

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА НАГРУЗОЧНЫМИ ДОЗАМИ СТАТИНОВ ПРИ ПЛАНОВЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

Е.О. Вершинина, Е.С. Сальникова, А.Н. Репин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

PREVENTION OF ACUTE MYOCARDIAL DAMAGE BY LOADING DOSES OF STATINS IN ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

E.O. Vershinina, E.S. Salnikova, A.N. Repin

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование, включившее 68 пациентов, которым было выполнено успешное плановое эндоваскулярное вмешательство по поводу стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. Исходно все пациенты длительно принимали статины в рамках стандартного для вторичной профилактики при стабильной стенокардии режима гипوليлипидемической терапии. В первую группу включено 33 пациента, получивших нагрузочную дозу аторвастатина 80 мг за 12 ч до вмешательства с сохранением этой дозы в течение 2 дней и последующим снижением до стандартной – за 7 дней госпитального периода средняя общая доза препарата на одного пациента составила 320 (260–400) мг. Во вторую группу включено 35 больных, принимавших розувастатин 40 мг/сутки или 260 (240–280) мг за 7 дней госпитального периода. Уровень сердечных биомаркеров тропонина I (TnI) и МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) определялся исходно, через 12, 24, 48 и 72 ч после вмешательства. Показано, что применение высоких нагрузочных доз синтетических статинов (аторвастатина и розувастатина) при плановом эндоваскулярном вмешательстве на коронарных артериях оказывает сходное влияние на динамику сердечных биомаркеров TnI и КФК МВ в течение 72 ч после чрескожного вмешательства (ЧКВ). При этом применение нагрузочной дозы розувастатина имеет некоторое преимущество в связи с достоверно меньшим повышением TnI и КФК МВ (на 26,7 и 27,1% соответственно) в течение первых 12 ч после процедуры, а также уменьшением на 24,3% числа пациентов с увеличением более 1-й верхней границы нормы (ВГН) уровня TnI и уменьшением на 12,1% числа пациентов с повышением КФК МВ более 3 x ВГН после процедуры, что свидетельствует о меньшем остром повреждении миокарда при вмешательстве, выполненном на фоне приема пациентами нагрузочной дозы розувастатина по сравнению с нагрузочной дозой аторвастатина.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, чрескожные коронарные вмешательства, статины.

The open, prospective, randomized comparative study included 68 patients who underwent successful elective endovascular intervention for atherosclerosis-related coronary artery stenosis. At baseline, all patients were taking statins as the standard lipid-lowering therapy long-term. Group 1 included 33 patients who received a loading dose of atorvastatin 80 mg 12 hours before the intervention and the same dose for 2 days with consequent reduction to the standard dose. Average total dose per patient was 320 (260–400) mg for 7 days of hospital stay. Group 2 included 35 patients treated with rosuvastatin 40 mg/day or 260 (240–280) mg for 7 days of hospital stay. The levels of cardiac biomarkers TnI and CK MB were determined at baseline, 12, 24, 48, and 72 hours after PCI. The study demonstrated that the use of high loading doses of potent statins (atorvastatin and rosuvastatin) with planned endovascular interventions on the coronary arteries had a similar impact on the dynamics of cardiac bio-markers during 72 hours after PCI. The use of a loading dose of rosuvastatin had an advantage due to significantly smaller increases in CK MB and TnI (26.7% and 27.1%, respectively) during the first 12 hours after the procedure, 24.3%-decrease in the number of patients with more than 1 x ULN TnI level, and due to 12.1%-decrease in the number of patients with increased CPK MB more than 3 x ULN after the procedure. These observations suggest less acute myocardial damage during the intervention in patients receiving a loading dose of rosuvastatin compared with those receiving a loading dose of atorvastatin.

Key words: coronary artery disease, stable angina, percutaneous coronary intervention, statins.

Введение

Многими авторами было показано, что после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях происходит увеличение уровня сердечных биомаркеров, что свидетельствует о некрозе кардиомиоцитов [1, 2]. Перипроцедурный инфаркт миокарда (ИМ), диагностируемый при повышении сердечных тропонинов или МВ фрак-

ции креатинфосфокиназы (КФК МВ) выше 5 x верхнюю границу нормы (ВГН), как правило, развивается вследствие серьезных технических осложнений процедуры реваскуляризации миокарда (диссекция интимы, острый тромбоз стента или коронарной артерии и др.). Однако у большинства пациентов происходит увеличение уровня кардиоспецифических ферментов, не достигающее

этой диагностической границы и располагающееся в диапазоне от 1 x ВГН до 5 x ВГН. В этом случае перипроцедурное повреждение миокарда происходит вследствие окклюзии боковых эпикардиальных ветвей, нарушения микрососудистой циркуляции, дистальной эмболизации коронарного русла, синдрома slow или no-reflow и некоторых других причин [3].

