

УДК 615.035.4

ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА НА НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ

Бозина Е.Э., Кляшева Ю.М., Кляшев С.М., Малых И.А., Криночкина И.Р.

*ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Минздрава РФ»,
Тюмень, e-mail: refuse2be@mail.ru*

Проведена оценка распространенности нарушений сердечного ритма у больных системной красной волчанкой (СКВ), а также влияния розувастатина (мертенила) на параметры суточного мониторирования ЭКГ у больных СКВ с субклиническим атеросклерозом. Проведен анализ нарушений ритма у 96 больных СКВ в сравнении со здоровыми лицами ($n = 30$). Больные СКВ с изменениями в липидограмме и/или изменением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий ($n = 53$) были рандомизированы на 2 подгруппы, в одной из которых в дополнение к стандартной терапии основного заболевания был назначен розувастатин в дозе 10 мг в сутки. Исходно в группе больных СКВ отмечено достоверное увеличение частоты встречаемости наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, в том числе высоких градаций, а также суточного количества экстрасистол по сравнению с группой здоровых лиц. По результатам контрольного исследования, проведенного через 12 месяцев после начала исследования, в подгруппе гиполипидемической терапии выявлено достоверное снижение частоты регистрации наджелудочковых экстрасистол, суточного количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, достоверное снижение максимальных градаций желудочковых экстрасистол. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии розувастатина (мертенила) в дозе 10 мг в сутки на показатели суточного мониторирования ЭКГ у больных СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка (СКВ), розувастатин, суточное мониторирование ЭКГ

ROSUVASTATIN INFLUENCE ON HEART RHYTHM DISORDERS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS ACCORDING TO CARDIAC MONITORING

Bozina E.E., Klyasheva Y.M., Klyashev S.M., Malykh I.A., Krinochkina I.R.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen, e-mail: refuse2be@mail.ru

The study was undertaken to estimate heart rhythm disorders prevalence in systemic lupus erythematosus (SLE) patients and to investigate the effects of rosuvastatin (mertencil) on cardiac monitoring variables parameters in SLE patients with subclinical atherosclerosis. We have examined 96 SLE patients compared to healthy subjects ($n = 30$). SLE patients with an abnormal lipidogram and/or increase of carotid intima-media complex thickness ($n = 53$) were further divided into 2 subgroups. Patients in one of the subgroups were treated with 10 mg of rosuvastatin in addition to standard therapy for 12 months. At the baseline SLE patients showed a significant increase of supraventricular and ventricular extrasystoles, including high-grade ventricular extrasystoles by B. Lown and M. Wolf, and daily quantity of extrasystoles when compared to healthy subjects. According to data obtained after a 12-month follow-up period SLE patients treated with rosuvastatin showed a significant reduction in supraventricular extrasystoles frequency, decrease of daily quantity of both types of extrasystoles and ventricular extrasystoles grades. The results of our study demonstrate the positive influence of rosuvastatin on heart rhythm disorders in SLE patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus (SLE), rosuvastatin, cardiac monitoring

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, приводящее к прогрессирующему поражению жизненно важных органов и систем, что значительно ограничивает социальную и профессиональную жизнедеятельность, способствует ранней инвалидизации больных. В настоящее время разработаны эффективные схемы патогенетической терапии данного заболевания, что позволяет значительно увеличить продолжительность жизни больных. Согласно литературным данным, с течением времени структура летальности при данной патологии изменяется с увеличением доли заболеваний сердечно-сосудистой системы среди причин смерти больных с СКВ [11]. Для СКВ характерна высокая частота субклинического атеросклеротического поражения сосудов [8, 11]. Основным классом лекарственных средств, рекомендованных для коррекции нарушений ли-

пидного обмена, являются статины – ингибиторы гидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, приводящие в результате серии внутриклеточных реакций к снижению внутриклеточного содержания холестерина и ускорению катаболизма холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) [3]. Статины обладают как липидными, так и нелипидными (плейотропными) эффектами, к которым в числе прочих относятся уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции, влияние на процессы тромбообразования, улучшение микрореологических свойств эритроцитов, снижение активности свободно-радикального окисления, влияние на выраженность воспалительных процессов [3, 7, 10]. Литературные данные о влиянии терапии статинами на частоту возникновения нарушений ритма сердца противоречивы, исследование данной проблемы у больных с хроническим

иммунным воспалением в настоящее время остается актуальным.

