

УДК 616.12-008.313.2:615.22:616.132.2-089.168

DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Тип статьи: оригинальная статья

О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева, В.А. Шварц, А.А. Ахобеков

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. научн. сотр., зам. заведующего отделением;
Базарсадаева Татьяна Сономовна, канд. мед. наук, ст. научн. сотр.;
Шварц Владимир Александрович, канд. мед. наук, мл. научн. сотр.;
Ахобеков Альберт Амалиевич, аспирант, кардиолог, e-mail: alber-t7@mail.ru

Введение. Развитие фибрилляции предсердий (ФП) после операций на открытом сердце связано с системным и местным воспалительным процессом. При этом повышается уровень маркеров воспаления. Статины за счет противовоспалительных свойств показали хорошие результаты в профилактике развития ФП после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Тем не менее другие исследования не смогли продемонстрировать их антиаритмический эффект.

Цель. Оценить роль приема статинов в первичной и вторичной профилактике ФП после АКШ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 225 историй болезни пациентов после АКШ, выполненных в 2013 г. Были выделены две группы: в 1-й больные не принимали статины, во 2-й – получали статинотерапию. Ко 2-й группе были отнесены пациенты, которые не менее трех дней до операции и все дни после операции получали статины. Факт развития послеоперационной ФП был определен как эпизод ФП более 5 мин в течение 7 сут после операции.

Результаты. В 1-ю группу вошли 93 (41%) пациента, во 2-ю – 132 (59%). Частота развития ФП в 1-й группе составила 29%, во 2-й – 9%, $p=0,0001$. Количество лейкоцитов на 4-е сутки в 1-й группе 10,9 (9; 13) против 9,1 (7,6; 10) во 2-й группе, $p=0,000002$. Было отмечено, что количество лейкоцитов на 1-е сутки также было ниже во 2-й группе, однако без статистической

значимости – 10,4 (7,5; 12,3) против 9,5 (7,4; 12), $p=0,39$. Пароксизмы ФП в 1-й группе развивались в более ранние сроки после операции – на 2-е сутки (2; 3), чем во 2-й группе – на 3-и сутки (3; 4,5), $p=0,039$. Максимальный уровень лейкоцитов был отмечен в день возникновения ФП. Количество лейкоцитов в 1-е сутки после операции – 10,4 (7,5; 12,3), на 4-е сутки – 10,9 (9; 13), в день развития ФП – 12,3 (10; 14), $p=0,0083$ (поправка Бонферрони, $p<0,016$). При оценке риска развития ФП использовали регрессионную модель Кокса. Статистическая значимость клинических параметров была получена для показателей: «предшествующая ФП», $p=0,002$, и «статины», $p=0,001$ ($\chi^2=38,42$, $p<0,001$). Риск развития ФП в соответствии с регрессионной моделью Кокса составил для показателей «предшествующая ФП» – 3,68; «статины» – 0,31.

Выводы. В проведенном исследовании применение статинов до и после АКШ явилось эффективным методом профилактики ФП в раннем послеоперационном периоде. Противовоспалительные свойства статинов – один из факторов, объясняющий их антиаритмическое свойство.

Ключевые слова: статины; фибрилляция предсердий; аортокоронарное шунтирование.

EFFICACY OF STATIN THERAPY IN THE PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

O.L. Bockeria, T.S. Bazarsadaeva, V.A. Shvartz, A.A. Akhobekov

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department; Bazarsadaeva Tat'yana Sonomovna, MD, PhD, Senior Research Associate;

Shvartz Vladimir Aleksandrovich, MD, PhD, Junior Research Associate;

Akhobekov Al'bert Amalievich, Postgraduate, Cardiologist, e-mail: alber-t7@mail.ru

Introduction. The onset of atrial fibrillation (AF) after open-heart surgical interventions is related to systemic and local inflammatory process. This is associated with the increases in the levels of inflammatory markers. Due to the anti-inflammatory properties of statins, statin therapy seems to be effective in the prevention of AF after coronary artery bypass grafting (CABG). However, other studies failed to demonstrate any anti-arrhythmic effect of statins.

Objective. To assess the role of statin therapy in the primary and secondary prevention of AF after CABG.

Material and methods. A retrospective analysis of 225 medical records from the register of CABG interventions in 2013 was performed. The cases selected were divided in two groups. The first group included those patients who received no statin therapy and the second group included those patients who did receive statin therapy for at least three days prior to the operation and for all days postoperatively. A postoperative AF event was defined as an AF episode occurring in the first 6 days after surgery and lasting for more than 5 minutes.

