

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РОЗУВАСТАТИНА И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, Россия, 350042, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы, 14. E-mail: kanorskysg@mail.ru;

<sup>2</sup>НУЗ отделенческая клиническая больница на станции Краснодар ОАО «РЖД», Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Московская, 96

После кардиоверсии персистирующей фибрилляции предсердий 139 больных были рандомизированы для лечения соталолом в дозе 80–160 мг/сутки (n=49), соталолом и розувастатином в дозе 5–20 мг/сутки (n=45) или соталолом и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами в дозе 1 г/сутки (n=45) в течение 12 месяцев. При рецидивах фибрилляции предсердий проводилась кардиоверсия с помощью пропafenона и/или амиодарона. Не выявлено различий в частоте рецидивов симптоматической фибрилляции предсердий. Через 12 месяцев синусовый ритм регистрировался в 77,6%, 86,7% (p>0,05) и 84,4% (p>0,05) случаев соответственно. Полученные нами результаты не подтверждают гипотезы о том, что у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий добавление розувастатина или омега-3 полиненасыщенных жирных кислот к обычной антиаритмической терапии снижает частоту рецидивов этой аритмии.

**Ключевые слова:** персистирующая фибрилляция предсердий, соталол, розувастатин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

S. G. KANORSKY<sup>1</sup>, V. V. BODRIKOVA<sup>2</sup>

### RESULTS OF ROSUVASTATIN AND OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS TO PREVENT A RECURRENCE PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

<sup>1</sup>Department of hospital therapy, Kuban state medical university, Russia, 350042, Krasnodar, 40 Let Pobedy str., 14. E-mail: kanorskysg@mail.ru;

<sup>2</sup>hospital of the Krasnodar station Russian Railways, Russia, 350072, Krasnodar, Moskowskaya str., 96

One hundred thirty-nine patients after cardioversion of persistent atrial fibrillation were randomly assigned to receive sotalol 80–160 mg/day (n=49), sotalol and rosuvastatin 5-20 mg/day (n=45) or sotalol and omega-3 polyunsaturated fatty acids (n=45) for 12 months. Recurrences of atrial fibrillation were cardioverted with propafenone and/or amiodarone. There was no difference between treatment groups for recurrence of symptomatic atrial fibrillation. After 12 month sinus rhythm was registered in 77,6%, 86,7% (p>0,05) and 84,4% (p>0,05) respectively. Our results do not support the hypothesis that supplementation with rosuvastatin or omega-3 polyunsaturated fatty acids in addition to the usual antiarrhythmic treatment reduces recurrent persistent atrial fibrillation.

**Key words:** persistent atrial fibrillation, sotalol, rosuvastatin, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

#### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), наиболее распространенная устойчивая аритмия в медицинской практике, обуславливает высокую заболеваемость и существенное повышение смертности пациентов. Идеальной целью лечения ФП представляются восстановление и поддержание синусового ритма, обеспечивающие уменьшение симптомов, улучшение качества жизни больных, оптимальную адаптацию частоты сердечных сокращений к нагрузкам с улучшением их переносимости, предупреждение развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6]. Одним из важных этиологических факторов ФП является ишемическая болезнь сердца (ИБС), при которой назначение статинов признается обязательным [2]. К основным средствам лечения ХСН в новых российских рекомендациях отнесены омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПЖК) [3]. В последние годы накапливаются экспериментальные данные, обосновывающие целесообразность применения статинов и омега-3 ПЖК для первичной профилактики ФП и предупреждения ее рецидивов [12,

13]. Однако убедительных клинических доказательств результативности такого способа лечения все еще не имеется.

Цель работы – оценить возможность повышения эффективности стандартной противорецидивной терапии персистирующей ФП с помощью дополнительного применения розувастатина или препарата омега-3 ПЖК.

#### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 139 больных (75 мужчин и 64 женщины) в возрасте от 39 до 64 лет с персистирующей ФП. У всех пациентов имелась ИБС со стенокардией напряжения I–III функциональных классов, в 83 (59,7%) случаях сочетавшаяся с артериальной гипертензией. Инфаркт миокарда перенесли 24 (17,3%) больных.

Критериями включения являлись возраст до 65 лет и ФП, не прекращавшаяся спонтанно, сопровождавшаяся выраженными клиническими симптомами и купированная антиаритмическими препаратами. В работу

включали пациентов, давших информированное согласие на проведение обследования и лечения.

