

О.Л. Бокерия, А.А. Ахобеков, В.А. Шварц, З.Ф. Кудзоева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

# Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования

После кардиохирургических вмешательств частота послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) достигает 65%. В настоящее время имеются противоречивые данные о влиянии приема статинов на развитие ПОФП. **Цель исследования:** оценить роль приема статинов в первичной профилактике ФП после аортокоронарного шунтирования (АКШ). **Методы:** было выделено 2 группы пациентов: группа 1 ( $n = 82$ ) не принимала статины, группа 2 ( $n = 124$ ) — принимала. В группах оценивали число лейкоцитов в разные дни, частоту возникновения ФП. Для оценки риска развития ФП использовали регрессионную модель Кокса и отношение шансов. **Результаты:** проведен ретроспективный анализ 206 историй болезней больных без предшествующей ФП после изолированного АКШ. Частота развития ФП в группе 1 составила 26%, в группе 2 — 6,5% ( $p = 0,020$ ). Число лейкоцитов на 4-е сут после операции в группе 1 составило 11 (9; 13) против 9 (7,6; 10,2) тыс./мкл в группе 2 ( $p = 0,000001$ ). Отмечено, что число лейкоцитов на 1-е сут также было ниже в группе 2, однако различия не достигали статистической значимости: 10 (7,5; 13) против 9,5 (7,3; 12) тыс./мкл ( $p = 0,290$ ). Статистическая значимость клинических параметров была получена для таких характеристик, как «прием статинов» ( $p = 0,002$ ) и «число шунтов» ( $p = 0,013$ ) ( $\chi^2 = 28,3$ ;  $p < 0,001$ ). Риск развития ФП в соответствии с регрессионной моделью составил для показателя «прием статинов» 0,201, для показателя «число шунтов» — 2,099. Отношение шансов составило 0,2 при 95% ДИ 0,08–0,5. **Заключение:** применение статинов у больных перед АКШ является эффективным методом первичной профилактики ФП в раннем послеоперационном периоде. Противовоспалительные свойства статинов — один из факторов, объясняющий их антиаритмическое действие.

273

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, аортокоронарное шунтирование, осложнения, статины, профилактика.

(Для цитирования: Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 273–278. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1322)

O.L. Bockeria, A.A. Akhobekov, V.A. Shvartz, Z.F. Kudzoeva

Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

## Efficacy of Statin Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation in Early Postoperative Period after Coronary Artery Bypass Grafting

**Background:** The incidence of the postoperative atrial fibrillation (POAF) after open heart surgery is up to 65%. Statin therapy has shown conflicting data in the prevention of the POAF. **Objective:** Our aim was to evaluate the role of statin therapy in the primary prevention of AF after CABG. **Methods:** Group 1 ( $n = 82$ ) included those patients who received no statin therapy and the Group 2 ( $n = 124$ ) included those patients who did receive statin therapy for at least three days prior to the operation and for all days in the postoperative period. WBC count in different periods after surgery and rate of AF were evaluated. The risk of occurrence of postoperative AF was evaluated using the Cox-regression model and odds ratio. **Results:** A retrospective analysis of 206 medical records of the patients without pre-existing AF after CABG was performed. The rate of AF was 26% in Group 1 and 6.5% in Group 2 ( $p = 0.0001$ ). On Day 4 after surgery, WBC count was 11 (9; 13) in the first group and  $9 (7.6; 10.2) \times 10^9$  e/L in the second group ( $p = 0.000001$ ). «Statin use» and «number of grafts» and were found to be statistically meaningful:  $p = 0.002$  and  $p = 0.0125$  respectively ( $\chi^2 = 28.3$ ;  $p < 0.001$ ). In accordance with the Cox model of regression, the risk of AF was 0.201 for «statin use»; and 2.099 for «number of grafts». Odds ratio was 0.2 (95% CI 0.08–0.5). **Conclusion:** Statin therapy prior to and after CABG was found to be an effective method of primary prevention of AF in the early postoperative period.