Results. The first group included 93 (41%) patients and the second group 132 (59%) patients. The rate of AF was 29% in Group 1 and 9% in Group 2 ($p=0,0001$). On Day 4 after surgery, leucocytes count was 10.9 (9; 13) in the first group and 9.1 (7,6; 10) in the second group ($p=0,000002$). On Day 1, leucocytes count was also lower in the second group but the difference was insignificant [9.5 (7.4; 12) vs 10.4 (7.5; 12.3), $p=0,39$]. AF paroxysms occurred earlier in the first group than in the second group [Day 2 (2; 3) vs Day 3 (3; 4.5), $p=0,039$]. An analysis of leucocytes count day-to-day changes was performed in a subgroup of patients who developed AF postoperatively. The analysis showed that peak leucocytes concentrations occurred on the day of onset of arrhythmia. In this subgroup, leucocytes count increased from 10.4 (7.5; 12.3) on Day 1 after surgery to 10.9 (9; 13) on Day 4 after surgery and to 12.3 (10; 14) on the day of onset of AF ($p=0,0083$; $p<0,016$ after application of the Bonferroni correction). The risk of occurrence of postoperative AF was evaluated using the Cox model of regression. «Prior AF» and «Statin use» were found to be statistically meaningful ($p=0,002$ and $p=0,001$, respectively; $\chi^2=38,42$, $p<0,001$). In accordance with the Cox model of regression, the risk of AF was 3.68 for «Prior AF» and 0.31 for «Statin use».

Conclusion. In this study, statin therapy prior to and after CABG was found to be an effective method of prevention of AF in the early postoperative period. An anti-inflammatory property demonstrated by statins is one of the factors which may explain their antiarrhythmic effect.

Key words: statins; atrial fibrillation; coronary artery bypass grafting.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое частое нарушение ритма сердца, возникающее после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Частота развития ФП после АКШ, по данным разных авторов, составляет 25–30% [1–4]. Возникновение ФП ассоциируется с высоким риском развития послеоперационных осложнений:

нарушений гемодинамики, инсульта, инфаркта миокарда. Все эти осложнения приводят к более длительному пребыванию пациента в стационаре и большим экономическим затратам [5–7].

Некоторые исследователи предложили профилактический прием амиодарона и бета-адреноблокаторов для снижения риска развития послеоперационной ФП [8–10]. Стоит учитывать, что

подобная профилактика не всегда безопасна в связи с побочными эффектами перечисленных препаратов: гипотензия и брадикардия на фоне приема бета-адреноблокаторов и проаритмогенный эффект от амиодарона [11]. Сложности профилактики ФП в ранние сроки после АКШ связаны с недостаточным пониманием механизмов ее возникновения у прооперированных больных, а также влияния интра- и послеоперационных факторов на электрофизиологические свойства предсердий [5, 12].

Все операции, выполняющиеся на открытом сердце, связаны с воспалительным процессом, который включает системное и местное воспаление [13–15]. После АКШ повышается уровень в крови таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок и интерлейкин-6 [16]. К тому же их пиковый уровень приходится на 2–4-е сутки после операции, что совпадает с пиком заболеваемости ФП в этом периоде [13, 16]. Воспаление, как полагают, вызывает развитие ФП путем изменения структурных и электрофизиологических свойств предсердий [17].

Использование статинов, обладающих плеiotропными противовоспалительными и антиок-

сидантными свойствами, в ряде исследований показало хорошие результаты в профилактике развития ФП после шунтирования коронарных артерий [17–20]. Их прием позволял уменьшить уровень маркеров, связанных с воспалением после АКШ [13, 21, 22]. Тем не менее другие исследования не смогли продемонстрировать антиаритмический эффект статинов после операций на открытом сердце [23–25].

Цель настоящего исследования – оценка роли приема статинов в первичной и вторичной профилактике ФП после АКШ.

Материал и методы

Исследование выполнено в отделении хирургического лечения интерактивной патологии (ОХЛИП) НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым выполняли АКШ. Истории болезни отбирали согласно критериям включения и критериям исключения среди всех вмешательств АКШ, выполненных в ОХЛИП в 2013 г. На рисунке 1 наглядно представлен дизайн отбора материала для исследования.

