СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.А. Протасова[1]*, Н.В. Фурман[1], О.В. Решетько[2]

[1] Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410012, Саратов, ул. Чернышевского, 141

[2] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112

Современные возможности профилактики фибрилляции предсердий
Е.А. Протасова[1]*, Н.В. Фурман[1], О.В. Решетько[2]
[1] Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410012, Саратов, ул. Чернышевского, 141
[2] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статины, и, возможно, ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут оказывать влияние на частоту развития фибрилляции предсердий (ФП), т.е. применяться для её профилактики, что в современной литературе обозначается термином «терапия вверх по течению» (upstream treatment). Приведены данные результатов экспериментов и клинических исследований, которые показывают, что применение данных препаратов может быть полезно для первичной профилактики ФП у отдельных категорий пациентов. Тем не менее, достаточных доказательств, чтобы оправдать данные рекомендации и применить их к более широкому кругу пациентов с факторами риска ФП, в настоящее время нет. Таким образом, обосновано продолжение изучения как первичной, так и вторичной профилактики ФП.
Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика.
РФК 2012;8(4):561–568

Up to day possibilities of atrial fibrillation prevention
E.A. Protasova[1]*, N.V. Furman[1], O.V. Reshet'ko[2]
[1] Saratov Research Institute for Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia
[2] Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya 112, Saratov, 410012 Russia

Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system, statins, and possibly, ω-3 polyunsaturated fatty acids may influence the incidence of atrial fibrillation (AF), and can be used to prevent it. In recent medical literature, this approach is referred to as upstream treatment. The results of experiments and clinical studies show that the use of these drugs may be useful for AF primary prevention in certain categories of patients. Nevertheless, there are currently no sufficient evidences to justify these recommendations and apply them to a wider range of patients with AF risk factors. Thus, it is reasonable to continue studies on both primary and secondary AF prevention.
Key words: atrial fibrillation, prevention.
Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):561–568

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): andrilena@yandex.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время является наиболее распространенной формой аритмии, частота случаев которой закономерно увеличивается с возрастом [1–5].

Это прогрессирующее заболевание, приводящее к неблагоприятным клиническим исходам, таким как хроническая сердечная недостаточность и тромбоэмболические осложнения, среди которых особенно стоит выделить ишемический инсульт [6–9].

ФП ассоциирована с целым рядом сердечно-сосудистых состояний, которые являются доказанными факторами риска развития и прогрессирования аритмии: артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), клапанной патологией сердца, кардиомиопатией, ишемической болезнью сердца (ИБС) [10–12].

В связи с увеличением продолжительности жизни, улучшением показателей выживаемости у больных ИБС, ХСН, АГ очевидным будет увеличение распространенности ФП в будущем. Данный вид аритмии накладывает существенное бремя расходов на систему здравоохранения из-за высокой распространенности [13–18].

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) [11] и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [19] основными направлениями в лечении ФП являются мероприятия, связанные с восстановлением синусового ритма, поддержанием гемодинамики на оптимальном для организма уровне, профилактикой осложнений (главным образом, тромбоэмболических), контролем частоты желудочковых сокращений, а также предупреждением рецидивов аритмии и профилактикой ФП [11, 19–21]. Концепция первичной и вторичной профилактики ФП (т.е. предупреждения её развития и рецидивирования), нацеленная на уменьшение или устранение факторов риска данной аритмии [19], в иностранной литературе получила название «терапии вверх по течению» (upstream treatment) [11, 19–23].

Целью настоящего сообщения является освещение проблемы профилактики ФП («терапии вверх по течению»), поскольку данный вопрос в настоящий момент остается дискуссионным. Направление данной стратегии — предотвращение или замедление ремоделирования миокарда, связанного с АГ, ХСН или воспале-

Сведения об авторах:
Протасова Елена Анатольевна *— врач-ординатор Саратовского НИИ кардиологии*
Фурман Николай Викторович *— к.м.н., зав. лабораторией неотложной кардиологии того же НИИ*
Решетько Ольга Вилоровна *— д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии СГМУ им. В.И. Разумовского*

нием (например, после операции на сердце). Терапия «вверх по течению» может предупредить развитие первых эпизодов ФП (первичная профилактика), или, если она уже существует, уменьшить частоту ее рецидивов или прогрессирования постоянной формы (вторичная профилактика) [24]. Обычно под термином «upstream treatment» подразумевают применение таких препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), статинов, антагонистов альдостерона, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК) и кортикостероидов.

Патогенез фибрилляции предсердий

Патофизиологические и этиологические аспекты возникновения ФП сложны и до конца не изучены. В настоящее время ФП рассматривается как результат сложного взаимодействия различных факторов, включая генетические, молекулярно-биологические, электрофизиологические изменения, спектр которых значительно варьируется у каждого конкретного пациента, создавая многообразие патофизиологических вариантов [19, 20, 25]. В последнее время появились данные о генетической предрасположенности к развитию ФП [26].