В исследование не включали больных с острыми коронарными синдромами, инфекционными и воспалительными заболеваниями, оперативными вмешательствами в пределах последних 4 недель, неконтролируемой артериальной гипертензией, ХСН IV функционального класса, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой, имплантированным искусственным водителем ритма, удлинением интервала Q-T (корригированный показатель более 450 мс), устойчивой желудочковой тахикардией, пороками сердца, кардиомиопатиями, дисфункцией щитовидной железы, декомпенсированным сахарным диабетом, тяжелыми заболеваниями внутренних органов с нарушением их функции.

Кроме общеклинического исследования повторно (не реже 1 раза в месяц) регистрировали стандартную электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях на регистраторе «Shiller AT1» (Швейцария). При появлении неправильного сердцебиения, одышки, головокружения, нерегулярности пульса во время ежедневной пальпации лучевой артерии и/или измерения артериального давления пациенты немедленно обращались к врачу, который устанавливал характер ритма с помощью электрокардиографии и/или холтеровского мониторинга ЭКГ.

До лечения и в конце его проводили холтеровское мониторирование ЭКГ в течение одних суток с помощью системы «Кардиотехника-4000» (АОЗТ «ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург), трансторакальную эхокардиографию в M-, V-режимах и доплерографию по стандартной методике на ультразвуковом аппарате «Philips Envisor» (Голландия) датчиком с частотой ко-

лебаний 3,5 МГц, чреспищеводную электростимуляцию левого предсердия с помощью программируемого электрокардиостимулятора «Cordelectro-4» (г. Каунас, Литва), определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в плазме с помощью иммунометрического теста, используя набор «IMMULITE CRP», тест с 6-минутной ходьбой, определяли показатель качества жизни [1].

На фоне синусового ритма больных рандомизировали для лечения соталолом в дозе 80–160 мг/сутки (n=49, 1-я группа) после отмены бета-адреноблокаторов, а также его комбинациями с розувастатином в дозе 5–20 мг/сутки (n=45, 2-я группа) или препаратом высококонцентрированных высокоочищенных длинноцепочечных омега-3 ПЖК в дозе 1 г/сутки (n=45, 3-я группа). В случаях возобновления ФП проводили фармакологическую кардиоверсию пропafenоном per os и/или амиодароном per os и внутривенно капельно. Контролируемая терапия продолжалась 12 месяцев, в течение которых регистрировались рецидивы ФП и возникающие осложнения. Основным критерием эффективности лечения являлась регистрация устойчивого синусового ритма во время холтеровского мониторирования ЭКГ в конце противорецидивной терапии. Анализировались данные, полученные при лечении пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 12.0. Образовавшиеся группы проверялись на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова-Смирнова. В связи с установленной нормальностью распределения применялись методы параметрической статистики. Все данные представлены средними с указанием ошибки средней (M±m).

Таблица 1

### Исходная характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа больных		
	1-я (n=49)	2-я (n=45)	3-я (n=45)
Возраст, годы	53,9±3,6	53,7±3,3	54,8±3,5
Пол, мужской/женский	26/23	25/20	24/21
Анамнез ФП, годы	2,1±0,8	2,0±0,7	2,6±0,8
Число рецидивов ФП в месяц	3,2±0,4	3,4±0,6	3,1±0,4
Функциональный класс ХСН:			
I	23	20	19
II	25	24	24
III	1	1	2
Инфаркт миокарда в анамнезе	9	7	8
Артериальная гипертензия	28	27	28
Сахарный диабет 2-го типа	6	7	5
Медикаментозное лечение:			
бета-адреноблокаторы	37	35	36
антагонисты кальция	20	18	19
нитраты	2	3	4
аспирин	46	43	43
диуретики	25	24	23
Артериальное давление, мм рт. ст.			
систолическое	136±5	135±6	134±5
диастолическое	84±2	83±2	82±2

Достоверность различий между количественными признаками определяли по критерию  $t$ -Стьюдента ( $p < 0,05$ ), а по качественным признакам — по  $\chi^2$  Пирсона ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

Образовавшиеся группы оказались сопоставимыми по ряду демографических и клинических показателей (табл. 1).

К концу контролируемой противорецидивной терапии синусовый ритм удавалось поддерживать в 77,6% случаев при лечении соталолом, в 86,7% — при его комбинации с розувастатином ( $p > 0,05$ ) и в 84,4% — с омега-3 ПЖК ( $p > 0,05$ ). При этом за год проводилось в среднем  $7,9 \pm 1,6$ ,  $6,5 \pm 1,7$  и  $7,2 \pm 1,8$  фармакологические кардиоверсии на одного больного в сравниваемых группах соответственно. Во 2-й и 3-й группах частота выполненных кардиоверсий оказалась сопоставимой ( $p > 0,05$ ) с контролем (1-я группа), позволяя исключить влияние этого фактора.