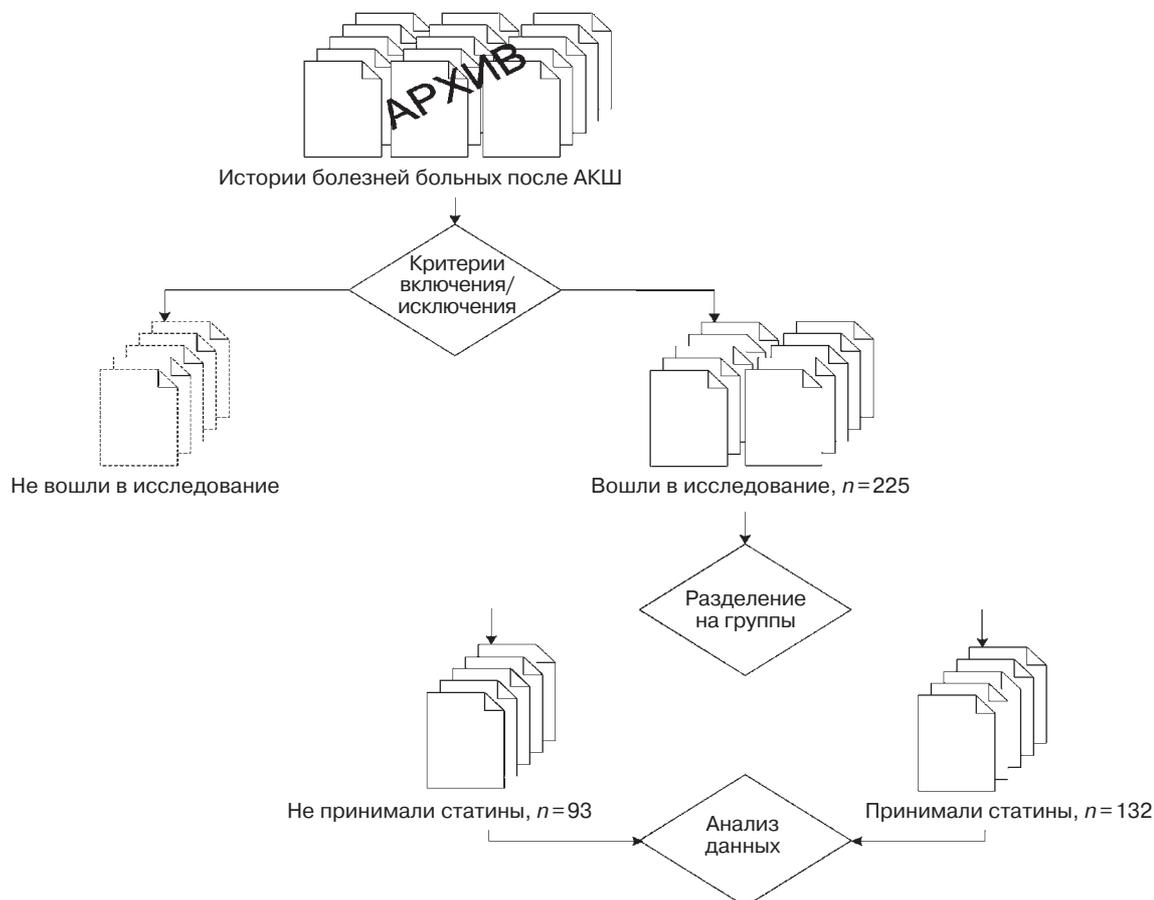


Рис. 1. Дизайн отбора материала для исследования

Критерий включения:

– изолированное АКШ.

Критерии исключения:

– сочетанные с АКШ вмешательства: АКШ и коррекция клапанного аппарата, АКШ и коррекция структурных дефектов миокарда (аневризма левого желудочка (ЛЖ), дефект межжелудочковой перегородки и т. п.);

– тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта (Cockcroft–Gault) менее 50 мл/мин);

– тяжелая хроническая сердечная недостаточность (фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 35%);

– гипер- или гипопункция щитовидной железы;

– прием иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии пациентами по поводу сопутствующей патологии;

– злокачественные новообразования;

– органические поражения центральной нервной системы;

– любые психические заболевания;

– любые гормональные заболевания.

Из 421 истории болезни пациентов, которым были выполнены операции АКШ в 2013 г., отобрали 225 соответственно критериям включения/исключения. Далее был проведен анализ основных клинических, инструментальных и лабораторных показателей до хирургического вмешательства, интраоперационно и после операции. В таблице 1 представлена характеристика общей группы по всем вышеназванным показателям.

Далее истории болезни были разделены на две группы: 1-ю составили 93 (41%) пациента, которые не принимали препараты из группы статинов, 2-ю – 132 (59%) пациента, получавшие статинотерапию.

К группе больных, получающих статинотерапию, были отнесены пациенты, которые не менее 3 дней до операции и все дни после операции получали статины. Минимальный период (3 дня) был выбран произвольно, на основании данных литературы, как период, достаточный для развития противовоспалительного действия у этой группы лекарственных препаратов. В нашем исследовании пациенты получали только оригинальные аторвастатин и розувастатин. В анализе результатов не учитывались дозировки препаратов. Имел значение сам факт приема пациентом статинов перед операцией и минимальная длительность.