Существуют две основные теории патогенеза ФП: эктопическая фокусная активность и механизм «re-entry». Для возникновения ФП необходимо наличие триггеров и поддерживающего субстрата. В роли триггеров могут выступать: симпатическая и парасимпатическая стимуляция, брадикардия, наджелудочковая экстрасистолия, эктопическая активность в области устьев и миокардиальных рукавов легочных вен [27]. Сохранение данных триггеров и инициаторов способствует персистированию ФП [28], но иногда ФП сохраняется даже при их отсутствии [29]. Это происходит в результате электрического и структурного ремоделирования предсердий, характеризующегося их дилатацией и сокращением эффективного рефрактерного периода. Суть электрического моделирования состоит в том, что в ответ на высокую частоту сокращений миокард предсердий отвечает укорочением рефрактерности и длительности потенциала действий [30]. На молекулярном уровне изменение экспрессии и регуляции протеинов, регулирующих работу калиевых и кальциевых каналов, снижает кальциевый и повышает калиевый поток [31]. Длительная повторная электрическая активация кардиомиоцитов предсердий приводит к уменьшению длительности электрической диастолы, повышению притока кальция через сарколемму, повышению высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума и, следовательно, быстрой внутриклеточной перегрузке кальцием [32]. Результатом является нарушение экспрессии и функции кальцийсвязывающих протеинов и нарушение регуляции сократительного аппарата. Все это приводит к снижению сократительной способности и увеличению размеров предсердия [33]. ФП вызывает повышение экспрессии протеинов экстрацеллюлярного матрикса и активацию фиброза в предсердиях [34]. Эти изменения приводят к замедлению проведения в предсердиях и к электрической изоляции кардиомиоцитов [35]. Персистирование ФП сопровождается развитием в кардимиоцитах предсердий многообразных ультраструктурных изменений, включающих лизис миофибрилл, накопление в цитоплазме избыточных количеств гликогена, деформацию митохондрий, дисперсию хроматина и фрагментацию саркоплазматического ретикулума, вакуолизацию цитозоля. Наряду с ремоделированием кардимиоцитов при ФП выявляются также изменения экстрацеллюлярного матрикса миокарда предсердий, проявляющиеся увеличением его объема и накоплением коллагена, что сопровождается развитием фиброзирования. Перечисленные процессы определяются как структурное ремоделирование миокарда при ФП [36]. Существенную роль в ремоделировании предсердий может играть воспаление [37].

Известен ряд факторов риска ФП [19], среди которых можно отметить пол, возраст, избыточную массу тела, наличие АГ и др. Известна Фремингемская шкала риска развития ФП, созданная по результатам наблюдения почти 5000 пациентов без ФП в течение 20 лет, которая позволяет, используя доступные в амбулаторной практике клинические факторы (пол, возраст, наличие АГ, шума в сердце, симптомов ХСН и возраста их появления, индекса массы тела), установить риск развития ФП у конкретного пациента (низкий, промежуточный и высокий, соответственно, 5%, 5–10% и >15% в течение 10 лет) и, тем самым, способствовать улучшению профилактических мероприятий у больных высокого риска [38].

Препараты, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ремоделирование предсердий, возникающее при ФП, является многофакторным процессом, происходящим на различных уровнях. В качестве важного фактора, способствующего процессам патологического ремоделирования миокарда при различных состояниях в целом, и при ФП, в частности, сегодня рассматривается повышение активности ренин-ангиотензин-альдестероновой системы (РААС) [27]. Под влиянием РААС стимулируется экспрессия генов, ответственных за развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), усиливается коллагенообразование, приводящее к развитию фиброза и апоптоза кардиомиоцитов [39].

Основываясь на результатах ряда исследований, можно предположить, что одну из ведущих ролей в па-

тогенезе ФП играет иммуновоспалительная активация [40–41].

В ряде экспериментальных и клинических работ представлены доказательства существенной роли ангиотензина II (АТII) в стимулировании процессов ремоделирования миокарда предсердий при ФП. Так, показано, что при ФП наблюдаются многообразные изменения интракардиальной РААС, включая увеличение локальных концентраций АТII и ангиотензин-превращающего фермента в миокарде, уменьшение экспрессии рецепторов АТII типа 1 на миокардиоцитах, что может отражать стимулирующее влияние АТII на процессы ремоделирования [42]. Ключевым механизмом антиаритмического действия ингибиторов РААС является блокирование аритмогенных эффектов АТII, включающих стимуляцию процесса фиброза предсердий, активацию медиаторов окисления, изменения ионных каналов, поддержание процесса воспаления [43].

В крупных исследованиях TRACE, SOLVD, Val-HeFT, CHARM были получены данные, свидетельствующие о благоприятном воздействии ингибирования РААС у больных ХСН на возникновение эпизодов ФП: уменьшалась частота выявления впервые возникшей ФП [44–47].

Данные четырех мета-анализов показали, что риск развития ФП у больных ХСН сократился на 30–48% при лечении ИАПФ и БРА. Указанное свидетельствует о том, что данные лекарственные средства могут быть эффективны для первичной профилактики ФП [48–51].

Ингибирование РААС является доказанным и эффективным методом лечения АГ. У пациентов с АГ и ГЛЖ отмечают особенно высокий уровень циркулирующего АТII [52]. По данным эпидемиологических исследований, АГ связана с почти двукратным увеличением риска развития впервые возникшей ФП [53] и увеличением риска прогрессирования постоянной формы ФП в полтора раза [54].