Смертельных исходов за период наблюдения не регистрировалось. Ишемический инсульт развился у 2 больных в 1-й и у 1 — в 3-й группе.

Динамика некоторых показателей, контролируемых в процессе терапии, представлена в таблице 2.

Анализ основных параметров эхокардиографии выявлял лишь тенденцию к уменьшению передне-заднего диаметра левого предсердия при добавлении к соталолу розувастатина или омега-3 ПЖК. Напротив, средние значения эффективного рефрактерного периода предсердий существенно повышались во всех группах: на 14,4%, 19,5%, 18,6% соответственно, что обуславливалось электрофизиологическими эффектами соталолола. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка практически не изменялся в 1-й (+2%), но статистически значимо снижался во 2-й (на 19,6%) и 3-й (на 22,9%) группах. Ощутимого изменения дистанции 6-минутной ходьбы на фоне различных способов лечения не наблюдалось, однако достоверное улучшение показателя качества жизни отмечалось во всех трех группах.

### Обсуждение

Основу противорецидивного лечения ФП в нашем исследовании составлял соталол — антиаритмический препарат III класса, который наряду с пока не доступным в России дронедароном рекомендуется в качестве противорецидивной терапии ФП первого выбора для пациентов с ИБС [6]. У данной категории больных соталол в дозе 320 мг/сутки практически не уступал амиодарону в способности поддерживать синусовый ритм после электрической кардиоверсии ФП [15]. Такая доза соталолола, как правило, оказывается недостижимой у российских пациентов из-за развивающихся побочных эффектов, имеет высокий аритмогенный потенциал.

Другие два применявшихся препарата из разных классов объединяло наличие у них противовоспалительного действия. Последнее может оказаться востребованным, если расценивать ФП как расстройство, связанное с воспалительным процессом [5]. Однако причинно-следственные отношения воспаления и ФП окончательно не определены. Не ясно, воспаление — причина ФП, или сама ФП генерирует воспаление [16]. Согласно результатам нашего исследования противовоспалительный эффект розувастатина и омега-3 ПЖК не сопровождался значительным усилением противорецидивной эффективности стандартной терапии соталолом.

Статины не только ингибируют синтез холестерина в печени, но и оказывают ряд плейотропных эффектов, предупреждают фиброз предсердий, вероятно, вследствие их противовоспалительного и антиоксидантного действия [14]. Однако применение статинов с целью профилактики рецидива ФП после кардиоверсии давало противоречивые результаты [7]. Полученные нами результаты согласуются с данными других единичных исследований вторичной профилактики ФП статинами. Так, в небольшом, но хорошо организованном рандомизированном двойном слепом исследовании S. Negi и соавт. [10] назначали аторвастатин в дозе 80 мг/сутки или плацебо перед кардиоверсией ФП и далее в течение 12 месяцев. Оценивалось влияние терапии на маркеры оксидативного стресса и маркеры воспаления.

Таблица 2

### Изменения некоторых эхокардиографических, биохимических и клинических показателей при лечении соталолом, его комбинациями с розувастатином или омега-3 ПЖК ( $M \pm m$ )

Вид лечения по группам	Передне-задний диаметр ЛП, мм	ФВ ЛЖ, %	ВСРБ, мг/л	Дистанция 6-минутной ходьбы, м	Показатель качества жизни, ед.
1-я исходно (n=49)	45,3±1,2	58,6±3,5	4,3±0,5	435±16	-10,5±1,7
Соталол (n=49)	45,5±1,0	60,1±3,4	4,4±0,5	422±15	-6,6±1,3*
2-я исходно (n=45)	45,8±1,4	59,0±3,3	4,6±0,5	419±13	-9,8±2,1
Соталол + розувастатин (n=45)	45,1±1,3	59,7±3,6	3,7±0,3*	424±15	-4,5±1,0*
3-я исходно (n=45)	45,4±1,0	58,5±3,2	4,8±0,6	430±14	-10,6±1,8
Соталол + омега-3 ПЖК (n=45)	44,8±1,1	59,4±3,4	3,7±0,4*	433±16	-4,8±1,3*

**Примечание:** ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ВСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, \* —  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением показателя.

