

Олейников В. Э., Душина Е. В., Барменкова Ю. А., Лукьянова М. В., Салямова Л. И.
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

ВЛИЯНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Ключевые слова: аторвастатин, инфаркт миокарда, поздние потенциалы, турбулентность, вариабельность ритма сердца, интервал QT.

Ссылка для цитирования: Олейников В. Э., Душина Е. В., Барменкова Ю. А., Лукьянова М. В., Салямова Л. И.

Влияние эффективной терапии аторвастатином на динамику параметров электрической нестабильности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2018;58(8):18–24.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка динамики показателей электрической нестабильности миокарда у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на фоне лечения аторвастатином в разных дозах. **Материалы и методы.** 70 больных ИМпST, принимавших на протяжении 48 нед аторвастатин 20 или 80 мг/сут, составили 2 группы: группу «Э» – 38 (54,3%) человек, достигших на 48-й неделе лечения целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП), и группу «НЭ» – 32 (45,7%) больных, не достигших целевого уровня ЛНП. Всем пациентам на 7–9-е сутки, на 24-ю и 48-ю недели от начала заболевания проводили суточное мониторирование электрокардиограммы с анализом параметров электрической негетерогенности миокарда: поздних потенциалов желудочков (ППЖ), длительности и дисперсии интервала QT, турбулентности и вариабельности ритма сердца. **Результаты.** Целевые уровни холестерина ЛНП при приеме аторвастатина 80 мг/сут достигались у 73,5% пациентов, в то время как в группе, получавшей аторвастатин 20 мг/сут, лишь у 36,1%. В группе эффективной терапии отмечена положительная динамика параметров ППЖ – QRSf ($p<0,01$), HFLA ($p<0,001$), RMS ($p<0,05$), снижение QTa disp ($p<0,05$) и sdQTa ($p<0,01$). В этой группе регистрировалась также благоприятная трансформация, как временных показателей вариабельности ритма сердца – SDNNi, pNN50 ($p<0,05$), rMSSD и TINN ($p<0,01$), так и частотных – HfP и L/H ($p<0,001$), при этом наиболее выраженная эволюция затрагивала вариабельность ритма сердца в ночные часы. **Заключение.** Достижение целевых уровней ЛНП, обусловленное положительным действием терапии аторвастатином, снижает аритмогенную готовность миокарда, отражением которой являются снижение частоты регистрации ППЖ, уменьшение дисперсии длительности QT, повышение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции деятельности сердца.

Oleynikov V. E., Dushina E. V., Barmenkova Y. A., Luk'yanova M. V., Salyamova L. I.
Penza State University, Penza, Russia

THE IMPACT OF EFFECTIVE THERAPY WITH ATORVASTATIN ON THE DYNAMICS OF PARAMETERS OF ELECTRICAL INSTABILITY IN PATIENTS WITH ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: atorvastatin; myocardial infarction; late potentials; turbulence; heart rate variability; QT.

For citation: Oleynikov V. E., Dushina E. V., Barmenkova Y. A., Luk'yanova M. V., Salyamova L. I.

The Impact of Effective Therapy With Atorvastatin on the Dynamics of Parameters of Electrical Instability in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2018;58(8):18–24.

SUMMARY

Aim. To assess the dynamics of parameters of myocardial electrical instability in patients with ST-elevation (STE) myocardial infarction (MI) treated with various doses of atorvastatin. **Materials and methods.** Patients with STEMI ($n=70$), who received atorvastatin 20 or 80 mg/day for 48 weeks, were divided into two groups: group “E” – 38 patients (54.3%) in whom by 48-th week target values of low density lipoprotein cholesterol (LDLC) were achieved, and group “NE” – 32 patients (45.7%) in whom these levels were not achieved. On days 7–9, at 24th and 48th weeks after onset of MI the patients underwent 24-hour 12-leads ECG monitoring with subsequent analysis of parameters of myocardial electrical inhomogeneity: late ventricular potentials (LVP), dispersion of QT-interval duration, heart rate variability (HRV) and turbulence. **Results.** After of treatment with atorvastatin target value of LDLC was achieved in 73.5 and 36.1% of patients receiving 80 and 20 mg/day, respectively. In the group “E” we observed positive dynamics of LVP parameters (QRSf – $p<0.01$, HFLA – $p<0.001$, RMS – $p<0.05$), decreases of QTa disp ($p<0.05$) and sdQTa ($p<0.01$), favorable transformation of HRV temporal (SDNNi, pNN50 – $p<0.05$, RMSSD, TINN – $p<0.01$) and frequency indices (HfP, L/H – $p<0.001$). Most striking evolution in this group referred to HRV during night hours. **Conclusion.** Atorvastatin induced achievement of target LDLC values decreased myocardial arrhythmic readiness what was reflected by reduction of frequency of LVP registration and dispersion of QT duration, increase of activity of the parasympathetic link of vegetative regulation of cardiac activity.