Факт развития послеоперационной ФП нами был определен как эпизод документально зафиксированной ФП, продолжительностью более

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с ИБС, вошедших в исследование*

Показатель	Значение (n=225)
Возраст, лет	57,5±7,9
Пол	
мужской, %	87
женский, %	13
Вес, кг	83,1±11,8
Курение, %	37
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	59
Сахарный диабет, %	9
ФП до операции, %	8
ОНМК/МИ, %	1,7
ХПН, %	2,9
ЧКВ, %	4,4
Средний балл по шкале EuroSCORE II	1,87 (0,94; 2,15)
<i>Лабораторно-инструментальные данные</i>	
ФВ, %	60 (55; 64)
КДР, см	5,3 (5; 5,6)
КДО, мл	134 (117; 156)
Диаметр ЛП, см	4,1 (3,9; 4,5)
<i>Медикаментозное лечение до операции</i>	
иАПФ, %	97
БАБ, %	98
Статины, %	59
Антиаритмическая терапия, %	8
<i>Интраоперационные данные</i>	
С ИК, %	85
Кардиоплегия, %	21
Время ИК, мин	98 (56; 125)
Количество шунтов	2 (2; 3)
Шунтирование ПКА, %	57
Тромбоз шунта, %	1,7

* Данные представлены в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении) или $Me (Q1; Q3)$.

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; МИ – мозговой инсульт; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БАБ – бета-адреноблокаторы; ИК – искусственное кровообращение; ПКА – правая коронарная артерия.

5 мин, в течение 7 сут после операции. В течение первых 96 ч после операции все пациенты по протоколу ведения данной категории больных в нашей клинике находятся под контролем систем мониторинга ЭКГ и артериального давления. Подтверждение развития ФП после операции были получены при анализе данных этих систем.

Хотелось бы отметить, что в задачи исследования не входило выяснить причины отсутствия исходно (до госпитализации в клинику) приема пациентами препаратов из группы статинов, несмотря на наличие у них ИБС.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы «Statistica» 10.0 (StatSoft, USA). При описании данных использовали $M \pm SD$ (при нормальном распределении) и $Me (Q1; Q3)$ при распределении, отличающемся от нормального. Проверка на нормальность осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни и параметрический двусторонний t -критерий Стьюдента (при нормальном распределении). При сравнении нескольких зависимых выборок использовали непараметри-

ческий критерий Фридмана (ANOVA) и Кендалла, при группах более двух – с поправкой Бонферрони. Для расчета риска возникновения послеоперационной ФП использовали регрессионную модель Кокса, в которой учитывали все возможные некоррелируемые между собой факторы, влияющие на развитие ФП.

Результаты

Гомогенность среди двух групп была определена путем сравнения по клиническим, инструментальным, лабораторным, интраоперационным и послеоперационным показателям. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика исследуемых групп больных*

Показатель	1-я группа, без статинов ($n=93$)	2-я группа, со статинами ($n=132$)	p^{**}
Возраст, лет	58,1±8,2	57,1±7,6	0,49***
Пол			
мужской, %	87	86	0,87
женский, %	13	14	
Вес, кг	83±12,8	83,1±11,1	0,74***
Курение, %	32	40	0,22
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	62	56	0,16
Сахарный диабет, %	10	8	0,53
ОНМК, %	1	2	0,50
ХПН, %	30	28	0,73
ФП до операции, %	9	6	0,12
ЧКВ до операции, %	3	5	0,45
Средний балл по шкале EuroSCORE II	1,87 (0,94; 2,15)	1,87 (0,94; 2,15)	0,75
<i>Медикаментозное лечение до операции</i>			
Антиаритмическая терапия, %	9	6	0,20
иАПФ, %	98	98	0,95
БАБ, %	99	98	0,77
<i>Лабораторно-инструментальные данные</i>			
Диаметр ЛП, см	4,1 (3,9; 4,5)	4,1 (3,9; 4,4)	0,79
КДР, см	5,4 (5; 5,7)	5,3 (4,9; 5,5)	0,11
КДО, мл	135 (124; 159)	134 (115; 154)	0,20
ФВ, %	60 (54; 63)	60 (56; 64)	0,41
Уровень креатинина до операции, ммоль/л	93 (83; 103)	93 (86,5; 102,5)	0,95
ИК, %	80	88	0,06
<i>Интраоперационные данные</i>			
Кардиоплегия, %	19	21	0,63
Время ИК, мин	99 (45; 123)	96 (64,5; 126,5)	0,34
Количество шунтов	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,74
Шунтирование ПКА, %	55	58	0,60
<i>Послеоперационные данные</i>			
Отключение тонической поддержки, сут	3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,055
Тромбоз шунта, %	3	1	0,16
ФП после операции, n	29	9	0,0001
Сутки возникновения ФП	2 (2; 3), $n=39$	3 (3; 4,5), $n=12$	0,039
Лейкоциты на 1-е сутки, $n \times 10^9/\text{мл}$	10,4 (7,5; 12,3)	9,5 (7,4; 12)	0,39
Лейкоциты на 4-е сутки, $n \times 10^9/\text{мл}$	10,9 (9; 13)	9,1 (7,6; 10)	0,000002
Койко-день	9 (7; 11)	9 (7; 10,5)	0,35

* Данные представлены в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении) или $Me (Q1; Q3)$.