Кроме того, в ряде исследований было показано, что риск последующих серьезных сердечных событий, таких как смерть, ИМ связан со степенью повышения сердечных биомаркеров после вмешательства [4]. Мета-анализ, который объединил данные 23230 пациентов [5], показал, что уровень смертности в течение 1 года составил 1,7; 2,8 и 7,4% для пациентов с постпроцедурным повышением КФК МВ на 1–3 x ВГН; 3–5 x ВГН и более 5 x ВГН соответственно. Поэтому терапевтические стратегии, которые в состоянии уменьшить частоту перипроцедурного повреждения миокарда, могут положительно влиять на клинические исходы после эндоваскулярных вмешательств.

С начала 1990-х годов активно изучается возможность профилактики перипроцедурного некроза миокарда с помощью статинов (ингибиторов фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы) [6, 7]. Экспериментальные данные на мышах показали, что острое применение статинов может снизить размер инфаркта после перевязки левой передней нисходящей артерии с последующей реперфузией [8, 9]. Эта животная модель показала, что положительный эффект аторвастатина может осуществляться за счет тех же молекулярных механизмов, что и при ишемическом preconditionировании, то есть активации синтазы окиси азота и стимуляции циклооксигеназы и простагландина [10]. Кроме того, в эксперименте на животной модели с помощью оптической когерентной томографии было показано, что предварительное назначение аторвастатина перед ЧКВ может ускорить образование неоинтимы в стентах с лекарственным покрытием и восстанавливает эндотелиальную функцию неоинтимы, что снижает риск позднего тромбоза стентов [11].

Большинство исследований, посвященных влиянию статинов на величину повреждения миокарда при эндоваскулярных вмешательствах, было проведено с использованием аторвастатина (исследова-

ния ARMIDA, ARMIDA-RECAPTURE, NAPLES II и др.). Еще один мощный синтетический статин, розувастатин, исследован в этой клинической ситуации значительно меньше.

Цель исследования: сравнить влияние нагрузочных доз аторвастатина и розувастатина на величину острого повреждения миокарда, определяемую по динамике сердечных биомаркеров (высокочувствительного ТnI и КФК МВ), при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование, вклю-

Таблица 1

Исходная клинико-anamnestическая характеристика групп

Показатели	Аторвастатин, n=33	Розувастатин, n=35	p
Мужчины, n/%	29/87,8	31/88,6	1,00
Возраст, годы, M±SD (min-max)	58,9±7,2 (46–76)	57,7±10,2 (39–80)	0,61
ИМТ, M±SD (min-max)	29±5,3 (20,9–48,8)	29,6±4,1 (20,8–36,3)	0,32
АГ, n/%	29/87,9	28/80	0,51
ПИКС, n/%	24/72,7	29/82,9	0,39
Стаж ИБС, годы, Me (Q1–Q3)	1,5 (1–3,5)	2 (1–5)	0,81
Предшествующие реваскуляризации, n/%	11/33,3	15/42,9	0,46
ФВ ЛЖ (В), %, M±SD (min-max)	60,8±8 (39–72)	63,4±5,5 (51–73)	0,30
ОНМК (ТИА), n/%	1/3,03	1/2,86	1,00
ФП, n/%	3/9,09	2/5,71	0,67
ХОБЛ, n/%	3/9,09	5/14,29	0,71
Курит (л), n/%	25/75,8	20/58,8	0,19
Отягощенная наследственность, n/%	12/36,4	14/40	0,81
СД 2-го типа, n/%	2/6,06	5/14,29	0,43
НТГ, n/%	6/18,2	4/11,4	0,51
Стенокардия напряжения, n/%			
1 ФК	5/15,1	7/20	0,75
2 ФК	13/39,4	14/40	1,00
3 ФК	15/45,5	14/40	0,81
ХСН, NYHA, n/%			
1 ФК	13/39,4	14/40	1,00
2 ФК	11/33,3	17/48,6	0,23
3 ФК	9/27,3	4/11,4	0,13
Аспирин, n/%	33/100	35/100	1,00
Клопидогрел, n/%	27/81,8	30/85,7	0,75
Тикагрелор, n/%	6/18,2	5/14,3	0,75
иАПФ, n/%	30/90,9	30/85,7	0,71
БАБ, n/%	24/72,7	28/80	0,57
Мочегонные, n/%	6/18,2	6/17,1	1,00
БКК, n/%	10/30,3	8/22,9	0,59
Нитраты, n/%	3/9,09	2/5,71	0,67
Антиаритмики, n/%	1/3,03	1/2,86	1,00
Цитопротекторы, n/%	1/3,03	0/0	0,49
Нагрузка статинами (за 7 дней), мг, Me (Q1–Q3)	320 (260–400)	260 (240–280)	0,00003

Примечание: n – число больных; p – достоверность различий между подгруппами (для всех таблиц); ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАБ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; СД – сахарный диабет; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

чавшее 68 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), которым на базе отделения реабилитации НИИ кардиологии (Томск) в течение 2012–2014 гг. выполнены эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях. Критериями включения в исследование был возраст пациентов старше 18 лет, наличие показаний к эндоваскулярной реваскуляризации миокарда согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008) [12] и Российскому согласительному документу “Показания к реваскуляризации миокарда” (2011) [13]. Все пациенты исходно длительно принимали статины в рамках стандартной гиполипидемической терапии, используемой для вторичной профилактики у пациентов со стабильной стенокардией.

