стратегий, направленных на предотвращение развития электрофизиологической среды, поддерживающей аритмию [2].

В последние годы были получены данные о влиянии на частоту возникновения и рецидивирования ФП лекарственных препаратов, не обладающих непосредственными антиаритмическими свойствами. Данное направление лечения получило название «upstream» или «дополнительная» терапия, в дословном переводе «терапия, направленная против течения» или, точнее, «не лежащая в рамках привычной антиаритмической терапии» [1]. К данной группе препаратов относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты альдостерона и статины [2-9]. Все эти лекарственные средства могут воздействовать на патогенетические механизмы ФП, поэтому, в отличие от антиаритмической терапии, которая носит в большей степени симптоматический характер в лечении ФП, «upstream» терапия может называться патогенетической.

Профилактический эффект статинов при ФП связывают с улучшением обмена липидов; улучшением эндотелиальной функции; противовоспалительным, антиоксидантным действием; изменением текучести мембран и проводимости ионных каналов [2-4]. Статины принимают участие в регуляции активности различных металлопротеиназ, что может играть роль в регуляции структурного ремоделирования при ФП. На животных моделях ФП статины подавляли электрическое и структурное ремоделирование предсердий и препятствовали развитию аритмии.

Однако, несмотря на большое количество экспериментальных исследований, доказывающих положительное влияние статинов в первичной профилактике ФП [5-9], нет убедительных данных, что их назначение пациентам с пароксизмальной формой ФП уменьшает частоту рецидивов ФП или способствует замедлению прогрессии аритмии в более устойчивые формы.

Цель исследования: изучить влияние терапии аторвастатином на прогрессирование аритмии у больных АГ с пароксизмальной формой ФП при многолетнем проспективном наблюдении.

Материал и методы

В исследование включено 65 больных АГ с пароксизмальной формой ФП в возрасте от 42 до 67 лет. Критерием включения пациентов в исследование было наличие у больных АГ документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторингировании

ЭКГ по Холтеру. Критериями исключения были: симптоматический характер АГ, стенокардия напряжения I-IV функционального класса; инфаркт миокарда в анамнезе; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца: эндокардиты, перикардиты, миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца; тяжелая патология почек, печени; анемии; инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе: ожирение III степени; любые нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем. До начала исследования пациенты подписывали информированное согласие. Проведение исследования было одобрено Локальным Комитетом по этике (протокол №07-11 от 15.07.2011 г.).

В зависимости от уровня показателей липидного обмена пациенты были распределены в 2 группы: 33 больных I группы принимали аторвастатин в суточной дозировке 10-40 мг с титрацией дозы препарата, 32 пациента II группы (группа сравнения) статины не принимали.

Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 г. по 2015 г., и включало телефонные контакты с пациентами каждые 3 мес, ежегодное проведение клинического и лабораторно-инструментального обследования: эхокардиографии, суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру. Эволюцию клинического течения ФП оценивали на основании подсчета количества приступов аритмии за 3 мес, а также по результатам суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру. Прогрессированием аритмии считали: двукратное увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 мес; появление длительно персистирующих приступов ФП или постоянной формы ФП.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Статистический анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных и точный тест Фишера для категориальных переменных. Показатель прогрессии аритмии определялся методом Каплана-Майера. Значимыми считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

Средний возраст участников исследования составил $55,2 \pm 2,8$ лет, средняя продолжительность наблюдения – $48,5 \pm 6,3$ месяцев. Клинико-демографическая ха-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Параметр	I группа (n=33)	II группа (n=32)
Возраст, лет	55,5±4,2	54,6±2,3
Мужчины, n (%)	23 (70)	20 (63)
Длительность пароксизмальной ФП, лет	2,5±1,1	2,1±1,8
Артериальная гипертензия, n (%)		
1 степень	4 (12)	5 (16)
2 степень	16 (48)	18 (56)
3 степень	13 (39)	9 (28)
ХСН (NYHA), n (%)	16 (48)	15 (47)
I ФК	7 (21)	5 (16)
II ФК	9 (27)	10 (31)
Сахарный диабет, n (%)	5 (16)	6 (19)
ХОБЛ, n (%)	3 (9)	2 (6)
Индекс массы тела (кг/м ²)	24±3,1	25±2,5
Курение, n (%)	10 (30)	9 (28)
CHA ₂ DS ₂ -VASC, баллы	2,1±0,3	1,9±0,4
p>0,05 для всех параметров		
Данные представлены в виде М±SD, если не указано иное		
ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность;		
ФК – функциональный класс; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких		

характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности существования ФП. Значимых раз-

личий между группами по степени повышения артериального давления выявлено не было.

Проводимая фармакотерапия для профилактики рецидивов ФП или контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов изучаемых групп представлена в табл. 2. Значимых отличий в назначении антиаритмической терапии выявлено не было.

