

ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПОВТОРНЫХ ПРИСТУПОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С.Н. Терещенко^{1,2*}, Н.Г. Чуич², А.Л. Сыркин³, Д.А. Андреев³, А.В. Кольчурина³, В.П. Терентьев⁴, А.Ю. Борозинец⁴

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Московский государственный медико-стоматологический университет
127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Ростовский государственный медицинский университет. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Применение аторвастатина для предупреждения повторных приступов фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии у больных ишемической болезнью сердца

С.Н. Терещенко^{1,2*}, Н.Г. Чуич², А.Л. Сыркин³, Д.А. Андреев³, А.В. Кольчурина³, В.П. Терентьев⁴, А.Ю. Борозинец⁴

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Ростовский государственный медицинский университет. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Цель. Изучить влияние аторвастатина на частоту возникновения рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) после электрической кардиоверсии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы. В открытое контролируемое рандомизированное исследование включены 60 амбулаторных и стационарных пациентов (возраст от 30 до 70 лет) с ИБС и пароксизмальной формой ФП сразу после восстановления электрической кардиоверсией синусового ритма. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе (n=30) пациенты получали стандартную терапию, рекомендованную для удержания синусового ритма при пароксизмальной форме ФП и аторвастатин (средняя доза 23,5±3,7 мг/сут), а во 2-й группе пациентов (n=30) только стандартную терапию. Выполнены общий анализ крови, биохимический анализ крови (трансаминазы, креатинфосфокиназа, креатинин, билирубин, глюкоза, липидный профиль), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), оценка переносимости терапии. Рецидив ФП был принят за первичную конечную точку.

Результаты. Выявлено достоверное снижение частоты рецидивов ФП в группе лечения аторвастатином. По данным СМ ЭКГ рецидив ФП зарегистрирован в 8,3% случаев у пациентов, получающих аторвастатин, в контрольной группе рецидив ФП зарегистрирован в 48% случаев (p<0,001). Количество эпизодов синусовой тахикардии в 1-й и во 2-й группах уменьшилось, соответственно на 52,3% (p<0,001) и 48,5% (p<0,01).

Заключение. Добавление аторвастатина к стандартной терапии для удержания синусового ритма при пароксизмальной форме ФП позволяет эффективно снизить частоту рецидивов ФП у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пароксизм фибрилляции предсердий, аторвастатин.

РФК 2010;6(5):657-661

The use of atorvastatin for the prevention of recurrent atrial fibrillation after electrical cardioversion in patients with ischemic heart disease

S.N. Tereshchenko^{1,2*}, N.G. Chuich², A.L. Syркин³, D.A. Andreev³, A.V. Kolchurina³, V.P. Terentev⁴, A.Yu. Borozinets⁴

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul., 20/1, Moscow, 127473 Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

⁴ Rostov State Medical University. Nakhichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Aim. To study the effect of atorvastatin on the rate of atrial fibrillation (AF) recurrence after electrical cardioversion in patients with ischemic heart disease (IHD) and paroxysmal AF.

Material and Methods. Sixty outpatients and inpatients (aged 30-70 y.o.) with IHD and paroxysmal AF were included into the open controlled randomized study immediately after the restoration of sinus rhythm by electrical cardioversion. Patients were randomized into 2 groups. Patients in Group 1 (n=30) received standard therapy recommended for maintenance of sinus rhythm in paroxysmal AF and atorvastatin (average dose 23.5±3.7 mg/day), and patients in Group 2 (n=30) had only the standard therapy. Routine blood analysis, blood chemistry (transaminases, creatine phosphokinase, creatinine, bilirubin, glucose, lipid profile), daily ECG monitoring, treatment safety evaluation were performed. AF relapse was considered as a primary endpoint.

Results. Significant reduction in the rate of AF recurrence in patients treated with atorvastatin. According to daily ECG monitoring AF relapse was recorded in 8.3 and 48% of patients in Group 1 and Group 2, respectively (p<0.001). Episodes of sinus tachycardia decreased on 52.3% (p<0.001) and 48.5% (p<0.01) in patients of the 1st and the 2nd group, respectively.

Conclusion. The addition of atorvastatin to the standard therapy for maintenance of sinus rhythm reduces effectively the rate of AF recurrence in patients with IHD and paroxysmal AF.

