

© Т. Т. КАКУЧАЯ, 2005

УДК 615.221

## ОКАЗЫВАЮТ ЛИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ?

*Т. Т. Какучая*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

В настоящее время в развитых странах мира до 80–95% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) принимают гиполипидемические препараты. Самыми часто назначаемыми из них являются статины. Хотя статины и применяются уже более 10 лет, новые данные об их эффектах все продолжают накапливаться. Вместе с коммерциализацией этих препаратов новую волну интереса вызывает их потенциальная польза для лечения и/или профилактики широкого спектра хронических и жизнеугрожающих расстройств, рассматриваемая почти как панацея. Так, появились сведения об их эффективном использовании при лечении желудочковых аритмий, заболеланий периферических артерий, идиопатической дилатационной кардиомиопатии, рака, остеопороза, ревматоидного артрита, демиелинизирующих заболеваний и даже депрессий. Таким образом, благодаря открытию дополнительных – «плейотропных» эффектов, показания для назначения статинов значительно расширились. При изучении метаболических путей, блокируемых статинами на уровне синтеза мевалоната, оказалось, что холестерин вовсе не единственный и не ключевой продукт его метаболизма. Группа белков, подвергающихся посттрансляционной модификации продуктами метаболизма мевалоната, представляет собой небольшие G-белки семейства Ras/Rho. Они вовлечены в процессы пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза, миграции клеток, сокращения и регуляции транскрипции генов. Активация этих белков – компонент каскада, результатом которого является увеличение синтеза NO. Ошеломляющими оказались результаты широкомасштабного исследования Heart Protection Study [2]: статины одинаково снижали риск развития коронарных событий вне зависимости от исходных концентраций общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности у большой группы пациентов, причем этот эффект был абсолютно равнозначен как в группе с высокой чувствительностью к статинам, так и в группах со средней и низкой чувствительностью к ним.

Недавно были завершены два крупных исследования, в которых изучалась возможность антиаритмического действия различных гиполипидемических препаратов, в том числе и статинов: проспективное рандомизированное исследование AVID (Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators) [2] и рандомизированное контролируемое исследование по оценке влияния правастатина на частоту развития рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) после электрической кардиоверсии (Tveit A. и соавт. из госпиталя Asker & Baerum, Rud, Norway) [4].

В исследовании AVID, проводимое для сравнительной оценки эффективности имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД) и традиционной терапии антиаритмическими препаратами (амиодароном или соталолом) у пациентов, выживших после эпизодов устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ), начатое в 1993 г., были включены 1016 пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. Для изучения эффектов гиполипидемических препаратов исследователи (Mitchell L. B. и соавт. из университета Calgary, Alberta, Canada) разделили пациентов на две подгруппы: выживших в течение 1 месяца или больше после рандомизации, получающих гиполипидемическую терапию (статины в 79% случаев, фибратами в 19% случаев или секвестрантами желчных кислот в 3% случаев) более 6 месяцев или менее 6 месяцев наблюдения, и подгруппу пациентов, не принимающих гиполипидемические препараты. Выживаемость (или отсутствие рецидивов ЖТ/ФЖ) оценивалась в вышеуказанных подгруппах у пациентов с имплантированными КВД. Влияние гиполипидемических препаратов на смертность от коронарных причин и общую смертность оценивалось у пациентов как с имплантированными КВД, так и у пациентов, получающих только антиаритмические препараты. При проведении однофакторного регрессионного анализа оказалось, что гиполипидемические препараты значительно улучшали выживаемость пациентов с имплантированными КВД; их использование приводило к снижению

риска возникновения рецидивов желудочковых аритмий на 40%. По данным однофакторного и многофакторного регрессионного анализа, применение гиполипидемических препаратов ассоциировалось со значительным снижением смертности (общей смертности и смертности от кардиальных причин) как у пациентов с имплантированными КВД, так и у пациентов, принимавших только антиаритмические препараты. Риск общей смертности уменьшался на 36%, а риск смертности от кардиальных причин – на 39%. Ведущий исследователь L. V. Mitchell подчеркивает, что улучшение выживаемости, связанное с приемом гиполипидемических препаратов, является более значимым у пациентов с уже имеющейся предрасположенностью к развитию ЖТ/ФЖ в данном исследовании, чем улучшение выживаемости в других исследованиях, где гиполипидемические средства применялись у пациентов с ИБС без желудочковых аритмий. Это наблюдение, по его мнению, поддерживает гипотезу о благоприятном влиянии гиполипидемических препаратов на выживаемость пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями, возможно, за счет их прямого или непрямого антиаритмического действия. По мнению L. V. Mitchell, антиаритмическое действие гиполипидемических препаратов может быть обусловлено предотвращением электрофизиологических изменений в миокарде, индуцируемых ишемией и ведущих к развитию ЖТ/ФЖ. Одним из таких механизмов может быть модуляция жирных кислот с последующими изменениями свойств трансмембранных ионных каналов и подавлением патологической проводимости и возбуждением миокарда желудочков. К. Р. Anderson из клиники Маршфилд (Marshfield, Wisconsin) [1] считает, что результаты данного исследования являются спорными, учитывая все его недостатки (нестандартность назначения препаратов, неопределенность относительно используемой дозировки и то обстоятельство, что в течение исследования не производилось измерения уровня липидов крови, что затрудняет оценку эффективности этих препаратов) и тот факт, что согласно современным рекомендациям все пациенты с ИБС (так же, как и пациенты в данном исследовании) должны получать гиполипидемическую терапию. Кроме того, следует указать на различия сравниваемых подгрупп пациентов. Так, пациенты с имплантированными КВД, получавшие гиполипидемические препараты, были моложе и имели большую склонность к возникновению устойчивых ЖТ, чем пациенты с имплантированными КВД, не получавшие гиполипидемическую терапию; длительность анамнеза ИБС и артериальной гипертензии была больше у пациентов, принимавших гиполипидемические препараты, чем у пациентов, не получающих таковые, соответ-