В мета-анализе результатов исследований VALUE, TRANSCEND и HOPE было отмечено снижение риска развития ФП на 19% [55–57].

Однако по результатам таких исследований, как STOPH-2 и CAPPP, не было отмечено достоверной разницы между применением у больных с АГ иАПФ/АРА и бета-адреноблокаторов (БАБ)/блокаторов кальциевых каналов (БКК) с целью профилактики возникновения ФП [61].

В исследовании с лозартаном у пациентов с сочетанием АГ и пароксизмов ФП отмечалось достоверное уменьшение частоты пароксизмов аритмии в отличие от больных, леченых нифедипином и атенололом [58].

Поэтому было высказано предположение, что, помимо профилактики дилатации и гипертрофии предсердий, ИАПФ и БРА могут блокировать аритмогенный эффект АТII [59].

С другой стороны, из четырех мета-анализов, в которых оценивали эффект применения ИАПФ и БРА по предотвращению инцидентов ФП у пациентов с АГ [48–51], только в одном показано статистически значимое 25% снижение относительного риска развития ФП [50].

Послеоперационная ФП ассоциируется с двукратным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в основном, за счет инсульта и недостаточности кровообращения. Патофизиологический механизм послеоперационной ФП включает в себя окислительный стресс, воспаление, нарушение трансформации внеклеточной матрицы, ускоренного фиброза. Увеличение производства катехоламинов и АТII также предрасполагает к ФП. Риск развития ФП после проведения аорто-коронарного шунтирования (АКШ) составляет 25–30%, после операции на клапанах сердца – 40%, а после комбинированной операции – 50% [60].

В нескольких ретроспективных исследованиях сообщалось о влиянии иАПФ на возникновение послеоперационной ФП, но, в основном, не давшем ожидаемого результата [62, 63].

В настоящее время активно изучается роль повышенного уровня альдостерона на развитие ФП. На данный момент существуют ограниченные клинические сведения о его причастности к развитию и поддержанию ФП.

Известны следующие механизмы проаритмического действия повышенного уровня альдостерона: фиброз предсердий, апоптоз, гипертрофия, воспаление, трансформация внеклеточного матрикса [64].

У больных с ФП было зафиксировано увеличение концентрации альдостерона в плазме и повышенная активность рецепторов альдостерона [65, 66].

В тоже время отмечалось снижение уровня альдостерона после проведения кардиоверсии [67]. Предварительные данные позволяют предположить, что спиронолактон снижает частоту рецидивов ФП после электрической кардиоверсии у пациентов с АГ и умеренной дисфункцией ЛЖ [68].

Таким образом, ESC и BHOK в последних рекомендациях признают возможность применения ингибиторов РААС для первичной профилактики ФП у больных ХСН и АГ, особенно при наличии ГЛЖ (класс IIa, B) [19] (табл. 1, 2).

Статины

Точный механизм, посредством которого статины могут предотвращать развитие ФП, не был установлен, но предполагается, что это происходит за счет улучшения липидного обмена и профилактики атеросклеротического процесса, противовоспалительных, антиоксидантных свойств. Важную роль может играть предотвращение эндотелиальной дисфункции, нейрогормональной активации, изменения проводимости ионных

Таблица 1. Рекомендации по первичной профилактике ФП /терапии «вверх по течению» (upstream treatment)

Рекомендации	Класс	Уровень
Целесообразность применения ингибиторов АПФ и БРА для первичной профилактики ФП следует рассмотреть у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса ЛЖ	II A	A
Целесообразность использования ингибиторов АПФ и БРА для первичной профилактики ФП следует рассмотреть у пациентов с артериальной гипертензией, в особенности с гипертрофией левого желудочка	II A	B
Следует рассмотреть целесообразность использования статинов для первичной профилактики ФП после операции аорто-коронарного шунтирования (изолированной или сочетающейся вмешательствами на клапанах сердца)	II A	B
Вопрос о применении статинов для первичной профилактики ФП может рассматриваться у пациентов с заболеваниями сердца, особенно с сердечной недостаточностью	II B	B
Лечения ингибиторами АПФ, БРА и статинами не рекомендуется для первичной профилактики ФП у больных без сердечно-сосудистых заболеваний	III	C

каналов [69]. Статины могут противодействовать аритмогенной активности ATII посредством уменьшения окисления липопротеинов низкой плотности и регулирования действия матриксных металлопротеиназ.

По данным регистра AdvancentSM у 25268 пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ⩽ 40% и дисфункцией ЛЖ на фоне гиполипидемической терапии (главным образом, статины или комбинированная терапия) было отмечено снижение относительного риска развития ФП на 31% по сравнению с группой, которая данную терапию не получала [70]. Аналогичные данные были представлены по результатам исследования SCD-HeFT – относительный риск развития ФП снижался на 28% [71].

Однако разительно отличались результаты исследования GISSI-HF [72], в результате которого выявилось лишь 13% снижение риска развития ФП у больных, принимавших розувастатин, по сравнению с группой плацебо.