**Key words:** atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, complications, statins, prevention.

(For citation: Bockeria O.L., Akhobekov A.A., Shvartz V.A., Kudzoeva Z.F. Efficacy of Statin Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation in Early Postoperative Period After Coronary Artery Bypass Grafting. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 273–278. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1322)

## Обоснование

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является наиболее распространенным осложнением кардиохирургических вмешательств, частота которого достигает 65% [1–3]. Это состояние часто связано с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и, как следствие, повышением экономических затрат [4, 5].

Некоторыми исследователями был предложен профилактический прием амиодарона и β-адреноблокаторов для снижения риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП). Необходимо учитывать, что подобная профилактика не всегда безопасна в связи с существующими у перечисленных препаратов побочными эффектами — гипотензией и брадикардией на фоне приема β-адреноблокаторов и проаритмогенным эффектом от амиодарона. Одними из многих возможных причин ПОФП являются послеоперационные процессы локального и системного воспаления [6]. На это указывает повышенное после оперативного вмешательства содержание таких воспалительных биомаркеров, как С-реактивный белок, лейкоциты, интерлейкины 6, 8 [7]. До настоящего времени этот вопрос остается дискуссионным и активно изучается исследователями во всем мире [8]. Некоторые противовоспалительные препараты продемонстрировали многообещающие результаты в профилактике ПОФП. В их числе нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, колхицин и статины [9].

Несмотря на рекомендованный при ишемической болезни сердца (ИБС) прием статинов, не все пациенты привержены к лечению. Как известно, амбулаторная комплаентность пациентов — не решенная по сей день задача во всем мире. Кроме того, имеются сообщения о том, что пациенты намеренно прекращают прием статинов по рекомендациям врачей после достижения соответствующего уровня определенных липопротеинов в сыворотке крови. Тем не менее назначение статинов перед кардиохирургическими вмешательствами даже незадолго до самого вмешательства, уже в стационаре, способно уменьшить частоту развития ФП в раннем послеоперационном периоде [10–12].

Целью настоящего исследования было произвести оценку роли приема статинов в первичной профилактике ФП после операции изолированного аортокоронарного шунтирования (АКШ).

## Методы

### Дизайн исследования

Нерандомизированное контролируемое ретроспективное исследование. Хотелось бы подчеркнуть, что с точки зрения доказательной медицины более валидным являлось проведение проспективного рандомизированного слепого плацебоконтролируемого исследования, однако, согласно рекомендациям European Society of Cardiology / American Heart Association / American College of Cardiology (ESC/АНА/ACC), данной группе пациентов всем без исключения показан прием статинов, и потому такой дизайн не представляется возможным по этическим соображениям.

### Критерии соответствия

Истории болезней отбирали в архиве согласно критериям включения и исключения среди всех вмешательств по поводу АКШ за данный промежуток времени.

Критерии включения: изолированное АКШ (только шунтирование коронарных артерий без одновременного любого другого хирургического вмешательства на сердце).

Критерии исключения:

- предшествующая фибрилляция предсердий (наличие в анамнезе эпизодов ФП, документально подтвержденных результатами ЭКГ, холтеровского мониторинга, выпиской из медучреждения и т.п.);
- сочетанные с АКШ любые хирургические вмешательства — АКШ и коррекция клапанного аппарата, АКШ и коррекция структурных дефектов миокарда (аневризма левого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки и т.п.);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта <50 мл/мин); умеренно нарушенная функция почек (клиренс креатинина 50–85 мл/мин) не являлась критерием исключения;
- гипер- или гипофункция щитовидной железы (лабораторно подтвержденное повышение или снижение концентрации гормонов щитовидной железы);
- иммуносупрессивная и противовоспалительная терапия по поводу сопутствующей патологии (цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды и т.п.);
- любые злокачественные новообразования;
- органические поражения центральной нервной системы;
- любые психические заболевания (корригированные или не корригированные медикаментозно);
- любые гормональные заболевания (корригированные или не корригированные медикаментозно).

