

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СТАТИНОВ - ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЛИ ОПОСРЕДОВАННЫЙ ЭФФЕКТ?*ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Смоленск, Россия*

Рассматриваются современные представления о механизмах антиаритмического действия статинов в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий, желудочковой тахикардии, анализируются отдаленные результаты исследований.

Ключевые слова: статины, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, синусовый ритм, антиаритмическая терапия, плеотропные эффекты.

Current conceptions are considered of mechanisms of antiarrhythmic effects of statins using for prevention of recurrences of atrial fibrillation and ventricular tachycardia; the long term study results are analyzed.

Key words: statins, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, sinus rhythm, antiarrhythmic treatment, pleiotropic effects.

В настоящее время в развитых странах мира до 80-95% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) принимают гипوليлипемические препараты [7]. Наиболее популярными из них являются статины. И хотя статины применяются уже более 20 лет, новые сведения об их эффектах все продолжают накапливаться [33, 38]. За последние годы опубликованы данные нескольких очень крупных исследований, которые однозначно свидетельствуют о снижении смертности (как сердечно-сосудистой, так и общей) на фоне терапии этими лекарствами [31, 42]. Кроме того, описано множество дополнительных эффектов статинов, которые могут использоваться самостоятельно [35, 36]. При этом статины оказывают антиангинальный и цитопротективный эффект не только при атеросклерозе и ИБС, но и при целом ряде хронических и тяжелых патологических состояний неатеросклеротической природы [17].

Имеются сведения об их эффективном применении при предсердных и желудочковых аритмиях, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, ревматоидном артрите, остеопорозе, желчекаменной болезни, онкологических заболеваниях, трансплантированных органах, сахарном диабете, поражении периферических артерий, эндотелиальной дисфункции, деменции и синдроме Альцгеймера, а также для предупреждения постоперационных тромбозов [8, 26, 40, 41, 46]. Таким образом, благодаря открытию плеотропных эффектов, не связанных с основным механизмом действия, показания для назначения статинов значительно расширились [10-12].

Статины - ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы), по химическому строению представляют собой гетерогенную группу. Одни из них являются производными грибов (ловастатин, правастатин и симвастатин) и поэтому относятся к полусинтетическим, другие - флувастатин, аторвастатин, первастатин - являются чисто синтетическими соединениями. Несмотря на различия в химическом строении, все представители статинов оказывают сходный фармакологический эффект, проявляющийся в

частичном обратимом ингибировании ГМК-КоА-редуктазы, что приводит к снижению скорости синтеза холестерина в клетках печени [19]. Уменьшение образования внутриклеточного холестерина является стимулом для активации на поверхности клеток печени рецепторов к аполипопротеинам В и Е. Захват липопротеидов из плазмы крови увеличивается, это ведет к уменьшению содержания в крови липопротеидов, содержащих апо-В и апо-Е белки (к таковым относятся липопротеиды очень низкой плотности, низкой, промежуточной плотности и ремнантные частицы) [1]. Помимо уменьшения синтеза холестерина и уменьшения концентрации циркулирующих липопротеидов низкой плотности, на фоне терапии статинами отмечается умеренное снижение содержания триглицеридов. Кроме того, при этом может наблюдаться увеличение уровня липопротеидов высокой плотности [2].

При изучении метаболических механизмов, блокируемых статинами, на уровне синтеза мевалоната, оказалось, что холестерин является не единственным продуктом его метаболизма. Группа белков, подвергшихся посттрансляционной модификации продуктами метаболизма мевалоната (изопреновых производных, в частности, фарнизилпирофосфата и геранилпирофосфата), представляет собой низкомолекулярные G-белки семейства Rab, Rac, Rap, Ras и Rho. Они участвуют в процессах внутриклеточной передачи сигналов, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, миграции клеток, регуляции транскрипции генов, а так же в поддержании цитоскелета, осуществлении защитных реакций клеток. Активация этих белков - компонент каскада, результатом которого является увеличение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками [3].

Экспериментально доказано, что статины могут устранять подавление активности эндотелиальной NO-синтетазы в культуре эндотелиальных клеток человека путем стабилизации матричной РНК этого фермента, тем самым приводя к повышению синтеза NO эндотелием [13]. Впоследствии было установлено, что статины проявляют свое положительное действие на экспрес-

сию эндотелиальной NO-синтазы преимущественно благодаря воздействию на посттранскрипционные механизмы, которые управляются при помощи блокирования изопреновой модификации низкомолекулярного белка Rho и ингибирования синтеза геранилпирофосфата. Другим дополнительным механизмом, участвующим в статин-индуцированной стимуляции активности эндотелиальной NO-синтазы, является возможность быстрой активации серин/треониновой киназы Akt эндотелиальных клеток, что в свою очередь приводит к фосфорилированию эндотелиальной NO-синтазы, в результате чего увеличивается ее активность и стимулируется синтез NO [14]. Еще одним механизмом, благодаря которому статины увеличивают продукцию эндотелием NO, является их способность подавлять клеточную экспрессию кальвеолина-1, который снижает активность эндотелиальной NO-синтазы, связываясь с этим ферментом и образуя гетерокомплекс. Помимо этого, биодоступность NO увеличивается благодаря антиоксидантным свойствам статинов. Поскольку NO и супероксидный анион вступают в химическое взаимодействие, нейтрализуя друг друга, повышение концентрации супероксидного аниона связано со снижением содержания биологически доступного NO. Активные соединения кислорода способны разрушить NO, тем самым, снижая его биодоступность и способствуя развитию эндотелиальной дисфункции [16].

В условиях эксперимента статины достоверно препятствуют повышению содержания в плазме крови F2-изопростаноидов и малонового диальдегида. Известно, что F2-изопростаноиды и малоновый диальдегид являются маркерами оксидативного стресса *in vivo*. Данный эффект наблюдался независимо от гиполипидемического действия препаратов. В исследованиях *in vitro* и в эксперименте было показано, что статины независимо от влияния на липиды, обладают свойствами сквенджера - «чистильщика» активных соединений кислорода и снижают образование супероксидного аниона. Кроме этого, статины нарушают изопреновую модификацию ГТФ-связывающих белков Ras, необходимых для активации НАДФН. Тем самым ингибируется активность НАДФН-синтазы и образование супероксидного аниона в клетках эндотелия [15]. Таким образом, экспериментальные данные убедительно показывают, что антиоксидантное и антиишемическое действие свойственно всем статинам и не зависят от их влияния на синтез холестерина.

Различия в тканевой селективности были выявлены между липофильными статинами (аторвастатин, флувастатин, симвастатин, ловастатин) и гидрофильным правастатином [32]. В то время как липофильные статины могут проходить через мембраны и проникать в клетки любого органа, проникновение правастатина в клетки зависит от наличия специального белка-переносчика. Примером различия эффектов статинов *in vivo* является то, что аторвастатин и флувастатин оказывают более выраженное цитопротекторное действие на кардиомиоциты в экспериментальной модели ишемии - реперфузии миокарда, чем правастатин. Таким образом, обнаруженные у статинов различия в плеотропных эффектах могут быть объяснены различной липофильностью исследуемых препаратов [18].

Результаты исследования Heart Protection Study [14] выявили одинаковую способность статинов снижать риск развития коронарных событий вне зависимости от исходных концентраций общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности у большой группы пациентов, причем этот эффект был абсолютно равнозначным как в группе с высокой чувствительностью к статинам, так и в группах со средней и низкой чувствительностью к ним.

В настоящее время наибольший интерес вызывает непосредственное антиаритмическое (мембраностабилизирующее) действие статинов [9]. Предпосылками к изучению влияния статинов на частоту развития рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) после электрической кардиоверсии (ЭК) послужили гипотезы о воспалительном механизме возникновения ФП (возможность индукции ФП высоким уровнем С-реактивного белка, дисфункцией эндотелия, оксидативным стрессом), а также о возможном влиянии статинов на вегетативную нервную систему [4-6, 20, 23, 25, 44]. Paskeri et al. [28] на экспериментальной модели продемонстрировали, что С-реактивный белок приводил к достоверному повышению экспрессии молекул адгезии и цитокинов эндотелиальными клетками, при этом ингибирование реакции достигалось не аспирином, а симвастатином. Yoshida et al. [18] показали, что статины уменьшают адгезию моноцитов на эндотелии в экспериментальной модели. Этот эффект достигался за счет подавления экспрессии интегриновых молекул (CD11a, CD18 и др.) и нарушения полимеризации актина. Оба механизма связаны с нарушением перемещения белка Rho в мембрану клеток под действием статинов. Все эти механизмы зависят от способности статинов ингибировать ГМК-КоА редуктазу, но не связаны с ингибирующим влиянием на внутриклеточный синтез холестерина.

Обнаружены и другие механизмы противовоспалительного действия статинов, которые не зависят от их влияния на ГМК-КоА редуктазу [30]. Так например, происходит блокирование адгезии и взаимной стимуляции лимфоцитов при непосредственном связывании статинов со специфическими участками молекул LFA-1. Статины также снижают содержание изопростаноидов, являющихся маркерами оксидантного стресса и мощными активаторами агрегации тромбоцитов. Кроме того, результаты экспериментальных исследований выявили способность статинов предотвращать развитие процессов гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов. Этот эффект осуществлялся за счет ингибирования образования ангиотензина II и блокирования белков семейства Rho. В целом, все вышеперечисленные свойства взаимно дополняют друг друга и обеспечивают выраженное протективное действие статинов [34, 41].

Были завершены два крупных исследования, в которых изучалась возможность антиаритмического действия различных гиполипидемических препаратов: проспективное рандомизированное исследование AVID (Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators) [48] и рандомизированное контролируемое исследование по оценке влияния правастатина на частоту развития рецидивов ФП после проведения ЭК [45].

В исследовании AVID, проводимом для сравнительной оценки эффективности имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и традиционной терапии антиаритмическими препаратами (амиодароном или соталолом) у пациентов, выживших после эпизодов устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ), начатом в 1993 г., были включены 1016 пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. Для изучения эффектов гиполипидемических препаратов исследователи [37] разделили пациентов на две подгруппы: выживших в течение одного месяца или больше после рандомизации, получающих гиполипидемическую терапию (статины в 79% случаев, фибратами в 19% случаев или секвестрантами желчных кислот в 3% случаев) более 6 месяцев или менее 6 месяцев наблюдения, и подгруппу пациентов, не принимающих гиполипидемические препараты. Выживаемость (или отсутствие рецидивов ЖТ/ФЖ) оценивалась в вышеуказанных подгруппах у пациентов с ИКД. Влияние гиполипидемических препаратов на смертность от кардиальных причин и общую смертность оценивалось у пациентов как с ИКД, так и у пациентов, получающих только антиаритмические препараты. При проведении однофакторного регрессионного анализа оказалось, что гиполипидемические препараты значительно улучшали выживаемость пациентов с ИКД; их использование приводило к снижению риска возникновения рецидивов желудочковых аритмий на 40%. По данным однофакторного и многофакторного регрессионного анализа, применение гиполипидемических препаратов ассоциировалось со значительным снижением смертности (общей смертности и смертности от кардиальных причин) как у пациентов с ИКД, так и у пациентов, принимавших только антиаритмические препараты. Риск общей смертности уменьшался на 36%, а риск смертности от кардиальных причин - на 39%. По мнению L.B.Mitchell [37], антиаритмическое действие гиполипидемических препаратов может быть обусловлено предотвращением электрофизиологических изменений индуцируемых ишемией и ведущих к развитию ЖТ/ФЖ. Одним из таких механизмов может быть модуляция жирных кислот с последующими изменениями свойств трансмембранных ионных каналов и подавлением патологической проводимости и возбудимости миокарда желудочков.

В ретроспективном исследовании C.W.Siu et al. [43], показали, что гиполипидемическая терапия статинами значительно снижала риск рецидивов ФП у пациентов с исходно идиопатической персистирующей формой ФП, подвергшихся успешной ЭК. Отдаленный период наблюдения составил два года. За это время рецидивы ФП наблюдались у 40% пациентов, получавших статины, и у 84% из тех, кому эти препараты не назначались. По данным Y.Young-Xu et al. [49, 50], длительная терапия статинами у пожилых пациентов с ИБС приводила к снижению риска развития ФП на 63%.

A.Tveit et al. [45] представили результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по оценке влияния правастатина на частоту развития рецидивов ФП после ЭК. В исследование включены 114 пациентов с ФП длительностью более 48 ча-

сов, которым планировалось выполнить ЭК. Критериями исключения из исследования являлось наличие клапанной патологии, гипертиреоза, заболеваний печени или прием статинов до ЭК. Включенные в исследование пациенты подверглись рандомизации: 57 пациентов получали 40 мг правастатина 1 раз в день в течение 3-х недель до ЭК и 6 недель после ЭК, и 57 пациентов получали стандартную терапию без правастатина. Различий в исходных характеристиках больных этих двух групп не было. Все пациенты получали варфарин 3 недели до и 6 недель после ЭК.

Назначение антиаритмических препаратов производилось по усмотрению лечащего врача. Правастатин отменяли в случаях рецидивирования ФП после ЭК, спонтанного восстановления синусового ритма до процедуры или неэффективности ЭК. Рецидивы ФП наблюдались у 50% пациентов (57 из 114) после ЭК в течение 6 недель - установленного периода наблюдения. Уровень эффективности ЭК и частота рецидивов ФП не отличались в группах пациентов, принимающих и не принимающих правастатин. Однако, у пациентов, получающих правастатин, отмечалось достоверное снижение среднего уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности по сравнению с исходными показателями, в то время как у пациентов из контрольной группы подобных изменений не наблюдалось. Авторы исследования пришли к выводу, что кратковременная терапия статинами не влияет на частоту восстановления синусового ритма до ЭК, эффективность ЭК и частоту рецидивирования ФП после данной процедуры.

Возможно, длительность терапии правастатином оказалась недостаточной для того, чтобы повлиять на процессы ремоделирования предсердий, но, по мнению авторов такая тактика оправдана, так как согласно данным большинства исследований, успешность ЭК определяется интервалом времени до рецидивирования ФП (ЭК считается эффективной, если синусовый ритм сохраняется в течение 20 минут после нее) [39]. Необходимо отметить, что в исследование не вошли пациенты с ИБС, так как одним из критериев исключения являлась терапия статинами до начала исследования, а также относительную малочисленность исследуемых групп.

И наконец, интересные результаты приводят японские авторы T.Akahane et al. [21], наблюдавшие развитие ФП впервые у 61-летнего пациента на фоне лечения симвастатином 5 мг/сут в течение двух недель. При этом ФП купировалась спустя три дня после отмены симвастатина без приема антиаритмических препаратов и не повторялась в дальнейшем. На основании этих данных авторы предполагают наличие у симвастатина проаритмического действия, способной индуцировать ФП.

Таким образом, на сегодняшний день становится очевидным факт наличия антиаритмических свойств у статинов. Однако, не смотря на большое количество выдвинутых гипотез, механизмы этого действия остаются до конца не изученными [22]. 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 достигается антиишемический и антиангинальный эффект.

фект, снижение аритмогенной готовности миокарда [27]. Кроме того, увеличивается стабильность функционального состояния эндотелия и уменьшается его чувствительность к воздействию эндогенных вазоконстрикторов, обладающих потенциальным проаритмическим эффектом. При этом статины обладают прямым мембраностабилизирующим действием, препятствуя повышению внутриклеточного содержания кальция на фоне гипоксии и апоптозу кардиомиоцитов [24]. Этот эффект обусловлен ингибированием Na/Ca обменного механизма сарколеммы, гиперполяризацией мембраны, увеличением потенциала покоя, повышением порогового уровня деполяризации, и удлинением рефрактерного периода кардиомиоцитов [47]. Учитывая положительное влия-

ние статинов на воспаление, а также гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов достигается дополнительное кардиопротективное действие, предотвращение образования зон с нарушенным проведением электрического импульса, процессов электрофизиологического и анатомического ремоделирования миокарда [29].

С другой стороны, поступающие сведения о наличии у статинов аритмогенной активности [21], как и у самих антиаритмических препаратов, могут свидетельствовать о непосредственном их воздействии на ионные каналы клеточной мембраны. Вопрос о том, каким образом - прямо или косвенно - статины оказывают антиаритмическое действие остается открытым и требует дальнейшего изучения с последующей оценкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов // Русский медицинский журнал. - 2001. - № 9. - С. 13-14.
2. Аронов Д.М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний // Consilium medicum. - 2001. - Т. 3, - № 10. - С. 456-465.
3. Аронов Д.М. Применение статинов в кардиологической практике // Лечащий врач. - 2006. - № 9. - С. 40-44.
4. Бекбосынова М.С., Никитина Т.Я., Голицын С.П. Уровень С-реактивного белка и частота выявления аутоантител к α_1 -адренорецепторам у больных с наджелудочковыми тахикардиями // Кардиология. - 2006. - № 7. - С. 55-60.
5. Бокерия Л.А., Махалдиани З.Б., Журавлев В.А. Современное состояние проблемы медикаментозного лечения фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. - 2006. - № 2. - С. 5-17.
6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / Рекомендации ВНОК. - М., 2005. - С. 5-28.
7. Затеищikov Д.А. Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом // Фарматека. - 2004. - № 14. - С. 12-16.
8. Какучая Т.Т. Оказывают ли гиполипидемические препараты антиаритмическое действие? // Анналы аритмологии. - 2005. - № 1. - С. 36-38.
9. Канорский С.Г., Медведева И.В., Мельник М.Г. Поиск оптимальной терапии больных с фибрилляцией предсердий // Кардиология. - 2004. - № 12. - С. 37-43.
10. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов // Российский медицинский журнал. - 2001. - Т. 9, - № 10. - С. 418-422.
11. Карпов Ю.А. Новые возможности в профилактике осложнений цереброваскулярных заболеваний // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10, - № 1. - С. 4-6.
12. Карпов Ю.А. Профилактика инсульта - новая область применения статинов // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10. - № 1. - С. 16-20.
13. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз - состояние проблемы и нерешенные вопросы // Сердце. - 2003. - № 6. - С. 94.
14. Карпов Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2005. № 2. - С. 48-53.
15. Королева О.С., Бровкин А.Н., Затеищikov Д.А. Ассоциация полиморфного маркера С (-186) Т гена АРОЕ с гиполипидемическим эффектом аторвастатина у больных с ранней ишемической болезнью сердца // От диспансеризации к высоким технологиям: материалы конгресса 10-12 октября 2006. - М., 2006. - С. 157.
16. Мейрон Д., Фазисо С., Линтон М. Современные перспективы применения статинов // Кардиология. - 2006. - № 8. - С. 61-68.
17. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Применение статинов - парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - № 6. - С. 95-107.
18. Шевченко О.П., Мишнев О.Д., Шевченко А.О. Ишемическая болезнь сердца. - М., 2005. - С. -378.
19. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Задонченко В.С. Влияние аторвастатина на показатели липидного обмена, микроциркуляции и суточного мониторирования ЭКГ у больных острым коронарным синдромом // От диспансеризации к высоким технологиям: материалы конгресса 10-12 октября 2006. - М., 2006. - С. 449.
20. Acevedo M., Corbalan R. et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: evidence of an inflammatory process in the initiation and perpetuation of the arrhythmia // Eur. Heart J. - 2002; 4: Abstr: Suppl: 280.
21. Akahane T, Mizushige K, Nishio H, Fukui H, Kuriyama S. Atrial fibrillation induced by simvastatin treatment in a 61-year-old man // Heart Vessels. - 2003. - Vol. 18. - P. 157-159.
22. Anderson K.P. Lipid-lowering therapy for prevention of ventricular tachyarrhythmias // J. Amer. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 42. - P. 88-92.
23. Aviles R.J., Martin D.O. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 3006-3010.
24. Barton M., Kiowski W. The Therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease // Curr Hypertens Rep. - 2001. - Vol. 3. - P. 322-330.
25. Boos C.J., Anderson R.A. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 136-149.
26. Chung M.N., Martin D.O. et al. C-reactive protein elevation in patient with atrial arrhythmias. Inflammatory

- mechanisms and persists of atrial fibrillation // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 2886 - 2891.
27. Chung-Wah Siu, Chu-Pak Lau, Hung-fat Tse. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with atrial fibrillation after successful cardioversion // *Am J of Cardiol*. - 2003. - Vol. 92. - P. 1343-1345.
 28. Conti C.R. Updated pathophysiologic concepts in unstable coronary artery disease // *Am Heart J*. - 2001. - Vol. 141. - P.12-14.
 29. Dernellis J., Panaretou C. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. // *Acta Cardiol*. - 2001. - Vol. 56. - P. 375-380.
 30. Diomedede L., Albani D., Sottocorno M. et al. In vivo anti-inflammatory effect of statin is mediated by nonsterol mevalonate products // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2001. - Vol. 21. - P.1327-1332.
 31. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). // *JAMA*. - 2001. - Vol. 285. - P. 2486 - 2497.
 32. Fonarow G., Watson K. Effective strategies for long-term statin use // *Am J. Cardiol*. - 2002. - Vol. 92. - № 1A. - P. 27-34.
 33. Kwak B.R., Mach F. Statins inhibit leucocyte recruitment - new evidence for their anti-inflammatory properties // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. -2001.- Vol. 21. - P. 1256-1258.
 34. La Rosa J. C., Grundy S.M., Waters D.D., et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in in patients with stable coronary disease // *N. Engl. Med*. -2005. - Vol. 352. -P. 1425-1435.
 35. Lefer D.J., Scalia R., Jones S.P. et al. HMG-CoA reductase inhibition protects the diabetic myocardium from ischemiareperfusion injury // *FASEB J*. -2001. - Vol. 15. - P. 1454-1456.
 36. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // *Circulation*. -2001; -Vol. 104. -P. 365-372.
 37. Mitchell L.B., Powell J.L., Gillis A.M. et al. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial // *J. Amer. Coll. Cardiol*. - 2003. -Vol. 42. - P. 81-87.
 38. Napoli C., Ignarro L.G. Nitric oxide and atherosclerosis // *Nitric Oxide*.- 2001. -Vol. 5. - P. 88-97.
 39. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on // *Nature*.2002.-Vol.415. - P. 219-226.
 40. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al. REVERSTAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA*.-2004.- Vol.43. № 9. - P.1071 -1080.
 41. Scalia R, Gooszen ME, Jones SP. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. // *Circulation*. -2001. -Vol. 103. - P. 2598 - 2603.
 42. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): multicentre randomized controlled trial // *Lancet* -2003. -Vol. 361. - P. 1149 - 1158.
 43. Siu C.-W., Lau C.-P., Tse H.-F. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion // *Amer. J. Cardiol*. - 2003. - Vol. 92. - P. 1343-1345.
 44. Sparrow C.P., Burton C.A., Hernandez M. et al. Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering // *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. - 2001. - Vol. 21. - P.115-121.
 45. Tveit A., Grundtvig M., Gundersen T. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *Amer. J. Cardiol*. - 2004. - Vol. 93. - P. 780-782.
 46. Vaughan C.J. Prevention of stroke and dementia with statins: Effects beyond lipid lowering // *Amer. J. Cardiol*. - 2003. -Vol. 91. - P. 23-29.
 47. Wassmann S., Laufs U., Muller K. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. -2002. -Vol.22.-P.300-305.
 48. Wyse D., Love J., Yao Q. Atrial Fibrillation, a risk factor for increased mortality-an AVID registry analysis // *J. Interv. Card. Electrophysiol*. -2001.-Vol.5.-P. 273.
 49. Young-Xu Y., Blatt C.M., Bedell S. Statins reduce the incidence of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease // *J. Amer. Coll. Cardiol*. - 2003. - Vol. 41, № 301 A. - P. 1122-1181.
 50. Young-Xu Y., Jabbour S., Goldberg R. et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease // *Amer. J. Cardiol*. - 2003. - Vol. 92. - P. 1379-1383.