

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.12"005.4"06"037:616.132.2"007.271"089.819.1/5:615.472.5.032.13

НАГРУЗОЧНЫЕ ДОЗЫ СТАТИНОВ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПЛАНОВЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПО ПОВОДУ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

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

LOADING DOSES OF STATINS FOR PREVENTION OF PCI-RELATED MYOCARDIAL INJURY IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE: A LITERATURE REVIEW

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

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

Многими авторами было продемонстрировано, что после чрескожного коронарного вмешательства происходит увеличение уровня сердечных биомаркеров, что свидетельствует о гибели кардиомиоцитов и некрозе миокарда. В последнее время были опубликованы исследования, которые показали эффективность статинов для профилактики этих событий вследствие наличия у них плеiotропных свойств. В обзоре представлены результаты основных исследований использования нагрузочных доз сильнодействующих статинов – аторвастатина (ARMIDA, ARMIDA-RECAPTURE, NAPLES II и др.) и розувастатина (ROMA, ROMA II и др.) – для предупреждения перипроцедурного повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Приведенные данные поддерживают потребность в более частом назначении высоких доз статинов для всех пациентов, направленных на плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу стабильной стенокардии, в том числе не получавших ранее статины, а также необходимость перезагрузки статинами перед ЧКВ у пациентов, уже длительно их принимающих.

Ключевые слова: ИБС, стабильная стенокардия, стентирование коронарных артерий, статины, перипроцедурное повреждение миокарда.

Many authors showed that the levels of cardiac biomarkers suggestive of death of cardiomyocytes and necrosis of the myocardium increased after percutaneous coronary intervention. Recent studies demonstrated the efficacy of statins for the prevention of these events, due to the presence of pleiotropic properties. The review presents the main studies regarding the use of loading doses of potent statins: atorvastatin (ARMIDA, ARMIDA-RECAPTURE, NAPLES II et al.) and rosuvastatin (ROMA, ROMA II et al.) for the prevention of periprocedural myocardial damage in patients with stable coronary artery disease. These data support the need for more frequent administration of high doses of statins for all patients referred for elective PCI for stable angina, including naive statins, as well as the need for reloading statins before PCI in patients already receiving them long-term.

Key words: coronary artery disease, stable angina, coronary artery stenting, statins, periprocedural myocardial damage.

В настоящее время рентгеноэндоваскулярные вмешательства стали одним из основных методов реваскуляризации при стабильной ИБС. В последние годы соотношение ЧКВ к операциям коронарного шунтирования составляет 5:1 в развитых странах мира. В Российской Федерации ЧКВ у больных ИБС занимает первое место среди всех рентгеноэндоваскулярных лечебных вмешательств – 51 674 (66,3%) из 77 985 процедур, проведенных в 2010 г. [1]. Согласно данным многочисленных отчетов, частота ангиографического успеха в настоящее время составляет

82–98% [2, 13]. Однако ранее многими авторами было продемонстрировано, что после ЧКВ происходит увеличение уровня сердечных биомаркеров, что свидетельствует о гибели кардиомиоцитов и некрозе миокарда [12, 25].

Большой перипроцедурный инфаркт миокарда (ИМ), как правило, происходит на фоне ангиографических осложнений процедуры, и частота его широко колеблется от 10 до 40% в зависимости от выбранных критериев [4, 9]. В большинстве случаев повышение уровня биомаркеров после ЧКВ происходит из-за окклюзии боковых эпи-

кардиальных ветвей или нарушения микроциркуляции [34]. Если говорить более конкретно, то основные механизмы развития перипроцедурного ИМ включают: расщепление эндотелия сосуда, повреждение боковых ветвей из-за смещения бляшки, тромбоз, феномен no-reflow, дистальную микроэмболизацию компонентами бляшек, связанную с нестабильностью покрышки бляшки, и повышенный воспалительный статус [23]. Имеются данные, что риск последующих нежелательных сердечных событий (смерть или ИМ) связан со степенью повышения сердечного тропонина (сTn) или изоформы МВ креатинфосфокиназы (КФК-МВ) [21, 41], а постпроцедурное высвобождение КФК-МВ даже без изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) или нарушения сердечной функции является выражением некроза миокарда и может быть связано с более высокой смертностью в отдаленный период наблюдения [24, 35].