### Условия проведения

Анализ историй болезней пациентов с ИБС осуществляли среди всех выполненных операций изолированного АКШ в отделении хирургического лечения интерактивной патологии (Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва). Из 376 историй болезней по поводу АКШ были отобраны 206 больных, которые удовлетворяли критериям включения / исключения.

В анализ не вошла 121 история болезни по поводу сочетанных с АКШ операций (АКШ + пластика / протезирование клапанов сердца; АКШ + резекция аневризмы левого желудочка, АКШ + лабиринт и т.п.). По причине имеющихся в анамнезе эпизодов ФП были исключены 24 истории болезни. Кроме того, в анализ не вошли еще 25 историй по следующим причинам: 11 пациентов имели нарушение функции щитовидной железы, 6 принимали стероиды по разным причинам, у 4 имелись новообразования, у 4 — поражение центральной нервной системы в анамнезе.

Основные клинические, инструментальные и лабораторные показатели до хирургического вмешательства, интраоперационно и после операции представлены в табл. 1.

Далее все больные были разделены в зависимости от приема статинов на 2 группы. Первую группу составили пациенты, которые не получали статины, вторую — больные, получавшие статины.

### Продолжительность исследования

Анализ проводился за 2013 г.

### Методы регистрации исходов

К группе пациентов, получавших статинотерапию, были отнесены те больные, которые не менее 3 сут до и

все дни после операции получали статины. Минимальный период — 3 сут — был выбран произвольно, на основании данных литературы, как период, достаточный для развития противовоспалительного действия этой группы лекарственных препаратов [13]. В нашем исследовании пациенты получали препараты аторва- и розувастатин. В анализе результатов не учитывали дозировку лекарственных средств. Имел значение сам факт приема пациентом статинов перед операцией и срок минимального приема препарата.

Факт развития послеоперационной ФП нами был определен как эпизод документально зафиксированной ФП продолжительностью более 5 мин в течение 7 сут после оперативного вмешательства. В течение первых 72 ч после операции все пациенты по протоколу ведения

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца, вошедших в исследование

Показатель	Значение (n =206)
Возраст, лет (M±SD)	57,2±7,9
Пол:	
Мужчины, %	84
Женщины, %	16
Вес, кг (M±SD)	82,6±11,6
Курение, %	37
Перенесенный ИМ, %	59,7
СД, %	9
ХОБЛ, %	3
ОНМК/МИ, %	1,5
ХПН, %	27
ЧКВ до операции, %	4,4
EuroSCORE II, Me (Q1; Q3)	1,87 (0,94; 2,15)
<b>Лабораторно-инструментальные данные</b>	
ФВ, %, Me (Q1; Q3)	60 (55; 64)
КДР, см, Me (Q1; Q3)	5,3 (4,9; 5,6)
КДО, мл, Me (Q1; Q3)	134 (115; 155)
D-ЛП, см, Me (Q1; Q3)	4,1 (3,9; 4,4)
<b>Медикаментозное лечение до операции</b>	
Ингибиторы АПФ, %	98
БАБ, %	98
Статины, %	60
<b>Интраоперационные данные</b>	
ИК, %	84
Плегия, %	21
Время ИК, Me (Q1; Q3)	109 (78; 136)
Число шунтов, Me (Q1; Q3)	2 (2; 3)
Шунтировалась ПКА, %	56
Тромбоз шунта, %	0,9

*Примечание (здесь и в табл. 2).* СД — сахарный диабет, ИМ — инфаркт миокарда, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, МИ — мозговой инсульт, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФВ — фракция выброса, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, D-ЛП — диаметр левого предсердия, АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАБ — β-адреноблокаторы, ИК — искусственное кровообращение, ПКА — правая коронарная артерия.

данной категории больных в нашем отделении находились под контролем систем мониторинга ЭКГ и артериального давления. Подтверждение развития ФП после операции были получены при анализе данных этих систем; после 72 ч — при документально зафиксированной ФП на ЭКГ.

**Этическая экспертиза**

План и дизайн исследования согласован и одобрен Этическим комитетом и Диссертационным советом НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (протокол № 9 от 07.02.2014 г.).