Key words: ischemic heart disease, atrial fibrillation paroxysm, atorvastatin.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):657-661

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

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела

заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии

им А.Л. Мясникова РКНПК, зав. кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ

Чуич Наталья Георгиевна — к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ

Сыркин Абрам Львович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой профилактической

и неотложной кардиологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Андреев Денис Анатольевич — д.м.н., профессор той же кафедры, зав. отделением

ИБС клиники кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Кольчурина Аксинья Витальевна — аспирант той же кафедры

Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних

болезней № 1, проректор по лечебной работе Ростовского государственного медицинского университета

Борозинец Антон Юрьевич — к.м.н., ассистент той же кафедры

В настоящее время эффективность статинов при ишемической болезни сердца (ИБС) не вызывает сомнения, тогда как эффективность и безопасность их применения в лечении комбинированной сердечно-сосудистой патологии остается предметом исследований и обсуждений. Среди факторов, значимых для прогнозирования течения и исхода ИБС, особое место занимают нарушения сердечного

ритма, поэтому важной детерминантой конечного результата лечения является предотвращение их развития.

Результаты многочисленных контролируемых исследований убедительно продемонстрировали возможности статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [1-3]. В настоящее время эффективность статинов неразрывно связана не только с подавлением синтеза холестерина, но и с их плеiotропными эффектами – уменьшением выраженности эндотелиальной дисфункции, снижением синтеза фибриногена, влиянием на процессы тромбообразования, улучшением микрореологических свойств эритроцитов, снижением активности свободнорадикального окисления, влиянием на выраженность воспалительных процессов [1,4]. У значительной части пациентов факторы риска развития фибрилляции предсердий (ФП) тесно связаны с нарастанием риска развития ишемической болезни сердца [5].

На основании изложенного возникла идея использовать множественные свойства статинов с целью предотвращения развития аритмий – наиболее частых осложнений ИБС, увеличивающих риск внезапной сердечной смерти. По данным литературы, при отсутствии профилактической антиаритмической терапии частота рецидивов ФП через 12 месяцев после кардиоверсии достигает 44-85% [6].

Результаты исследования Heart Protection Study [2] выявили способность статинов снижать риск развития коронарных событий вне зависимости от исходных концентраций компонентов липидного спектра крови. Предпосылками к изучению влияния статинов на частоту развития рецидивов ФП послужили результаты исследований о возможности индукции ФП высоким уровнем С-реактивного белка, дисфункцией эндотелия, оксидативным стрессом [7-9]. В связи с этим возможный антиаритмический, мембраностабилизирующий эффект статинов вызывает в настоящее время наибольший интерес.

Цель исследования - изучить влияние аторвастатина на частоту возникновения рецидивов ФП у больных ИБС с пароксизмальной формой ФП после электрической кардиоверсии.

Материал и методы

Проведено открытое контролируемое рандомизированное исследование влияния аторвастатина (Торвакард, Zentiva) на развитие рецидивов ФП у пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП. В исследование включили наблюдавшихся амбулаторно и стационарно пациентов (n=60) в возрасте от 30 до 70 лет с ИБС и пароксизмальной формой ФП сразу после восстановления электрической кардиоверсией синусового ритма.

Основным критерием включения в исследование явилось наличие пароксизмальной формы ФП (не

менее трех пароксизмов в год) у пациентов с документально подтвержденной ИБС (перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, или положительные результаты теста с физической нагрузкой (болевой синдром и/или ишемические ЭКГ изменения), или результаты коронарографии) с восстановленным электрической кардиоверсией синусовым ритмом. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

В соответствии с поставленными задачами при отборе пациентов для исследования был введен ряд ограничений. Критерии не включения в исследование:

- семейная гиперхолестеринемия;
- предшествующая терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы;
- тяжелая сердечная недостаточность (III-IV ФК по NYHA); клапанные пороки сердца; воспалительные заболевания миокарда; кардиомиопатии;
- выраженные хронические обструктивные заболевания легких;
- заболевания щитовидной железы;
- нарушения функции печени (уровень трансаминаз, превышающий нормальные показатели в три раза) и/или почек (сывороточный креатинин >200 мкмоль/л и/или протеинурия >500 мг в сутки);
- острые состояния, требующие urgentной помощи; тяжелые сопутствующие заболевания, ограничивающие выживаемость;
- женщины детородного возраста, не применяющие признанные надежными методы контрацепции (оральные контрацептивы или внутриматочная спираль);
- пациенты с психическими расстройствами, злоупотребляющие алкоголем или применяющие наркотики.