Согласно последнему консенсусу экспертов по универсальному определению ИМ (3-й доклад) [45], ЧКВ-связанный ИМ диагностируется при повышении значения сTn больше 5 x 99-й перцентиль или при верхней границе нормы (ВГН). В 2013 г. этот порог повышения кардиоспецифических ферментов выше 5 норм был выбран произвольно на основании клинического опыта после того, как в общей практике стало широко доступно исследование высокочувствительных сердечных тропонинов. Второе же универсальное определение инфаркта, принятое ранее в 2007 г., определяло ЧКВ-связанный ИМ при повышении более 3 x 99 перцентиль чувствительного тропонина или КФК-МВ [46]. Как показали специальные визуализирующие исследования, именно при уровне сTn >3 x ВГН более 15% пациентов, перенесших ЧКВ, имели ИМ, связанный с процедурой [5, 28, 43]. Кроме того, пациенты с повышением КФК-МВ более 3 x ВГН ассоциируются с более высокой поздней смертностью и более неблагоприятным выживанием без сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальным или небольшим подъемом КФК-МВ после ЧКВ [26]. Поэтому при планировании большинства исследований, оценивающих результаты интервенционных вмешательств на коронарных артериях, конечной точкой чаще всего принимался уровень повышения кардиоспецифических ферментов более 3 x ВГН.

Многие стратегии были предложены для снижения частоты перипроцедурного повреждения миокарда: инфузия нитратов [27], внутрикоронарное введение β -блокаторов [48], ингибиторы ГП IIb / IIIa [44] и аденозин [19], но только ингибиторы ГП IIb / IIIa используются в современной клинической практике. Дистальные защитные устройства могут предотвратить дистальную эмболизацию микроциркуляторного русла компонентами бляшки, снижая перипроцедурное повреждение миокарда. Несколько исследований подтвердили полезность этих устройств, особенно при поражениях с высоким эмболическим потенциалом, таких как у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) или при вмешательствах на венозных шунтах [6, 7]. Однако, несмотря на высокий ангиографический успех коронарных вмешательств и оптимальное лечение, направленное на предупреждение механических и тромботических осложнений, частота

перипроцедурного ИМ остается высокой, и терапия, направленная на снижение атеросклеротических и воспалительных процессов в стенке сосуда, может обеспечить дополнительные преимущества для ближайших и отдаленных клинических исходов.

В последнее время многие исследования продемонстрировали эффективность 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермента А-редуктазы (статинов) для профилактики этих событий вследствие наличия у них плейотропных свойств [30, 47]. Эти препараты имеют большое значение для лечения сердечно-сосудистых заболеваний с хорошо документированной пользой в первичной и вторичной профилактике [37, 42]. Кроме того, несколько клинических и фундаментальных научных исследований показали, что статины могут обеспечить благоприятное воздействие без значимого снижения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [18].

Говоря о применении статинов при ЧКВ, следует отметить, что их прием должен быть начат до процедуры, и что благоприятные эффекты независимы от исходного уровня холестерина [10, 32]. Преимущества статинов при сердечно-сосудистых заболеваниях можно объяснить не только их липидснижающим потенциалом, но и нелипидсвязанными механизмами, так называемыми плейотропными эффектами. Многие из плейотропных эффектов статинов слабо коррелируют или вообще не коррелируют с изменениями холестерина ЛПНП, возникают быстро и являются обратимыми после отмены препарата. Плейотропные эффекты включают нелипидные механизмы, а именно, улучшение эндотелиальной функции, подавление воспалительных реакций, повышение биодоступности оксида азота с присущими ему антиоксидантными свойствами, стабилизацию атеросклеротических бляшек. Плейотропные эффекты статинов могут развиться сразу же после однократной дозы статина и приводят к улучшению коронарной микроциркуляции и функции эндотелия с уменьшением тромбоэмболических событий и, как следствие, к защите миокарда от процедурного ишемического повреждения, что улучшает клинические ранние и долгосрочные результаты [8, 18, 36].