**Статистический анализ**

Статистический анализ проводили с применением программы STATISTICA v. 8.0 (StatSoft Inc., США). При описании данных при нормальном распределении использовали среднее (M) и стандартное отклонение (SD), Me (Q1; Q3) — при распределении, отличающемся от нормального. Проверку на нормальность осуществляли с использованием теста Шапиро–Уилка.

Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни и параметрический t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). При сравнении нескольких независимых выборок использовали непараметрический критерий Фридмана–Кендала с поправкой Бонферрони. Для оценки риска возникновения послеоперационной ФП были рассчитаны χ<sup>2</sup> и отношение шансов (ОШ). Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

**Результаты**

**Участники исследования**

Возраст больных составил от 37 до 77 (57,2±7,9) лет. Доля мужчин в выборке — 84% (n=173), женщин — 16% (n=33). Статины получали 124 (60%) пациента, не получали — 82 (40%) человека. Гомогенность между группами была определена путем сравнения по клиническим, инструментальным, лабораторным, интраоперационным и послеоперационным показателям. Результаты приведены в табл. 2.

**Основные результаты исследования**

Установлено отсутствие статистически значимых различий по основным до- и интраоперационным показателям, вследствие чего можно утверждать о гомогенности обеих групп и правомочности сравнения их между собой.

Статистически значимые различия между группами были обнаружены в частоте развития ФП в ранние сроки после операции и уровне лейкоцитов в крови. Частота развития ФП в группе пациентов, не принимавших статины, составила 26%, в группе статинотерапии — 6,5% (p=0,020). Число лейкоцитов на 4-е сут после оперативного вмешательства составило в первой группе 11 (9; 13), 9 (7,6; 10,2) — во второй (p=0,000001). Отмечено, что число лейкоцитов на 1-е сут также было ниже в группе приема статинов, но без достижения статистической значимости: 10 (7,6; 13) против 9,5 (7,3; 12) (p=0,290).

При оценке риска развития ФП использовали регрессионную модель Кокса и ОШ, результаты представлены в табл. 3 и 4. Статистическая значимость клинических параметров в риске развития ФП была получена для двух из них: прием статинов и число шунтов при операции. ОШ составило 0,2 при 95% ДИ 0,08–0,5.

Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемых групп больных

Показатель	Группа 1, без статинов (n=82)	Группа 2, со статинами (n=124)	p
Возраст, лет (M ± SD)	57,7±8,3	56,9±7,7	0,472 t
Пол, % (муж. / жен.)	87 — муж. 13 — жен.	85 — муж 15 — жен	0,893 v
Вес, кг (M ± SD)	82,6±12,4	82,7±11,1	0,921 t
Курение, %	32	37	0,223 v
Перенесенный ИМ, %	63	55	0,225 v
СД, %	9,6	9	0,911 v
ХОБЛ, %	2	4	0,516 v
ОНМК/МИ, %	0	2	0,772 v
ХПН, %	29	25	0,674 v
ЧКВ до операции, %	3	5,6	0,691 v
EuroSCORE II	1,87 (0,94; 2,15)	1,87 (0,94; 2,15)	0,901 v
<i>Лабораторно-инструментальные данные</i>			
ФВ, %	60 (52; 64)	60 (56; 64)	0,472 v
КДР, см, Ме (Q1; Q3)	5,3 (5; 5,7)	5,25 (4,9; 5,55)	0,293 v
КДО, мл, Ме (Q1; Q3)	135 (122; 156)	134 (115; 154)	0,397 v
D-ЛП, см, Ме (Q1; Q3)	4,1 (3,9; 4,4)	4,1 (3,9; 4,4)	0,665 v
<i>Медикаментозное лечение до операции</i>			
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, %	99	97	0,883 v
БАБ, %	99	98	0,964 v
<i>Интраоперационные данные</i>			
ИК, %	80	89	0,154 v
Плегия, %	19	23	0,542 v
Время ИК, мин, Ме (Q1; Q3)	111,5 (80; 135)	105 (78; 136)	0,951 v
Число шунтов, Ме (Q1; Q3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,59 v
Шунтирование ПКА, %	55	57	0,776 v
Тромбоз шунта, %	1	0,8	0,962 v
<i>Послеоперационные данные</i>			
Отключение тонической поддержки, сут	3 (2; 3)	2,5 (2; 3)	0,096 v
ФП после операции, %	26	6,5	0,020 v
Сутки возникновения ФП	2 (2; 3), n=21	3 (3; 3,5), n=8	0,164 v
Число лейкоцитов на 1-е сут, n×10 <sup>9</sup> /мл, Ме (Q1; Q3)	10 (7,6; 13)	9,5 (7,3; 12)	0,290 v
Число лейкоцитов на 4-е сут, n×10 <sup>9</sup> /мл, Ме (Q1; Q3)	11 (9; 13)	9 (7,6; 10,2)	0,000001 v
Число лейкоцитов в день развития ФП, n×10 <sup>9</sup> /мл, Ме (Q1; Q3)	12 (10;14), n=21	14 (10; 14,5), n=8	0,511 v
Койко-день, Ме (Q1; Q3)	9 (7; 11)	9 (7; 10,5)	0,462 v