Существует очень ограниченные данные о потенциальном действии статинов в качестве первичной профилактики ФП у больных АГ, и многие исследования показали сравнительно низкий уровень использования статинов в этом клиническом направлении. В

Таблица 2. Применение ингибиторов АПФ и БРА для первичной профилактики ФП

Исследование	Количество пациентов	Основной препарат	Препарат сравнения	Частота впервые выявленной фибрилляции предсердий
CAPPP	10985	Каптоприл	Диуретики, бета-блокаторы	2,1 % при приеме каптоприла против 2,5% у пациентов, получавших БАБ/диуретики
STOPH-2	6628	Эналаприл, лизиноприл	Диуретики, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов	19% при приеме эналаприла/лизиноприла против 17,1% у пациентов, получавших БКК, и 16,4% – у получавших БАБ/диуретики
US cohort	10926	иАПФ	Блокаторы кальциевых каналов	17,9% при приеме иАПФ против 18,9 % у пациентов, получавших БКК
LIFE	8851	Лозартан	Атенолол	6,8% при приеме лозартана против 10,1% у пациентов, получавших атенолол
VALUE	13760	Валсартан	Амлодипин	3,67% при приеме валсартана против 4,34% у пациентов, получавших амлодипин
ALLHAT	39056	Лизиноприл	Амлодипин/ Доксазазин/ Хлорталидон	20,6% при приеме лизиноприла против 22,4% у пациентов, получавших амлодипин, 16,3% – у получавших доксазазин и 20,6 % – у получавших хлорталидон
UK cohort	23303	иАПФ,БРА	Блокаторы кальциевых каналов	иАПФ против БКК (p=0,001), БРА против БКК (p=0,002)
HOPE	8335	Рамиприл	Плацебо	2% при приеме рамиприла против 2,2% у пациентов, получавших плацебо
TRANSCEND	5926	Телмисартан	Плацебо	6,4% при приеме телмисартана против 6,3% у пациентов, получавших плацебо
TRACE	1749	Трандоприл	Плацебо	Пациенты, которые получали трандолаприл, были менее склонны к развитию впервые выявленной ФП в течение 2–4 лет наблюдения по сравнению с группой плацебо (2,8 против 5,3%, соответственно)
SOLVD	374	Эналаприл	Плацебо	Пациенты с ХСН и ФВ⩽35%, получавшие эналаприл, продемонстрировали меньший риск развития ФП в отличие от пациентов, получавших плацебо, после 2,9 лет наблюдения (5,4% против 24%, соответственно)
Val-HeFT	5000	Валсартан	Плацебо	Пациенты с ХСН и ФВ <40% продемонстрировали более низкий относительный риск вновь выявленной ФП при приеме валсартана по сравнению с теми, которые принимали плацебо (5,3% и 7,9%, соответственно)
CHARM	6446	Кандесартан	Плацебо	Добавление кандесартана к обычной терапии ХСН приводило к снижению уровня впервые выявленной ФП по сравнению с плацебо (5,55% и 6,74%, соответственно)

ретроспективном анализе, включающем 2304 больных АГ без ФП на момент включения, был отмечен более низкий процент впервые выявленной ФП после терапии статинами, и, по сравнению с отсутствием статинов в лечении, отмечалось снижение относительного риска на 54% за средний период наблюдения 3,5 года [73].

Давно изучена роль воспаления в патогенезе ИБС и острого коронарного синдрома (ОКС), а также эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике данной патологии [75]. Учитывая противовоспалительные и антиоксидантные свойства статинов, можно было бы ожидать их антиаритмического эффекта при ИБС и ОКС. По данным регистра FAST MI частота случаев возникновения ФП у больных инфарктом миокарда в ранние сроки (в первые 48 часов от момента госпитализации) была достоверно ниже по сравнению с больными, статины которым были назначены в более поздние сроки (3,9% по сравнению с 7,0%) [76].

В исследовании, в котором принимали участие 449 пациентов со стабильной формой ИБС, получающих статины, было обнаружено, что только у 9% пациентов из данной группы впервые возникла ФП, по сравнению с 15% тех, кто не получал статины [77]. По данным анализа HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study), включающего 2763 женщин в постменопаузе с клиникой ИБС, женщины, которые принимали статины, реже имели ФП на момент включения (отношение шансов 0,35; 95% доверительный интервал 0,13–0,93; P=0,04), а те лица, которые не имели в анамнезе ФП, были менее склонны к развитию впервые выявленной ФП [78].

В то же время, по данным исследования PROSPER, терапия правастатином в дозе 40 мг/сут не снижала вероятность развития впервые выявленной ФП по сравнению с плацебо [74]. По результатам исследования SPARCL, включавшего в себя 4731 пациента с предшествующими инсультом или транзиторной ишемической атакой, лечение высокими дозами (80 мг/сут) аторвастатина не снижало риск развития новых эпизодов ФП по сравнению с плацебо [79].

Главное свое проявление в качестве профилактики впервые возникшей ФП статины нашли у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование (АКШ) и/или операцию на клапанах сердца. Воспаление и окислительный стресс играют важную роль в патогенезе послеоперационной ФП. Видимо, поэтому послеоперационная ФП стала основой для изучения эффектов препаратов с противовоспалительной и антиоксидантной активностью [80]. На основании данных, полученных в нескольких ретроспективных исследованиях [81–84] и в мета-анализе [85], была выявлена меньшая частота послеоперационной ФП и уменьшение длительности госпитализации на фоне приема статинов. По данным этих исследований было предположено дозозависимое влияние статинов на предотвращение ФП. В исследовании AFIST I–III аторвастатин 40 мг/сут оказался более эффективным, чем более низкие дозы [81]. В исследовании с участием 680 пациентов, перенесших АКШ и/или операцию на клапанах, симвастатин 40 мг/сут и аторвастатин 40 мг/сут производили наибольшее профилактическое воздействие на послеоперационную ФП, снижая риск развития в 3,89 и 2,72 раза по сравнению с отсутствием терапии статинами. В то время как при приеме низких доз (10 мг) не отмечалось разницы по профилактике ФП [82].

Исследование ARMYDA-3 включавшее в себя 200 пациентов, продемонстрировало, что предварительное лечение аторвастатином в суточной дозе 40 мг за 7 дней до операции на сердце ассоциируется со значительным снижением риска развития ФП по сравнению с плацебо [86]. Но, тем не менее, мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований не обнаружил значимой связи между дозой статинов и риском послеоперационной ФП, но показал зависимость эффекта от продолжительности лечения статинами до операции [87].

Различные мета-анализы применения статинов в качестве первичной профилактики ФП дали спорную картину. Мета-анализ Fauchier и соавт. [88] результатов трёх рандомизированных клинических исследований по первичной профилактике ФП показал незначительную тенденцию к сокращению количества событий ФП. В мета-анализе Liu T. и соавт. [89] было отображено сокращение впервые возникшей ФП как после операции на сердце, так и в нехирургической ситуации, но только в обсервационных исследованиях.

В мета-анализе Rahimi K. и соавт. [90] показано 30% снижение относительного риска появления впервые возникшей и персистирующей формы ФП у пациентов с ОКС, операциями на сердце и после электрической кардиоверсии.

Однако в более позднем мета-анализе эти же авторы обнаружили, что положительное влияние статинов на частоту развития ФП отмечалось преимущественно в небольших разнородных исследованиях с коротким сроком наблюдения. В больших, длительных исследованиях положительного влияния терапии статинами выявлено не было, даже при сравнении более интенсивного их использования со стандартными дозами [91].

Таким образом, значение статинов с целью первичной профилактики ФП не было достаточно показательным, за исключением пациентов, перенесших операции на сердце.

Тем не менее, некоторые положительные отчеты легли в основу рекомендаций по использованию статинов для профилактики ФП у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, в частности ХСН. С другой

Таблица 3. Применение статинов для первичной профилактики ФП

Исследование	Количество пациентов	Основной препарат	Препарат сравнения	Основные результаты
Ozaydin	362	Аторвастатин		Использование статинов перед операцией АКШ уменьшало частоту впервые выявленной ФП у 8,2% пациентов, получавших аторвастатит, против 16,8%, получавших стандартную терапию
MIRACL	2861	Аторвастатин	Плацебо	Использование статинов у больных с ОКС не оказывало влияние на частоту впервые выявленной ФП – 1,8% при приеме аторвастатина, против 1,6% при приеме плацебо
ARMYDA-3	200	Аторвастатин	Плацебо	Многофакторный анализ показал, что лечение аторвастатином было сопряжено со снижением риска фибрилляции предсердий после операции на сердце на 61%
GISSI HF	3690	Розувастатин	Плацебо	Использование розувастатина у больных с ХСН без пароксизмов ФП в анамнезе несколько снижало частоту впервые выявленной ФП – 13,9% при приеме розувастатина, против 16% при приеме плацебо

стороны, статины рекомендованы для профилактики послеоперационной ФП [19] (табл. 1, 3).

Полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3 ПНЖК обладают широким спектром кардиометаболического действия, позволяющим применять их для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [92]. Будучи универсальным составляющим биологических мембран, ω-3 ПНЖК способны регулировать активность нескольких мембранных белков и тем самым противодействовать аритмогенному эффекту дилатированных предсердий [93].

Применение ω-3 ПНЖК – многообещающее направление профилактики ФП, их антиаритмический эффект считают обусловленным обратным электрическим ремоделированием миокарда предсердий [94]. ω-3 ПНЖК оказывают прямое электрофизиологические воздействие на некоторые ионные каналы, а также оказывают противовоспалительное, антиоксидантное действие, воздействуют на митоген-активированную протеинкиназу [95].

Кроме того, ω-3 ПНЖК могут уменьшить негативное влияние основного заболевания сердца, например, за счет снижения артериального давления и улучшения сократительной функции миокарда [96].

В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study у 2174 мужчин в возрасте от 42 до 60 лет более высокий уровень ω-3 ПНЖК в сыворотке крови ассоциировался со снижением риска развития ФП [97].

По данным одного клинического исследования у 160 больных, которые предварительно получали ω-3 ПНЖК минимум за 5 дней перед АКШ, отмечалась более низкая частота вновь диагностированной ФП по сравнению с контрольной группой [98, 99]. В другом исследовании у 108 пациентов, перенесших изолированное АКШ, принимавших ω-3 ПНЖК или плацебо за 5 дней до операции, послеоперационные ФП встретилась у 43% больных в плацебо-группе и 56% – в группе ω-3 ПНЖК, несмотря на значительно более высокий уровень ПНЖК в сыворотке крови и в тканях правого предсердия у последних. [100].

Омега-3 ПНЖК эффективно снижают количество случаев внезапной смерти и инфаркта миокарда, а также продлевают жизнь после инфаркта миокарда и при ХСН [92, 101]. Однако эти наблюдения не были воспроизведены в последующих двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях [92].

У пациентов, получавших амиодарон и блокаторы РААС, добавление к терапии ω-3 ПНЖК в дозе 2 г в сутки способствовало повышению эффективности кардиоверсии и вероятности сохранения синусового ритма в течение года по сравнению с группой плацебо [102]. Однако в другом исследовании, похожем по объёму и периоду наблюдения, добавление ω-3 ПНЖК к терапии, получаемой пациентами (амиодарон и блокаторы РААС получали не все пациенты), не привело к уменьшению частоты рецидивов ФП после успешной кардиоверсии [103].

Таким образом, хотя теоретические основы и экспериментальные свидетельства указывают на антиаритмический эффект ω-3 ПНЖК при ФП, доказательства эффективности в крупномасштабных испытаниях до сих пор отсутствуют. Доза ω-3 ПНЖК, которая может привести к антиаритмическим эффектам, и продолжительность приема не установлены.

Заключение

«Терапия вверх по течению» (upstream treatment) при помощи ингибиторов РААС, статинов, и, возможно, ω-3 ПНЖК может влиять на развитие ФП. Основой благоприятного эффекта может быть предотвращение структурных изменением предсердий [11, 19, 22, 23, 104].

Убедительные данные результатов экспериментов на животных и положительные результаты клинических исследований показывают, что эти методы могут быть полезны для первичной профилактики ФП у отдельных ка-

тегорий пациентов. Тем не менее, достаточных доказательств, чтобы оправдать данные рекомендации и применить их к более широкому кругу пациентов с факторами риска ФП, в настоящее время нет. Таким образом, обоснованно продолжение изучения как первичной, так и вторичной профилактики ФП [104, 105].

Но не стоит забывать о «традиционных» методах профилактики ФП и сердечно-сосудистых состояний, которые часто ассоциируются с данным видом аритмии. Контроль уровня АД, глюкозы крови, устранение таких распространенных факторов риска, как избыточная масса тела, гиподинамия, курение — все это ассоциируется с меньшим риском возникновения ФП [11, 19].

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

Литература

1. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994;271(11):840–844
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001; 285:2370–2375
3. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006;114:119–25.
4. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27(8):949–53.
5. Majeed A., Moser K., Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994–1998: analysis of data from the general practice research database. Heart 2001;86:284–288.
6. Friberg J., Buch P., Scharling H., et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. Epidemiology 2003;14:666–72.
7. Nieuwlaat R., Prins M.H., Le Heuzey J.Y., et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Eur Heart J 2008;29(9):1181–9.
8. van Veldhuisen D.J., Aass H., El Allaf D., et al.; MERIT-HF Study Group. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. Eur J Heart Fail 2006;8:539–546.
9. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998;98:946–952.
10. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005; 26: 2422–2434.
11. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. 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;12:1360–1420
12. Kozlowski D., Budrejko S., Lip GrY H., et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? Heart 2010; 96: 498–503.
13. Le Heuzy J.Y., Paziaud O., Piot O., et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF study. Am Heart 2004;147:121–6.
14. Stewart S., Murphy N.F., Walker A., et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. Heart 2004;90(3):286–92.
15. Reynolds M.R., Essebag V., Zimetbaum P., et al. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. J Cardiovasc Electrophysiol 2007;18(6):628–33.
16. Ringborg A., Nieuwlaat R., Lindgren P., et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Europace 2008;10(4):403–11.
17. Heemstra H. E., Nieuwlaat R., Meijboom M., Crijns H. J. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands. Neth Heart J 2011;19:373–378.
18. Wolowacz S.E., Samuel M., Brennan V.K., et al. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. Europace 2011; 13:1375–85.
19. National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika 2005; 4(4) suppl 1: 1–36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибриляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(4) Приложение 1: 1–36).
20. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osija A.O., et al Pathophysiology and principles of treatment of atrial fibrillation. Russkij Medicinskij Zhurnal 2011; 14:877–883. Russian (Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., и др. Патофизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий. Русский Медицинский Журнал 2011; 14:877–883).
21. Morrow JP., Reiffel A J., Drug Therapy for Atrial Fibrillation: What Will Its Role Be in the Era of Increasing Use of Catheter Ablation? PACE 2009; 32:108–118.
22. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. Europace 2011;13:308–328.
23. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: Secondary prevention. Europace 2011;13:610–625.
24. Savelieva I., Camm A.J. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? Am Heart J 2007;154:403–406.
25. Egorov D.F. Prospects for development of non-drug treatments for atrial fibrillation. Vestnik Aritmologii 2007;46: 68–78. Russian (Егоров Д.Ф. Перспективы развития немедикаментозных способов лечения фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2007;46: 68–78).
26. Marcus G.M., Smith L.M., Vittinghoff E. et al. A fi rstdegree family history in lone atrial fibrillation patients Heart Rhythm 2008; 5: 826–830.
27. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. Physiol Rev 2011; 91: 265–325.
28. Hobbs W.J., Van Gelder I.C., Fitzpatrick A.P., et al. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10: 866–70.
29. Morillo C.A., Klein G.J., Jones D.L., et al. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. Circulation 1995;91: 1588–95.
30. Brundel B.J., Henning R.H., Kampinga H.H. et al. Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002;54:315–324.
31. Ravens U., Cerbai E. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias. Europace 2008; 10(10): 1133–7.
32. Wang Z., Feng J., Nattel S. Idiopathic atrial fibrillation in dogs: electrophysiologic determinants and mechanism of antiarrhythmic action of flecainide. J Am Coll Cardiol 1995; 26:277–286.
33. Hoit B.D., Shao Y., Gabel M. Et al. Left atrial mechanical and biomechanical adaptation to pacing induced heart failure. Cardivasc Res 1995; 29: 469–474.
34. Kumagai K., Nakashima H., Urata H. et al. Effects of angiotensin II type I receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2197–2204.
35. Kistler P.M., Sanders P., Dodic M. Et al. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: imlications for development of atrial fibrillation. Eur Heart J 2006;27:3045–56.
36. Thijssen V., Ausma J., Lin G. et al. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation ardiovasc. Path 2000;9:17–28.
37. Issac TT., Dokainish H, Lakkis N M., Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation A Systematic Review of the Published Data. J Am Coll Cardiol 2007;50:2021–28.
38. Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. Lancet 2009; 373: 739–45.
39. Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. Am J Cardiol 2001;87(8A):10–17.
40. Kourliouros A., Savelieva I., Kiotsekoglou A., et al. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. Am Heart J 2009;157:243–52.
41. Nasonov EL, Paniukova EV, Aleksandrova EN. C-reactive protein--marker of inflammation in atherosclerosis (new data). Kardiologiia 2002;42(7):53–62. Russian (Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). Кардиология 2002; 7: 53–62).
42. Goette A., Staakc Th., Rocken Ch. Increased expression of extracellular signal_regulated kinase and angiotensin_con_verting enzyme in human atrial during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1669–77.
43. Cardin S., Li D., Thorin-Trescases N., et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. Cardiovasc Res 2003; 60: 315–25.
44. Pedersen O.D., Bagger H., Kober L., Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999;100:376–80.
45. Vermes E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003;107:2926–31.
46. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J 2005;149:548–57.
47. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J 2006; 152:86–92.
48. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005;45:1832–9.

49. Anand K., Mooss A.N., Hee T.T., Mohiuddin S.M. Meta-analysis: inhibition of renin– angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. Am Heart J 2006;152:217–22.
50. Jibrini M.B., Molnar J., Arora R.R. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin–angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. Am J Ther 2008;15:36–43.
51. Schneider M.P., Hua T.A., Bohm M. et al Prevention of atrial fibrillation by renin–angiotensin system inhibition a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:2299–307.
52. Ruilope L.M., Schmieder R.E. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. Am J Hypertens 2008;21:500–8.
53. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. JAMA 1994;271:840–4.
54. De Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R., et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J Am Coll Cardiol 2010;55:725–31.
55. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. J Hypertens 2008;26:403–11.
56. Salehian O., Healey J., Stambler B., et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. Am Heart J 2007;154:448–53.
57. Yusuf S., Teo K., Anderson C., et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet 2008;372:1174–83.
58. Shvarc Ju.G., Saleeva E.V., Kuznecova L.I. Losartan in the treatment of patients with paroxysmal atrial fibrillation, combined with arterial hypertension. Vestnik Aritmologii 1999;12:56–59. Russian (Шварц Ю.Г., Салеева Е.В., Кузнецова Л.И. Лозартан в лечении больных пароксизмальной мерцательной аритмией, сочетающейся с артериальной гипертонией. Вестник аритмологии 1999;12: 56–59).
59. Wachtell K., Hornestam B., Lehto M. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005;45:705–11.
60. Mitchell L.B., Crystal E., Heilbron B., Page P. Atrial fibrillation following cardiac surgery. Can J Cardiol 2005;21:45B–50B.
61. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999;353:611–6.
62. Shariff N., Zelenkofske S., Eid S., et al. Demographic determinants and effect of pre-operative angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the occurrence of atrial fibrillation after CABG surgery. BMC Cardiovasc Disord 2010;10:7.
63. Coleman C.I., Makanji S., Kluger J., White C.M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on the frequency of postcardiothoracic surgery atrial fibrillation. Ann Pharmacother 2007;41:433–7.
64. Lendeckel U., Dobrev D., Goette A. Aldosterone-receptor antagonism as a potential therapeutic option for atrial fibrillation. Br J Pharmacol 2010;159:1581–3.
65. Goette A., Hoffmanns P., Enayati W. et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. Am J Cardiol 2001;88:906–9.
66. Wozakowska-Kaplon B., Bartkowiak R., Janiszewska G. A decrease in serum aldosterone level is associated with maintenance of sinus rhythm after successful cardioversion of atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2010;33:561–5.
67. Pei D.A., Yan Y.Y., Li L., et al. Mineralocorticoid receptor,CYP11B2 mRNA expression, and atrial matrix remodelling in patients with atrial fibrillation. Acta Cardiol 2010;65:527–33.
68. Marchetti G., Roncuzzi R., Urbinati S. et al Pretreatment with mineralocorticoid receptor antagonists plus beta blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors increases the proportion of patients in sinus rhythm after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation and heart failure. Circulation 2008; 118:S923 (Abstract).
69. 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 Schmiedebergs Arch Pharmacol 2010;381:1–13.
70. Hanna I.R., Heeke B., Bush H., et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Heart Rhythm 2006;3: 881–6.
71. Dickinson M.G., Hellkamp A.S., Ip J.H. et al. Statin therapy was associated with reduced atrial fibrillation and flutter inheart failure patients in SCD-HEFT. Heart Rhythm 2006;3:S49 (Abstract).
72. Maggioni A.P., Fabbri G., Lucci D. et al. GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. Eur Heart J 2009;30(19):2327–2336.
73. Izzo R., de Simone G., Trimarco V. et al. Statins therapy and atrial fibrillation in hypertensive patients. Circulation 2008;118:II–802 (Abstract).
74. Macfarlane P.W., Murray H., Sattar N. et al. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. Europace 2011;13(5): 634–639.
75. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). N Engl J Med 1992;326: 242–50.
76. Danchin N., Fauchier L., Marijon E., et al for the French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators Impact of early statin therapy on development of atrial fibrillation at the acute stage of myocardial infarction:data from the FAST-MI register. Heart 2010;96:1809–14.
77. Young-Xu Y., Jabbour S., Goldberg R. et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2003;92:1379–83.
78. Pellegrini C.N., Vittinghoff E., Lin F., et al. Statin use is associated with lower risk of atrial fibrillation in women with coronary disease: the HERS trial. Heart 2009;95:704–708.
79. Schwartz G.G., Chaitman B.R., Goldberger J.J., Messig M. High-dose Atorvastatin and Risk of Atrial Fibrillation in Patients with Prior Stroke or Transient Ischemic Attack Analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. Am Heart J 2011;161(5):993–9.
80. Brinkley D.M., Chen J. Effect of spironolactone on atrial fibrillation in patients with heart failure. Heart Rhythm 2010;7:S262 (Abstract).
81. Lertsburapa K., White C.M., Kluger J. et al Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:405–11.
82. Kourliouros A., De Souza A., Roberts N., et al. Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2008;85:1515–20.
83. Mithani S., Akbar M.S., Johnson D.J. et al. Dose dependent effect of statins on postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery among patients treated with beta blockers. J Cardiothorac Surg 2009;4:61.
84. Kourliouros A., Valencia O., Tavakkoli M. et al. Preoperative high-dose atorvastatin for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:244–8.
85. Chen W.T., Krishnan G.M., Sood N., et al. Effects of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: a duration- and dose-response meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:364–72.
86. 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.
87. Chen W.T., Krishnan G.M., Sood N. et al Effects of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: a duration- and dose-response meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:364–72.
88. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A. et al Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2008;51:828–35.
89. Liu T., Li G., Korantzopoulos P., Goudevenos J.A. 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.
90. Rahimi K., Emberson J., Mcgale P. et al. Effect of statins on atrial fibrillation: a collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. Eur Heart J 2009; Abstract Supplement: Abstract 2782.
91. Rahimi K., Martin J., Emberson J. et al Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials BMJ 2011;342:d1250.
92. Kromhout D., Yasuda S., Geleijnse J.M., Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? Eur Heart J 2012; 33: 436–443.
93. Ninio D.M., Murphy K.J., Howe P.R., Saint D.A. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:1189–94.
94. Antonchenko I.V., Tatarskij B.A., Rodionov V.A., Batalov R.E. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. Vestnik Aritmologii 2008; 53:5–11. Russian (Антонченко И.В., Татарский Б.А., Родионов В.А., Баталов Р.Е. Использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2008; 53:5–11).
95. Savelieva I., Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5:30–41.
96. Ramadeen A., Laurent G., dos Santos C.C. et al. n-3Polyunsaturated fatty acids alter expression of fibrotic and hypertrophic genes in a dog model of atrial cardiomyopathy. Heart Rhythm 2010;7: 520–8.
97. Virtanen J.K., Mursu J., Voutilainen S., Tuomainen T.-P. Serum Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Hospital Diagnosis of Atrial Fibrillation in Men. Circulation 2009, 120:2315–21.
98. Calo L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2005;45:1723–8.
99. Heidarsdottir R., Arnar D.O., Skuladottir G.V., et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? Europace 2010;12:356–63.
100. Saravanan P., Bridgewater B., West A.L. et al Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:46–53.
101. GovorinA.V., Filev A.P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with cardiovascular diseases Rational Pharmacother Card 2012;8(1):95–102. Russian (Говорин А.В., Филев А.П. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. РФК 2012;8(1): 95–102).
102. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al ω-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. Circulation 2011;124(10):1100–1106.
103. Bianconi L., Calo` L., Mennuni M. et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids for the preventionof arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. Europace 2011;13:174–81.
104. Van Gelder I.C. , Haegeli L.M., Brandes A. et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. Europace 2011; 13:1517–25.
105. Benjamin E J., Chen PS, Bild D E., et al. Prevention of Atrial Fibrillation : Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. Circulation 2009;119:606–618.

Поступила: 26.06.2012
Принята в печать: 06.07.2012