

АТОРВАСТАТИН И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА. ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Е. С. Козлова, Ф. А. Немчук, Ю. М. Лопатин

*Волгоградский государственный медицинский университет,
Волгоградский областной клинический кардиологический центр*

Включение в схему лечения аторвастатина в течение 6 месяцев характеризовалось уменьшением количества нарушений ритма сердца и ишемических депрессий сегмента ST, а также положительной динамикой показателей вариабельности ритма сердца.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, статины, аторвастатин, вариабельность ритма сердца.

ATORVASTATIN AND HEART RATE DISTURBANCE. VIEW ON THE MECHANISM OF ACTION

E. S. Kozlova, F. A. Nemchuk, Yu. M. Lopatin

Atorvastatin significantly reduced the odds of developing heart rate disturbance and the incidents of ST depression, also it improve sympatho-vagal balance.

Key words: heart rate disturbance, statins, atorvastatin, heart rate variability.

Одной из самых частых причин смерти в мире является внезапная коронарная смерть, которая возникает на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и пароксизмальных нарушений ритма. Аксиомой в проблеме рациональной антиаритмической терапии (ААТ) является необходимость достижения стойкого синусового ритма, что не всегда возможно. Существующие антиаритмические препараты незначительно снижают частоту развития желудочковых аритмий (ЖА) и рецидивирование фибрилляции предсердий (ФП). Низкая противорецидивная активность доступных антиаритмических препаратов подталкивает исследователей к поиску дополнительных средств, повышающих эффективность мембраностабилизирующей терапии и, при длительном приеме, способствующих нормализации морфологии миокарда и уменьшению активности патологических аритмогенных очагов.

Многочисленные клинические исследования уже доказали, что терапия ингибиторами HMG-CoA редуктазы (статины) способна существенно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при первичной и вторичной профилактике. Стремясь улучшить результаты лечения, в последние годы ряд авторов обращает внимание на способность статинов предупреждать возникновение нарушений ритма сердца (НРС). Это свойство ингибиторов HMG-CoA редуктазы уже получило свое подтверждение в клинических исследованиях.

Механизмы антиаритмического действия статинов остаются не до конца выясненными. Учитывая, что пусковым моментом пароксизмальных НРС часто является нарушение вегетативного баланса на фоне органических изменений миокарда, стабилизация автономной регуляции сердечной деятельности

может предположительно рассматриваться как один из механизмов антиаритмического эффекта ингибиторов HMG-CoA редуктазы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка динамики количества, длительности и субъективной переносимости пароксизмов ФП, количества пароксизмов суправентрикулярной тахикардии (СВТ), ЖТ, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии (СВЭ/ЖЭ), ишемических депрессий сегмента ST, динамики скорректированного интервала QT (QTc), а также показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных ИБС в процессе терапии аторвастатином.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое рандомизированное исследование включено 60 пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП в возрасте 48—69 лет, средний возраст ($56,6 \pm 7,3$) года, не получавших ранее регулярную гиполипидемическую терапию. Пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (острый инфаркт миокарда в анамнезе давностью более 1 года) было 30 % ($n = 18$), безболевого ишемией миокарда — 7 % ($n = 4$), стенокардией напряжения I—II функционального класса (ФК) — 43 % ($n = 26$). Фракция выброса ЛЖ равнялась в среднем ($52,4 \pm 2,31$) %, клинически пациенты имели ХСН I—II ФК по NYHA. Длительность аритмического анамнеза колебалась от 0,5 года до 10 лет (в среднем 3,6 года). Артериальная гипертония имела место у 82 % ($n = 50$), из них 1-й степени — 20 % ($n = 10$), 2-й степени — 56 % ($n = 28$) и 3-й степени — 24 % ($n = 12$). Мужчины составили 53 % пациентов ($n = 32$), женщины — 47 % ($n = 28$).