Примечание. t — параметрический t-критерий Стьюдента, v — непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

### Обсуждение

Несмотря на многочисленные исследования в области патофизиологии развития ФП после операций на сердце, однозначный ответ на вопрос о причинах ее развития отсутствует. Сложность выделения основного механизма связана с многофакторностью формирования ФП. Сюда можно отнести такие предоперационные факторы, как пожилой возраст, сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и т.д.), расширение левого предсердия и т.д. Кроме того, важными

являются интра- и послеоперационные факторы: кардиоплегия, хирургическое повреждение миокарда, оксидативный стресс, электролитный дисбаланс и т.д.

Мы исследовали роль статинов в первичной профилактике возникновения ФП после операции изолированного АКШ. Лейкоциты крови как маркеры воспаления были специально выбраны для нашего исследования в связи с их высокой прогностической ценностью в отношении развития ФП [14]. В некоторых работах отмечено, что содержание нейтрофилов — еще более специфичный независимый прогностический фактор развития после-

**Таблица 3.** Клиническая характеристика регрессионной модели Кокса для оценки риска развития фибрилляции предсердий у больных после АКШ ( $\chi^2=28,3$ ;  $p=0,0082$ )

Параметр	Коэффициент регрессии $\beta$	Стандартная ошибка	Экспонента бета (Risk index Exp, B)	Критерий Вальда	$p$
Прием статинов	-1,600	0,434	0,201	13,625	0,0002
Число шунтов	0,741	0,297	2,099	6,231	0,0125
БАБ	-1,388	1,346	0,249	1,06	0,302
КДО	0,007	0,007	1,007	0,976	0,323
СД	-0,99	1,050	0,371	0,888	0,345
ХПН	-0,414	0,464	0,660	0,79	0,372

*Примечание.* СД — сахарный диабет, КДО — конечный диастолический объем, БАБ —  $\beta$ -адреноблокаторы, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

**Таблица 4.** Анализ таблицы сопряженности  $2 \times 2$  с вычислением отношения шансов

Исследуемые явления	Принимали статины	Не принимали статины	Всего
Возникновение ФП после операции	8	21	29
Отсутствие ФП после операции	116	61	177
Всего	124	82	206

*Примечание.* ФП — фибрилляция предсердий.

операционной ФП [14–16]. Во время кардиopleгии и искусственного кровообращения в результате ишемии и дальнейшей реперфузии нейтрофилы привлекаются в миокард вследствие диффузной недостаточности эндотелиальной клетки и секретируют широкий спектр биомаркеров воспаления. Полученные в нашем исследовании данные убедительно демонстрируют наличие связи между содержанием лейкоцитов в крови и риском развития послеоперационной ФП: у пациентов с более высоким числом лейкоцитов частота возникновения ФП была значимо выше. В нашем исследовании к 4-м сут после операции были обнаружены статистически значимые отличия между группами в уровне лейкоцитов: 11 (9; 13) против 9 (7,6; 10,2) тыс./мкл ( $p=0,000001$ ). Это подтверждается и тем, что число лейкоцитов в крови максимально увеличивалось в период развития аритмии.

