

# Wpływ wczesnego i intensywnego leczenia statyną na występowanie dodatkowych pobudzeń komorowych oraz nietrwałego częstoskurczu komorowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

Xian-zhi He<sup>1</sup>, Sheng-hua Zhou<sup>2</sup>, Xin-hong Wan<sup>3</sup>, Hai-yu Wang<sup>1</sup>,  
Qing-hua Zhong<sup>1</sup>, Jian-fang Xue<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Longgang District Central Hospital of Shenzhen, Guangdong, China

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Xiang-ya Second Hospital of Central South University, China

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Longgang District People's Hospital of Shenzhen, Guangdong, China

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2010; 17, 4: 381–385

## Streszczenie

**Wstęp:** Celem badania była ocena prognostycznego znaczenia wczesnego i intensywnego leczenia hipolipemizującego w odniesieniu do występowania dodatkowych pobudzeń komorowych oraz nietrwałego częstoskurczu komorowego (nsVT) po ostrym zespole wieńcowym (STEMI, non-STEMI i dławica piersiowa niestabilna).

**Metody:** 586 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym podzielono losowo na dwie grupy: grupę (konwencjonalne leczenie statyną, podawano atorwastatynę w dawce 10 mg/dobę,  $n = 289$ ) i grupę B (stosowano wczesne i intensywne leczenie statyną, podawano od razu 60 mg atorwastatyny, następnie 40 mg/dobę,  $n = 297$ ). Częstość występowania dodatkowych pobudzeń komorowych i nsVT monitorowano metodą Holtera po hospitalizacji (24 godziny i 72 godziny).

**Wyniki:** U 77 pacjentów (11,8%) wystąpiło nsVT. W porównywaniu z osobami, u których nie zarejestrowano nsVT, chorzy z nsVT byli starsi, częściej stwierdzano u nich w wywiadzie przebyty zawał serca, cukrzycę, migotanie przedsionków oraz frakcję wyrzutową mniejszą niż 40%. W grupie poddanej wczesnemu i intensywnemu leczeniu stwierdzono znamienne zmniejszenie liczby dodatkowych pobudzeń komorowych (24 godziny,  $p < 0,01$ ; 72 godziny,  $p < 0,001$ ). W tej samej grupie obserwowano także znamiennej redukcję występowania nsVT (24 godziny,  $p < 0,01$ ; 72 godziny,  $p < 0,001$ ). W żadnej z grup nie zarejestrowano działań ubocznych.

**Wnioski:** Wczesne i intensywne leczenie hipolipemizujące może wpływać na wyraźne zmniejszenie występowania dodatkowych pobudzeń komorowych i nsVT. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 6: 333–338)

**Słowa kluczowe:** ostry zespół wieńcowy, atorwastatyna, dodatkowe pobudzenie komorowe, nietrwały częstoskurcz komorowy

Adres do korespondencji: Xin-hong Wan, MD, Department of Cardiology, Longgang District People's Hospital of Shenzhen, Guangdong, China, e-mail: wxinh@21cn.com

Tłumaczenie: lek. Paweł Stasiorowski

## Wstęp

Udowodniono dużą skuteczność statyn w zmniejszeniu umieralności po ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*). To korzystne działanie przypisuje się głównie obniżaniu stężenia cholesterolu w krwi i tym samym zmniejszaniu progresji miażdżycy [1–4]. Najnowsze dane sugerują jednak, że korzystne działania statyn mogą wynikać także z innych mechanizmów poza redukcją stężenia cholesterolu [5–7]. Do działań plejotropowych zalicza się poprawę czynności śródbłonna, hamowanie czynności płytek i proliferacji komórek mięśni gładkich, zwiększanie stabilności blaszek miażdżycowych oraz zmniejszanie zapalenia w obrębie naczyń. Według najnowszych dowodów, pochodzących zarówno z modeli eksperymentalnych, jak i badań przeprowadzonych z udziałem ludzi, statyny mogą działać antyarytmicznie [8–15]. Leki z tej grupy mogą wpływać na związek między występowaniem dodatkowych pobudzeń komorowych (VPB, *ventricular premature beat*) i nietrwałego częstoskurczu komorowego (nsVT, *non-sustained ventricular tachycardia*) a niekorzystnymi zdarzeniami po ACS. Nadal nie określono dokładnie zależności między wczesnym i intensywnym leczeniem atorwastatyną pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS a jej działaniami antyarytmicznymi.