Пациенты были рандомизированы методом «конвертов» в одну из двух групп. Пациенты группы активного лечения (группа 1) в дополнение к стандартной терапии (деагреганты, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, нитраты и диуретики по показаниям) получали аторвастатин (Торвакард, Zentiva) в начальной дозе 20 мг 1 раз в сутки. При отсутствии снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) <2 ммоль/л проводилась титрация доз аторвастатина в сторону увеличения.

Пациенты группы контроля (группа 2) получали стандартную терапию, рекомендованную для удержания синусового ритма у пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП, включавшую деагреганты, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, нитраты и диуретики по показаниям. Длительность активного лечения составила 12 месяцев. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Всем пациентам исходно выполнялись рутинные диагностические процедуры (ЭКГ, рентгенография органов

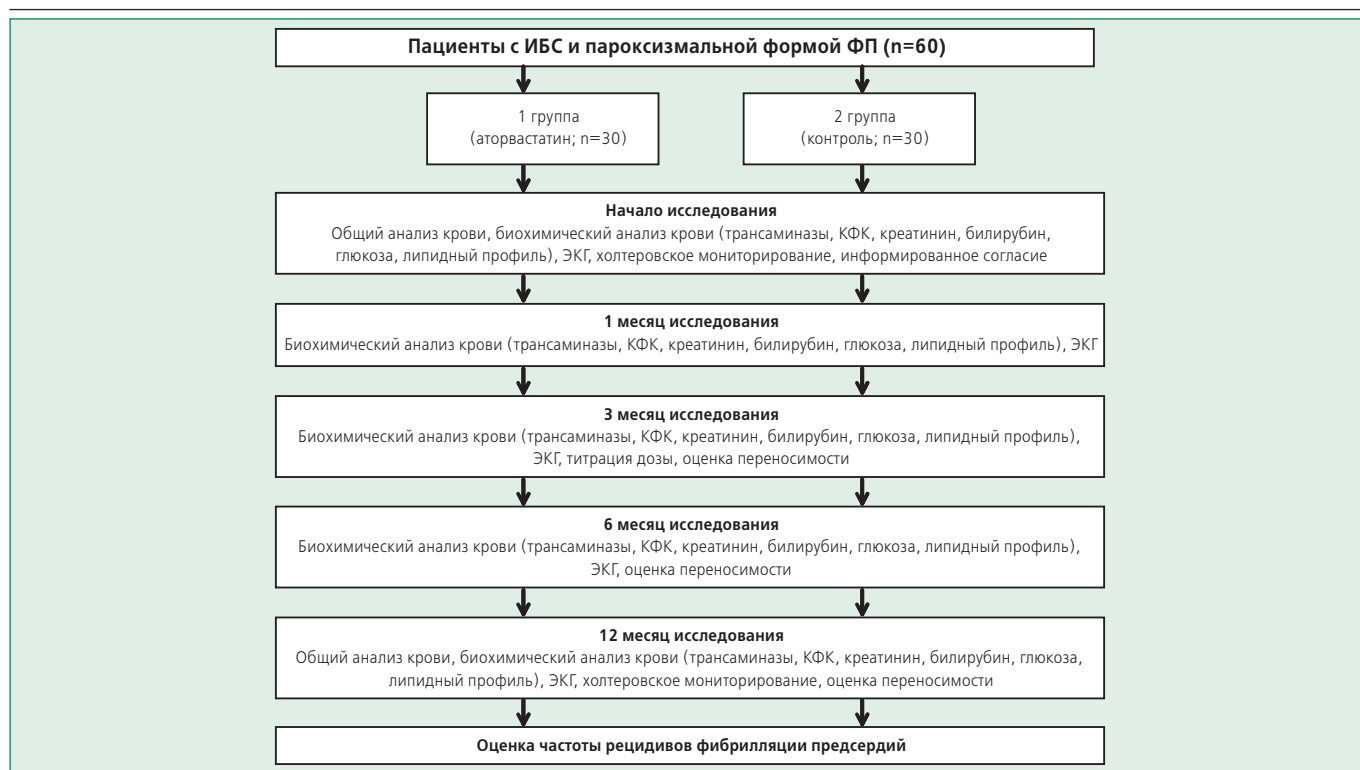


Рисунок 1. Дизайн исследования

грудной клетки, клиническое и биохимическое исследование крови и т.д.).