Прием статинов перед АКШ и в послеоперационном периоде значимо уменьшил частоту развития послеоперационной ФП. В группе больных, не принимавших статины, она составила 26% против 6,5% у больных, которые принимали статины.

Воздействие статинов на процесс воспаления обусловлено их плеiotропными эффектами кроме основного, гиполипидемического. Существенное снижение активности воспалительных маркеров под воздействием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы объясняется их действием в отношении нейтрофилов: усиление их апоптоза и уменьшение секреции ими цитокинов. Chello и соавт. на небольшой группе пациентов в слепом плацебоконтролируемом исследовании показали, что применение симвастатина в дозе 40 мг/сут в течение 7 сут перед операцией снижало послеоперационные пиковые уровни маркеров воспаления (интерлейкин 6 и 8) и приводило к уменьшению числа самих нейтрофилов [17].

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

Использование регрессионного анализа и вычисление отношения шансов показало статистически значи-

мое влияние приема статинов в нашем исследовании на дооперационном этапе. Из всех пред- и интраоперационных факторов лишь прием статинов и число шунтируемых артерий продемонстрировали статистическую значимость при анализе. Причем прием статинов заметно снижал риск развития аритмии (экспонента  $B=0,2$ ), а увеличение числа шунтов повышало этот риск (экспонента  $B=2,1$ ).

Противовоспалительные свойства статинов показаны в ряде исследований. Так, например, Kimura и соавт. в эксперименте установили, что флувастатин может подавлять активность лейкотриена  $B_4$  и фактора активации тромбоцитов [18]. Противовоспалительный липиднезависимый эффект статинов был подтвержден и в эксперименте R. Scalia и соавт. Авторы использовали церива- и симвастатин. Их применение оказывало угнетающее воздействие на актинобулословленную полимеризацию мембран клеток и интегринадгезирующие молекулы CD11a, CD18 и VLA-4 [19].

U. Ikeda и соавт. изучали свойства флува- и симвастатина. Они обнаружили, что препараты существенно ингибировали ангиотензин 2-индуцированную секрецию интерлейкина 6 в культуре клеток гладкомышечной ткани человека, что сопровождалось снижением концентрации С-реактивного белка [20]. Аналогичные результаты были получены F. Marin в исследовании, включившем 234 пациента [21]. Необходимо отметить, что в отличие от нашего исследования Marin и соавт. в качестве маркера воспаления использовали уровни матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1) и ее тканевого ингибитора (TIMP-1). Статинотерапия была связана со снижением частоты развития ФП после АКШ (ОШ 0,52; 95 %, ДИ 0,28–0,96;  $p=0,038$ ). Индекс TIMP-1 / MMP-1 (индекс ремоделирования внеклеточного матрикса) через 24 ч после АКШ был выше у пациентов без ФП ( $p=0,043$ ). Статинотерапия сопровождалась повышением содержания TIMP-1 и индекса TIMP-1 / MMP-1 ( $p=0,027$  и  $p=0,036$ , соответственно).

### Заключение

Применение статинов до и после аортокоронарного шунтирования продемонстрировало их эффективное

профилактическое влияние на развитие фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде. Прием данной группы препаратов даже в течение непродолжительного периода времени значимо уменьшал частоту развития послеоперационной фибрилляции предсердий. Этот эффект достигается через противовоспалительные механизмы действия статинов, которые снижают степень выраженности системного воспаления.

#### Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №15-15-30040 «Патофизиологические механизмы метаболических нарушений у больных после операций на сердце».