W niniejszym badaniu autorzy przeanalizowali wartość prognostyczną wczesnego i intensywnego leczenia atorwastatyną w odniesieniu do występowania VPB i nsVT po ostrym zespole wieńcowym.

## Metody

W niniejszym badaniu zapisywano wszystkie dane. Dane demograficzne, dane z badania podmiotowego, szczegóły dotyczące zabiegu, wyniki oraz dane z okresu obserwacji rejestrowano za pomocą czterech formularzy opisujących przypadek. W pierwszym formularzu zamieszczono dane konieczne do rozpoznania i określenia ACS (objawy, badanie elektrokardiograficzne, enzymy sercowe). W drugim formularzu wpisywano dane z badania podmiotowego (choroby współistniejące i wcześniejsze incydenty sercowo-naczyniowe) oraz dotyczące leczenia fazy ostrej incydentu (farmakoterapia, koronarografia, leczenie reperfuzyjne). Trzeci formularz opisu przypadku zawierał informacje o planowych zabiegach diagnostycznych i leczniczych (echokardiografia, monitorowanie metodą Holtera, farmakoterapia) oraz incydentach klinicznych, do których doszło do momentu wypisania pacjenta.

Badania metodą Holtera oceniał trzykrotnie jeden wykwalifikowany lekarz. Diagnostyczne badanie metodą Holtera musiało uwzględniać co najmniej 72 godziny ciągłego zapisu; w odpowiednim formularzu opisu przypadku zapisywano średnią częstotliwość rytmu serca, sumaryczną liczbę VPB i całkowitą liczbę częstoskurczów komorowych. Nietrwały częstoskurcz komorowy zdefiniowano jako wystąpienie trzech lub więcej kolejnych VPB z częstotliwością rytmu powyżej 100 uderzeń na minutę. Czynność lewej komory oceniano za pomocą angiografii lub metodą półilościową z użyciem echokardiografii (projekcja czterojamowa).

Spośród przyjmowanych do ośrodka autorów osób 586 kolejnych pacjentów z ACS przydzielono losowo w sposób podwójnie ślepy do grup otrzymujących atorwastatynę. Grupa A (konwencjonalne leczenie statyną,  $n = 289$ ) otrzymywała atorwastatynę w dawce 10 mg/dobę w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia, podczas gdy w grupie B (wczesne i intensywne leczenie statyną,  $n = 297$ ) podawano od razu 60 mg atorwastatyny i następnie 40 mg/dobę. Poza 7 pacjentami wszyscy pozostali ukończyli badanie. Dalszych 4 chorych z grupy A i 3 z grupy B wyłączono z badania po jego zakończeniu z powodu zgonu. Odsetek wyłączonych pacjentów był podobny w obu leczonych grupach ( $\chi^2 = 0,58$ ;  $p = 0,75$ ). Nie stwierdzono różnic między obiema grupami, gdy porównywano ich wyjściową charakterystykę kliniczną, skorygowaną względem wieku, płci, indeksu masy ciała, przebycia zawału serca, ciśnienia tętniczego, wcześniejszej przeszklonej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass graft*), rozpoznanej wcześniej niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, palenia tytoniu, nadużywania alkoholu, frakcji wyrzutowej mniejszej niż 40%, rytmu zatokowego przy przyjęciu, migotania przedsionków, bloku przedsionkowo-komorowego, przyjmowania leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (tab. 1).

Protokół badania otrzymał aprobatę komisji bioetycznej w ośrodku autorów; uzyskano świadomą zgodę od wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu.

## Analiza statystyczna

Głównym celem badania była ocena związku między występowaniem VPB i nsVT a niekorzystnym rokowaniem po ACS przy zastosowaniu współczesnej farmakoterapii. Dodatkowym celem była weryfikacja hipotezy, opartej na najnowszym da-

**Tabela 1.** Porównanie wyjściowej charakterystyki klinicznej między obiema grupami

| Wyjściowa charakterystyka kliniczna      | Konwencjonalne leczenie statynami (n = 285) | Wczesne i intensywne leczenie statynami (n = 294) | Wartość statystyczna | p     |
|--|---|---|----------------------|-------|
| Wiek (lata; średnia ± SD)                | 58,45 ± 10,54                               | 60,87 ± 9,89                                      | t = 0,368            | 0,683 |
| Płeć (mężczyźni/kobiety)                 | 198/87                                      | 211/83  | $\chi^2 = 0,776$     | 0,378 |
| Ciśnienie skurczowe [mm Hg]              | 138,82 ± 12,42                              | 139,37 ± 11,83                                    | t = 0,463            | 0,385 |
| Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]            | 86,42 ± 7,31                                | 87,42 ± 8,36                                      | t = 0,547            | 0,576 |
| Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ] | 23,62 ± 3,01                                | 24,68 ± 2,94                                      | t = 0,337            | 0,585 |
| Wywiad chorobowy:                        |   |   |                      |       |
| zawał serca                              | 32  | 34  | $\chi^2 = 0,052$     | 0,887 |
| PCI                                      | 56  | 60  | $\chi^2 = 0,037$     | 0,864 |
| CABG                                     | 9   | 8   | $\chi^2 = 0,505$     | 0,448 |
| niewydolność serca                       | 19  | 17  | $\chi^2 = 0,347$     | 0,561 |
| Czynniki ryzyka:                         |   |   |                      |       |
| nadciśnienie tętnicze                    | 168   | 172   | $\chi^2 = 0,387$     | 0,548 |
| cukrzyca                                 | 98  | 101   | $\chi^2 = 0,239$     | 0,617 |
| palenie tytoniu                          | 102   | 99  | $\chi^2 = 0,533$     | 0,584 |
| nadużywanie alkoholu                     | 16  | 19  | $\chi^2 = 0,667$     | 0,412 |
| Frakcja wyrzutowa < 40%                  | 26  | 28  | $\chi^2 = 0,237$     | 0,624 |
| Rytm zatokowy przy przyjęciu             | 274   | 278   | $\chi^2 = 0,007$     | 0,918 |
| Migotanie przedsionków                   | 11  | 16  | $\chi^2 = 0,234$     | 0,641 |
| Blok przedsionkowo-komorowy              | 40  | 43  | $\chi^2 = 0,247$     | 0,638 |
| Dodatkowa farmakoterapia:                |   |   |                      |       |
| diuretyki                                | 39  | 41  | $\chi^2 = 0,372$     | 0,537 |
| leki beta-adrenolityczne                 | 246   | 251   | $\chi^2 = 0,014$     | 0,901 |
| antagoniści wapnia                       | 71  | 76  | $\chi^2 = 0,277$     | 0,684 |
| inhibitory ACE                           | 285   | 294   | $\chi^2 = 0,000$     | 0,991 |

PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna interwencja wieńcowa; CABG (*coronary artery bypass graft*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę

nych naukowych, że statyny mogą wpływać na tę zależność. W celu opisanego populacji pacjentów wyliczono bezwzględne wartości, wartości procentowe, średnie i odchylenia standardowe. Zmienne kategoryczne porównywano, stosując testy  $\chi^2$  lub dokładny test Fishera. Przy ocenie wyjściowej charakterystyki chorych, wartości p stosowano jedynie w celu opisowym, aby wykazać różnice między obiema badanymi grupami (tab. 1–4). W tej analizie dokonano korekty względem następujących zmiennych: wiek, przebyte zawały serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, frakcja wyrzutowa poniżej 40%, rytm zatokowy przy przyjęciu, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy. Powyższe zmienne wybrano ze względu na ich znaczenie kliniczne. Wartość p < 0,05 uznawano za znamiennej statystycznie. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania *Statistical Package for Social Science* (SPSS, wersja 12.0.2, z 24 marca 2005 roku).

## Wyniki

W niniejszym badaniu 579 pacjentów z ACS podzielono w sposób losowy na dwie grupy: grupę A (konwencjonalne leczenie statyną, otrzymującą atorwastatinę w dawce 10 mg/dobę, n = 289) i grupę B (wczesne i intensywne leczenie statyną, 60 mg atorwastatyny od razu, następnie 40 mg/dobę, n = 297). Wyniki wskazują, że wczesne i intensywne leczenie statyną w porównaniu z konwencjonalną terapią lekiem z tej grupy może znamiennej zmniejszać występowanie VPB zarówno w ciągu 24 godzin, jak i między 24 a 72 godzinami (p = 0,006; p = 0,003). Wartość p dla całkowitej liczby VPB w ciągu 72 godzin wynosiła mniej niż 0,001, wskazując na znamiennej statystyczną. Średnie częstotliwości rytmu serca wynosiły: grupa A 81,3 ± 6,7; grupa B 79,6 ± 6,4; p = 0,783, co świadczy o braku znamiennej statystycznej.

W tabeli 3 przedstawiono wyjściową charakterystykę pacjentów z i bez nsVT w czasie monitoro-

**Tabela 2.** Porównanie liczby dodatkowych pobudzeń komorowych (VPB) między obiema grupami

| Grupa                                   | n   | VPB w ciągu 24 godz. (liczba pobudzeń) | VPB w ciągu 24–72 godz. (liczba pobudzeń) | Całkowita liczba VPB w ciągu 72 godz. (liczba pobudzeń) |
|---|-----|--|---|---|
| Konwencjonalne leczenie statynami       | 285 | 1243 ± 104                             | 1568 ± 121                                | 2658 ± 127  |
| Wczesne i intensywne leczenie statynami | 294 | 532 ± 83                               | 562 ± 87                                  | 1073 ± 91   |
| p                                       |     | 0,006                                  | 0,003                                     | < 0,001   |

**Tabela 3.** Wyjściowa charakterystyka pacjentów po ostrym zespole wieńcowym, z obecnością lub brakiem nietrwałego częstoskurczu komorowego (nsVT) stwierdzonego w badaniu metodą Holtera

| Wyjściowa charakterystyka kliniczna | Brak nsVT (n = 502) | nsVT (n = 77) | p       |
|-------------------------------------|---------------------|---------------|---------|
| Wiek (lata; średnia ± SD)           | 58,37 ± 10,84       | 66,8 ± 9,34   | < 0,001 |
| Zawał serca w wywiadzie             | 7,5% (38/502)       | 36,3% (28/77) | < 0,001 |
| Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie   | 58,1% (292/502)     | 62,3% (48/77) | 0,624   |
| Cukrzyca w wywiadzie                | 31,4% (158/502)     | 53,2% (41/77) | 0,008   |
| Palenie tytoniu                     | 34,6% (174/502)     | 35,1% (27/77) | 0,423   |
| Frakcja wyrzutowa < 40%             | 6,7% (34/502)       | 25,9% (20/77) | < 0,001 |
| Rytm zatokowy przy przyjęciu        | 96,4% (484/502)     | 88,3% (68/77) | 0,864   |
| Migotanie przedsionków              | 3,5% (18/502)       | 11,7% (9/77)  | 0,007   |
| Blok przedsionkowo-komorowy         | 14,1% (71/502)      | 15,6% (12/77) | 0,495   |

**Tabela 4.** Porównanie liczby pacjentów z nietrwałym częstoskurczem komorowym (nsVT) i liczby chorych z nsVT między obiema grupami

| Grupa                                   | nsVT w ciągu 24 godz. (pacjenci) | Całkowita liczba w ciągu 24 godz. (liczba epizodów) | Całkowita liczba w ciągu 24–72 godz. (liczba epizodów) | Całkowita liczba w ciągu 72 godz. (liczba epizodów) |
|---|----------------------------------|---|--|---|
| Konwencjonalne leczenie statynami       | 23,2 (56/285)                    | 363 ± 32  | 132 ± 36   | 583 ± 31  |
| Wczesne i intensywne leczenie statynami | 7,1 (21/294)                     | 186 ± 27  | 78 ± 31  | 207 ± 29  |
| p                                       | 0,008                            | 0,007   | 0,007  | < 0,001   |

wania metodą Holtera pochodzących zarówno z grupy poddanej wczesnemu i intensywnemu leczeniu statyną, jak i konwencjonalnej terapii lekiem z tej grupy. Na ogół chorzy z nsVT byli starsi ( $66,8 \pm 9,34$  roku *v.*  $58,37 \pm 10,84$  roku;  $p < 0,001$ ), częściej przebyli wcześniej zawał serca (36,3% *v.* 7,5%;  $p < 0,001$ ), mieli frakcję wyrzutową mniejszą niż 40% (25,9% *v.* 6,7%;  $p < 0,001$ ) i częściej występowało w tej grupie migotanie przedsionków przy przyjęciu (11,7% *v.* 3,5%;  $p = 0,007$ ).

W tabeli 4 przedstawiono dane wskazujące, że wczesne i intensywne leczenie statyną w porównaniu z konwencjonalną terapią lekiem z tej grupy

może wpływać na znamienne zmniejszenie liczby przypadków z nsVT ( $p = 0,008$ ) zarówno w ciągu 24 godzin, jak i w ciągu 24–72 godzin ( $p = 0,007$ ). Wartość  $p$  dla występowania całkowitej liczby nsVT w ciągu 72 godzin wynosiła mniej niż 0,001, wskazując na znamienność statystyczną. Prawie wszyscy chorzy dobrze tolerowali atorwastatinę w dawce 20 mg/dobę. Wyniki uzyskane w badaniu wskazują, że wczesne i intensywne leczenie statyną (60 mg atorwastatyny od razu, następnie 40 mg/dobę) pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS jest bardziej skuteczne (i jednakowo bezpieczne) jak stosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg/dobę.

## Dyskusja

Powszechnie wiadomo, że istotny odsetek pacjentów umierających po ACS umiera nagle z powodu ciężkich zaburzeń rytmu [13]. Na podstawie kilku wczesnych eksperymentalnych modeli zwierzęcych naukowcy wykazali, że statyny mogą istotnie zmniejszać uszkodzenia związane z reperfuzją i ograniczać wielkość zawału serca [5, 6]. W wielu badaniach stwierdzono, że pacjenci z ACS leczeni wczesnie statynami (tj. w ciągu 24 godzin hospitalizacji) charakteryzują się mniejszą chorobowością i śmiertelnością szpitalną w porównaniu z osobami nieleczonymi statynami [2–4], ale skuteczność antyarytmiczna wczesnej i intensywnej terapii statyną u pacjentów z ACS nie jest oczywista. Obecne badanie wykazało, że występowanie VPB i nsVT po ACS wiąże się ze zwiększeniem śmiertelności. Jednak to niepożądane działanie dotyczy tylko osób nieleczonych statyną. Atorwastatyna znamienne redukuje śmiertelność, bez względu na brak lub obecność VPB i nsVT. W niniejszym badaniu wykazano, że lek ten może wyraźnie zmniejszać wpływ VPB i nsVT na występowaniu niepożądanych zdarzeń po ACS [16]. Pacjenci z lub bez VPB i nsVT nie różnili się wyraźnie pod względem stosowania innych leków, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny, beta-adrenolityków itd.

Jak się spodziewano, pacjenci z VPB i nsVT byli starsi i częściej przebyli wcześniej zawał serca, częściej występowało u nich znaczne upośledzenie czynności lewej komory i migotanie przedsionków. Biorąc pod uwagę te parametry, jedynie VPB i nsVT wiązały się z tendencją do niekorzystnego rokowania. Rzeczywiście, niezależna wartość prognostyczna VPB i nsVT w erze nowoczesnego leczenia zawału serca, w tym leczenia trombolitycznego, PCI, beta-adrenolityków i statyn, jest kontrowersyjna i wcześniej ją kwestionowano. Sytuacja całkowicie się zmienia, jeśli wartość prognostyczną VPB i nsVT ocenia się w grupie pacjentów poddanych wczesnemu i intensywnemu leczeniu statyną [17–19]. W niniejszym badaniu wczesne i intensywne leczenie atorwastatyną mogło istotnie zmniejszyć ponowne wystąpienie VPB i nsVT. Dlatego można przyjąć, że jednym z korzystnych mechanizmów działania statyn może być szybki wpływ na drogi sygnałowe w błonach komórek miokardium i/lub autonomiczny układ nerwowy, a dzięki temu ochrona pacjentów przed wystąpieniem zagrażających życiu zaburzeń rytmu [20–22]. To założenie jest zgodne z najnowszymi danymi wskazującymi, że statyny poprawiają autonomiczną kontrolę układu nerwowego i zwiększają stabilność elektryczną miokardium.

Atorwastatyna jest lekiem o dużej lipofilności, posiadającym nachodzące na siebie elementy w rdzeniu wodorowęglowym przylegające do końca fosfolipidowego, dzięki czemu łatwo osadza się w błonie komórkowej [23–26]. Ponadto działanie hamujące można przypisać wpływowi na skład lipidowy błony komórkowej [27].

## Wnioski

Obecne badanie potwierdza dane z badań eksperymentalnych — korzyści wynikają prawdopodobnie z szybkiej poprawy kontroli autonomicznego układu nerwowego i zwiększenia stabilności elektrycznej niedokrwionego miokardium, jak również działania antyarytmicznego.

Ponieważ i tak będzie się stosować ten lek, to można rozpocząć jego podawanie od razu, przyjmując, że mogą wystąpić dodatkowe wczesne korzyści.

## Oświadczenie

Autorzy nie zgłosili żadnego konfliktu interesów dotyczącego tej pracy.

## Piśmiennictwo

1. Briel M., Schwartz G.G., Thompson P.L. i wsp. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2046–2056.
2. Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. i wsp. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.
3. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. i wsp. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
4. Cheung B.M., Lauder I.J., Lau C.P., Kumana C.R. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 57: 640–651.
5. Greenwood J., Steinman L., Zamvil S.S. Statin therapy and autoimmune disease: From protein prenylation to immunomodulation. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 358–370.
6. Jain M.K., Ridker P.M. Anti-inflammatory effects of statins: Clinical evidence and basic mechanisms. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005; 4: 977–987.
7. Robinson J.G., Smith B., Maheshwari N., Schrott H. Pleiotropic effects of statins: Benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1855–1862.
8. Drogemuller A., Seidl K., Schiele R. i wsp., for the MITRA Study Group. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardias after acute myocardial infarction in the thrombolytic era: Importance of combination with frequent premature beats. *Z. Kardiol.* 2003; 92: 164–172.

9. Pliquett R.U., Cornish K.G., Peuler J.D., Zucker I.H. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2493–2498.
10. 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.
11. Mitchell L.B., Powell J.L., Gillis A.M., Kehl V., Hallstrom A.P.; the AVID Investigators. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An Analysis of the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 81–87.
12. Kurata T., Sato H., Daida H. i wsp. Coronary event: The ESTABLISH study volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial early statin treatment in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1061–1068.
13. Ellison K.E., Hafley G.E., Hickey K. i wsp. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation* 2002; 106: 2694–2699.
14. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. i wsp. Task force report: Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1374–1450.
15. Hallstrom A.P., McAnulty J.H., Wilkoff B.L. i wsp. Patients at lower risk of arrhythmia recurrence: A subgroup in whom implantable defibrillators may not offer benefit. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1093–1099.
16. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Intensive *versus* moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–1504.
17. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
18. Hulten E., Jackson J.L., Douglas K., George S., Villines T.C. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1814–1821.
19. De Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. A to Z Investigators. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–1316.
20. Decher N., Kumar P., González T., Pirard B., Sanguinetti M.C. Binding site of a novel Kv1.5 blocker: A “foot in the door” against atrial fibrillation. *Mol. Pharmacol.* 2006; 70: 1204–1211.
21. Starke-Peterkovic T., Turner N., Vitha M.F., Waller M.P., Hibbs D.E., Clarke R.J. Cholesterol effect on the dipole potential of lipid membranes. *Biophys. J.* 2006; 90: 4060–4070.
22. Nerbonne J.M., Kass R.S. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 1205–1253.
23. Maguy A., Hebert T.E., Nattel S. Involvement of lipid rafts and caveolae in cardiac ion channel function. *Cardiovasc. Res.* 2006; 69: 798–807.
24. Gauthereau M.Y., Salinas-Stefanon E.M., Cruz S.L. A mutation in the local anaesthetic binding site abolishes toluene effects in sodium channels. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 528: 17–26.
25. Shafer T.J., Bushnell P.J., Benignus V.A., Woodward J.J. Perturbation of voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> channel function by volatile organic solvents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 315: 1109–1118.
26. Gingrich K.J., Tran S., Nikonorov I.M., Blanck T.J. Halothane inhibition of recombinant cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> channels expressed in HEK-293 cells. *Anesthesiology* 2005; 103: 1156–1166.
27. Joksovic P.M., Brimelow B.C., Murbartian J., Pérez-Reyes E., Todorovic S.M. Contrasting anesthetic sensitivities of T-type Ca<sup>2+</sup> channels of reticular thalamic neurons and recombinant Ca(v)3.3 channels. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 144: 59–70.