

Эффективность применения аторвастатина для профилактики фибрилляции предсердий после операций на сердце: результаты исследования ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery)

Источник: Patti G., Chello M., Candura D., et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the. Circulation 2006;114;145—1461

Предпосылки к проведению исследования Фибрилляция предсердий (ФП) считается достаточно частым осложнением операций на сердце, которое может приводить к увеличению продолжительности искусственной вентиляции легких и потребности в использовании средств, оказывающих положительное инотропное действие, а также к статистически значимому увеличению частоты развития осложнений, длительности пребывания в стационаре и стоимости лечения. Несмотря на то что применение некоторых лекарственных средств и других вмешательств приводит к уменьшению частоты развития ФП после операций на сердце, этот показатель остается высоким, достигая 10—65%. Развитие ФП в таких случаях может быть обусловлено многими факторами, связанными как с техническими особенностями выполнения хирургического вмешательства, так и различными клиническими характеристиками больных. Недавно было установлено, что воспаление также может играть роль в развитии ФП после операций на сердце. Результаты наблюдательных исследований позволяли предположить, что предшествующая терапия статинами снижает риск развития ФП после коронарного шунтирования. В то же время такие данные необходимо было подтвердить в ходе выполнения рандомизированного клинического испытания.

Цель исследования Проверить гипотезу о том, что применение аторвастатина по 40 мг/сут по сравнению с плацебо, начатое за 1 нед до выполнения хирургического вмешательства на сердце, приведет к снижению риска развития ФП в послеоперационном периоде.

Структура исследования Проспективное одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание; продолжительность наблюдения 30 сут.

Больные В исследование были включены 200 больных, у которых предполагалось выполнение планового хирургического вмешательства на сердце с применением искусственного кровообращения. Критерии исключения: экстренный характер операции; наличие в анамнезе ФП; применение статинов в настоящее время или ранее; патологическое повышение уровня биохимических показателей функции печени (аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы); почечная недостаточность с повышением уровня креатинина в крови более 3 мг/дл; наличие в анамнезе заболеваний печени или скелетных мышц; воспалительные заболевания, при которых требуется терапия кортикостероидными препаратами или нестероидными противовоспалительными средствами.

Критерии оценки/Клинические исходы Основной: частота развития ФП во время пребывания в стационаре в послеоперационном периоде. ФП определяли как эпизоды ФП, которые продолжались в течение 5 мин и более при регистрации с помощью специальной системы мониторинга с помощью кривой ритма или ЭКГ в 12 отведениях, а также любой эпизод ФП, при котором требовалось вмешательство с целью устранения стенокардии или нарушений гемодинамики. Дополнительные: разница между продолжительностью пребывания в стационаре после операции в группе применения аторвастатина и группе плацебо; частота развития тяжелых осложнений заболеваний сердца и сосудисто-мозговых заболеваний (смерть, инсульт, инфаркт миокарда, потребность в выполнении реваскуляризации миокарда) в течение 30 сут после операции; сила связи между концентрацией С-реактивного белка (С-РБ) и частотой раз-

вития ФП при приеме аторвастатина и плацебо; результаты оценки прогностических факторов развития ФП.

Методы статистического анализа Демографические и клинические показатели, а также данные обследования, полученные в пред- и послеоперационный период, между группами сравнивали с помощью *t*-критерия в случае нормального распределения данных, в остальных случаях применяли *U*-критерий Манна—Уитни. Пропорции сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Концентрации С-РБ анализировали с использованием непараметрических методов. Силу связи между определенными показателями оценивали с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена. ОШ и 95% ДИ для оценки риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, с учетом применяемого вмешательства и вмешивающихся факторов вычисляли с помощью регрессионного анализа. Все регистрируемые показатели вначале оценивали с помощью модели с одним прогностическим фактором, и только те из них, для которых $p < 0,15$, включали в многофакторный регрессионный анализ. Выживаемость без развития осложнений оценивали с помощью метода Каплана—Мейера при сравнении результатов между группами с использованием лог-рангового критерия. Результаты представляли в виде среднего \pm стандартное отклонение. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (для двустороннего критерия). Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ GB-STAT версия 6.0 (Dynamic Microsystems, Inc, Silver Spring, Md).