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mariscalco G., Klersy C., Zanobini M., Banach M., Ferrarese S., Borsani P., Cantore C., Biglioli P., Sala A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 742–748.
2. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C., Ramsay J., Duke P., Mazer C.D., Barash P.G., Hsu P.H., Mangano D.T. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004; 291: 1720–1729.
3. Archbold R.A., Curzen N.P. Off pump coronary artery bypass graft surgery. The incidence of postoperative atrial fibrillation. *Heart.* 2003; 89: 1134–1137.
4. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии.* 2012; 9 (2): 5–13.
5. Бокерия Л.А., Зеленикин М.А., Голухова Е.З., Батов С.М. Нарушения ритма сердца и проводимости в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей раннего возраста. *Анналы аритмологии.* 2012; 9 (1): 24–32.
6. Меликулов А.Х., Маглакелидзе Д.А. Возможные механизмы и стратегии профилактики фибрилляции предсердий после операций на открытом сердце. *Анналы аритмологии.* 2012; 9 (1): 13–19.
7. Jarett C., Kwame A. Postoperative Atrial Fibrillation: Role of Inflammatory Biomarkers and Use of Colchicine for Its Prevention. *Pharmacotherapy.* 2014; 34 (11): 1167–1173.
8. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы. *Анналы аритмологии.* 2014; 11 (1): 5–9. DOI: 10.15275/annaritm.2014.1.1.
9. 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/annaritm.2014.1.2.
10. Hung C.Y., Hsieh Y.C., Huang J.L., Lin C.H., Wu T.J. Statin Therapy for Primary Prevention of Atrial Fibrillation: Guided by CHADS2/CHA2DS2VASc Score. *Korean Circ. J.* 2014; 44 (4): 205–209.
11. Zheng H., Xue S., Hu Z.L., Shan J.G., Yang W.G. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta analysis of 12 studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014; 64 (3): 285–292.
12. Samadikhah J., Goltari S., Sabermarouf B., Karimzadeh I. Efficacy of Combination Therapy of Statin and Vitamin C in Comparison with Statin in the Prevention of Post CABG Atrial Fibrillation. *Adv. Pharm. Bull.* 2014; 4 (1): 97–100.
13. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M., van Osch D., Kluijn J., van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (4): 402–428. DOI: 10.1111/eci.12237.
14. Gibson P.H., Cuthbertson B.H., Rae D., El-Shafei H., Gibson G., Croal B.L., Jeffrey R.R., Buchan K.G., Hillis G.S. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new onset atrial fibrillation after coronary artery by pass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 186–191.
15. Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Stange S., Deppe A.C., Slottosch I., Choi Y.H., Wahlers T. 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.
16. Lamm G., Auer J., Weber T., Berent R., Ng C., Eber B. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20: 51–56.
17. Chello M., Anselmi A., Spadaccio C., Patti G., Goffredo C., Di Sciascio G., Covino E. Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 1374–1380.
18. Kimura M., Kurose I., Russell J., Granger D.N. Effects of fluvastatin on leukocyte — endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17 (8): 1521–1526. DOI: 10.1161/01.ATV.17.8.1521.
19. 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): 2598–2603. DOI: 10.1161/01.CIR.103.21.2598.
20. Ikeda U., Shimada K. Statin and monocytes. *Lancet.* 1999; 353 (9169): 2070. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)77885-5.
21. Marin F., Pascual D.A., Roldán V., Arribas J.M., Ahumada M., Tornel P.L. 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.

278

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бокерия Ольга Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 121552, Москва, Рублёвское ш., д. 135, тел.: +7 (495) 414-77-91, e-mail: soleo2003@gmail.com

**Ахобеков Альберт Амалиевич**, аспирант отделения хирургического лечения интерактивной патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 121552, Москва, Рублёвское ш., д. 135, тел.: +7 (495) 414-78-23, e-mail: alber-t7@mail.ru

**Шварц Владимир Александрович**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 121552, Москва, Рублёвское ш., д. 135, тел.: +7 (495) 414-78-94, e-mail: shvartz.va@ya.ru

**Кудзоева Залина Фидаровна**, младший научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 121552, Москва, Рублёвское ш., д. 135, тел.: +7 (495) 414-78-23, e-mail: zaika210@mail.ru