Все пациенты принимали базовую терапию: антиаритмические препараты III класса (амиодарон по стандартной схеме — 200 мг/сутки 5 дней в неделю после периода насыщения или соталол — 80—160 мг/сутки), периндоприл — 4—8 мг/сутки и/или амлодипин — 5—10 мг/сутки, аспирин — 100 мг/сутки, при наличии застойных явлений назначались диуретики. Дозы препаратов оставались неизменными в течение всего периода наблюдения. При отсутствии антиаритмического эффекта на вышеизложенной терапии пациенты исключались из исследования и переводились на комбинированную ААТ. В результате рандомизации были образованы две группы: первой группе (группе активного лечения) дополнительно к вышеизложенной терапии был назначен аторвастатин (Липтонорм, фирмы «Фармстандарт», Москва) в начальной дозе 10 мг/сутки, с увеличением дозы через 3 месяца приема до обеспечивающей достижение целевого уровня липопротеидов крови (общий холестерин <4,4 ммоль/л, холестерин ЛПНП <2,5 ммоль/л). Вторая группа, составившая группу сравнения, состояла из пациентов, соблюдающих гипополипидемическую диету и не получающих статины. На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, рутинные лабораторные исследования, определение липидного спектра крови, эхокардиографическое исследование, электрокардиографическое исследование (ЭКГ), суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) и исследование вариабельности ритма сердца (ВРС).

В исследование включались пациенты, полностью выполнившие протокол исследования, субъективно ощущающие наличие пароксизмов ФП, подтвержденных электрокардиографически и/или при ХМ ЭКГ.

Суточное ХМ ЭКГ проводилось с помощью трехканального автономного портативного регистратора, результаты которого анализировались компьютерной программой системы комплекса «Союз» фирмы «ДМС Передовые Технологии» (Россия, Москва).

Для оценки вегетативного баланса рассчитывали временные и спектральные показатели ВРС в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии.

Исследование проводилось исходно, через 3 и через 6 месяцев наблюдения. В конечных точках проведен сравнительный анализ исследуемых показателей между группами и оценена динамика внутри групп.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистических программ Microsoft Excel 2002 и BIOSTAT, реализованных на PC IBM Pentium IV. Ввиду большого разброса значений показатели длительности пароксизмов ФП, пароксизмов СВТ, а также количества СВЭ

и ЖЭ перед статистической обработкой подвергали логарифмической трансформации, что позволило применить методы параметрической статистики. Достоверность изменений средних значений с нормальным распределением определяли с помощью парного t-критерия Стьюдента внутри одной группы и двустороннего t-критерия Стьюдента между группами, а качественных признаков — с помощью критерия χ^2 и точного одностороннего критерия Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты 2 групп были сопоставимы по полу, возрасту, характеристикам НРС, частоте встречаемости основных и сопутствующих заболеваний, а также принимаемой антиаритмической терапии (табл. 1). В результате рандомизации на терапии амиодароном в фиксированной дозе находилось 70 % пациентов контрольной группы и 63 % основной группы, на терапии соталолом — 30 % пациентов контрольной группы и 36 % основной группы, что позволило считать результаты сравнения сопоставимыми.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов сравниваемых групп

Характеристики	Группа сравнения (n = 30)	Группа активного лечения (n = 30)
Возраст пациентов, годы, $M \pm m$	56,7 \pm 1,83	56,6 \pm 1,4
Мужчины / женщины	18/12	19/11
Длительность аритмического анамнеза, годы, $M \pm m$	4,21 \pm 0,67	4,59 \pm 0,8
ХСН I / II ФК, n	12/18	13/17
Артериальная гипертензия I/II/III степени, n	6 / 13 / 6	4/15/6
ПИКС, n (%)	8 (44)	10 (56)
Стенокардия напряжения I/II ФК, n	3/11	2/10
Прием соталолола 120 мг/сут., n (%)	9 (45)	11 (55)
Прием амиодарона 200 мг/сут., 5 дн/нед, n (%)	21 (52)	19 (48)

Примечание. ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; $p > 0,05$ (различия показателей недостоверны).

Динамика показателей липидного спектра крови в сравниваемых группах приведена в табл. 2. Исходно достоверных различий в показателях липидного спектра между группами не выявлено. В группе сравнения (без приема статинов) статистически достоверных различий при сопоставлении с исходными значениями показателей не выявлено. В группе активного лечения за 6 месяцев приема аторвастатина получено статистически достоверное уменьшение значений ОХ на 36 % ($p < 0,001$), а холестерина ЛПНП на 53 % ($p < 0,01$) при сравнении с исходными значениями. Побочных эффектов, требующих отмены терапии аторвастатином выявлено не было.