Для достижения целевых значений АГ пациентам назначались антигипертензивные препараты. Большая часть больных принимали иАПФ – 18 (55%) и 16 (50%), соответственно, а комбинированная терапия проводилась 15 (45%) больным в I группе и 13 (41%) пациентам II группы. Значимого различия между группами в приеме антикоагулянтов выявлено не было.

У пациентов I группы исходно наблюдались значительно более высокие значения показателей липидного обмена при сравнении с больными II группы: уровень общего холестерина плазмы составил, соответственно, 6,8±0,8 и 4,9±0,9 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 4,3±0,8 и 3,0±0,7 ммоль/л (p<0,05 для обоих).

Через 4 года наблюдения у всех больных I группы, принимавших аторвастатин, наблюдалось значимое уменьшение уровня общего холестерина с 6,8±0,8 до 4,3±0,3 ммоль/л (p=0,0001) и ЛПНП с 4,3±0,8 до 2,8 ммоль/л (p=0,0002), соответственно. В группе сравнения значимого изменения показателей липидного обмена не было: уровень общего холестерина незначительно увеличился с 4,9±0,9 до 5,0±0,4 ммоль/л, ЛПНП с 3,0±0,7 до 3,1±0,9 ммоль/л.

Несмотря на значимое уменьшение уровня общего холестерина и ЛПНП, в I группе не наблюдалось

Figure 1. Kaplan-Meier progression of paroxysmal AF in persistent or permanent AF in Groups I and II (p=0.2)

Рисунок 1. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП из пароксизмальной в персистирующую или постоянную формы в I и II группах (p=0,2)

Table 2. Pharmacotherapy in the study groups

Таблица 2. Фармакотерапия в исследуемых группах

Препарат/группа препаратов	I группа (n=33)	II группа (n=32)
Пропафенон, n (%)	7 (21)	6 (19)
Соталол, n (%)	5 (15)	5 (15)
Амиодарон, n (%)	7 (21)	7 (22)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	14 (42)	14 (44)
Ингибиторы АПФ, n (%)	18 (55)	16 (50)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину, n (%)	5 (15)	4 (13)
Диуретики, n (%)	7 (21)	6 (19)
Антагонисты кальция	8 (24)	7 (22)
Антикоагулянты	17 (52)	16 (50)
p>0,05 для всех параметров		

уменьшение частоты пароксизмов ФП. При проведении корреляционного анализа не установлено взаимосвязей между частотой приступов ФП и уровнем липидов плазмы крови.

За время наблюдения пациенты I группы регулярно принимали исследуемый препарат, нежелательных явлений и изменений базисной терапии не было.

У 14 (42%) больных I группы и 13 (41%) пациентов II группы за 4 года наблюдения было отмечено увеличение частоты и продолжительности приступов ФП. Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось одинаково часто в I и во II группах. Среднее значение прогрессии аритмии составило 10,5% в год у пациентов I группы и 10,3% во II группе. Значимых различий между группами в прогрессии ФП в более устойчивые формы выявлено не было ($p=0,2$), что иллюстрирует рис. 1.

Для выявления наиболее значимых факторов прогрессирования аритмии исследуемые группы были разделены на 4 подгруппы: IA и IIA подгруппы составили пациенты с прогрессированием ФП в более устойчивые формы, IB и IIB подгруппы – больные без прогрессирования ФП. Сравнение подгрупп по основным факторам прогрессирования на момент включения пациентов в исследование представлено в табл. 3.

Следует отметить, что пациенты с прогрессированием ФП были значимо старше, а частота ХСН среди них была больше, чем у пациентов без прогрессирования аритмии. Число пациентов с сахарным диабетом и ХОБЛ, а также значение ИМТ не имели значимых различий между группами.

Стратегия контроля ЧЖС назначалась одинаково часто пациентам с прогрессированием аритмии и без прогрессирования ФП.

Независимым фактором риска прогрессирования ФП в более устойчивые формы считают гипертрофию левого желудочка. При выполнении эхокардиографии было обнаружено, что у пациентов с прогрессированием ФП индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) был значимо выше, чем у пациентов без прогрессирования аритмии. Размер левого предсердия и фракция выброса левого желудочка не имели значимых различий между группами.