Медикаментозное лечение больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в частности, инфарктом миокарда (ИМ), невозможно представить без коррекции дислипидемии. Препаратами выбора являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины, которые входят во все терапевтические схемы лечения данной нозологии. В ряде рандомизированных клинических исследований отмечены выраженный гиполипидемический эффект статинов [1, 2], а также возможность стабилизации и обратного развития атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (ASTEROID, REVERSAL, SATURN) [3–5]. Неменьшую доказательную базу имеет использование данной группы препаратов для вторичной профилактики у лиц с ИБС. Так, в исследовании GREACE на фоне применения аторвастатина выявлено уменьшение общей летальности на 43% со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 47% [6].

Значительно меньше работ посвящено раннему назначению статинов при острых формах ИБС. Пациенты, перенесшие ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), относятся к категории очень высокого риска развития повторных сердечно-сосудистых осложнений, поэтому для этой группы определены более жесткие целевые уровни холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП): менее 1,8 ммоль/л и/или, в случае невозможности его достижения, снижение уровня на 50% от исходного [7]. Помимо высокой гиполипидемической активности большой интерес представляет изучение ряда других положительных эффектов препаратов данной группы. Актуальным остается изучение дозозависимости плеiotропных эффектов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [3, 8].

Цель настоящего исследования состояла в оценке влияния эффективной терапии аторвастатином на показатели электрической нестабильности у больных ИМпST.

Материалы и методы

В рандомизированное открытое проспективное контролируемое клиническое исследование после подписания информированного согласия включены 70 больных на 2–4-е сутки ИМпST, находящиеся на стационарном лечении в отделении кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии. Пациенты рандомизированы методом генерации случайных чисел в следующие группы: сравнения (С), включавшую 36 (51,4%) человек, получавших аторвастатин 20 мг/сут, высокодозной статинотерапии (В) – 34 (48,6%) больных, принимавших аторвастатин 80 мг/сут. Период лечения составил 48 нед, в течение которых все пациенты, кроме аторвастатина, получали стандартную медикаментозную терапию [9].

Критерии включения: возраст от 35 лет до 65 лет; наличие подтвержденного ИМпST по данным электрокардиограммы (ЭКГ), повышение уровня тропонина I,

фракции МВ креатинфосфокиназы; наличие по результатам коронарографии гемодинамически значимого стеноза одной инфаркт-связанной артерии при стенозе других артерий не более чем на 50%, а ствола левой коронарной артерии – не более 30%.

Критериями исключения являлись повторные и рецидивирующие ИМ в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность в анамнезе III–IV функционального класса по NYHA; фракция выброса <40% по данным эхокардиографии; ширина комплекса QRS >100 мс; сахарный диабет 1-го типа; сахарный диабет 2-го типа, требующий медикаментозной коррекции инсулином; активные заболевания печени или повышение активности «печеночных» ферментов неясного генеза (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); непереносимость статинов.

Среди включенных в исследование большинство составили мужчины – 61 (87%) человек в возрасте $52,5 \pm 8,7$ года. ИБС в анамнезе установлена у 15 (21%) человек, при этом длительность заболевания составила около 9 мес (от 1 мес до 3,5 года). Одному (1,4%) пациенту выполнен системный тромболизис, 30 (42,9%) – первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); 39 (55,7%) – комбинированная реперфузия (тромболитическая терапия и ЧКВ). Время от дебюта заболевания до начала тромболитической терапии составило 2 (1,1; 5,6) ч, до инвазивного восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии – 6,6 (4; 15,9) ч.

Оценка липидного состава крови: общего холестерина (ОХС), ХС ЛНП, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, проводилась на 7–9-е сутки, 12, 24 и 48-й неделях наблюдения.

На 7–9-е сутки, 12, 24 и 48-й неделях от начала заболевания всем больным проводили холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) в 12 отведениях с последующим анализом турбулентности ритма сердца (ТРС), поздних потенциалов желудочков (ППЖ), дисперсии и длительности интервала QT, временных и спектральных характеристик вариабельности ритма сердца (ВРС) [10].