Методом закрытых конвертов пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, были распределены в 2 группы. В первую группу было включено 33 пациента, получивших нагрузочную дозу аторвастатина (Torgvacard, Zentiva) 80 мг за 12 ч до вмешательства с сохранением этой дозы в течение 2 дней и последующим ее снижением до стандартной. За 7 дней госпитального периода средняя общая доза препарата на одного пациента в этой группе составила 320 (260–400) мг. Во вторую группу включено 35 боль-

ных, принимавших розувастатин (Crestor, AstraZeneca) 40 мг/сутки во время пребывания в стационаре. В этой группе средняя общая доза розувастатина за 7 дней госпитального периода составила 260 (240–280) мг.

Коронарную ангиопластику и имплантацию стента проводили в соответствии со стандартной практикой. Ангиографический успех определялся при наличии остаточного стеноза менее 20% и TIMI потока III степени после процедуры рекаскуляризации, при этом регистрировали развитие таких перипроцедурных осложнений, как перфорация миокарда, окклюзия основных сосудов или боковых ветвей, рассечение коронарных артерий, феномен slow или no-reflow. В начале процедуры всем пациентам внутриаартериально вводился болос нефракционированного гепарина в дозе 70 МЕ/кг до достижения активированного времени свертывания более 250 с.

По основным клинико-anamnestическим показателям, сопутствующей патологии и терапии исходно группы не различались (табл. 1).

Характеристика поражения коронарных артерий и выполненных эндоваскулярных вмешательств представлена в таблице 2. По количеству коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами, локализации выполненных вмешательств, числу и характеристикам установленных стентов статистически значимых различий между группами сравнения также не было. Количеством КФК-МВ определялась исходно, через 12, 24, 48, 72 ч и на 5-е сутки после вмешательства фотометрическим методом при помощи автоанализатора Konelab 60i. TnI определялся в тех же временных точках количественным иммуноферментным методом при помощи тест-системы ELISA (Biomerica, США). Увеличение КФК МВ (или Tn I) в течение 48 ч после вмешательства выше 99% ВГН свидетельствовало о развитии острого повреждения миокарда, а выше 5 x 99% ВГН – о ЧКВ-ассоциированном ИМ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica, версия 7,0 (“StatSoft” Inc., США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Сжатие данных представлено в виде $M \pm SD$ (min-max), где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, min – минимальное абсолютное значение признака, max – максимальное абсолютное значение признака и Me (Q25–Q75), где Me – медиана, Q25–Q75 – нижний и верхний квартили. Достоверность различий при нормальном распределении определяли с помощью t-критерия Стьюдента. В остальных случаях пользовались критериями Манна–Уитни, Вилкоксона. Анализ различия частот проводился при помощи критерия Фишера. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Ангиографический успех ЧКВ в обеих группах составил 97%. У двух пациентов (по одному в каждой группе) выполнить механическую реканализацию хронической окклюзии не удалось по техническим причинам. Больших сердечно-сосудистых событий (смерть, острый ко-

Таблица 2

Характеристика поражения коронарных артерий и выполненных эндоваскулярных вмешательств

Показатели	Аторвастатин, n=33	Розувастатин, n=35	p
Количество пораженных сосудистых бассейнов исх., n/%			
1	9/27,3	11/31,4	0,79
2	16/48,5	12/34,3	0,33
3	8/24,2	12/34,3	0,43
Стеноз ПНА более 50%, n/%	28/84,9	27/79,4	0,75
Стеноз ОА более 50%, n/%	15/45,5	20/58,8	0,33
Стеноз ПКА более 50%, n/%	22/66,7	23/67,7	1,00
Локализация выполненного вмешательства, n/%			
– ствол ЛКА	1/3,03	2/5,71	1,00
– бассейн ПНА	15/45,5	20/57,1	0,47
– бассейн ОА	12/36,4	10/28,6	0,61
– бассейн ПКА	12/36,4	16/45,7	0,47
– стентирование рестенозов стентов	2/6,06	3/8,57	1,00
Количество установленных стентов на одного больного, $M \pm SD$	1,39±0,7	1,43±0,74	0,94
Длина стента, мм, $M \pm SD$	30,4±14,6	30,5±10,3	0,29
Диаметр стента, мм, $M \pm SD$	3,33±0,4	3,26±0,45	0,23
СЛП, n/%	42/91,3	43/86	0,53
Механическая реканализация и стентирование хронической окклюзии	6/18,2	4/11,4	0,51
Количество других артерий с одновременно выполненной БД, $M \pm SD$	0,33±0,74	0,23±0,49	0,80

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; СЛП – стенты с лекарственным покрытием.