** Непараметрический U -критерий Манна–Уитни.

*** Параметрический t -критерий Стьюдента.

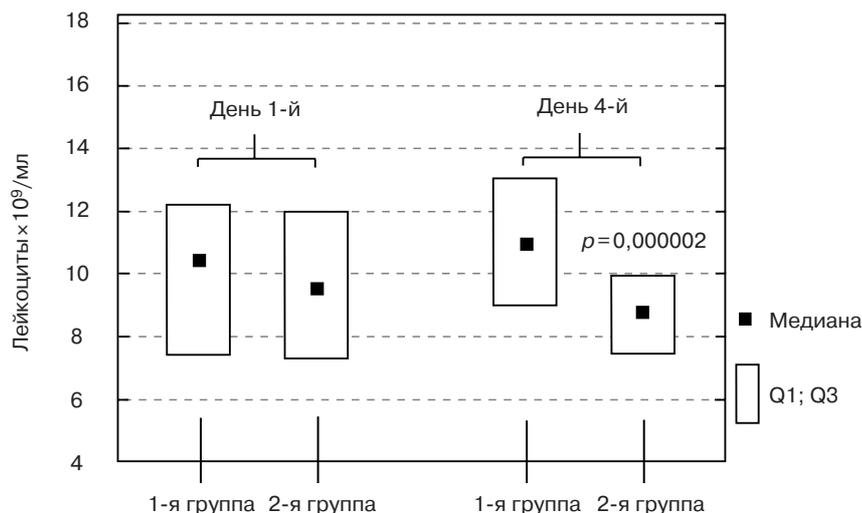


Рис. 2. Уровень лейкоцитов крови в 1-й и 2-й группах в 1-й день после операции и на 4-й день после операции. Данные представлены в виде Ме (Q1; Q3)

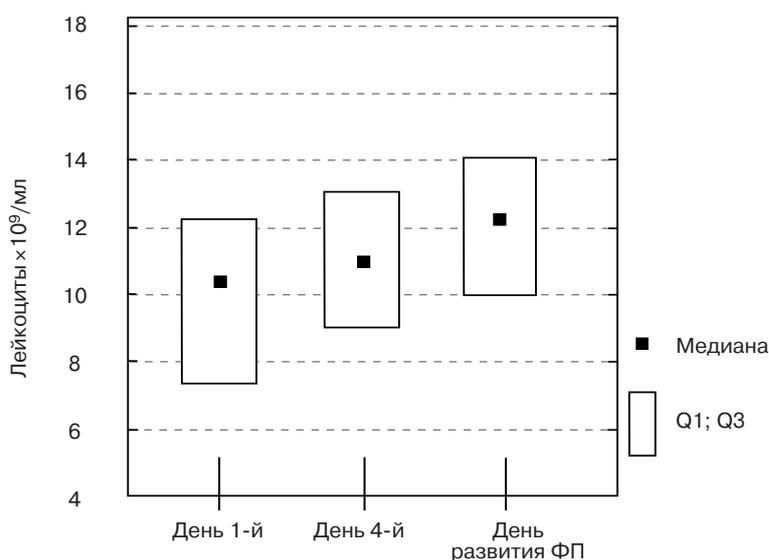


Рис. 3. Уровень лейкоцитов в 1-е и 4-е сутки после операции, в день развития ФП (n=39)

Было получено отсутствие статистически значимых различий по основным дооперационным и интраоперационным показателям, вследствие чего можно утверждать о гомогенности обеих групп и о правомочности их сравнения в дальнейшем.

Статистически значимые различия между группами были обнаружены по частоте развития ФП в ранние сроки после операции и по уровню лейкоцитов в крови. Частота развития ФП в группе пациентов, не принимающих статины, составила 29%, в группе статинотерапии – 9%, $p=0,0001$.

Различия имелись в лабораторных показателях: уровень лейкоцитов на 4-е сутки составил в 1-й группе 10,9 (9; 13) $\times 10^9/\text{мл}$, против 9,1 (7,6; 10) – во 2-й, $p=0,000002$. Было отмечено,

что уровень лейкоцитов на 1-е сутки также был ниже в группе приема статинов, но без статистической значимости различий – 10,4 (7,5; 12,3) $\times 10^9/\text{мл}$ против 9,5 (7,4; 12), $p=0,39$ (рис. 2).

Пароксизмы ФП в 1-й группе развивались в более ранние сроки после операции – на 2-е (2; 3) сутки, чем во 2-й группе – на 3-и (3; 4,5) сутки, $p=0,039$.

Продолжительность госпитализации не различалась в обеих группах и составила 9 (7; 11) койко-дней в 1-й группе против 9 (7; 10,5) – во 2-й, $p=0,35$.