ственно у последних тяжесть течения ИБС была менее выраженной (в этой подгруппе было выполнено меньше операций реваскуляризации миокарда). По мнению К. Р. Anderson, дальнейшие поиски должны быть направлены на выявление механизмов, ответственных за так называемые антиаритмические эффекты гиполипидемических препаратов. Выявление механизмов, не зависящих от ишемии, принесет значительную пользу для лечения больных с аритмиями неишемического генеза. Таким образом, несмотря на предварительность результатов, исследование AVID не только повысило уровень наших знаний об этой важной потенциально положительной роли гиполипидемических препаратов, но также появилась еще большая уверенность в том, что гиполипидемическая терапия является безопасной для пациентов с выраженной ишемической дисфункцией миокарда и целым рядом сопутствующих заболеваний.

Предпосылками к изучению влияния статинов на частоту развития рецидивов ФП после электрической кардиоверсии послужили гипотезы о воспалительном механизме возникновения ФП (возможность индукции ФП высоким уровнем С-реактивного белка, дисфункцией эндотелия, оксидативным стрессом [3]) и о противовоспалительном действии статинов, а также о возможном влиянии статинов на вегетативную нервную систему. В 2003 г. С. W. Siu и соавт. (Гонконг) [3] показали, что гиполипидемическая терапия статинами способствовала значительному снижению рецидивов ФП у пациентов с исходно идиопатической персистирующей формой ФП, подвергшихся успешной наружной электрической кардиоверсии. Отдаленный период наблюдения в данном исследовании составлял два года. По данным Y. Young-Xu и соавт. [5], длительная терапия статинами у пожилых пациентов с ИБС приводила к снижению риска развития ФП на 63%. И наконец в 2004 г. A. Teit и соавт. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по оценке влияния правастатина на частоту развития рецидивов фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии [4]. В исследование включены 114 пациентов с ФП длительностью более 48 часов, которым планировалось выполнить электрическую кардиоверсию. Критериями исключения из исследования являлось наличие клапанной патологии, гипертиреозидизма, заболеваний печени или прием статинов до электрической кардиоверсии. Включенные в исследование пациенты подверглись рандомизации: 57 пациентов получали 40 мг правастатина 1 раз в день в течение 3-х недель до электрической кардиоверсии и 6 недель после электрической кардиоверсии, и 57 пациентов – стандартную терапию без правастатина. Различий в исходных характеристиках

больных этих двух групп не было. Все пациенты получали варфарин за 3 недели до и 6 недель после электрической кардиоверсии. Назначение антиаритмических препаратов производилось по усмотрению лечащего врача. Правастатин отменяли в случаях рецидивирования ФП после электрической кардиоверсии, спонтанного восстановления синусового ритма до процедуры или неэффективности электрической кардиоверсии. Рецидивы ФП наблюдались у 50% пациентов (57 из 114) после электрической кардиоверсии в течение 6 недель — установленного периода наблюдения. Уровень эффективности кардиоверсий и частота рецидивов ФП не отличались в группах пациентов, принимающих и не принимающих правастатин. Тем не менее у пациентов, получающих правастатин, отмечалось достоверное снижение среднего уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности по сравнению с их исходными значениями, в то время как у пациентов из контрольной группы подобных изменений не наблюдалось. Таким образом, авторы пришли к выводу, что кратковременная терапия статинами не влияет на частоту восстановления синусового ритма до электрической кардиоверсии, эффективность электрической кардиоверсии и частоту рецидивирования ФП после данной процедуры. Возможно, длительность терапии правастатином была недостаточной, чтобы повлиять на процесс ремоделирования предсердий, но, по мнению авторов, такая тактика оправданна, так как согласно данным большинства исследований, успешность электрической кардиоверсии определяется интервалом времени до рецидивирования ФП (электрическая кардиоверсия считается эффективной, если синусовый ритм сохраняется в течение 20 мин

после нее). Необходимо также отметить, что в исследование не вошли пациенты с ИБС, так как одним из критериев исключения являлась терапия статинами до начала исследования. Несмотря на вышеуказанные недостатки, в том числе и относительную малочисленность исследуемых групп больных, авторы рассматривают результаты данного исследования как достаточно объективные и считают, что кратковременная терапия статинами не оказывает влияния на частоту возникновения рецидивов ФП после электрической кардиоверсии.

Таким образом, вопрос о том, оказывают ли современные гиполипидемические препараты антиаритмическое действие, остается открытым. Необходимо проведение большего количества проспективных рандомизированных исследований и тщательное изучение механизмов действия гиполипидемических препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Anderson K. P.* Lipid-lowering therapy for prevention of ventricular tachyarrhythmias // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 88–92.
2. *Mitchell L. B., Powell J. L., Gillis A. M.* et al. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial // *Ibid.* — 2003. — Vol. 42. — P. 81–87.
3. *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 // *Amer. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92. — P. 1343–1345.
4. *Tveit A., Grundtvig M., Gundersen T.* et al. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *Ibid.* — 2004. — Vol. 93. — P. 780–782.
5. *Young-Xu Y., Blatt C. M., Bedell S.* et al. Statins reduce the incidence of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, № 301A. — P. 1181–1122.