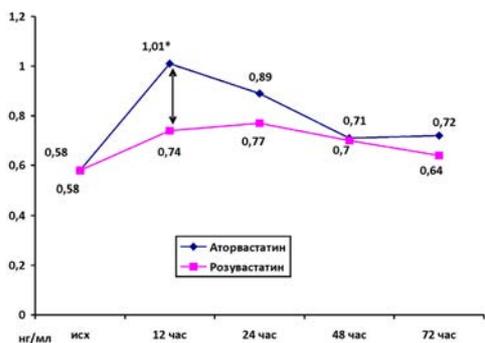


Рис. 1. Динамика TnI. * – $p \leq 0,05$ – достоверность межгрупповых различий

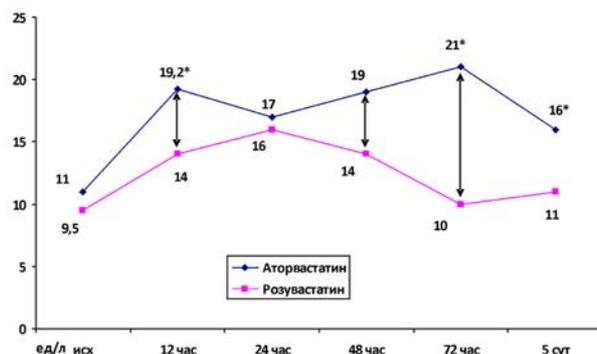


Рис. 2. Межгрупповая динамика КФК-МВ. * – $p \leq 0,05$ – достоверность различий между группами

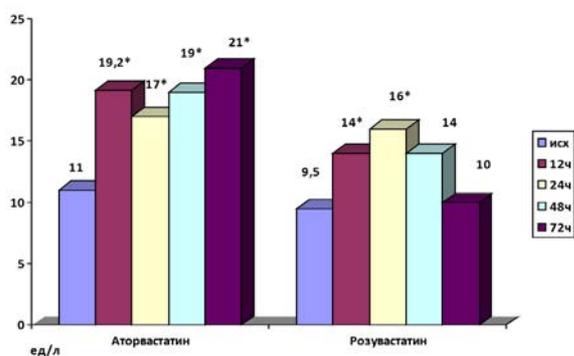


Рис. 3. Внутригрупповая динамика КФК-МВ. * – $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с исходным значением

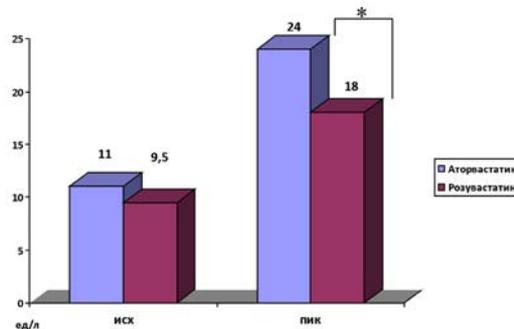


Рис. 4. Сравнение пиковых значений КФК-МВ между группами. * – $p \leq 0,05$ – достоверность различий между группами

Таблица 3

Острые осложнения вмешательства

Показатели	Аторвастатин, n=33	Розувастатин, n=35	p
Малое кровотечение из места пункции, n/%	1/3,03	0/0	0,49
Подкожная гематома, n/%	3/9,09	1/2,86	0,35
Фибрилляция предсердий, n/%	0/0	1/2,86	1,00
Диссекция интимы коронарных артерий, n/%	3/9,09	2/5,71	0,67
Перипроцедурный инфаркт миокарда, n/%	1/3,03	0/0	0,49

ронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения) в течение госпитального периода в исследуемых группах не было. Также не было эпизодов острого тромбоза стента, фибрилляции желудочков и других жизнеугрожающих аритмий во время процедур реваскуляризации. Острые осложнения стентирования представлены в таблице 3. Ни одно из этих осложнений не было фатальным. Все пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Клинически значимых местных осложнений вмешательств (ложные аневризмы, большие кровотечения в месте пункции и др.), которые могли бы привести к смерти или удлинению срока пребывания пациентов в стационаре, также не было. Статистически значимых различий между группами по количеству острых осложнений не наблюдалось.

Степень перипроцедурного повреждения миокарда в нашей работе оценивалась по динамике кардиоспецифичных ферментов КФК-МВ и Tn I. Динамика Tn I представлена на рисунке 1. Выявлено некоторое преимущество защитного действия на миокард нагрузочной дозы розувастатина по сравнению с нагрузочной дозой аторвастатина, подтвержденное динамикой Tn I, который через 12 ч после вмешательства более значимо увеличился в группе аторвастатина. Исходно уровень TnI составил 0,58 (0,49–0,66) и 0,58 (0,49–0,64) нг/мл в первой и второй группах соответственно, $p=0,88$. Через 12 ч после вмешательства уровень TnI достоверно повысился в обеих группах – до 1,01 (0,69–1,32) нг/мл в первой группе и 0,74 (0,62–0,98) нг/мл во второй, $p=0,045$. Через 24 ч после вмешательства межгрупповые различия уровня TnI исчезли – 0,89 (0,62–1,34) и 0,77 (0,64–0,95) нг/мл соответственно, $p=0,31$. Величина этого биомаркера оставалось существенно повышенной до 3 суток наблюдения в обеих группах, но без значимых межгрупповых различий. Кроме того, не удалось выявить различий между группами по величине пикового значения TnI – 1,06 (0,69–1,49) нг/мл в первой группе и 0,82 (0,67–1,07) нг/мл во второй, $p=0,17$.

Динамика другого кардиоспецифического фермента

Динамика другого кардиоспецифического фермента

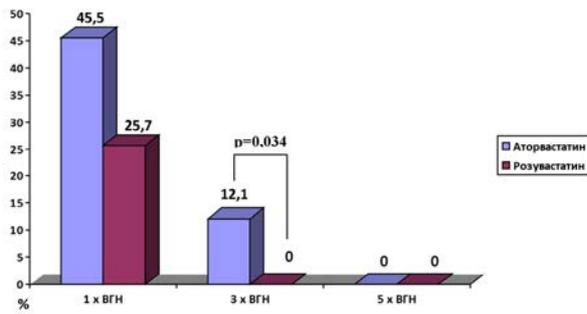


Рис. 5. Влияние статинов на острое перипроцедурное повреждение миокарда, диагностированное по изменению уровня КФК МВ. 1 x ВГН, 3 x ВГН, 5 x ВГН (%) – количество пациентов с повышением пикового значения КФК МВ после процедуры выше верхней границы нормы в указанное число раз

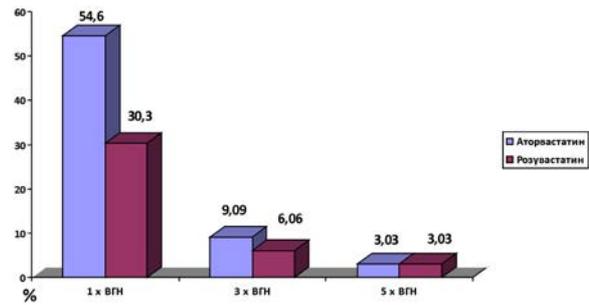


Рис. 6. Влияние статинов на острое перипроцедурное повреждение миокарда, диагностированное по величине пикового значения ТnI. 1 x ВГН, 3 x ВГН, 5 x ВГН (%) – количество пациентов с повышением пикового значения ТnI после процедуры выше верхней границы нормы в указанное число раз

– КФК МВ – представлена на рисунке 2. Исходно уровень КФК МВ составил 11 (7–15) Ед/л и 9,5 (7–14) Ед/л в первой и второй группах соответственно, $p=0,78$. Через 12 ч после вмешательства уровень КФК МВ увеличился до 19,2 (14,5–23) Ед/л в первой группе и 14 (11,6–22,1) Ед/л во второй, $p=0,04$. К концу первых суток статистически значимые межгрупповые различия исчезли вследствие некоторого снижения этого биомаркера в группе аторвастатина и продолжающегося повышения КФК МВ в группе розувастатина. Через 72 ч после вмешательства в группе розувастатина этот кардиоспецифический фермент практически вернулся к исходному значению. На фоне же нагрузки аторвастатином КФК МВ оставалась достоверно повышенной по сравнению с исходным уровнем до конца госпитального периода. Внутригрупповая динамика этого биомаркера представлена на рисунке 3. Кроме того, были выявлены статистически значимые межгрупповые различия по величине пикового значения КФК МВ – 24 (18–38) Ед/л в первой группе и 18 (14–26) Ед/л во второй, $p=0,029$ (рис. 4).

Повышение КФК МВ после вмешательства выше 3 x ВГН было выявлено у 4 пациентов в первой группе. В группе розувастатина этот порог увеличения КФК МВ не был достигнут ни у одного из больных ($p=0,034$). Перипроцедурный ИМ, диагностируемый по повышению КФК МВ выше 5 x ВГН, не был выявлен ни у одного пациента, включенного в данное исследование (рис. 5). При этом более чувствительный биомаркер ТnI повысился выше 5 x ВГН у 2 пациентов (по одному пациенту в каждой группе), что позволило диагностировать у одного из них развитие перипроцедурного ИМ, так как сочеталось с ангиографическими признаками окклюзии крупной боковой ветви во время стентирования. У второго пациента значимое повышение ТnI не сопровождалось клиническими, ангиографическими или иными признаками острого ИМ, что позволило остановиться на диагнозе перипроцедурного повреждения. Повышение ТnI после вмешательства выше 1 x ВГН, свидетельствующее о значимом перипроцедурном повреждении миокарда, было выявлено у 18 пациентов (54,6%) в первой группе и у 10 пациентов (30,3%) во второй группе, $p=0,045$ (рис. 6).

Обсуждение

Считается, что защитное действие статинов на миокард при процедурах реваскуляризации связано не столько с их липидснижающими свойствами, сколько с их плеiotропными эффектами. Плеiotропные эффекты включают в себя способность статинов улучшать эндотелиальную функцию, подавлять процессы воспаления, повышать биодоступность оксида азота, стабилизировать атеросклеротические бляшки и снижать протромботический потенциал [14–16].

Важно, что эти эффекты развиваются при использовании коротких курсов и даже после однократной дозы статинов. Исследование ARMIDA было первым рандомизированным плацебо-контролируемым двойным слепым проспективным исследованием, которое продемонстрировало способность статинов предотвращать повреждение миокарда во время эндоваскулярных вмешательств при стабильной стенокардии [17]. В это исследование было включено 153 пациента, рандомизированных в группы плацебо и аторвастатина 40 мг, назначенного за 7 дней до вмешательства. Выявлено значительное уменьшение постпроцедурного повреждения миокарда, определяемого как увеличение КФК МВ более 2 x ВГН, в группе аторвастатина (5 против 18%, $p=0,025$). Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что предварительный прием аторвастатина был независимо связан с более низким риском перипроцедурного увеличения КФК МВ (ОШ: 0,19; 95% ДИ: 0,05–0,57). В это же время S. Vignoli с соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования, оценивающего кардиопротективное действие назначения статинов за 3 дня до вмешательства у 451 стабильного пациента, направленного на плановое ЧКВ, в сравнении с пациентами, не принимавшими статины. В этом исследовании частота перипроцедурного ИМ, определяемого как повышение КФК-МВ >5 x ВГН, составила 8,0% в группе статинов и 15,6% в контрольной группе ($p=0,012$: ОШ=0,47; 95% ДИ=0,26–0,86) [18].

Другим важным исследованием этих авторов явилось исследование “Naples II”, которое показало, что даже одна высокая нагрузочная доза (80 мг) аторвастатина, назна-

ченная в течение 24 ч перед стентированием, является эффективной для снижения частоты перипроцедурного ИМ [19]. Частота повышения КФК-МВ в три и более раз выше ВГН составила 9,5% в группе аторвастатина и 15,8% в контрольной группе (ОШ: 0,56; 95% ДИ: 0,35–0,89; $p=0,014$). Частота повышения Тн I по крайней мере в три раза от ВГН составила 26,6% в группе аторвастатина и 39,1% в контрольной группе (ОШ: 0,56; 95% ДИ: 0,40–0,78; $p>0,001$).

Эффективность назначения высоких доз розувастатина (40 мг) перед процедурой ЧКВ для предотвращения перипроцедурного повреждения миокарда, а также основных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (МАССЕ) у пациентов со стабильной ИБС была продемонстрирована в исследовании ROMA “Предшествующее лечение розувастатином у пациентов, направленных на плановую ЧКВ” [20]. Это исследование показало, что однократная высокая (40 мг) ударная доза розувастатина, принятая в течение 24 ч перед плановой ЧКВ, снижает частоту перипроцедурного ИМ у пациентов, ранее не получавших статины.

Наконец, в 2011 г. были опубликованы данные мета-анализа нескольких рандомизированных исследований “Клиническая эффективность предварительного назначения статинов у пациентов, подвергнутых ЧКВ”. Авторы включили в анализ 13 клинических испытаний с 3341 рандомизированными пациентами. Нагрузка статинами была инициирована примерно за 12 ч – 7 дней до ЧКВ, и большинство включенных исследований имели период наблюдения 30 дней [21]. Авторы обнаружили, что перипроцедурный ИМ (увеличение КФК-МВ >3 ВГН) произошел у 6,8% пациентов в группе с предварительной нагрузкой высокими дозами статинов против 11,9% в контрольной группе, что соответствует 46%-му снижению в группе активного лечения (ОШ: 0,56; 95% ДИ 0,44–0,71; $p<0,00001$). Кроме того, после предварительной нагрузки высокими дозами статинов снизился уровень перипроцедурного повреждения миокарда, определяемого как любое постпроцедурное повышение уровня тропонина выше ВГН: 34,9% по сравнению с 47,7% (ОШ: 0,59; 95% ДИ 0,51–0,68, $p<0,00001$). На основании этих данных авторы пришли к выводу, что предварительная нагрузка высокими дозами статинов значительно снижает риск перипроцедурного ИМ у пациентов, подвергнутых ЧКВ, и ее следует использовать в рутинном порядке у пациентов, направленных на выборочную ЧКВ.

Однако в настоящее время статины уже широко используются для первичной и вторичной профилактики ИБС, поэтому большинство пациентов, направляемых на плановую реваскуляризацию, уже длительно получают статины на момент процедуры. Интересно, что плейотропные эффекты, вызываемые статинами, могут ослабевать при длительном их приеме [10] и восстанавливаться при назначении нагрузочной высокой дозы. Таким образом, остается вопрос, может ли перезагрузка большими дозами статинов перед ЧКВ быть полезной пациентам, длительно принимающим статины.

С этой целью было выполнено исследование ARMYDA RECAPTURE [22], включившее 383 пациента со стабильной стенокардией или ОКС без подъема сегмента ST. Все

пациенты исходно принимали статины продолжительностью не менее 30 дней. В группе вмешательства нагрузка аторвастатином составила 80 мг за 12 ч и еще 40 мг за 2 ч до эндоваскулярного вмешательства. Авторами было показано, что частота больных с постинтервенционным повышением сердечных маркеров выше ВГН была снижена в группе аторвастатина по сравнению с плацебо (КФК МВ: 13 против 24%, $p=0,017$; тропонина: 37 против 49%, $p=0,021$).