Цель исследования – оценка качественных и количественных характеристик нарушений сердечного ритма у больных СКВ исходно и на фоне терапии розувастатином.

Материалы и методы исследования

В исследование, проведенное в Тюменском областном ревматологическом центре, вошли 95 больных женского пола с достоверным диагнозом «СКВ минимальной или умеренной степени активности», установленным согласно критериям Американской ревматологической ассоциации [8] (1 группа), и 30 практически здоровых лиц женского пола (2 группа). В комплексное обследование, проведенное в обеих группах, были включены определение липидного спектра крови, ультразвуковое исследование сонных артерий, суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ). После проведения анализа полученных данных в сравнительном аспекте со здоровыми лицами была выделена группа больных СКВ ($n = 53$) с наличием дислипидемии [3] и/или увеличением толщины комплекса интима-медиа более 0,7 мм в возрасте до 40 лет и более 0,8 мм для больных 40–55 лет [4] с последующей рандомизацией на две подгруппы, сопоставимые по возрасту, длительности заболевания, наличию классических факторов кардиоваскулярного риска. При оценке результатов СМ ЭКГ, полученных при первичном обследовании, достоверных различий в сформированных подгруппах выявлено не было. Пациенты в первой подгруппе ($n = 24$) получали стандартную базисную терапию, во второй подгруппе ($n = 29$) в дополнение к основной терапии был назначен ингибитор гидроксид-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы розувастатин (мертенил, производства фирмы «Gedeon Richter», Венгрия) в суточной дозе 10 мг. Терапия розувастатином проводилась в течение

12 месяцев. По истечении периода наблюдения в обеих подгруппах проведено контрольное клинико-инструментальное исследование. Для проведения СМ ЭКГ применялась холтеровская кардиомониторная система «Astrocard» (Россия). При анализе желудочковых аритмий использовали модифицированную градацию V.Lown и M.Wolf [5, 6]. Для проведения сравнительного статистического анализа сложности желудочковых нарушений ритма мы перевели градации желудочковых экстрасистол в баллы: 0 – 0; I – 1; II – 2; III – 3; IVa – 4 балла, IVб – 5 баллов с последующим вычислением среднего значения максимальных градаций в различных группах. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием статистической программы «SPSS». Применялись методы вариационной статистики. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность межгрупповых различий средних величин определяли с помощью критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни. Достоверность динамики показателей определяли с помощью парного критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исходно проведенного обследования (табл. 1) отмечено достоверное увеличение частоты случаев наджелудочковой экстрасистолии в группе больных СКВ ($n = 96$) в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,01$), в том числе у 23 (23,9%) больных СКВ были зарегистрированы парные наджелудочковые экстрасистолы, у 13 (13,5%) больных – эпизоды наджелудочковой тахикардии, у 1 (1,0%) больной выявлен эпизод фибрилляции предсердий.

Таблица 1
Нарушения ритма сердца в обследованных группах по данным СМ ЭКГ

Показатель	1 группа (СКВ) $n = 96$	2 группа (здоровые) $n = 30$
Наджелудочковые экстрасистолы, n (%)	** 61 (63,5)	11 (36,7)
Парные наджелудочковые экстрасистолы, n (%)	* 23 (23,9)	2 (6,7)
Эпизоды наджелудочковой тахикардии, n (%)	13 (13,5)	-
Эпизоды фибрилляции предсердий, n (%)	1 (1,0)	-
Желудочковые экстрасистолы, n (%)	** 51 (53,1)	6 (20,0)
Желудочковые экстрасистолы высоких градаций, n (%)	*** 40 (41,7)	1 (1,0)
Парные желудочковые экстрасистолы, n (%)	* 19 (19,8)	1 (1,0)
Алгоритмия, n (%)	12 (12,5)	-
Политопные желудочковые экстрасистолы, n (%)	32 (33,3)	-
Эпизоды желудочковой тахикардии, n (%)	4 (4,17)	-
Средняя ЧСС, уд. в мин	78,9 ± 0,9	76,0 ± 1,2
Суточное количество наджелудочковых экстрасистол	U *** 141,2 ± 33,6	3,0 ± 1,2
Суточное количество желудочковых экстрасистол	U *** 148,6 ± 28,8	3,6 ± 0,92
Максимальные градации желудочковых экстрасистол, баллы	U *** 1,48 ± 0,18	0,27 ± 0,12

Примечание. Достоверность различий: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$. (U – достоверность различий по критерию Манна–Уитни).