Отдельно была проанализирована динамика количества лейкоцитов у пациентов, у которых развилась ФП. Максимальный уровень лейкоцитов крови был отмечен в день возникновения аритмии (рис. 3).

Таблица 3

Клиническая характеристика в регрессионной модели Кокса для оценки риска развития ФП у больных после АКШ ($\chi^2=38,42, p<0,001$)

Показатель	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Risk index Exp(B)	Критерий Вальда	<i>p</i>
Прием статинов	-1,145	0,357	0,318	10,24	0,001
ФП до операции	1,251	0,396	3,493	9,96	0,002
Количество шунтов	0,419	0,231	1,520	3,28	0,070
Диабет	-1,088	0,779	0,336	1,94	0,163
КДР ЛЖ	0,453	0,356	1,572	1,61	0,204
Уровень креатинина до операции	-0,017	0,014	0,982	1,38	0,238
Возраст	0,023	0,022	1,023	1,02	0,310
ХПН	0,505	0,505	1,657	0,99	0,317
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,359	0,380	1,432	0,89	0,344
ФВ ЛЖ	0,014	0,021	1,014	0,43	0,510
ЧКВ до операции	-0,462	1,037	0,629	0,19	0,655
Время ИК	-0,001	0,003	0,999	0,14	0,706
Пол	0,012	0,520	1,012	<0,01	0,981

Таблица 4

Оценка риска развития ФП на основе показателей «прием статинов» и «ФП до операции» ($\chi^2=16,14, p<0,001$)

Факторы риска		Риск развития ФП в соответствии с регрессионной моделью Кокса	Уровень риска ФП	Частота ФП в представленном исследовании, %
прием статинов	ФП до операции			
Да	Нет	0,31	Низкий	6,5
Нет	Нет	1,00	Средний	25,6
Да	Да	1,15	Высокий	50,0
Нет	Да	3,68	Очень высокий	54,5

Уровень лейкоцитов в 1-е сутки после операции составил 10,4 (7,5; 12,3), на 4-е сутки после операции – 10,9 (9; 13), в день развития ФП – 12,3 (10; 14). Значения статистически значимо различались между собой в зависимости от дня, $p=0,0083$ (поправка Бонферрони ($p<0,05/3=0,016$)).

При оценке риска развития ФП использовали регрессионную модель Кокса. Были получены следующие данные (табл. 3).

Из всех клинических, инструментальных и лабораторных показателей, взаимно не коррелируемых между собой, статистическая значимость в риске развития ФП после АКШ была получена для двух из них – «предшествующая ФП до операции» и «прием статинов».

В таблице 4 показана оценка риска развития ФП в процентах в нашем исследовании, выраженная в виде калькулятора риска.

Обсуждение

Анализ полученных данных в исследовании показывает убедительную связь между уровнем лейкоцитов крови и риском развития послеоперационной ФП. У пациентов с более высоким его уровнем, то есть с более выраженным системным воспалением, частота возникновения ФП была значимо выше. Это подтверждается и тем, что уровень лейкоцитов крови максимально повышался в день развития аритмии.

Статинотерапия перед АКШ и ее продолжение в послеоперационном периоде ассоциировалась с уменьшением частоты развития послеоперационной ФП и уменьшением уровня лейкоцитов крови. Кроме того, у пациентов с развившейся ФП, принимающих статины, пик уровня лейкоцитов сдвинулся по времени на более поздний срок после операции. В нашем исследовании этот сдвиг составил одни сутки.

Лейкоциты крови как маркеры воспаления были специально выбраны для нашего исследования в связи с их высокой прогностической ценностью в отношении развития ФП [26].

Использование регрессионного анализа выявило в нашем исследовании статистически значимое влияние на развитие ФП в послеоперационном периоде только двух факторов: приема статинов и ФП в анамнезе. Причем предшествующая ФП значительно увеличивала риск, что объясняется процессами аритмогенной кардиомиопатии. Воздействие же статинов, чуть менее чем первый фактор, уменьшало риск послеоперационной ФП, но не менее значимо ($p=0,001$).

Так, риск развития ФП в соответствии с регрессионной моделью Кокса самый низкий (6,5%) у пациентов без предшествующего анамнеза ФП, принимающих статины, средний (25,6%) – при отсутствии обоих факторов, высокий (50%) – при наличии обоих факторов, очень высокий (54,5%) – у пациентов, не принимающих статины и имеющих ФП в анамнезе до операции.

Воздействие статинов на процесс воспаления, вероятно, обусловлено их плеiotропными эффектами: существенное снижение активности всех воспалительных маркеров под воздействием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Противовоспалительное действие, которое оказывают статины, предшествует по времени их гиполипидемическому эффекту. В нашем исследовании назначение статинов даже за 3 дня до операции уже привело к значимым результатам в отношении профилактики развития послеоперационной ФП.