Исследование ROMA II имело цель сравнить влияние нагрузочной дозы розувастатина (40 мг) и аторвастатина (80 мг), назначенных за 24 ч перед плановой процедурой ЧКВ, на снижение частоты перипроцедурного миоинфаркта, диагностированного при повышении КФК МВ более 3 x ВГН у пациентов, уже находящихся на длительном лечении статинами [23]. Через 12 ч различий в уровне повышения КФК-МВ между группами аторвастатина и розувастатина выявлено не было ($p=0,643$), но достоверно меньшее число пациентов имели уровни КФК-МВ выше 3 x ВГН в группах обоих статинов по сравнению с контрольной группой (6 и 7% по сравнению с 25%, $p=0,0001$ и $p=0,003$). Через 24 ч частота перипроцедурного некроза миокарда, диагностированного по увеличению КФК МВ выше 3 x ВГН, была выявлена у 8% больных в группе аторвастатина и 9% – в группе розувастатина ($p=0,834$) и у 29% из тех, кто не получил перезагрузки статинами ($p=0,0001$ и $p=0,001$). Таким образом, результаты исследования ROMA II показали, что высокие нагрузочные дозы обоих статинов значительно улучшили процедурный и долгосрочный клинический исход ЧКВ у стабильных пациентов. Сравнение нагрузочной дозы розувастатина и аторвастатина перед ЧКВ у стабильных пациентов, уже находящихся на длительной терапии статинами, показало сходное влияние на процедурный, среднесрочный и долгосрочный исходы. Оба статина подтвердили положительное воздействие по сравнению с отсутствием перезагрузки, то есть дополнительной нагрузки статином перед ЧКВ.

Однако в этом же 2013 г. были опубликованы данные D. Zemanek с соавт., которые рандомизировали 202 пациентов со стабильной стенокардией, уже длительно принимающих статины, в группы 7-дневной предпроцедурной нагрузки аторвастатином 80 мг/сутки и плацебо. Частота перипроцедурного ИМ, определяемого как увеличение КФК МВ или ТнI более 3 x ВГН, была 15% в группе аторвастатина против 14% в контрольной группе ($p=0,80$). Авторы сделали вывод, что 7-дневная нагрузка высокой дозой аторвастатина перед процедурой ЧКВ не снижает частоту развития перипроцедурного ИМ у пациентов, уже длительно получающих статины [24]. Таким образом, данные об эффективности нагрузочных доз статинов у пациентов, уже длительно принимающих статины, остаются противоречивыми.

До 2012 г. использовалось универсальное определение ЧКВ-связанного ИМ, базирующееся на уровне повышения сердечных биомаркеров выше 3 x ВГН [25]. В 2011 г. было опубликовано исследование, показавшее, что при использовании этого определения перипроцедурного ИМ, КФК МВ является предпочтительным биомаркером по сравнению с тропонинами, так как в этих диагно-

стических пределах более точно диагностирует клинически и прогностически значимый некроз кардиомиоцитов [26]. Мы выявили достоверные различия по числу пациентов с повышением КФК МВ выше 3 x ВГН между группами вмешательства, что указывает на преимущество нагрузки розувастатином для предотвращения перипроцедурного ИМ, согласно универсальному определению ИМ от 2007 г.

В 2012 г. экспертами было принято третье универсальное определение ИМ, согласно которому ИМ 4а типа (ЧКВ-связанный) может быть диагностирован при повышении уровня сердечных тропонинов выше 5 x ВГН в сочетании с клиническими или инструментальными признаками ишемии миокарда [27]. У одного из пациентов в группе аторвастатина во время процедуры развился ИМ 4а типа, еще у одного больного в группе розувастатина уровень ТnI после вмешательства превысил 5 x ВГН без клинического или ангиографического подтверждения, но статистически достоверных межгрупповых различий по количеству пациентов со значительным повышением этого биомаркера выявить не удалось. Однако при оценке повышения ТnI выше 1 x ВГН вновь были получены данные, указывающие на некоторое преимущество профилактического действия розувастатина по сравнению с нагрузочной дозой аторвастатина.

Таким образом, применение высоких нагрузочных доз сильнодействующих статинов (аторвастатина и розувастатина) при плановом эндоваскулярном вмешательстве на коронарных артериях оказывает сходное влияние на динамику сердечного биомаркера ТnI в течение 72 ч после ЧКВ. При этом применение нагрузочной дозы розувастатина имеет некоторое преимущество в связи с достоверно меньшим повышением сердечных биомаркеров ТnI и КФК МВ (на 26,7 и 27,1% соответственно) в течение первых 12 ч после процедуры, а также уменьшением на 24,3% числа пациентов с повышенным выше 1 x ВГН уровнем ТnI и уменьшением на 12,1% числа пациентов с повышением КФК МВ более 3 x ВГН после процедуры, что свидетельствует о меньшем остром повреждении миокарда при вмешательстве, выполненном на фоне приема пациентами нагрузочной дозы розувастатина по сравнению с нагрузочной дозой аторвастатина.