Основные результаты Демографические и клинические характеристики, а также показатели, полученные в пред- и послеоперационный период, были сходными в обеих группах. Исходное повышение концентрации аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы отмечалось у одного больного в группе аторвастатина; в последующем исследуемый препарат у него был отменен. Развитие ФП в послеоперационном периоде в группе приема аторвастатина и группе плацебо отмечено у 35 (35%) и 56 (57%) больных соотв. (ОШ=0,41 при 95% ДИ от 0,23 до 0,72; $p=0,003$). В случае развития ФП частота ритма желудочков при использовании аторвастатина и плацебо достигала 115 ± 12 и 118 ± 15 уд/мин соотв. ($p=0,12$). В группе аторвастатина и группе плацебо ФП развивалась в среднем через 51 ± 15 и 50 ± 17 ч после операции соотв. ($p=0,59$); общая продолжительность эпизодов ФП также оказалась сходной (24 ± 4 и 24 ± 5 ч соотв.; $p=0,88$). Во всех случаях синусовый ритм удавалось восстановить с помощью внутривенного введения амиодарона. После восстановления синусового ритма ни в одном случае не отмечалось возобновления ФП. Результаты анализа кривых Каплана—Мейера также свидетельствовали о статистически значимо более высокой выживаемости больных без развития ФП в течение 30 сут после операции при использовании аторвастатина по сравнению с плацебо. Применение аторвастатина по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению продолжительности пребывания в стационаре после операции ($6,3 \pm 1,2$ и $6,9 \pm 1,4$ сут соотв.; $p=0,001$). Статистически значимые различия групп больных по частоте развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, включая смерть и инфаркт миокарда в послеоперационном периоде отсутствовали. В целом частота разви-

тия неблагоприятных клинических исходов, включенных в дополнительные комбинированные показатели, достигала 5% в обеих группах. Не выявлялась связь между уровнем максимального повышения концентрации тропонина I или МВ-фракции креатинфосфокиназы и частотой развития ФП ($p=0,41$). Исходные концентрации СРБ ($2,8\pm 2,4$ и $4,5\pm 10$ мг/л; $p=0,40$), как и выраженность максимального повышения концентрации СРБ после выполнения операции (164 ± 37 и 166 ± 51 мг/л соотв.; $p=0,75$) не различались между группой приема аторвастатина и группой плацебо. В то же время концентрация СРБ оказалась статистически значимо ниже в подгруппе больных с ФП по сравнению с теми больными, у которых ФП не развивалась ($p=0,01$). Как в группе приема аторвастатина, так и в группе плацебо у больных с ФП отмечались наиболее высокие максимальные концентрации СРБ (186 ± 39 и 187 ± 45 мг/л).

Результаты многофакторного анализа свидетельствовали о том, что применение аторвастатина по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению на 61% риска развития ФП после операции (ОШ=0,39 при 95% ДИ от 0,18 до 0,85; $p=0,017$), а также о том, что увеличение уровня С-РБ выше медианы его значений (т.е. выше 166 мг/л) сопровождалось увеличением риска развития ФП (ОШ=2,0 при 95% ДИ от 1,2 до 7,0; $p=0,01$). Возраст старше 65 лет, наличие артериальной гипертонии, атеросклероз аорты также оказались прогностическими факторами развития ФП. Использование β -блокаторов, напротив, приводило к статистически значимому снижению частоты разви-

тия ФП (ОШ=0,19 при 95% ДИ от 0,08 до 0,44; $p=0,0001$). У больных, принимавших аторвастатин в сочетании с β -блокаторами, СОР развития ФП достигало 90% (ОШ=0,10 при 95% ДИ от 0,02 до 0,25; $p=0,0001$). Результаты анализа в подгруппах свидетельствовали о том, что применение аторвастатина по сравнению с плацебо приводило к снижению риска развития ФП независимо от возраста (> 65 лет или ≤ 65 лет), пола, наличия сахарного диабета, артериальной гипертонии или хронического обструктивного заболевания легких ($p=0,033$ для преимуществ применения аторвастатина в каждой подгруппе по данным логистического регрессионного анализа). Положительные эффекты от применения аторвастатина были более выраженными у больных, перенесших коронарное шунтирование (ОШ=0,24 при 95% ДИ от 0,13 до 0,47; $p=0,0001$) и больных с нормальными размерами левого предсердия (ОШ=0,22 при 95% ДИ от 0,10 до 0,47; $p=0,0001$). Однако такие эффекты отсутствовали, если оперативное вмешательство выполнялось не по поводу ИБС (ОШ=0,98 при 95% ДИ от 0,30 до 3,90 $p=0,89$), а также при увеличении левого предсердия (ОШ=0,64 при 95% ДИ от 0,27 до 1,60; $p=0,33$).

Выводы Применение аторвастатина по 40 мг/сут по сравнению с плацебо, начатое за 7 сут до плановой операции на сердце с использованием искусственного кровообращения, приводит к статистически значимому снижению частоты развития ФП в послеоперационном периоде и уменьшению продолжительности пребывания больных в стационаре.