Желудочковые экстрасистолы зарегистрированы у 51 (53,1%) больной СКВ, что статистически достоверно превышает аналогичный показатель в группе здоровых лиц ($p < 0,01$). При этом в группе больных СКВ достоверно чаще отмечались желудочковые экстрасистолы высоких градаций ($p < 0,001$), включая эпизоды желудочковой тахикардии, аллоритмию, парные и политопные желудочковые экстрасистолы. При анализе количества желудочковых и наджелудочковых экстраси-

стол, зарегистрированных в течение суток, в группе больных СКВ выявлено достоверное увеличение данного показателя. Проведенное обследование показало значительное увеличение среднего значения максимальных градаций желудочковых экстрасистол (при переводе в баллы) в группе больных СКВ, в сравнении с контрольной группой.

Данные, полученные при проведении СМ ЭКГ по истечении 12 месяцев терапии, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей СМ ЭКГ у больных СКВ на фоне терапии

Показатель	СКВ базисная терапия (n = 24)		СКВ базисная терапия + розува- статин (n = 29)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Наджелудочковые экстрасистолы, n (%)	13 (54,2)	13 (54,2)	20 (69,0)	13 (44,8)*
Парные наджелудочковые экстрасистолы, n (%)	5 (20,8)	4 (16,7)	8 (27,6)	2 (6,9)*
Эпизоды наджелудочковой тахикардии, n (%)	4 (16,7)	3 (12,5)	4 (13,8)	–
Эпизоды фибрилляции предсердий, n (%)	–	–	1 (3,4)	–
Желудочковые экстрасистолы, n (%)	12 (50,0)	10 (41,7)	15 (51,7)	8 (34,5)
Желудочковые экстрасистолы высоких градаций, n (%)	9 (37,5)	8 (33,3)	13 (44,8)	7 (31,0)
Парные желудочковые экстрасистолы, n (%)	5 (20,8)	5 (20,8)	6 (20,7)	5 (20,7)
Аллоритмия, n (%)	3 (12,5)	3(12,5)	5 (17,2)	4 (13,8)
Политопные желудочковые экстрасистолы, n (%)	6 (25,0)	5 (20,8)	8 (27,6)	4 (17,2)
Эпизоды желудочковой тахикардии, n (%)	2 (8,3)	2 (8,3)	2 (6,9)	1(6,9)
Средняя ЧСС, уд. в мин	79,8 ± 2,2	80,3 ± 1,5	78,2 ± 1,8	76,6 ± 1,5
Суточное количество наджелудочковых экстрасистол	193,8 ± 107,7	185,4 ± 97,9	121,7 ± 43,0	*W 61,1 ± 19,9
Суточное количество желудочковых экстрасистол	114,3 ± 49,3	126,3 ± 50,4	184,6 ± 57,5	*W 137,2 ± 42,3
Максимальные градации желудочковых экстрасистол, баллы	1,46 ± 0,38	1,29 ± 0,38	1,35 ± 0,33	*W 1,00 ± 0,30

Примечание. Достоверность различий: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (W – достоверность различий по критерию Вилкоксона).

На фоне применения только базисной терапии у больных СКВ не выявлено достоверных изменений частоты регистрации нарушений сердечного ритма, суточного количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, а также максимальных градаций желудочковых экстрасистол. На фоне применения базисной терапии и розувастатина у больных СКВ наблюдалось достоверное снижение частоты регистрации наджелудочковых экстрасистол, в том числе парных наджелудочковых экстрасистол, снижение суточного количества наджелудочковых и желудочковых

экстрасистол (табл. 2). При проведении СМ ЭКГ по истечении периода наблюдения в данной группе не было зарегистрировано эпизодов фибрилляции предсердий и наджелудочковой тахикардии, выявлено достоверное снижение максимальных градаций желудочковых экстрасистол. Выраженность влияния розувастатина на нарушения ритма сердца у больных СКВ, выявленного в ходе нашего исследования, не противоречит результатам подобных исследований, проведенных в популяциях больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца [1, 2, 9].

Выводы

Согласно полученным данным, у больных СКВ нарушения сердечного ритма в виде наджелудочковых и желудочковых аритмий регистрировались достоверно чаще в сравнении с группой здоровых лиц. Результаты нашего исследования свидетельствуют о положительном влиянии розувастатина (мертенила) в дозе 10 мг в сутки на частоту встречаемости нарушений ритма сердца, уменьшение на фоне приема данного препарата суточного количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, а также числа прогностически неблагоприятных желудочковых экстрасистол у больных СКВ.

Список литературы

1. Аронов, Д.М. Антиаритмический эффект статинов при желудочковых нарушениях ритма высокой градации и мерцательной аритмии // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9. – № 11. – С. 90–96.
2. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом / В.С. Задонченко, Г.Г. Шехян, Н.Б. Шахрай, А.М. Щикота, А.А. Ялымов // *Consilium Medicum*. – 2011. – Том 13. – № 5. – С. 76–85.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. ВНОК, секция атеросклероза // *Российский кардиологический журнал*. – Приложение I. – 2012. – № 4(96).
4. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2012 г) // *Российский кардиологический журнал*. – Приложение 2. – 2012. – № 4(96).
5. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. – М.: Медпрактика, 2003. – 340 с.
6. Медведев М.М. Множественные нарушения ритма сердца: критерии выделения и подходы к классификации / М.М. Медведев, Ю.В. Шубик // *Вестник аритмологии*. – 2007. – № 49. – С. 69–80.
7. Остроумова, О.Д. Розувастатин в профилактике инфаркта и инсульта / О.Д. Остроумова, Г.Н. Щукина // *Российский медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 156–164.
8. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
9. Сусеков А.В. Завершенные клинические исследования с розувастатином из проекта ГАЛАКТИКА / А.В. Сусеков, Н.Б. Горнякова, С.А. Бойцов // *Болезни сердца и сосудов*. – 2010. – № 2. – С. 26–36.
10. Amin A.R. Pleiotropic effects of statins in inflammation: friend or foe in human arthritis // *Future Rheumatology*. – Vol. 3. – № 4. – 2008. – P. 325–328.
11. Doria A. Atherosclerosis and Lupus: What We Know and What We Should Know // *The Journal of Rheumatology*. – 2009. – № 36. – P. 2380–2382.

References

1. Aronov D.M., *Consilium Medicum*, 2007, no. 9 (11), pp. 90–96.
2. Zадонченко V.S., Shehyan G.G., Shahray N.B., Shikota A.M., Yalymov A.A., *Consilium Medicum*, 2011, no. 13 (5), pp. 76–85.
3. *Diagnostika i korrekcia narushenii lipidnogo obmena s celyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie recomendacii V peresmotr*: [Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines, V review] *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal, Prilozhenie I* – Russian journal of cardiology, Appendix I, 2012, no. 4(96).
4. *Evropeiskie recomendacii po profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevanii v klinicheskoi praktike, 2012*. [European guidelines for the prevention of cardiovascular disease in clinical practice, 2012]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal, Prilozhenie II* – Russian journal of cardiology, Appendix II, 2012, no. 4(96).
5. Makarov L.M. *Holterovskoye monitorirovaniye* [Holter cardiac monitoring]. Moscow, Medpraktika, 2003. 340 p.
6. Medvedev M.M., Shubik Y.V. *Vestnik aritmologii* – Arrhythmology bulletin, 2007, no. 49, pp. 69–80.
7. Ostroumova O.D., Shukina G.N. *Rossiiskii medicinskiy zhurnal* – Russian journal of medicine, 2012, no. 3, pp. 156–164.
8. *Revmatologiya: nacionalnoe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008, 720 p.
9. Susekov A.V., Gornyakova N.B., Boycov S.A. *Bolezni serdca i sosudov* – Heart and vascular diseases, 2010, no. 2, pp. 26–36.
10. Amin A.R. Pleiotropic effects of statins in inflammation: friend or foe in human arthritis // *Future Rheumatology*. Vol. 3. no. 4. 2008. pp. 325–328.
11. Doria, A. Atherosclerosis and Lupus: What We Know and What We Should Know // *The Journal of Rheumatology*. 2009. no. 36. pp. 2380–2382.

Рецензенты:

Гизатулина Т.П., д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава РФ, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляций ГБУЗ ТО ОКБ № 1, г. Тюмень;

Сафиуллина З.М., д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава РФ, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 08.05.2013.