Аналогичные результаты были получены F. Marín и соавт. в исследовании, включавшем 234 пациента [27]. Статинотерапия была связана со снижением частоты развития ФП после АКШ (отношение шансов – 0,52, 95%, доверительный интервал – 0,28–0,96, $p=0,038$). Индекс TIMP-1/ММР-1 (уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и матриксной металлопротеиназы-1) через 24 ч после АКШ был выше у пациентов без ФП ($p=0,043$). Статинотерапия сопровождалась повышением уровня TIMP-1 и индекса TIMP-1/ММР-1 ($p=0,027$ и $0,036$ соответственно). Стоит отметить, что в отличие от нашего исследования F. Marín и соавт. в качестве маркера воспаления использовали TIMP-1 и ММР-1.

Также M. Kimura и соавт. в эксперименте установили, что флувастатин может подавлять активность лейкотриена В4 и фактора активации тромбоцитов [28]. Липиднезависимый противовоспалительный эффект был подтвержден в эксперименте R. Scalia и соавт. [29]: использование симвастатина и церивастатина оказывало угнетающее влияние на актин-обусловленную полимеризацию мембран и интегрин-адгезирующие молекулы CD 11a, CD 18 и VLA-4. U. Ikeda и соавт. установили, что флувастатин и симвастатин существенно ингибировали ангиотензин 2-индуцированную секрецию интерлейкина-6 в культуре гладкомышечных клеток (ГМК) человека. Это сопровождалось снижением уровня С-реактивного белка [30].

В некоторых работах было показано сокращение койко-дней после операции на фоне статинотерапии благодаря снижению частоты послеоперационной ФП. В нашем исследовании подобной закономерности не наблюдалось (см. табл. 2).

Заключение

Одним из возможных осложнений, которое приводит к гемодинамической нестабильности больных после АКШ и повышает риск инсульта и послеоперационной смертности, является ФП. В нашем исследовании применение статинов до и после АКШ показало эффективное профилактическое влияние на развитие ФП в раннем послеоперационном периоде. Противовоспалительные свойства статинов – один из плеiotропных эффектов, объясняющий их выраженное антиаритмическое действие при открытых кардиохирургических вмешательствах.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Hogue C.W., Jr, Creswell L.L., Gutterman D.D. et al. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005; 128 (2 Suppl.): 9S–16S.
2. Zaman A.G., Archbold R.A., Helft G. et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000; 101 (12): 1403–8. DOI: 10.1161/01.CIR.101.12.1403.
3. Аджиев Р.Н., Сафарова М.С., Ежов М.В. Значение липотропной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца до и после реваскуляризации миокарда. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (5): 564–9.

4. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Эффективность статинов в профилактике фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (1): 14–23. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.2.
5. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C. et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1720–9. DOI: 10.1001/jama.291.14.1720.
6. Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox, J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56 (3): 539–49.
7. Шуваев И.П., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф. и др. Нарушения ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом хирургического профиля. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева*. 2014; 15 (3): 53–60.
8. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (23): 2846–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl272.
9. Bradley D., Creswell L.L., Hogue C.W. et al. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005; 28 (2 Suppl.): 39S–47S.
10. Coleman C.I., Perkerson K.A., Gillespie E.L. et al. Impact of prophylactic postoperative beta-blockade on post-cardiothoracic surgery length of stay and atrial fibrillation. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38 (12): 2012–6.
11. 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 (2): 405–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.049.
12. Benjamin E.J., Chen P.S., Bild D.E. et al. Prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2009; 119 (4): 606–18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825380.
13. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P. et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997; 96 (10): 3542–8. DOI: 10.1161/01.CIR.96.10.3542.
14. Gravlee G.P. Update on cardiopulmonary bypass. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2001; 14 (1): 11–6.
15. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013; 1: 14–22.
16. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104 (24): 2886–91. DOI: 10.1161/hc4901.101760.
17. Kumagai K., Nakashima H., Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc. Res.* 2004; 62 (1): 105–11. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.01.018.
18. Jialal I., Stein D., Balis D. et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001; 103 (15): 1933–35. DOI: 10.1161/01.CIR.103.15.1933.
19. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998; 98: 839–44. DOI: 10.1161/01.CIR.98.9.839.
20. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M. et al. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (4): 402–28. DOI: 10.1111/eci.12237.
21. Liakopoulos O.J., Dorge H., Schmitto J.D. et al. Effects of pre-operative statin therapy on cytokines after cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 54 (4): 250–4. DOI: 10.1055/s-2006-923836.
22. Brull D.J., Sanders J., Rumley A. et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 431–3. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01696-4.
23. 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 (11 Suppl. 1): II45–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000138316.24048.08.
24. Powell B.D., Bybee K.A., Valeti U. et al. Influence of preoperative lipid-lowering therapy on postoperative outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 785–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.036.
25. Virani S.S., Nambi V., Razavi M. et al. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Am. Heart J.* 2008; 155 (3): 541–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.10.027.
26. Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Stange S. et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90 000 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 45 (1): 17–26. DOI: 10.1093/ejcts/ezt181.
27. Mañín F., Pascual D.A., Roldán V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 55–60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.124.
28. Kimura M., Kurose I., Russell J. et al. Effects of fluvastatin on leukocyte–endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 1997; 17 (8): 1521–6. DOI: 10.1161/01.ATV.17.8.1521.
29. Scalia R., Gooszen M.E., Jones S.P. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2001; 103 (21): 2598–603. DOI: 10.1161/01.CIR.103.21.2598.
30. Ikeda U., Shimada K. Statin and monocytes. *Lancet*. 1999; 353 (9169): 2070. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)77885-5.