Динамика показателей липидного спектра крови в сравниваемых группах ($M \pm m$)

Группы	Группа сравнения (n = 30)			Группа активного лечения (n = 30)		
	исходно	6 мес.	$\Delta\%$	исходно	6 мес.	$\Delta\%$
ОХ, ммоль/л	5,58 ± 0,14	5,22 ± 0,16	-5,32	5,67 ± 0,17	3,62 ± 0,19***	-34,75
ЛПВП, ммоль/л	1,28 ± 0,05	1,31 ± 0,06	3,64	1,25 ± 0,08	1,36 ± 0,08	17,50
ЛПНП, ммоль/л	3,66 ± 0,17	3,31 ± 0,14	-6,62	3,65 ± 0,21	1,7 ± 0,08***	-50,42
ЛПОНП, моль/л	0,64 ± 0,04	0,6 ± 0,04	2,78	0,66 ± 0,07	0,56 ± 0,05	11,34
ТГ, ммоль/л	1,42 ± 0,1	1,33 ± 0,06	1,14	1,45 ± 0,14	1,24 ± 0,11	-1,78
КА	3,4 ± 0,14	3,0 ± 0,18	-8,29	3,92 ± 0,42	1,66 ± 0,16**	-49,83

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (достоверность отличий в сравнении с исходным значением показателя).

За период наблюдения проведен анализ частоты, длительности и гемодинамической значимости пароксизмов ФП в двух группах. Сравнительный анализ динамики частоты и продолжительности пароксизмов ФП представлен на рис. 1 и 2. Исходно достоверных различий в показателях между группами не получено. После шести месяцев наблюдения частота пароксизмов ФП уменьшилась на 59 % ($p < 0,001$) в группе сравнения и на 77 % ($p < 0,001$) в группе активного лечения. Длительность пароксизмов в группе сравнения снизилась на 39 % ($p < 0,001$), а в группе активного лечения на 53 % ($p < 0,001$). В итоге через 6 месяцев выявлено уменьшение частоты рецидивирования пароксизмов ФП в группе активного лечения на 18 % ($p < 0,05$), а длительности пароксизмов на 14 % ($p < 0,05$), при сопоставлении с результатами группы сравнения.

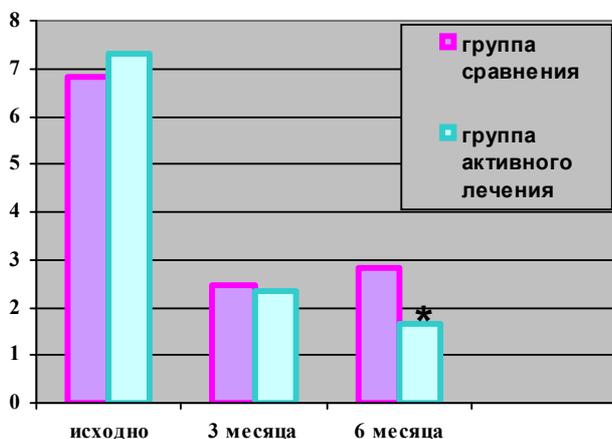


Рис. 1. Динамика частоты рецидивирования пароксизмов ФП:

* $p < 0,05$ (p — достоверность отличий при сопоставлении с группой сравнения), значения представлены в логарифмированных величинах

Количество пациентов с гемодинамически значимыми пароксизмами ФП за 6 месяцев уменьшилось на 36 % ($p < 0,03$) в группе сравнения и на 73 % в группе активного лечения ($p < 0,001$). При сравнении итоговых показателей между группами разница составила 37 % ($p < 0,04$).