Обсуждение

Назначение статинов в профилактике ФП является предметом дискуссии и имеет ряд сторонников и их оппонентов. Наиболее крупный метаанализ по изучению аторвастатина в первичной и вторичной профилактике ФП был опубликован Yang Q. и соавт. в 2014 г. [10]. Метаанализ включал 18 рандомизированных исследований

Table 3. AF progression factors in the study groups

Таблица 3. Факторы прогрессирования ФП в исследуемых группах

Факторы прогрессирования	I группа		II группа	
	Прогрессирование ФП (IA подгруппа; n=14)	Без прогрессирования ФП (IB группа; n=19)	Прогрессирование ФП (IIA подгруппа; n=13)	Без прогрессирования ФП (IIB группа; n=19)
Возраст, лет	63,4±2,4	52,3±3,2**	62,3±2,6	51,9±2,3**
ХСН, n (%)	12(86)	4 (21)**	12 (92)	3 (16)***
Сахарный диабет, n (%)	2 (14)	3 (16)	3 (23)	3 (16)
ХОБЛ, n (%)	2 (14)	1 (5)	1 (8)	1 (5)
ИМТ, кг/м ²	25,4±3	24,1±4	26,2±4	23,9±3
Стратегия контроля ЧЖС, n (%)	7 (50)	7 (37)	8 (62)	6 (32)
ЛП, мм	43±11	40±9	42±10	39±9
ИММ ЛЖ, г/м ²	161,2±21,3	111,1±34,3***	152,3±27,6	102,6±30,1***
ФВ ЛЖ, %	63±5	68±4	65±4	69±6
p<0,01, *p<0,001 по сравнению с подгруппой A той же группы				
ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ЧЖС – частота желудочковых сокращений;				
ЛП – левое предсердие; ИММ – индекс массы миокарда; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса				

(n=9952), целью которых было изучить влияние терапии аторвастатином на развитие и рецидивирование ФП. В 10 исследованиях оценивался эффект аторвастатина в первичной профилактике ФП, 8 исследований было посвящено изучению вторичной профилактики аторвастатина на частоту рецидивирования ФП.

Результаты мета-анализа показали, что в первичной профилактике аторвастатин уменьшает риск развития новых случаев ФП в послеоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования [отношение шансов (ОШ) 0,44; доверительный интервал 0,29-0,68, $p=0,0002$], но не влияет на развитие новых приступов ФП у пациентов без предшествующих коронарных вмешательств (ОШ=0,97; 95% доверительный интервал 0,59-1,58; $p=0,89$). Во вторичной профилактике ФП аторвастатин не уменьшал частоту рецидивов ФП после электрической кардиоверсии и не влиял на количество приступов при назначении антиаритмических лекарственных препаратов [10].

Ретроспективный анализ подисследования Euro Heart Survey (2010), в который были включены 1219 пациентов с пароксизмальной формой ФП, позволил выделить наиболее значимые факторы прогрессии ФП и обосновать шкалу риска перехода пароксизмальной ФП в перманентную форму [11]. Прогрессирование аритмии было связано с возрастом, наличием ХСН, предшествующей тромбоэмболии или инсульта, хронической обструктивной болезни легких и АГ.

Результаты нашего исследования не обнаружили значимого снижения частоты рецидивов ФП при на-

значении аторвастатина пациентам АГ с пароксизмальной формой ФП. Несмотря на длительный прием статинов, у 14 (42%) пациентов через 4 года наблюдения была диагностирована прогрессия аритмии из пароксизмальной формы ФП в персистирующую или постоянную форму. Среднее значение прогрессии аритмии составило 10,5% в год у пациентов, принимающих аторвастатин, и было сопоставимо с аналогичным показателем в группе сравнения - 10,3% ($p=0,2$).

Наиболее значимыми факторами прогрессии ФП в более устойчивые формы у больных АГ в нашей работе были: возраст пациентов, наличие ХСН и гипертрофия левого желудочка. Назначение аторвастатина не влияло на прогрессирование аритмии.

Закключение

Назначение аторвастатина пациентам АГ с пароксизмальной формой ФП не оказывало значимого влияния на частоту и продолжительность приступов аритмии. Среднее значение прогрессии пароксизмальной формы ФП в более устойчивые формы при проспективном наблюдении составило 10,5% в год у пациентов, принимающих аторвастатин, и 10,3% в группе сравнения, и не имело значимых различий между группами.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. 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;12(10):1360-420.
2. Savelieva I., Camm A.J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 30-41.
3. 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; 381: 1-13.
4. 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; 12: 649-54.
5. Patti G., Chello M., Candura D., et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455-61.
6. Liakopoulos O.J., Choi Y.H., Kuhn E.W., et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 678-86e1.
7. Almroth H., Hoglund N., Boman K., et al. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J* 2009; 30: 827-33.
8. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A., et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC* 2008; 51: 828-35.
9. 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; 126: 160-70.
10. Yang Q., Qi X1, Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:99.
11. De Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaet R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. *JACC* 2010; 55(8): 725-31.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy #2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aida I. Tarzimanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy #2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Radik G. Gataulin – Student, Center of Innovative Educational Programs «Medicine of the Future», I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Тарзиманова Аида Ильгизовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гатаулин Радик Габдуллович – студент Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова