

## Статины и их антиаритмическая активность

Н.Ш. Загидуллин<sup>1</sup>, G. Michels<sup>2</sup>, Ш.З. Загидуллин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет. Уфа, Россия; <sup>2</sup>III Кельнская университетская клиника. Кельн, ФРГ

### Statins and their antiarrhythmic activity

N.Sh. Zagidullin<sup>1</sup>, G. Michels<sup>2</sup>, Sh.Z. Zagidullin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University. Ufa, Russia; <sup>2</sup>III Cologne University Clinic. Cologne, Germany.

Клинические испытания используемых в настоящее время антиаритмических препаратов нередко свидетельствуют об их неэффективности при развитии жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной коронарной смерти (ВКС), а также о недостаточном фармакологическом контроле фибрилляции предсердий (ФП). Статины обладают помимо холестерин-снижающего действия рядом плеiotропных эффектов (противовоспалительный, антипролиферативный, улучшение эндотелиальной функции и т.п.). Они способны снизить риск развития жизнеугрожающих аритмий и ВКС у больных острым инфарктом миокарда, перенесших коронарную реваскуляризацию и с наличием имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. Терапия статинами способна уменьшить риск возникновения рецидивов ФП.

**Ключевые слова:** статины, антиаритмический эффект, фибрилляция предсердий, внезапная смерть.

Clinical trials of modern antiarrhythmics often demonstrate their ineffectiveness in life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD), as well as inadequate pharmacological control in atrial fibrillation (AF). Together with cholesterol-lowering effect, statins demonstrate various pleiotropic effects (anti-inflammatory, anti-proliferative, endothelial function improvement, etc.). Statins can reduce the risk of life-threatening arrhythmias and SCD in patients with acute myocardial infarction, after coronary revascularization and implantation of cardioverter-defibrillator. Statin therapy may decrease recurrent AF risk.

**Key words:** Statins, antiarrhythmic effect, atrial fibrillation, sudden death.

В развитых странах внезапная коронарная смерть (ВКС) является одной из самых распространенных причин смерти, и в 60% случаев она происходит на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Весьма частой причиной ВКС являются желудочковые аритмии (ЖА): желудочковая фибрилляция и тахикардия. С другой стороны, фибрилляция предсердий (ФП), являясь в клинической практике наиболее частой аритмией, составляет до 1/3 всех госпитализаций по аритмическим причинам. Несмотря на широкое применение существующих антиаритмических препаратов при желудочковых аритмиях (ЖА) и ФП, основанных на подавлении токов тех или иных мембранных ионных каналов, результаты многоцентровых, клинических исследований с их использованием часто разочаровывают. Существующие антиаритмические препараты практически не снижают частоту развития ВКС и недостаточно контролируют распространенность рецидивов ФП, не говоря об их проаритмогенном эффекте. Одной

из важнейших причин развития ЖА служит ишемия миокарда, вызванная окклюзией атеросклеротическими бляшками (АБ) просвета коронарных артерий [1], а существующая антиаритмическая терапия не влияет на данную причину возникновения аритмий, борясь лишь с ее последствиями.

Статины или ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А редуктазы (ГМГ КоА редуктазы) являются наиболее эффективными и хорошо переносимыми препаратами для лечения повышенного уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и служат золотым стандартом лечения дислипидемий (ДЛП). Они конкурентно ингибируют ГМГ КоА редуктазу, которая ответственна за синтез мевалоната из ГМГ КоА. Статины ингибируют холестериногенез в печени и других тканях, что повышает экспрессию рецепторов ЛНП, которые способствуют удалению ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) из кровеносного русла, тем самым снижая уровень общего холестерина

(ОХС) на 20-35%, ЛНП на 25-55%, триглицеридов (ТГ) на 10-20% и увеличивают уровень «позитивных» липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на 5-10% [2]. Помимо холестерина-снижающего действия, как оказалось, важнейшими свойствами статинов являются их плеiotропные эффекты, напрямую не связанные с уровнем ХС в крови (таблица 1). Многочисленные клинические исследования показали, что терапия статинами способна существенно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при первичной и вторичной профилактике. В крупных, рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) терапия ингибиторами ГМГ КоА редуктазы в отличие, например, от других холестерин-снижающих средств, таких как секвестранты жирных кислот, фибраты, никотиновая кислота, заметно уменьшала ВКС у пациентов с ИБС, что навело на мысль об антиаритмическом эффекте этого класса препаратов, проявляющемся снижением частоты летальных ЖА. В ряде исследований было показано влияние статинов на частоту возникновения и рецидивов ФП.

В обзоре предпринята попытка рассмотреть существующие данные об антиаритмическом эффекте статинов на ЖА и ФП.

#### **Статины и желудочковые аритмии**

##### ***Патофизиологическое обоснование применения статинов при ЖА***

Известно, что ВКС может быть вызвана ЖА в основном вследствие острой миокардиальной ишемии и/или формирования рубцов в миокардиальной ткани. Несмотря на то, что четко показана корреляция между повышенным уровнем ХС и ВКС [3], постулируется, что статины обладают целым рядом эффектов, которые могут косвенно (не только через снижение ХС) влиять на факторы, вызывающие развитие ЖА у больных ИБС (таблица 1, рисунок 1). В частности, статины в соответствующей дозировке способны не только останавливать рост АБ, но даже способствовать ее регрессу [4]. Был продемонстрирован противовоспалительный и антипролиферативный эффекты этого класса препаратов на примере снижения С-реактивного белка (СРБ) [5]. Дисфункция эндотелия также может быть мишенью действия статинов, например, через индукцию образования эндотелиального оксида азота (NO) [6]. Что касается непосредственно самой АБ, то статины способны обеспечивать ее стабилизацию и могут изменять в ней соотношение липопротеидов различной плотности [7,8]. Указанные воздействия на АБ способны улучшить миокардиальную перфузию во время острого коронарного синдрома и снизить риск ее разрыва, уменьшая, тем самым, ишемию миокарда и блокируя электрофизиологические эффекты, вызываемые ишемией миокарда желудочков и способствующие развитию ЖА [9]. Статины могут влиять на проводимость и возбудимость в желудоч-

ках, модулируя соотношение жирных кислот и физиологических параметров сарколеммы, что приводит к изменению свойств трансмембранных сарколеммальных ионных каналов [10]. Прием статинов помогает снизить индуцированный миокардиальной ишемией окислительный стресс (ОС), ведущий к саркоплазматическому повреждению и перегрузке кардиомиоцитов (КМЦ) кальцием, т.е. к факторам, способствующим развитию ЖА [11]. Изменения вариабельности сердечного ритма (ВСР), вызываемые снижением парасимпатической активности, являются известным предиктором ВКС [12]. Статины, при длительном приеме, способны повышать ВСР, увеличивая тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [13]. В небольшом исследовании 80 больных с сердечной недостаточностью (СН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) были рандомизированы в 2 группы по 40 человек в каждой и получали стандартную терапию [14]. Пациенты одной из групп принимали аторвастатин в дозировке 10 мг/сут. Через 2 месяца у всех больных была зарегистрирована электрокардиограмма высокого разрешения и были проанализированы следующие ее показатели: ВСР, вариабельность интервала QT и вариабельность скорректированного интервала QT (QTc). В группе пациентов, принимающих аторвастатин, достоверно увеличилась ВСР, снизилась вариабельность и продолжительность интервала QT, что потенциально может уменьшить риск развития фатальных ЖА. Желудочковые поздние потенциалы отражают наличие в миокарде зон со сниженным или негомогенным проведением и являются маркерами неблагоприятного прогноза в плане развития ЖА [15]. Некоторые статины, такие как правастатин и аторвастатин у больных в постинфарктном периоде также снизили частоту распространения желудочковых поздних потенциалов, и, соответственно, уменьшили развитие ЖА в первые дни после острого инфаркта миокарда (ОИМ) [16]. Терапия правастатином в эксперименте уменьшала даже гипертрофию КМЦ после ИМ, которая, как известно, является еще одним фактором, увеличивающим риск развития ЖА [17].

##### ***Клинические и экспериментальные подтверждения эффективности статинов***

В клинических исследованиях статины показали свою важную роль в снижении частоты развития ЖА у больных ОИМ [18], перенесших коронарную реваскуляризацию [19,20], ИБС и с имплантированным кардиодефибриллятором (КД) [21-24].

Раннее назначение статинов после ИМ уменьшает возможность возникновения аритмий и, прежде всего ЖА, которые ассоциируются с постинфарктной смертностью. В частности, в ретроспективном исследовании на большом количестве пациентов было показано, что раннее (до 24 ч) назначение статинов после ОИМ способно достоверно

Плейотропные эффекты статинов, способные оказать антиаритмический эффект

Эффекты	Механизм действия
Противовоспалительный	↓ концентрации макрофагов и их активации ↓ экспрессии молекул адгезии и лейкоцитэндотелиального взаимодействия ↓ секреции провоспалительных макрофагов
Стабилизация АБ	↑ коллагена ↓ матричных металлопротеиназ в АБ ↓ захвата ЛНП и окисления макрофагами
Улучшение эндотелиальной функции	↑ уровня NO ↑ биодоступности NO ↑ экспрессии и активности синтетазы NO ↓ уровня экспрессии эндотелина-1
Антиокислительный эффект	↓ ОС
Кардиопротективный эффект	↓ гипертрофии КМЦ и гладкой мускулатуры
Улучшение автономной функции	↓ ВСР и симпатического тонуса
Антитромботический эффект	↓ активации тромбоцитов ↓ факторов коагуляции ↓ тканевого фактора ↑ фибринолитической активности ↑ экспрессии тромбомодулина
Эффект на кардиальные ионные каналы	↓ Na <sup>+</sup> помпы и Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> обменного канала ↓ активности каналов I <sub>Ca,L</sub> и I <sub>Ks</sub> ↓ активности hKv 1,5, Kv 4,3 и ImK каналов ↑ активности K <sub>АТР</sub> каналов

( $p < 0,001$ ) снизить частоту возникновения ЖА [18]. В двух исследованиях статины оказывали благоприятный эффект на частоту возникновения ЖА после коронарных вмешательств: внутривенный тромболитический и коронарное шунтирование (КШ). При ретроспективной оценке распространенности различных аритмий у больных, лечившихся и не лечившихся статинами после кардиоваскулярных вмешательств (через 60 дней и через год) частота возникновения аритмий в первой группе оказалась достоверно меньшей ( $p < 0,01$ ) [19]. Еще в одном ретроспективном анализе данных 1663 пациентов, перенесших КШ, назначение статинов хоть и не изменило частоту развития ЖА, но снизило общую смертность [20]. Несколько крупных исследований были проведены для оценки влияния статинов на рецидивирование ЖА у больных с имплантированными КД. В исследовании AVID (Analysis of the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators) было отмечено, что ранняя и полноценная липидснижающая терапия у таких пациентов уменьшила на 60% риск развития ЖА [21]. Еще в двух крупных, наблюдательных, ретроспективных исследованиях MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), CLARIDI (Cholestirol Lowering and Arrhythmia Recurrences after Internal Defibrillator Implantation) ингибиторы ГМГ КоА редуктазы показали достоверный эффект в отношении как снижения частоты ЖА, так и смертности среди пациентов с наличием КД [22,23]. В исследовании DEFINITE (DEFibrillators in Non-Ischemic cardiomyopathy Treatment Evaluation) действия различных статинов на сердечно-сосудистую ВС были оценены у 458

пациентов с неишемической кардиомиопатией, которым был имплантирован КД [24]. Препараты этой группы снижали смертность на 78%, причем большая часть уменьшения риска приходилась на сокращение ВКС, вызываемой, как известно, в основном летальными ЖА.

В двух крупных работах по вторичной профилактике сердечно-сосудистой смертности 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [25] и LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) [26] у больных ИБС с повышенным уровнем ХС в первом случае симвастатин, а во втором – аторвастатин при длительном периоде наблюдения показали заметное снижение уровня ВС на 26% и 14% соответственно. Тем не менее, в других клинических исследованиях антиаритмический эффект статинов на распространенность ЖА при стабильной стенокардии напряжения не являлся достоверным, даже несмотря на снижение смертности. В частности, в исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) [27] аторвастатин в дозе 10 мг/сут. не смог достичь достоверного снижения риска жизнеугрожающих ЖА ( $p < 0,054$ ). В исследовании IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering) при назначении очень высоких доз аторвастатина (80 мг/сут.) у пациентов с ИМ в анамнезе частота остановки сердца оказалась такой же, как и у пациентов, принимающих симвастатин в дозе 10 мг/сут. [28]. В других исследованиях: ALLIANCE [29], MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [30], CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)

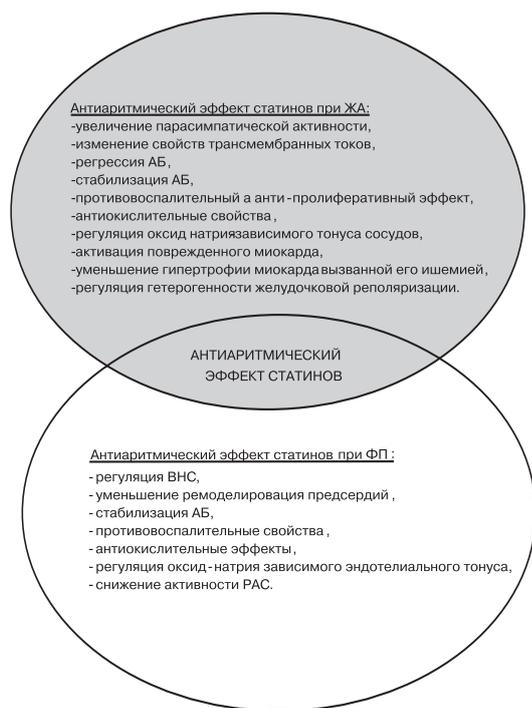


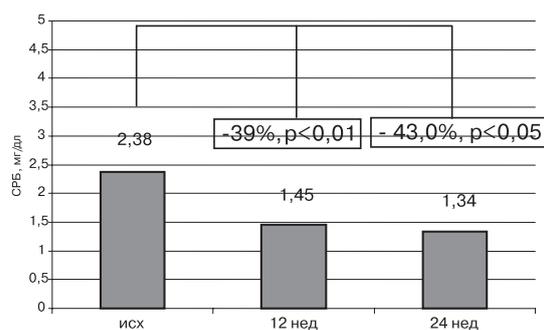
Рис. 1. Антиаритмический эффект статинов на желудочковые и предсердные аритмии.

[31] у больных со стабильной стенокардией напряжения различные статины также не показали достоверного снижения частоты ВС.

### Статины и фибрилляция предсердий

#### Патофизиологическое обоснование применения статинов при предсердных аритмиях

Существует достаточное количество данных, подтверждающих влияние воспаления и ОС на возникновение, рецидивирование и персистенцию ФП (рисунок 1). Эти процессы усиливают воспалительные миокардиальной ткани и в последующем служат субстратом развития аритмий. Например, один из маркеров воспаления – СРБ четко коррелировал с частотой возникновения и персистенции ФП [32]. Выше была упомянута способность статинов уменьшать ОС, снижать воспаление и, соответственно, содержание СРБ [33]. В частности, в рандомизированном, сравнительном исследовании ФАРВАТЕР (ЭФфективность действия АторВАстатина на сосудистую стенку и СРБ), проведенном в Российской Федерации [34], изучалось влияние аторвастатина (Аторис, КРКА, Словения) на уровни липидов крови и состояние эндотелиальной стенки, концентрации фибриногена и СРБ у пациентов с ИБС и ДЛП. Помимо непосредственно ХС-снижающего действия препарата: через 24 недели уровень ЛНП снизился на 34,9% при дозе 10 мг/сут. и на 43,9% – при дозе 20 мг/сут.; ЛВП вырос на 11,4% и 11,8%, соответственно, отмечена тенденция к снижению СРБ на 27,2% через 24 недели при дозе препарата 10 мг/сут. ( $p > 0,05$ ) и достоверное снижение на 43% при дозе 20 мг/сут. ( $p < 0,05$ ) (рисунок 2). Аторис досто-



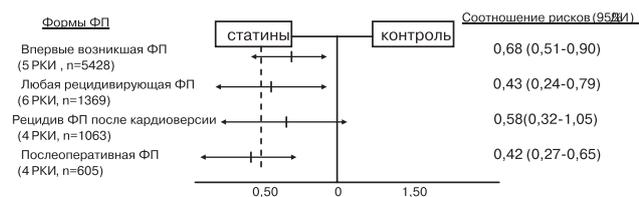
Примечание: в исследовании ФАРВАТЕР было получено достоверное снижение уровня СРБ у больных, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут. на 39% и 43% через 12 и 24 недели [34].

Рис. 2 Влияние Аториса (аторвастатина) 20 мг/сут. на уровень СРБ (n=19).

верно повысил эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), растяжимость и жесткость сосудистой стенки; причем при дозе 20 мг/сут. изменения были более существенными. Неоднократно было продемонстрировано соответствие между возникновением ФП и активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Повышение активности РАС негативно влияет на состояние КМЦ: усиливает апоптоз, ремоделирование и фиброз, вызывает перегрузку КМЦ кальцием [35]. Статины же способны снижать уровень ХС и ОС, что, в свою очередь, уменьшает активность РАС. Учитывая ДЛП как один из факторов риска при развитии ФП, можно предположить, что статины снижают частоту развития этой патологии. Факт модуляции ВНС статинами при гиперсимпатотонии в послеоперационном периоде, предрасполагающей к развитию или рецидивированию ФП, позволяет предположить возможность использования ингибиторов ГМГ Ко А редуктазы при данном клиническом состоянии [36].

#### Клинические и экспериментальные данные

Существует ряд клинических и экспериментальных исследований, подтверждающих позитивную роль статинов в отношении ФП. В частности, было отмечено, что назначение статинов ассоциируется со снижением частоты ФП (отношение рисков 0,49) у 449 больных стабильной стенокардией при наблюдении на протяжении 5 лет. Однако следует отметить, что исследование не было рандомизированным [37]. В ретроспективном исследовании также наблюдали снижение на 44% частоты рецидивов у пациентов с персистирующей ФП, перенесших кардиоверсию и принимавших после нее терапию ингибиторами ГМГ КоА редуктазы в течение 3 месяцев при наблюдении на протяжении последующих 2 лет. Только в одном проспективном РКИ при назначении правастатина в дозе 40 мг/сут. у больных с персистирующей ФП в течение 6 недель не было отмечено достоверного снижения частоты рецидивов [38], что может быть связано с недостаточным временем для развития эффектов этого класса препаратов.



Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3 Эффекты статинов на различные формы ФП [43].

У больных с пароксизмальной ФП назначение аторвастатина также было достаточно эффективно. Прием статинов у 80 пациентов с доказанной пароксизмальной ФП при наблюдении в течение 6 месяцев привел к резкому снижению количества рецидивов: 0 эпизодов в опытной группе и 12 – в контрольной [39].

Ингибиторы ГМГ КоА редуктазы снижали риск развития послеоперационной ФП в случаях с некардиальными торакальными хирургическими вмешательствами и при КШ [40,41]. Эти данные подтверждают результаты исследования ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Disrhythmia After cardiac surgery), в котором аторвастатин в дозе 40 мг/сут., назначенный за 1 неделю до кардиохирургического вмешательства по поводу аортоКШ, у 200 пациентов снизил частоту развития послеоперационной ФП в сравнении с плацебо на 22% [42] (соотношение рисков 0,39;  $p < 0,017$ ).

В единственном и достаточно крупном мета-анализе ( $n=7402$ ), выполненном по данным 15 РКИ, в которых статины применялись при различных формах ФП, они оказали весьма благоприятный эффект [43]. Их использование снизило риск развития любой формы ФП на 45%, впервые выявленной ФП – на 32%, рецидивов ФП – на 57%, рецидивов ФП после кардиоверсии – на 42% и послеоперационной ФП – на 58% (рисунок 3).

## Литература

- Zipes DP, Wellens HL. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
- Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 640-51.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary artery disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential action for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
- Dupuis J, Tardif JC, Carnacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-33.
- Rosenson RS, Taggney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
- Tsiara S, Elisaf M, Mikhailaidis DP. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 540-56.
- Cascio WE. Myocardial ischemia: what factors determine arrhythmogenesis? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 726-9.
- Pound EM, Kang JX, Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. *J Lipid Res* 2001; 42: 346-51.
- Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, et al. Anti-oxidative properties of fluvastatine, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154: 87-96.

## Обсуждение

В последние несколько лет появилось множество экспериментальных и клинических исследований, доказывающих антиаритмический эффект группы статинов на ФП и жизнеугрожающие ЖА. Основанием для антиаритмического действия данного класса препаратов служат плеiotропные эффекты, изученные в эксперименте и в небольших клинических исследованиях: противовоспалительный, антипролиферативный, антиокислительный, улучшение диастолической функции миокарда, стабилизация АВ, нормализация соотношения симпатический/парасимпатический тонус и т.п. В двух Российских, клинических исследованиях аторвастатин (Аторис) в высоких дозах при наблюдении в течение 6 месяцев не только достоверно снижал уровни ЛНП и ТГ, но повышал ЭЗВД и растяжимость сосудистой стенки, снижал ее жесткость и уровень СРБ в крови. В других клинических исследованиях статины в адекватной дозировке достоверно уменьшали количество ЖА у пациентов, перенесших ОИМ и коронарные вмешательства, а также у больных ИБС и с имплантированным КД. Однако при стабильной стенокардии напряжения такую антиаритмическую эффективность определить удавалось не всегда. С другой стороны, различные статины снижали риск развития любой формы ФП на 45%: впервые вызванной, рецидивирующей, в т.ч. после кардиоверсии и послеоперационной ФП.

Таким образом, использование статинов, таких как аторвастатин (Аторис), доказавших холестерин-снижающий и позитивные плеiotропные эффекты, способно оказать эффективное антиаритмическое действие у больных с опасными ЖА и ФП. Последующие крупные РКИ позволят эаблировать применение данной группы препаратов у пациентов с различными видами предсердных и желудочковых аритмий, а также ввести данный вид терапии в европейские и национальные рекомендации.

12. Quintara M, Storck N, Lindvall K, Ericson M. Heart rate variability as a means of assessing prognosis after acute myocardial infarction. A 3-year follow-up study. *Eur Heart J* 1997; 18: 789-97.
13. Pehlivanidis AN, Athyros VG, Demitrius DS, et al. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157: 463-9.
14. Vrotcek B, Okrajcek R, Golicnik A, et al. Atrovastatin Therapy Increases Heart Rate Variability, Decreases QT Variability, and shortens QTc Interval Duration in Patients With Advanced Chronic Heart Failure. *J Card Fail* 2005; 9: 684-90.
15. Makijarvi M, Breithard G, Reinhardt L, et al. Signal averaged electrocardiogram: update 1997. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1997; 2: 384-94.
16. Kayikcioglu M, Can L, Evrengul H, et al. The effect of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003; 90: 63-72.
17. Lee TM, Chou TF, Tsai CH. Effects of pravastatin on cardiomyocyte hypertrophy and ventricular vulnerability in normolipidemic rats after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 1449-59.
18. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. National registry of myocardial infarction 4 investigators: effect of statin use within 24 the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005; 26: 611-6.
19. Donati MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000; 86(10): 1128-30.
20. Pan W, Pintar T, Anton J, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004; 110: II45-9.
21. Mitchell LB, Powel JL, Gillis AM, et al. AVID investigators: are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *JACC* 2003; 42: 81-7.
22. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *JACC* 2006; 47: 769-73.
23. De Suttere J, Tavernier R, De Buyzere M, et al. Lipid-lowering drugs and recurrences of life-treating ventricular arrhythmias in high-risk patients. *JACC* 2000; 36: 766-72.
24. Goldberger J, Subacius H, Schaechter A. Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JACC* 2006; 6: 1230-3.
25. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1349-57.
26. Lipid Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol level. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
27. Sever PS. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
28. Pedersen TR. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45.
29. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The Alliance Study. *JACC* 2004; 44: 1722-9.
30. Schwartz GG. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACLE Study: A randomised Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
31. Colhoun HM. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
32. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein . in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-91.
33. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkonen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999; 353: 118-9.
34. Сусеков А., Рожкова Т., Зубарева М. Эффективность действия Аторвастатина на сосудистую стенку и СРБ. *Кардиология* 2006; 9: 4-9.
35. Gensini F, Padeletti L, Fatini C, et al. Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 295-8.
36. Liu T, Li GP. Statins may prevent postoperative atrial fibrillation through autonomic modulation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1266.
37. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92(12): 1379-83.
38. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003; 92(11): 1343-5.
39. Ozaydin M, Varol E, Aslan S, et al. Effect of Atorvastatin on the Recurrence Rates of Atrial Fibrillation After Electrical Cardioversion. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1490-3.
40. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004; 150: 1064.
41. Amar D, Zhang H, Heerdt PM, et al. Statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery independent of C-reactive protein. *Chest* 2005; 128: 3421-7.
42. Marin F, Pascual DA, Roldan V, et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006; 97(1): 55-60.
43. Patel AA, White M, Shah S, et al. The relationship between statin use and atrial fibrillation. *Curr Med Res and Opin* 2007; 5: 1177-85.

Поступила 25/10-2007