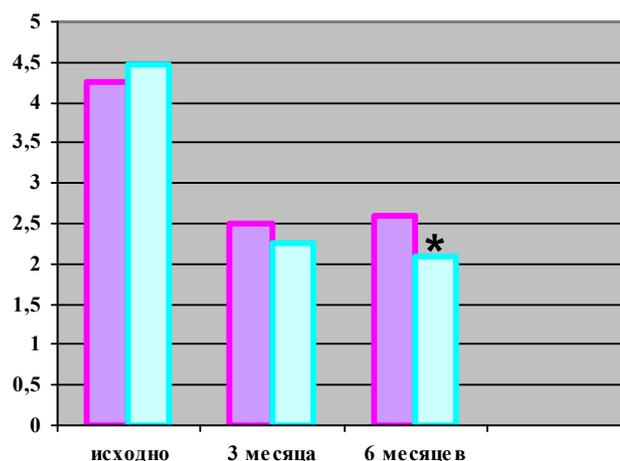


Рис. 2. Динамика продолжительности пароксизмов ФП:
* $p < 0,05$

По количеству СВЭ и ЖЭ исходные различия в показателях между группами были не достоверны. После шести месяцев наблюдения общее количество СВЭ в группе сравнения уменьшилось на 21 % ($p < 0,01$), а ЖЭ на 28 % ($p < 0,05$), в группе активного лечения СВЭ уменьшилась на 40 % ($p < 0,001$), а ЖЭ на 55 % ($p < 0,01$). Таким образом, через 6 месяцев выявлено уменьшение частоты СВЭ на 19 % ($p < 0,01$), а ЖЭ на 27 % ($p < 0,05$) в группе активного лечения при сопоставлении с результатами группы сравнения (рис. 3, 4).

На рисунках по анализу динамики частоты развития пароксизмов ФП, СВТ, а также количества СВЭ и ЖЭ за период наблюдения можно заметить, что через 3 месяца наблюдения различия между группами были не существенны и статистически недостоверны. Но затем, к 6 месяцам, НРС в группе сравнения имеют тенденцию к нарастанию, несмотря на продолжение проводимой терапии. В группе же активного лечения (с дополнительным приемом аторвастатина) происходит дальнейшее постепенное уменьшение количества НРС, что в результате дало статистически значимые результаты. Исходя из этого, мы предполагаем, что аторвастатин снижает процент «ускользания эффекта», связанный с привыканием к терапии или с прогрессированием основного заболевания.

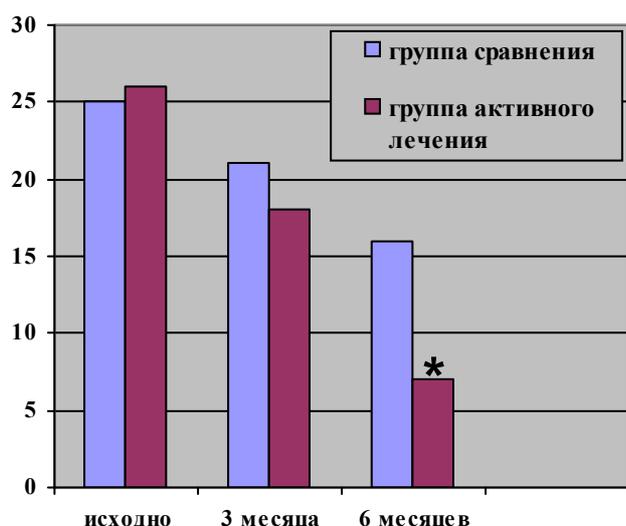


Рис. 3. Динамика гемодинамической значимости пароксизмов ФП в сравниваемых группах:
* $p < 0,05$

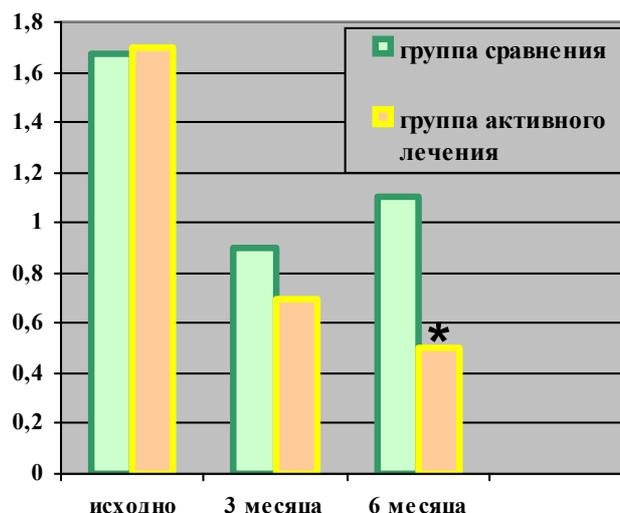


Рис. 4. Динамика количества пароксизмов СВТ:
* $p < 0,05$

Таблица 3

Динамика показателей ВРС исходно и через 6 месяцев в группе сравнения ($M \pm m$)