На всех визитах проводилась регистрация ЭКГ по общепринятой методике в 12-ти стандартных отведениях. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (СМ ЭКГ) проводилось в первые сутки после восстановления ритма электрической кардиоверсией и в конце исследования по общепринятой методике в течение 24 часов. На основании мониторинга ЭКГ определялась частота и характер экстрасистолии, количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST. Пароксизмы ФП регистрировались при обращении пациента за медицинской помощью.

В ходе программы на 1 и 5 визитах оценивался общий анализ крови. Биохимический анализ крови проводился в локальной лаборатории на всех визитах. При проведении биохимического анализа крови оценивались сывороточные уровни КФК, АСТ, АЛТ, билирубина, креатинина, глюкозы. Кроме того, на каждом визите определялись сывороточные уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Забор крови проводился после 14-часового периода голодания на всех визитах.

Критериями эффективности являлось: обращение пациента по поводу нарушения ритма с зарегистрированной на ЭКГ ФП или выявленный пароксизм ФП по данным СМ ЭКГ – первичная конечная точка.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (М) и стандартной ошибки среднего значения (m). Аналитическая статистика выполнялась с использованием t-теста Стьюдента и метода ANOVA.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Сформированные в ходе рандомизации группы были сопоставимы по основным клинико-функциональным характеристикам.

Все визиты были осуществлены в плановом порядке, зарегистрированных пароксизмов ФП на ЭКГ не выявлено. Средняя доза аторвастатина составила $23,5 \pm 3,7$ мг/сут.

Результаты исследования эффективности терапии аторвастатином у пациентов с ИБС и ФП по сравнению с группой контроля представлены в таблице 2.

Переносимость аторвастатина была хорошей, ни у одного пациента не отмечено повышение активности трансаминаз более чем в два раза, либо других неблагоприятных эффектов, потребовавших его отмены.

Исходно уровень липидов и липопротеинов плазмы крови в обеих группах статистически не различались. По итогам исследования на фоне приема аторвастатина в группе активного лечения наблюдалась положительная динамика: произошло статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровней общего холестерина на 35%, ЛПНП на 54% и ТГ на 39%. К окончанию исследования, т.е. через год терапии аторвастатином 74% пациентов до-

Таблица 1. Исходная клиническо-демографическая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании (М±m)

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)
Возраст, годы	57,6±2,9	54,2±4,2
Мужчины, %	48,2	40,7
Артериальная гипертензия, %	81,5	85,2
Стабильная стенокардия напряжения, %	96,3	96,3
Реваскуляризация в анамнезе, %	7,4	3,7
Средняя длительность ИБС, лет	5,9±0,7	4,5±0,5
Отягощенная наследственность по ИБС, %	55,6	59,3
Курение, %	14,8	29,6
ПИКС, %	18,5	18,5
Сахарный диабет II типа, %	11,1	3,7
ИМТ >25 кг/м ² , %	48,1	29,6
Длительность аритмического анамнеза, лет	3,5±1,7	4,7±2,5
Частота пароксизмов в год, n	4,3±2,3	5,5±3,1
Терапию ранее не получал, %	7,4	11,1
Бета-блокаторы, %	77,9	59,3
Ингибиторы АПФ, %	74,1	59,3
Антагонисты кальция, %	25,9	29,6
Диуретики, %	29,6	14,8
Нитраты, %	37,0	22,2
По всем показателям p>0,05		

стигли целевых значений холестерина ЛПНП менее 2 ммоль/л, при этом только у пяти пациентов (16,6%) доза аторвастатина была увеличена до 40 мг в сутки. Указанное снижение изучаемых показателей липидного профиля было достигнуто на дозе аторвастатина 23,5±3,7мг.

Следует обратить внимание, что отмечена тенденция нарастания уровня ЛПВП на 11,1% (p>0,05). В группе контроля достоверных изменений уровня липидов и липопротеинов за 12 месяцев не выявлено. По итогам анализа динамики липидного спектра выявлены значительные статистически достоверные межгрупповые различия (p<0,001) в пользу группы лечения аторвастатином.

По результатам СМ ЭКГ исходно количество экстрасистол определялось с одинаковой частотой у пациентов обеих групп. При оценке изменений основных показателей СМ ЭКГ в ходе исследования не было зарегистрировано достоверных изменений ЧСС в обеих группах. Количество эпизодов синусовой тахикардии в 1-й и во 2-й группах уменьшилось, соответственно, на 52,3% (p<0,001) и 48,5% (p<0,01). Выявлено достоверное (p<0,036) уменьшение суточного количества суправентрикулярных экстрасистол в группе пациентов, которым дополнительно был назначен аторвастатин. Во 2-й группе подобные изменения были недостоверны. У пациентов обеих групп было зарегистрировано уменьшение количества эпизодов ишемической и безболевой депрессии сегмента ST, соответственно, на 10,7% (p<0,001) и 5,5% (p<0,05), глубины и продолжительности ишемической депрессии сегмента ST, соответственно, на 10,8% и 7,4% (p<0,01).

При анализе количества и качества желудочковых экстрасистол у пациентов 2-й группы частота их была несколько выше, чем в 1-й группе, хотя различия были недостоверны. Желудочковые аритмии III, IVA градаций у пациентов, находящихся на стандартной антиаритмической терапии регистрировались почти в 1,5 раза чаще, чем у пациентов, получающих аторвастатин (p<0,05). В группе лечения аторвастатином частота желудочковых экстрасистол снизилась на 18,3% (p<0,001), желудочковые экстрасистолы высоких градаций не регистрировались. У пациентов группы контроля снижение частоты желудочковых экстрасистол не достигло достоверных величин, хотя и имело устойчивую тенденцию.

Через 12 мес наблюдения в 1-й группе отмечено достоверное (p<0,05) снижение средних значений QT (с 345,3±4,4 до 337±3,9 мс), дисперсии QT (с 63,0±2,7 до 54,0±2,8 мс), QT_c (с 407,4±3,7 до 379,5±4,5 мс), дисперсии QT_c (с 67,3±2,7 до 56,7±3,7). Однако, изменения длительности и дисперсии QT_c были статистически значимыми только в группе лечения аторва-

Таблица 2. Динамика клинических показателей

Показатель	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
ЧСС	67,6±3,22	68,9±2,11	66,9±2,7	67,0±1,42
Максимальное ЧСС	117,9±9,53	111,0±3,05 ^b	116,2±6,1	121,4±4,14
Минимальное ЧСС	45,7±1,46	49,9±1,78	46,7±1,37	50,9±2,56
СМ ЭКГ: количество наджелудочковых экстрасистол	2027,4±903,7	82,3±30,4 ^{abbb}	660,5±274,6	784,1±163,9
СМ ЭКГ: количество желудочковых экстрасистол	235,4±151,4	17,1±5,79 ^{aaab}	17,0±6,2	44,1±18,0
Общий холестерин, ммоль/л	6,00±0,26	3,89±0,07 ^{aaabbb}	5,96±0,20	6,11±0,22
ЛПНП, ммоль/л	3,57±0,22	1,65±0,12 ^{aaabbb}	3,71±0,18	3,51±0,25
ЛПВП, ммоль/л	1,46±0,12	1,65±0,07	1,29±0,08	1,5±0,08
ТГ, ммоль/л	2,12±0,18	1,3±0,06 ^{aaabbb}	2,13±0,18	2,43±0,19

a – p<0,05; aaa – p<0,001 (достоверность различий по сравнению с исходными значениями в данной группе);
b – p<0,05; bbb – p<0,001 (достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе)

статином: снижение QT_c на $5,3 \pm 1,8\%$ и $1,5 \pm 2,4\%$, дисперсии QT_c на $21,3 \pm 1,4\%$ и $6,7 \pm 5,1\%$ у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно.

За время наблюдения частота развития первичной конечной точки достоверно различалась по группам ($p < 0,001$). Среди пациентов 1 группы рецидив ФП по данным суточного мониторирования ЭКГ зарегистрирован в 8,3% случаев, для пациентов 2 группы рецидив ФП зарегистрирован в 48% случаев.

Обсуждение результатов

Учитывая некоторое преимущество по степени достоверности в уменьшении количества эпизодов синусовой тахикардии, можно предполагать наличие у аторвастатина не только антиаритмических, но и дополнительных антиишемических свойств.

Полученные результаты по влиянию проводимой терапии на частоту возникновения желудочковых экстрасистол подтверждают имеющиеся в литературе данные о влиянии статинов на желудочковые нарушения ритма [10].

Важным показателем электрической нестабильности миокарда и фактором риска развития повторных аритмий являются локальные различия реполяризации желудочков, степень которых оценивается по дисперсии процессов реполяризации [11]. Одним из предикторов неблагоприятных событий, как известно, является увеличенная дисперсия интервала QT [12].

Полученные данные по влиянию проводимой терапии на QT и его дисперсию позволяют предположить способность аторвастатина влиять на электрическую гетерогенность миокарда.

Вероятно, полученный эффект аторвастатина по влиянию на частоту возникновения рецидивов ФП связан с его множественным влиянием на основные звенья патогенеза развития ФП у пациентов с ИБС. Из-

вестно, что воспаление является одним из главных модифицируемых факторов риска развития повторных приступов развития ФП. При гистологическом исследовании миокарда у больных с ФП и ИБС выявляют сходные изменения, это участки фиброза и жировой инфильтрации, которые могут быть следствием локального воспаления и дегенерации тканей [13]. Механизмы противовоспалительного действия статинов связаны не только с их влиянием на ГМК-КоА редуктазу [14]. Противовоспалительный эффект может осуществляться, например, за счет блокирования адгезии и взаимной стимуляции лимфоцитов при непосредственном связывании статинов со специфическими участками молекул LFA-1, а также за счет снижения содержания изопро-станоидов, являющихся маркерами оксидантного стресса и мощными активаторами агрегации тромбоцитов. Кроме того, результаты экспериментальных исследований выявили способность статинов предотвращать развитие процессов гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов. Этот эффект осуществлялся за счет ингибирования образования ангиотензина II и блокирования белков семейства Rho. Все вышеперечисленные свойства взаимно дополняют друг друга и обеспечивают выраженное мембраностабилизирующее и кардиопротективное действие статинов [3], с чем, вероятно, и связан противоаритмический эффект аторвастатина.

Заключение

Полученные данные продемонстрировали эффективность и безопасность применения аторвастатина с целью профилактики развития рецидивов ФП у пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП. Это говорит о необходимости более широкого применения аторвастатина в клинической практике как препарата, способного снижать риск развития рецидивов ФП у пациентов с ИБС.

Литература

- Arutyunov G.P., Rylova A.K. New lessons of 4S study and perspectives of statins. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2000; 4:12-15. Russian (Арутюнов Г.П., Рылова А.К. Новые уроки исследования 4S и перспективы применения статинов. *Клиническая фармакология и терапия* 2000; 4:12-15).
- Karpov Y.A. Statins in prevention and treatment of atherosclerosis connected diseases: efficiency and safety. *Rational Pharmacother Cardiol* 2005; 2: 48-53. Russian (Карпов Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2005; 2:48-53).
- La Rosa J. C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14):1425-1435.
- Siu C.W., Lau C.P., Tse H.F. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003; 92(11):1343-5.
- 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.
- Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1825-1833.
- Acevedo M., Corbalán R., Braun S et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: evidence of an inflammatory process in the initiation and perpetuation of the arrhythmia. *Int J Cardiol* 2006 Apr 14; 108(3):326-31.
- Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108(24):3006-3010.
- Boos C.J., Anderson R.A., Lip G.Y. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27(2):136-149.
- Wyse D., Love J., Yao Q. et al. Atrial fibrillation, a risk factor for increased mortality-an AVID redo analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5(3):267-73.
- Wellens H.J. Pulmonary vein ablation in atrial fibrillation: hype or hope. *Circulation* 2000; 102(21):2562-2564.
- Glance J., Garrat C., Woods K., de Bono D. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345(8955): 945-948.
- Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrat of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96(4):1180-1184.
- Diomedè L., Albani D., Sottocorno M. et al. In vivo anti-inflammatory effect of statin is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(8): 1327-1332.

Поступила 13.10.2010

Принята в печать 16.10.2010