Оценка эффективности гиполипидемической терапии основывалась на уровне ХС ЛНП – достижении уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л или снижение на 50% от исходного. К 48-й неделе лечения пациенты были распределены следующим образом: группу эффективной терапии (Э) составили 38 (54,3%) человек, достигших целевого уровня ЛНП; в группу неэффективного лечения (НЭ) вошли 32 (45,7%) больных, у которых уровень ЛНП не соответствовал рекомендованному. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, росту и массе тела больных. Для анализа катамнеза к 48-й неделе мы оценивали достижение жестких конечных точек: смерть, повторный ИМ, проведение кардиохирургических вмешательств.

Для статистической обработки собранных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 компании «StatSoftInc». В случае нормального распределения значения представляли в виде среднего (М) и среднего квадратичного отклонения (s). Если признак имел асимметричное распределение, данные приводили в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25-й процентиль; 75-й процентиль). Сравнение выборок с параметрическим распределением проводили с использованием критерия Стьюдента для несвязанных и связанных групп. При асимметричном распределении признака группы сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок и критерия Вилкоксона для связанных. В случае необходимости сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки вероятности развития жестких конечных точек вычисляли относительный риск (ОР) и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ).

Приверженность к лечению пациентов оценивали с помощью фиксации пополнения запасов препарата (наличие пустых блистеров, подсчет числа оставшихся таблеток), шкалы приверженности Мориски–Грин на 7–9-е сутки, 12, 24, 36 и 48-й неделях терапии, а также с использованием выборочного определения концентрации препарата в крови.

Результаты

На рис. 1 представлена динамика параметров липидного состава крови у пациентов обеих групп. К 48-й неделе лечения в группе С отмечено снижение уровня ОХС на 25%, ЛНП на 30%, при этом частота достижения целевых уровней ХС ЛНП составила лишь 36,1%. Терапия аторвастатином 80 мг/сут сопровождалась снижением уровня ОХС на 43% и ХС ЛНП на 56%. К 12-й неделе терапии в группе высокодозной статинотерапии замечен более выраженный гиполипидемический эффект по сравнению с группой С, который сохранялся к 24-й и 48-й неделям лечения ($p < 0,001$). Частота достижения целевых уровней ХС ЛНП в группе В составила 73,5% и явно преобладала над таковой в группе С ($p < 0,01$).

По данным шкалы Мориски–Грин, доля пациентов, приверженных к лечению, в группах Э и НЭ находилась примерно на одном уровне и снижалась к моменту окончания наблюдения (рис. 2).

В группах Э и НЭ патологическая ТРС исходно была выявлена у 26,3 и 28,1% больных соответственно, к 48-й неделе частота регистрации нарушенной барорефлекторной чувствительности снизилась, составив 7,9% в группе Э и 9,4% в группе НЭ ($p < 0,05$).

При сравнении динамики параметров ППЖ в двух группах у больных группы Э к 24-й неделе терапии замет-

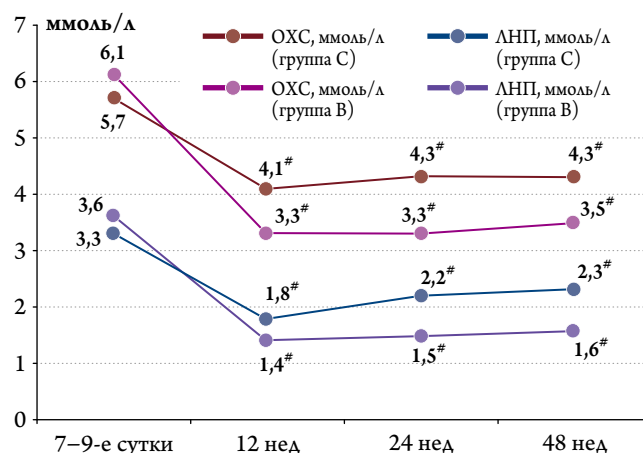


Рис. 1. Динамика значений ОХС и ХС ЛНП.

ОХС – общий холестерин; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности. * – достоверные отличия между показателями на 7–9-е сутки и в последующие сроки наблюдения ($p < 0,01$).

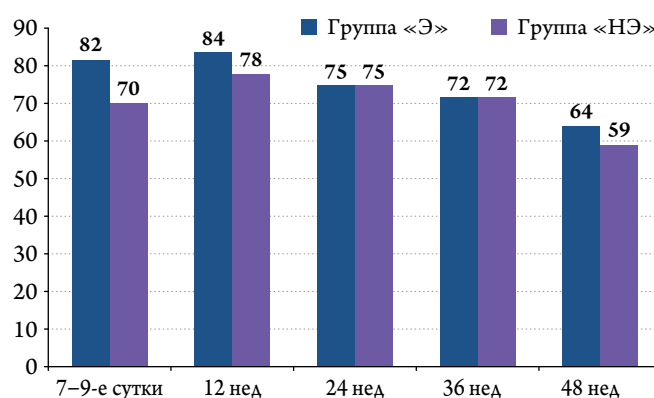


Рис. 2. Доля пациентов (%), приверженных лечению в группах Э и НЭ.

на тенденция к снижению длительности фильтрованного комплекса QRS (QRSf) с 95 (87; 104) до 92 (83; 98) мс ($p < 0,01$), которая только укрепилась к моменту окончания наблюдения – значение QRSf уменьшилось на 5 мс по сравнению с исходными значениями ($p < 0,01$). В то же время на 24-й неделе эволюция длительности низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS (HFLA) и среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс QRS (RMS) не была явной, но к 48-й неделе терапии аторвастатином фиксируется отчетливая положительная динамика этих параметров: снижение HFLA на 8 мс ($p < 0,001$) и увеличение RMS на 14,1 мкВ ($p < 0,05$). Очевидно уменьшение числа пациентов с ППЖ в группе Э: так, на 7–9-е сутки поздние постдеполяризации регистрировались у 15,8% больных, а к 48-й неделе наблюдения – лишь у 2,6% ($p < 0,05$). Видимой динамики перечисленных параметров, а также частоты регистрации ППЖ в группе НЭ ни на одном этапе обследования не зафиксировано.

В обеих группах наблюдения с 24-й недели заметно увеличение продолжительности интервала QT до пика вол-

ны Т (QTa) за сутки, день и ночь ($p < 0,001$), что, возможно, связано с приемом β -адреноблокаторов, а также нивелированием симпатических влияний, преобладающих в острый период ИМпСТ. Однако лишь в группе Э получено удлинение средних суточных и ночных значений длительности интервала QT до окончания волны Т (QTe) на 19 ($p < 0,01$) и 24 ($p < 0,05$) мс соответственно ко времени окончания терапии. Кроме того, в указанной группе выявлено возрастание продолжительности скорректированного интервала QT (QTc) в дневные часы на 12 мс ($p < 0,05$).

В обеих группах регистрировалось уменьшение дисперсии QT до окончания зубца Т (QTe disp) в дневное время ($p < 0,05$), стандартного отклонения дисперсии длительности QT до пика волны Т (sdQTa) за сутки и день ($p < 0,01$), а стандартного отклонения дисперсии длительности QT до окончания зубца Т (sdQTe) – за все временные интервалы ($p < 0,01$). Кроме того, у пациентов, достигших целевых уровней ЛНП, получено снижение дисперсии QT до вершины зубца Т (QTa disp) ($p < 0,05$) и sdQTa ($p < 0,01$) в период сна.

Благоприятное преобразование коснулось в обеих группах некоторых временных параметров ВРС: выявлен рост стандартного отклонения среднего значения для всех синусовых интервалов RR (SDNN) на 46 мс в группе Э ($p < 0,001$) и 34 мс в группе НЭ ($p < 0,01$), среднего значения стандартных отклонений для всех синусовых интервалов RR за каждые 5 мин 24-часовой записи (SDANN) на 49 мс и 29 мс ($p < 0,001$) соответственно. В группе пациентов, достигших оптимальных уровней ЛНП, дополнительно регистрировался положительный сдвиг других показателей: увеличение среднего значения среднеквадратичных отклонений величин интервалов RR за 5 мин (SDNNi) на 9 мс ($p < 0,05$), квадратного корня суммы разностей последовательных интервалов RR (rMSSD) на 11 мс ($p < 0,01$), процента последовательных интервалов RR с разницей более 50 мс (pNN50) на 4,5% ($p < 0,05$), триангулярной интерполяции гистограммы (TINN) на 178 мс ($p < 0,001$).

По результатам оценки частотных характеристик ВРС получено увеличение общей мощности спектра (TotP) уже к 24-й неделе в группе Э на 103,7% ($p < 0,001$), в группе НЭ также отмечена положительная динамика, однако не столь яркая – прирост на 58,4% ($p < 0,001$). К 48-й неделе указанная тенденция сохранялась, и усиление вегетативных воздействий составило 101,9 и 65,2% соответственно ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. Схожая эволюция наблюдалась для параметров, характеризующих симпатическую компоненту регуляции ритма сердца; так, к 48-й неделе терапии в группе Э ультранизкочастотная компонента ВРС (ULfP) возросла на 122,3%, спектральная мощность в области очень низких частот (VLfP) – на 32,8%, а низких частот (LfP) – на 62,7% ($p < 0,001$). У пациентов

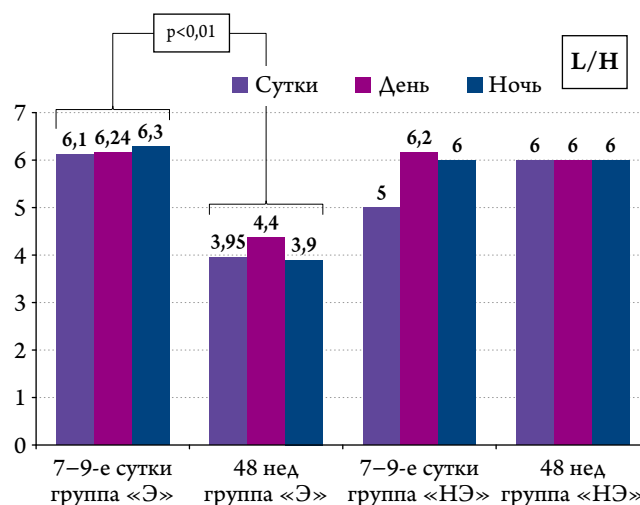


Рис. 3. Динамика показателя вагосимпатического баланса L/H.

группы НЭ рост был не столь активен и не затронул параметр VLfP, составив для ULfP 65,2% ($p < 0,001$), а для LfP – лишь 13,4% ($p < 0,05$). Стремительное усиление парасимпатических влияний фиксировалось в группе Э, в которой высокочастотная компонента (HfP) увеличилась к 24-й неделе на 123,9% ($p < 0,001$), а к 48-й – уже на 176% ($p < 0,001$), в то время как в сравниваемой группе динамика по этому параметру не прослеживалась.

Суммарное отражение эволюции симпатико-парасимпатических взаимодействий представлено на рис. 3, где показана динамика параметра вагосимпатического баланса (L/H) в обеих группах. В группе пациентов, не достигших целевых уровней ЛНП, показатель L/H остается на достаточно высоком уровне и не имеет тенденцию к снижению, что отражает явное преобладание симпатического тонуса при сниженной активности парасимпатических влияний. У больных группы Э зарегистрировано значительное снижение L/H к 48-й неделе терапии во все временные интервалы, в большей степени в период сна, которое обусловлено увеличением доли парасимпатической составляющей регуляции ритма сердца.

Наиболее отчетливые изменения в эволюции параметров ВРС регистрировались в период сна (табл. 1).

В группе НЭ в этот временной интервал получено увеличение pNN50 на 0,5% ($p < 0,05$), незначительное возрастание TotP на 16,2% ($p < 0,05$), снижение мощности низкочастотного компонента LfP на 5,6% ($p < 0,05$). В то же время в группе Э регистрировалась очевидная положительная динамика по всем показателям временного и спектрального анализа ВРС ($p < 0,01$).

Нарушения ритма и проводимости по данным ХМ-ЭКГ встречались у 15 (39%) пациентов группы Э – у 12 желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) III градации и выше, у 3 – синоатриальные и атриовентрикулярные

Таблица 1. Динамика параметров ВРС в ночные часы

Параметр	Группа НЭ (n=38)		Группа Э (n=32)	
	7–9-е сутки	48-я неделя	7–9-е сутки	48-я неделя
SDNN, мс	71 (59; 92)	96±31 [#]	85±28	89 (73; 110)
SDNNi, мс	45 (35; 92)	58±20 [#]	57±21	52 (42; 81)
SDANN, мс	52 (44; 61)	68±26 [#]	52 (43; 67)	57 (48; 76)
rMSSD, мс	19 (14; 29)	31 (26; 49)**	24 (21; 35)	25 (18; 40)
pNN50, %	1,7 (0,6; 7,5)	9 (3; 19)**	4,5 (1,3; 11,5)	5 (1; 15)
TotP, мс ²	4926 (3446; 7376)	7964 (5515; 11544)**	6381 (4332; 9964)	7417 (5485; 12754)*
ULfP, мс ²	2822 (2141; 3742)	4349 (2942; 8014)**	3153 (2122; 5057)	3587 (2728; 5965)
VLFp, мс ²	1584 (781; 2588)	1965 (1219; 3274) [#]	1774 (1151; 2807)	1661 (1166; 3884)
LfP, мс ²	495 (364; 1129)	864 (473; 1713) [#]	872 (424; 1489)	823 (567; 2081)*
HfP, мс ²	88 (43; 84)	227 (121; 419)**	123 (83; 277)	127 (65; 246)

Различия между показателями на 7–9-е сутки и через 48 нед наблюдения статистически значимы (* – $p < 0,05$, # – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$).

блокады II степени. В группе НЭ у 16 (50%) обследуемых зафиксированы аритмии: у 9 ЖЭ высоких градаций, у 5 – синоатриальные и атриовентрикулярные блокады II степени, у 1 – сочетанное нарушение ритма и проводимости.

Первичные конечные точки в группе Э к 48-й неделе наблюдения достигли 2 (5%) человека, перенесшие повторный ИМ и ЧКВ. В группе НЭ конечные точки выявлены у 4 (13%) пациентов: один умер через 10 мес от включения в исследование вследствие острой сердечной недостаточности, одному больному проведено ЧКВ, 2 выполнено кардиохирургическое вмешательство – пластика аневризмы и маммарокоронарное шунтирование. При сравнительном анализе достижения первичных конечных точек статистически значимых различий в группах не получено (ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,08 до 2,15), что, возможно, обусловлено ограниченным сроком наблюдения.

Обсуждение

Положительное влияние раннего назначения статинов на прогноз, снижение риска развития осложнений при ИМпСТ на этапе подготовки к реваскуляризации было продемонстрировано в многочисленных регистрах и наблюдательных исследованиях. Целесообразность агрессивного снижения ХС ЛНП у больных острым коронарным синдромом была установлена в исследовании PROVE IT-TIMI. Лечение аторвастатином в дозе 80 мг по сравнению с правастатином в дозе 40 мг не только способствовало более значительному уменьшению уровня атерогенных липопротеидов, но и обеспечило снижение частоты развития первичных конечных точек (смерть, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, потребность в интервенционных вмешательствах) на 16% [11]. Благоприятное действие раннего назначения статинов у пациентов с ИМ связано со стабилизацией атеросклеротической бляшки, которая достигается посредством противовоспалительного эффекта, восстановления функции эндотелия, антитромботического действия [4, 12]. По данным крупного многоцентрового исследования SERPHEUS II, целевые

уровни ХС ЛНП достигаются менее чем у 20% пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии. При этом вероятность достижения оптимального уровня ХС ЛНП была выше у лиц, получающих лечение с целью первичной профилактики, по сравнению с группой вторичной профилактики (19,7% против 16,1% соответственно; $p = 0,017$) [13]. По результатам биохимического анализа крови в настоящем исследовании, целевой уровень ХС ЛНП достигался у 54,3% больных ИМпСТ, находящихся на терапии аторвастатином в течение 48 нед. Пациенты, принимавшие аторвастатин 80 мг/сут, достигали оптимальных уровней ЛНП статистически значимо чаще, чем группа, получавшая аторвастатин 20 мг/сут (73,5% против 36,1% соответственно; $p < 0,01$). Эти результаты согласуются с данными доказательной базы по применению высокодозовой статинотерапии [3, 8].

Но действительно ли эта группа препаратов оказывает неоспоримое влияние на прогноз у больных, перенесших ИМпСТ, исключительно благодаря прямому гиполипидемическому действию? В литературе приведена масса данных о плейотропных эффектах статинов [12, 14–16]. В последние годы появились результаты рандомизированных клинических исследований, свидетельствующие о том, что одной из причин благоприятного влияния статинов на прогноз больных после ИМ может быть их влияние на аритмогенез. Предполагается, что статины косвенным образом оказывают антиаритмическое действие за счет ингибирования внутриклеточного синтеза мевалоновой кислоты и увеличения синтеза оксида азота эндотелиальными клетками, в результате чего достигаются антиишемический и антиангинальный эффекты, снижение аритмогенной готовности миокарда [17]. Кроме того, улучшается функциональное состояние эндотелия и уменьшается его чувствительность к воздействию эндогенных вазоконстрикторов, дающих потенциальный проаритмический эффект. При этом статины оказывают прямое мембраностабилизирующее действие, препятствуя повышению внутриклеточного содержания кальция на фоне гипоксии и апоптозу кардиомио-

цитов. Этот эффект обусловлен ингибированием $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменного механизма сарколеммы, гиперполяризацией мембраны, увеличением потенциала покоя, повышением порогового уровня деполяризации, удлинением рефрактерного периода кардиомиоцитов [18].