Литература

1. Califf R.M., Abdelmeguid A.E., Kunitz R.E. et al. Myonecrosis after revascularization procedures // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 241–251.
2. Klein R.W., Kramer B.L., Howard E., Lesch M. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. 17. – P. 321–326.
3. Prasad A., Herrmann J. Myocardial Infarction due to percutaneous coronary intervention // *N. Eng. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 453–464.
4. Ellis S.G., Chew D., Chan A. et al. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention. Identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function and and probable benefit of statin therapy // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1205–1211.
5. Ioannidis J.P.A., Karvouni E., Katritsis D.G. Mortality risk conferred by small elevations of creatine-kinase MB isoenzyme after percutaneous intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1406–1411.
6. Merla R., Reddy N.K., Wang F.W. et al. Meta-analysis of published reports on the effect of statin treatment before percutaneous coronary intervention on periprocedural myonecrosis // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 770–776.
7. Veselka J., Prochazkova S., Duchnova R. et al. Pre-procedural statin therapy reduces the risk and extent of cardiac biomarkers release following percutaneous coronary intervention // *Heart Vessels.* – 2006. – Vol. 21. – P. 146–151.
8. Jones S.P., Trocha S.D., Lefer D.J. Pretreatment with simvastatin attenuates myocardial dysfunction after ischemia and chronic reperfusion // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 2059–2064.
9. Bell R.M., Yellon D.M. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 508–515.
10. Mensah K., Mocanu M.M., Yellon D.M. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – No. 45. – P. 1287–1291.
11. Wang T., Yang Y.J., Xu B. Atorvastatin pretreatment before PCI accelerates both neointimal coverage and reendothelialization after sirolimus-eluting stent implantation using a porcine model: new findings from optical coherence tomography and pathology // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1196–1209.
12. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7(6), приложение 4. – С. 1–28.
13. Показания к реваскуляризации миокарда (Российский согласительный документ). – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. – 162 с.
14. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, No. 23, suppl. 1(III). – P. 39–43.
15. Sanguigni V., Pignatelli P., Lenti L. et al. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 412–419.
16. Hinoi T., Matsuo S., Tadehara F. et al. Acute effect of atorvastatin on coronary circulation measured by transthoracic Doppler echocardiography in patients without coronary artery disease by angiography // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 89–91.
17. Pasceri V., Patti G., Nusca A. et al. ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 674–678.
18. Briguori C., Colombo A., Airolidi F. et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2004. – No. 25. – P. 1822–1828.
19. Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (NAPLES II) Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – No. 54. – P. 2157–2163.
20. Sardella G., Conti G., Donahue M. et al. Rosuvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of myocardial periprocedural necrosis: the ROMA trial // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2013. – No. 81. – P. 36–43.
21. Patti G., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Clinical benefit of statin

- pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized study // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 1622–1632.
22. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V. et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – No. 54. – P. 558–565.
 23. Sardella G., Lucisano L., Mancone M. et al. Comparison of high reloading Rosuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. The ROMA II trial // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.017> (дата обращения 05.04.2015).
 24. Zemanek D., Branny M., Martinkovicova L. et al. Effect of seven-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term statin therapy. A randomized study // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 2494–2497.
 25. Thygesen K., Alpert J.S., Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 2. – P. 2525–2538.
 26. Lim C., van Gaal W.J., Testa L. et al. With the “Universal Definition” measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 653–661.
 27. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2551–2567.

Поступила 07.07.2015

Сведения об авторах

Вершинина Елена Олеговна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения реабилитации НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: oliver@cardio-tomsk.ru.

Сальникова Елена Сергеевна, аспирант отделения реабилитации НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Ретин Алексей Николаевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения реабилитации НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

УДК 616.12-008.331.1-047.36:616.136.7:612.467.3

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ В ТЕЧЕНИЕ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская, С.Е. Пекарский

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт кардиологии”, Томск
E-mail: zybanovaiv@mail.ru

CHANGES IN AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING DATA AFTER RENAL DENERVATION: 12-MONTH FOLLOW-UP

I.V. Zybanova, V.F. Mordovin, A.Y. Falkovskaja, S.E. Pekarsky

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Cardiology”, Tomsk

Цель работы: изучить изменение уровня артериального давления (АД) в отдаленные сроки после симпатической денервации почечных артерий. Проведен анализ наблюдения за 54 пациентами с резистентной артериальной гипертензией (АГ), которым была проведена ренальная денервация, в течение 12 мес. Установлено, что уровень АД через 6 мес. после вмешательства достоверно ниже исходного, а через 12 мес. имеется тенденция к его дальнейшему снижению. Кроме того, к концу первого года наблюдения на 11% возросло количество респондеров ренальной денервации.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, симпатическая денервация почечных артерий, респондеры ренальной денервации.

The aim of the study was to investigate the long-term changes in arterial blood pressure after sympathetic denervation of the renal arteries. The analysis included a total of 54 patients with resistant hypertension who underwent renal denervation and was monitored for 12 month. Arterial blood pressure within 6 months after the intervention was significantly lower compared with the initial values in these patients. After 12 months, there was a downward tendency in arterial blood pressure values. In addition, the number of responders to the sympathetic renal denervation increased by 11% by the end of the first year of the follow-up.

Key words: resistant hypertension, sympathetic denervation of the renal arteries, renal denervation responders.