Показатели	Группа сравнения ($n = 30$)			Группа активного лечения ($n = 30$)		
	исходно	6 месяцев	$\Delta\%$	исходно	6 месяцев	$\Delta\%$
SDNN, мс	128,9 ± 8,14	126,4 ± 7,82	2,17	130,71 ± 9,17	148,65 ± 8,98*	23,18
SDANN, мс	136,23 ± 8,4	138,18 ± 7,17	7,23	131,03 ± 9,33	144,52 ± 7,64*	25,03
SDNNi, мс	53,69 ± 3,68	56,26 ± 3,28	14,06	52,61 ± 4,65	68,74 ± 2,33	41,12
RMSSD, мс	47,2 ± 6,87	51,24 ± 5,17	3,61	46,7 ± 7,09	68,31 ± 6,61**	19,48
ln (TP, мс ²)	2,97 ± 0,14	2,74 ± 0,11	5,02	3,19 ± 0,11	3,88 ± 0,21***	21,47
ln (HF, мс ²)	1,07 ± 0,33	0,98 ± 0,47	11,46	1,01 ± 0,26	1,62 ± 0,42*	78,18
ln (LF, мс ²)	1,19 ± 0,23	1,29 ± 0,28	-7,98	1,17 ± 0,21	1,01 ± 0,19*	-17,32
ln (VLF, мс ²)	2,19 ± 0,21	2,32 ± 0,18	19,65	2,17 ± 0,18	2,19 ± 0,23	5,67
ln (HF, н.е.)	3,12 ± 0,53	2,98 ± 0,23	-8,54	3,05 ± 0,13	3,57 ± 0,18***	52,78
ln (LF, н.е.)	3,08 ± 0,15	3,22 ± 0,12	16,17	3,70 ± 0,13	3,29 ± 0,25**	-12,22
LF/HF	2,19 ± 0,55	2,44 ± 0,21	-12,54	2,28 ± 0,64	1,78 ± 0,54**	-23,01
ЦИ	1,22 ± 0,11	1,17 ± 0,11	8,21	1,21 ± 0,11	1,38 ± 0,13	18,21

Примечание. p — достоверность отличий в сравнении с исходным значением показателя, ln — логарифмированные значения показателя.

При сравнении исходных параметров ВРС у пациентов исследуемых групп статистически достоверных различий выявлено не было. Динамика показателей ВРС в группах сравнения и активного лечения через 6 месяцев наблюдения представлена в табл. 3.

В группе сравнения достоверных различий изучаемых показателей не обнаружено. В группе же активного лечения выявлены статистически достоверные изменения параметров ВРС: увеличение SDNN на 23 % и SDANN на 25 %, увеличение RMSSD на 20 %, увеличение общей мощности спектра на 22 %, увеличение высокочастотной составляющей спектра на 78 % (выраженной в нормализованных единицах — на 52 %), снижение мощности низкочастотной составляющей спектра на 17 % (выраженной в нор-

мализованных единицах — на 12 %), снижение симпто-вагального индекса на 23 %.

При сравнении показателей ВРС между двумя группами через 6 месяцев наблюдения выявлены статистически достоверные положительные изменения временных и спектральных показателей у пациентов группы активного лечения (прием Липтонорма): увеличение SDNN на 21 % ($p < 0,05$) и RMSSD на 16 % ($p < 0,02$), увеличение общей мощности спектра на 17 % ($p < 0,03$), увеличение мощности высокочастотной составляющей спектра — HF — на 67 % ($p < 0,01$) и снижение соотношения LF/HF на 11 % ($p < 0,01$), а также отмечено недостоверное снижение мощности низкочастотной составляющей спектра — LF на 9 % и увеличение циркадного индекса на 10 % по сравнению с группой сравнения. Данные представлены на рис. 5 и 6.

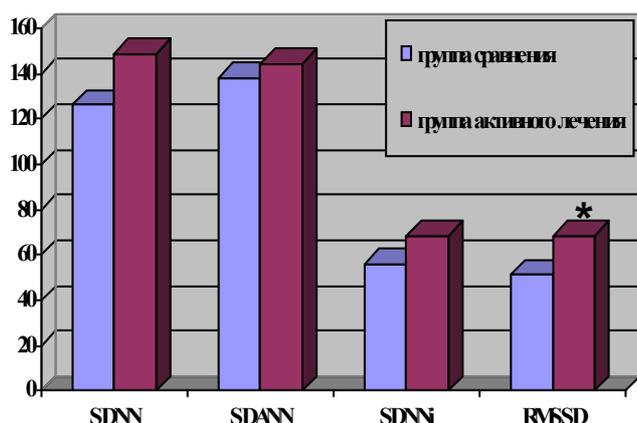


Рис. 5. Сравнение временных показателей в исследуемых группах через 6 месяцев наблюдения, мс:

* различие показателей достоверно по сравнению с таковыми в группе сравнения ($p < 0,05$)

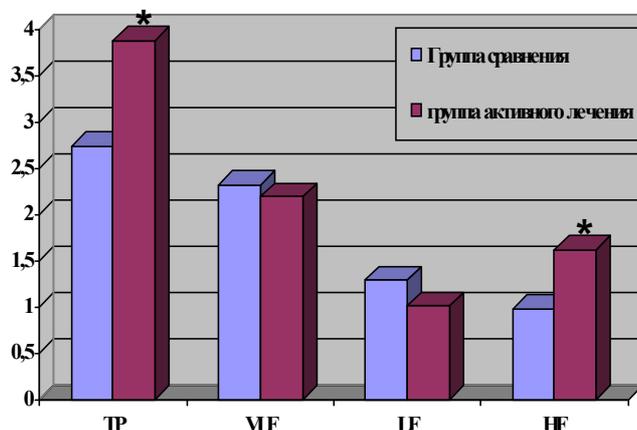


Рис. 6. Сравнение спектральных показателей в исследуемых группах через 6 месяцев наблюдения:

* различие показателей достоверно по сравнению с таковыми в группе сравнения ($p < 0,03$). Параметры введены в виде логарифмированных значений от мощности спектра в $мс^2$

Полученные результаты свидетельствуют о возрастании мощности вегетативной регуляции миокарда за счет активизации парасимпатического отдела ВНС на фоне терапии аторвастатином.

Известно, что при длительно существующей ишемии возникает увеличение симпатических влияний в ответ на состояние стресса, что приводит к развитию аритмических осложнений. Статины, за счет их антиишемического действия и восстанавливающие

го влияния на эндотелиальную дисфункцию коронарных и периферических сосудов, влияют на улучшение перфузии миокарда. Также имеет место противовоспалительное и антиоксидантное влияние на эндотелий с восстановлением барорефлекторной чувствительности к вегетативным влияниям. В целом все это ведет к улучшению трофики миокарда, снижению напряжения регуляторных систем и нормализации вегетативного баланса, что приводит к уменьшению активности эктопических автоматических очагов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение аторвастатина в течение 6 месяцев с достижением целевого уровня холестерина крови у больных ИБС, страдающих пароксизмальной формой ФП, статистически значимо способствует снижению частоты рецидивирования и длительности пароксизмов ФП, улучшению их субъективной переносимости, а также уменьшению наджелудочковой и желудочковой эктопической активности. При этом отмечено положительное изменение временных и спектральных показателей ВРС (увеличение SDNN, RMSSD, TP, HF и уменьшение LF/HF), что характеризует стабилизацию вегетативного баланса миокарда и может предположительно рассматриваться как один из механизмов антиаритмического эффекта статинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donali M. J., Elnicki D. M., Jain A. C., et al. // Am J. Cardiol. — 2000. — № 86 (10). — P. 1128—1130.
2. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A., et al. // J. Am Coll. Cardiol. — 2008. — № 51. — P. 828—835.
3. Fonarow G. C., Wright R. S., Spencer F. A., et al. // Am J. Cardiol. — 2005. — № 26. — P. 611—616.
4. Liakopoulos O. J., Choi Y. H., Haldenwang P. L., et al. // Eur. Heart. J. — 2008. — № 29. — P. 1548—1559.
5. Siu C. W., Lau C. P., Tse H. F. // Amer. J. Cardiol. — 2003. — № 92. — P. 1343—1345.
6. Tveit A., Grundtvig M., Gundersen T. // Amer. J. Cardiol. — 2004. — № 93. — P. 780—782.
7. Young-Xu Y., Blatt C. M., Bedell S. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2003. — № 41 (301 A). — P. 1122—1181.

Контактная информация:

Козлова Елена Сергеевна — врач-кардиолог отделения нарушений ритма сердца Волгоградского областного клинического кардиологического центра, e-mail: kgvreh@mail.ru