У больных в остром периоде ИМ наличие ППЖ и патологической турбулентности свидетельствует о более тяжелом аритмическом статусе. ТРС, ППЖ, ВРС неоднократно подтверждали свою прогностическую значимость в развитии угрожающих жизни нарушений ритма, внезапной смерти в крупных рандомизированных исследованиях (MUSTT, ATRAMI, MIRIP), при этом сочетанное использование указанных методик автоматического анализа при ХМ-ЭКГ позволяет раздвинуть диагностические рамки [19].

Наличие ППЖ и патологической ТРС коррелирует с повышенной активностью симпатической части вегетативной нервной системы. Однако исследований, посвященных изучению воздействия статинов на вегетативную регуляцию сердца, крайне мало, и механизмы этого эффекта остаются неясными. Применение статинов сопровождается снижением образования изопреноидных промежуточных продуктов биосинтеза ХС, которые участвуют во внутриклеточной передаче сигналов. Предположительно изменение соотношения ХС/фосфолипиды клеточных мембран под влиянием статинов может сопровождаться благоприятным изменением тонуса вегетативной нервной системы и повышением электрической стабильности кардиомиоцитов. Сравнительно недавно получены экспериментальные данные о способности розувастатина восстанавливать вариабельность частоты сердечных сокращений и артериального давления у мышей с наследственной дислипидемией [14], об уменьшении поздних потенциалов и желудочковых нарушений ритма при назначении правастатина больным острым ИМ [15].

По результатам проведенного нами исследования зафиксирована более благоприятная динамика некоторых параметров электрической гетерогенности миокарда у больных ИМпСТ, достигших оптимальных уровней ХС ЛНП, по сравнению с группой пациентов, у которых гиполипидемическая терапия оказалась не столь эффективна.

Степень электрической неоднородности миокарда позволил оценить анализ ППЖ. У пациентов группы Э к моменту окончания терапии заметны уменьшение частоты выявления ППЖ, а также благоприятная динамика параметров, их характеризующих – QRSf ($p<0,01$), HFLA ($p<0,001$), RMS ($p<0,05$). Отмеченный регресс фрагментированной активности в данной группе отражает стабилизацию электрофизиологических процессов в постинфарктной зоне. Только в группе Э отчетливо прослеживался регресс пространственной гетерогенности процесса реполяризации желудочков – уменьшение QTa disp ($p<0,05$)

и sdQTa ($p<0,01$) в ночные часы – самый опасный период для развития опасных для жизни аритмий. Кроме того, в этой группе регистрировалась положительная эволюция большего числа временных и спектральных параметров ВРС, при этом наиболее отчетливые благоприятные изменения фиксировались в ночные часы. Примечательно, что лишь у пациентов этой группы возростала мощность во все временные периоды (сутки, день, ночь) высокочастотной компоненты ВРС – HFp ($p<0,001$), характеризующей парасимпатические влияния на ритм сердца. Результирующее соотношение баланса симпатовагальных взаимодействий в группе Э к 48-й неделе также смещалось в сторону парасимпатической составляющей ($p<0,01$), что положительно влияет на прогноз заболевания.

В обеих группах пациентов вне зависимости от достижения целевых уровней ЛНП прослеживались повышение общей мощности спектра, а также снижение частоты регистрации патологической ТРС к 24-й и 48-й неделям наблюдения ($p<0,05$). Сравнительная динамика некоторых параметров дисперсии QT за сутки и день существенно не различалась: получено снижение QTe disp ($p<0,05$), sdQTa ($p<0,01$), sdQTe ($p<0,01$). Удлинение QTa в обеих группах пациентов вызвано снижением минимальной и среднесуточной частоты сердечных сокращений в сравнении с исходными значениями и обусловлено регулярным приемом β -адреноблокаторов, а также снижением симпатических влияний, превалирующих в острый период ИМпСТ.

Таким образом, аторвастатин способствует нормализации баланса вегетативной нервной системы, стабилизирует показатели ВРС, о чем свидетельствует повышение уровня парасимпатического звена, а также общего звена нейрогуморальной регуляции. В этом контексте чрезвычайно интересны результаты анализа данных 3 137 больных ИМпСТ из немецкого регистра ACOS [11], которым в госпитальном периоде было проведено ХМ-ЭКГ. В группе больных, не принимавших статины, годовичная смертность составила 9% у пациентов без наджелудочковой тахикардии, а при ее наличии достигала 25%. В то же время приходится констатировать, что до настоящего времени не проведено ни одного специально спланированного рандомизированного исследования, направленного на выяснение патогенетических аспектов благоприятного воздействия интенсивной терапии статинами на зоны электрически гетерогенного миокарда при ИМ.