References

1. Hogue C.W., Jr, Creswell L.L., Gutterman D.D. et al. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005; 128 (2 Suppl.): 9S–16S.
2. Zaman A.G., Archbold R.A., Helft G. et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000; 101 (12): 1403–8. DOI: 10.1161/01.CIR.101.12.1403.
3. Adzhiev R.N., Safarova M.S., Ezhov M.V. The role of lipotropic therapy in patients with chronic ischemic heart disease before and after coronary revascularization. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2013; 9 (5): 564–9 (in Russian).
4. Bockeria O.L., Akhobekov A.A. The efficiency of statins in the prevention of atrial fibrillation after cardiac operations. *Annaly Aritmologii*. 2014; 11 (1): 14–23. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.2 (in Russian).
5. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C. et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1720–9. DOI: 10.1001/jama.291.14.1720.
6. Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox, J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56 (3): 539–49.
7. Shuvaev I.P., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F. et al. Cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome after surgery. *Bulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2014; 15 (3): 53–60 (in Russian).
8. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (23): 2846–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl272.
9. Bradley D., Creswell L.L., Hogue C.W. et al. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines

- for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005; 28 (2 Suppl.): 39S–47S.
10. Coleman C.I., Perkerson K.A., Gillespie E.L. et al. Impact of prophylactic postoperative beta-blockade on post-cardiothoracic surgery length of stay and atrial fibrillation. *Ann. Pharmacother*. 2004; 38 (12): 2012–6.
 11. 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 (2): 405–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.049.
 12. Benjamin E.J., Chen P.S., Bild D.E. et al. Prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2009; 119 (4): 606–18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825380.
 13. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P. et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997; 96 (10): 3542–8. DOI: 10.1161/01.CIR.96.10.3542.
 14. Gravlee G.P. Update on cardiopulmonary bypass. *Curr. Opin. Anesthesiol*. 2001; 14 (1): 11–6.
 15. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology. *Kreativnaya Kardiologiya*. 2013; 1: 14–22.
 16. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104 (24): 2886–91. DOI: 10.1161/hc4901.101760.
 17. Kumagai K., Nakashima H., Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc. Res*. 2004; 62 (1): 105–11. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.01.018.
 18. Jialal I., Stein D., Balis D. et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001; 103 (15): 1933–35. DOI: 10.1161/01.CIR.103.15.1933.
 19. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998; 98: 839–44. DOI: 10.1161/01.CIR.98.9.839.
 20. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M. et al. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest*. 2014; 44 (4): 402–28. DOI: 10.1111/eci.12237.
 21. Liakopoulos O.J., Dorge H., Schmitto J.D. et al. Effects of preoperative statin therapy on cytokines after cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2006; 54 (4): 250–4. DOI: 10.1055/s-2006-923836.
 22. Brull D.J., Sanders J., Rumley A. et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2001; 88: 431–3. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01696-4.
 23. 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 (11 Suppl. 1): II45–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000138316.24048.08.
 24. Powell B.D., Bybee K.A., Valeti U. et al. Influence of preoperative lipid-lowering therapy on postoperative outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2007; 99: 785–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.036.
 25. Virani S.S., Nambi V., Razavi M. et al. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Am. Heart J*. 2008; 155 (3): 541–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.10.027.
 26. Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Stange S. et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90 000 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2014; 45 (1): 17–26. DOI: 10.1093/ejcts/ezt181.
 27. Marín F., Pascual D.A., Roldán V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2006; 97: 55–60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.124.
 28. Kimura M., Kurose I., Russell J. et al. Effects of fluvastatin on leukocyte–endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997; 17 (8): 1521–6. DOI: 10.1161/01.ATV.17.8.1521.
 29. Scalia R., Gooszen M.E., Jones S.P. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2001; 103 (21): 2598–603. DOI: 10.1161/01.CIR.103.21.2598.
 30. Ikeda U., Shimada K. Statin and monocytes. *Lancet*. 1999; 353 (9169): 2070. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)77885-5.

Поступила 21.11.2014 г.

Подписана в печать 28.11.2014 г.