Рецидивы ФП регистрировались с частотой 66,7% и 83,9% в группах приема статины и плацебо соответственно ( $p=0,2$ ). Авторы работы объяснили неудачу применения аторвастатина отсутствием влияния препарата на маркеры оксидативного стресса и часть маркеров воспаления. При этом уровни интерлейкина-6 и С-реактивного белка значительно снижались в группе лечения статином.

В исследовании GISSI-HF у больных с ХСН отмечалось некоторое позитивное влияние розувастатина в дозе 10 мг/сутки в сравнении с плацебо на частоту возникновения первого эпизода ФП, но не рецидивов этой аритмии [9].

Омега-3 ПЖК обладают противовоспалительным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим эффектами, препятствуют укорочению рефрактерного периода предсердий во время ФП, что может способствовать устранению нарушений ритма [11]. Однако недавние рандомизированные исследования не выявили пользы применения омега-3 ПЖК в качестве средства противорецидивной терапии ФП.

Р. Kowey и соавт. [8] назначали омега-3 ПЖК в дозе 8 г/сутки 7 дней, затем 4 г/сутки 24 недели или плацебо больным без выраженной органической кардиальной патологии с пароксизмальной ( $n=542$ ) или персистирующей ( $n=121$ ) ФП. В течение контролируемой терапии даже отмечалась тенденция к более частому рецидивированию пароксизмальной (на 15%,  $p=0,26$ ) и персистирующей (на 64%,  $p=0,09$ ) ФП, несмотря на более высокие уровни эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в крови. L. Bianconi и соавт. [4] проводили электрическую кардиоверсию у 204 больных с персистирующей ФП, которых рандомизировали для приема омега-3 ПЖК в дозе 3 г/сутки минимум за неделю до кардиоверсии и далее 2 г/сутки в течение 6 месяцев или плацебо. Рецидив ФП наблюдался в 58,9% и 51,1% случаев соответственно ( $p=0,29$ ), то есть омега-3 ПЖК не оказывали антиаритмического действия после кардиоверсии персистирующей ФП.

Статины и, в меньшей степени, омега-3 ПЖК рассматриваются в качестве возможного средства первичной и вторичной профилактики ФП в действующих рекомендациях по лечению этой аритмии [6]. Однако гипотеза о том, что благодаря противовоспалительному, антиоксидантному и мембраностабилизирующему эффектам этих препаратов можно обеспечить успешную профилактику рецидивов ФП, до настоящего времени не получила убедительного подтверждения в рандомизированных исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М., Зайцев В. П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. – 2002. – № 5. – С. 92–95.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 6. – Приложение 4. – 40 с.

3. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 1. – С. 3–62.

4. Bianconi L., Calò L., Mennuni M. et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study // Europace. – 2011. – Vol. 13. – P. 174–181.

5. Boos C. J., Anderson R. A., Lip G. Y. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? // Eur. heart j. – 2006. – Vol. 27. – P. 136–149.

6. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC) // Eur. heart j. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.

7. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A. et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials // J. am. col. cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 828–835.

8. Kowey P., Reiffel J., Ellenbogen K. et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial // J. A. M. A. – 2010. – Vol. 304. – P. 2363–2372.

9. Maggioni A., Fabbri G., Lucci D. Effect of rosuvastatin on atrial fibrillation: Ancillary results of the GISSI-HF trial // Eur. heart j. – 2009. – Vol. 30. – P. 2327–2336.

10. Negi S., Shukrullah I., Veledar E. et al. Statin therapy for the prevention of atrial fibrillation trial (SToP AF trial) // J. cardiovasc. electrophysiol. – 2011. – Vol. 22. – P. 414–419.

11. Savelieva I., Kourliouros A., Camm A. J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance // Naunyn. schmiedebergs arch. pharmacol. – 2010. – Vol. 381. – P. 1–13.

12. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European society of cardiology guidelines. Part I: primary prevention // Europace. – 2011. – Vol. 13. – P. 308–328.

13. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European society of cardiology guidelines. Part II: secondary prevention // Europace. – 2011. – Vol. 13. – P. 610–625.

14. Shiroshita-Takeshita A., Brundel B., Burstein B. et al. Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure // Cardiovasc. res. – 2007. – Vol. 74. – P. 75–84.

15. Singh B. N., Singh S. N., Reda D. J. et al. Sotalol amiodarone atrial fibrillation efficacy trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation // N. engl. j. med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1861–1872.

16. Tveit A., Seljeflot I., Grundvold I. et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation // Am. j. cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 1544–1548.

Поступила 18.07.2011