Заключение

Высокая клиническая ценность и эффективность статинотерапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST общеизвестна. Однако, несмотря на многочисленные исследования, остается открытым вопрос, могут ли статины влиять на тотальную аритмогенность миокарда, поскольку напрямую установить это не представляется

возможным. Вместе с тем в настоящее время известны маркеры электрической нестабильности миокарда, анализ которых возможен в рамках холтеровского мониторирования электрокардиограммы, и, как показано в настоящем исследовании, достижение целевого уровня липопротеидов низкой плотности влияет на эти параметры.

Вопрос прямого или косвенного антиаритмического действия статинов обсуждается. Представленный в настоящей работе анализ модуляции вегетативного баланса как маркера электрической негетерогенности мио-

карда на фоне приема эффективных доз аторвастатина в остром периоде инфаркта, возможно, послужит мотивом к дальнейшему изучению этой проблемы.

Работа выполнена при финансовой помощи проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ «Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования».

Information about the author:

Penza State University Penza, Russia

Medical Institute

Oleynikov Valentin E. – MD, professor.

E-mail: v.oleynikof@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision. Moscow, 2012. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. Москва, 2012).
2. Oganov R. G., Buziashvili Y. I., Kuharchuk V. V. et al. Council of RSSC, NSA, RSCRP, NAAS Experts. Optimizing statin treatment of patients at high and very high cardiovascular risk. *Kardiosomatika* 2011;4:80–86. Russian (Оганов Р. Г., Бузиашвили Ю. И., Кухарчук В. В. и соавт. Заключение Совета экспертов ВНОК, НОА, РосОКР, НАБИ. Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Кардиосоматика* 2011;4:80–86).
3. Nicholls S. J., Tuzcu E. M., Sipahi I. et al. Effects of obesity on lipid-lowering, anti-inflammatory, and antiatherosclerotic benefits of atorvastatin or pravastatin in patients with coronary artery disease (from the REVERSAL Study). *Am J Cardiol* 2006;97 (11):1553–1557.
4. Nissen S., Nicholls S., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006;195 (13):1556–1565.
5. Nicholls S. J., Ballantyne C. M., Barter Ph. J. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;330:2078–2087.
6. Aronov D. M., Bubnova M. G. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). *Kardiosomatika* 2012;36:3–5. Russian (Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Плеiotропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). *Кардиосоматика* 2012;36:3–5).
7. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, 5 review. Moscow, 2012. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, 5 пересмотр. Москва, 2012 г.).
8. Ridker P. M., Morrow D. A., Rose L. M. et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45 (10):1644–1648.
9. Cardiovascular prevention. The national recommendations. The Committee of experts RSSC. Cardiovascular therapy and prevention, 2011; 10 (6) Appendix 2. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Комитет экс-
- пертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10 (6):Приложение 2).
10. Makarov L. M., Komoljatova V. N., Kuprijanova O. O. et al. Russian national guidance on the application of Holter monitoring techniques in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology* 2014;2 (106):6–71. Russian (Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал* 2014;2 (106):6–71).
11. Rittger H., Hochadel M., Behrens S. et al. Age-related differences in diagnosis, treatment and outcome of acute coronary syndromes: results from the German ALKK registry. *EuroIntervention* 2012;7 (10):1197–1205.
12. Ryan P., George A., Sanjay K. Statins in Acute Coronary Syndromes: Do the Guideline Recommendations Match the Evidence? *J Am Coll Cardiol* 2009;54 (15):1425–1433.
13. Boytsov S., Logunova N., Khomitskaya Yu. Positive and negative predictors of LDL-C goals achievement in patients at moderate to very high cardiovascular risk on lipid-lowering drug therapy (CEPHEUS II). Poster presented at EuroPrevent congress. Spain, Malaga, 6 April 2017.
14. Pelat M., Dessy C., Massion P. et al. Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide-dependent heart rate and blood pressure variability in apolipoprotein E mice in vivo. *Circulation* 2003;107:2480–2486.
15. Kayikcioglu M., Can L., Evrengul H., Payzin S., Kultursay H. The effect of statin therapy on ventricular late potentials in a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003;90:63–72.
16. Bavry A. A., Mood G. R., Kumbhani D. J. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7 (2):135–141.
17. Siu C. W., Lau C. P., Tse H. F. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;92:1343–1345.
18. Kayikcioglu M., Can L., Evrengul H. et al. The effect of statin therapy on ventricular late potentials in a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003;90:63–72.
19. Steinberg J. S., Varma N., Cygankiewicz I. et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm* 2017;14 (7):55–96.

Поступила 05.09.17 (Received 05.09.17)