Первоначально наблюдательные проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали снижение перипроцедурного ИМ после назначения статинов. Так, J. Herrmann с соавт. показали, что у пациентов, получавших различные статины в течение более 1 недели перед ЧКВ, был более низкий уровень ИМ, диагностированный по повышению КФК-МВ более трех ВГН (0,4 против 6%, $p=0,03$) по сравнению с группой пациентов без статинов [22]. A.W. Chan с соавт. продемонстрировали на большом количестве пациентов ($n=5052$), что лечение статинами во время ЧКВ связано с более низкой смертностью от всех причин через 30 дней и 6 мес. [15]. Эти же авторы показали, что у 1552 пациентов, перенесших коронарную ангиопластику, более низкий уровень постпроцедурного ИМ (5,7 против 8,1%, $p=0,038$) и 1-летней смертности (3,4 против 6,9%, $p=0,003$) наблюдался у пациентов, которые принимали статины на момент процедуры [16]. Еще одно исследование K.J. Sattler и соавт. показало, что предпроцедурные уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов,

направленных на плановую ЧКВ, были обратно пропорциональны возникновению перипроцедурного ИМ и нежелательным явлениям при долгосрочном наблюдении, укрепляя необходимость более агрессивного лечения статинами у больных с ЛПВП менее 40 мг/дл [40]. Однако ни одно из этих исследований не было рандомизированным.

В большинстве имеющихся исследований, посвященных профилактике статинами перипроцедурного ИМ, использовался аторвастатин. Одним из первых опубликованных рандомизированных исследований было ARMYDA (Аторвастатин для снижения повреждения миокарда во время ангиопластики) [32]. Это исследование является первым проспективным, рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием оценки влияния 7-дневного лечения 40 мг/сут аторвастатина на постпроцедурный уровень маркеров повреждения миокарда у пациентов со стабильной стенокардией, направленных на ЧКВ. В него было включено 153 пациента, рандомизированных в группы плацебо ($n=77$) и аторвастатина 40 мг ($n=76$), прием которого был начат за 7 дней до планируемого вмешательства. Значительное сокращение перипроцедурного ИМ (определяемого как увеличение КФК-МВ >2 x ВГН) было обнаружено у пациентов, получающих аторвастатин (5 против 18%, $p=0,025$). Кроме того, существовали значимые различия между двумя группами по изменению абсолютных значений кардиомакеров – КФК-МВ: 35 против 12%, $p=0,001$; Тропонин I (Tn I): 20 против 48%, $p=0,0004$; миоглобин: 22 против 51%, $p=0,0005$. Через 1 месяц наблюдения ни одного большого сердечного события не наблюдалось в обеих группах, и различия в 30-дневной комбинированной конечной точке (смерть, ИМ и повторная коронарная реваскуляризация; 5 против 18%, $p=0,025$) полностью зависели от снижения частоты перипроцедурного ИМ в группе статины. Многофакторный 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). Таким образом, в этом исследовании терапия аторвастатином была связана с уменьшением риска возникновения перипроцедурного ИМ на 80%, а также со значительным снижением пиковых уровней всех маркеров повреждения миокарда после вмешательства.

Кроме того, C. Vriguoi с соавт. опубликовали рандомизированное исследование оценки кардиопротективного эффекта назначения статинов за 3 дня до вмешательства у 451 стабильного пациента, которые были направлены 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). Исследование имело некоторые ограничения: не были определены оптимальная доза препарата и время начала его приема перед имплантацией стента, кроме того, авторы использовали различные статины (аторвастатин, правастатин, симвастатин и флувастатин) [10].

Метаанализ G.R. Mood с соавт. обобщил данные шес-

ти рандомизированных исследований и показал снижение частоты перипроцедурного ИМ у пациентов, получавших статины перед плановой ЧКВ (3,0 против 5,2%; ОШ: 0,57; 95% ДИ: 0,42–0,78, $p<0,0001$), однако частота смертности от всех причин составила 2,3 и 3,0% в группе статинов против группы плацебо соответственно (ОШ: 0,74; 95% ДИ: 0,50–1,1, $p=0,14$) [31].

В исследованиях, описанных выше, статины были назначены по крайней мере за 3–7 дней перед процедурой. Более позднее рандомизированное исследование NAPLES II показало, что даже одна высокая нагрузочная доза (80 мг) аторвастатина, назначенная в течение 24 ч перед стентированием, является эффективной для снижения частоты перипроцедурного ИМ [11]. В это исследование были включены 668 пациентов, направленных на плановое ЧКВ: 338 – в группу аторвастатина и 330 – в контрольную группу. Более 80% пациентов в обеих группах были со стабильной стенокардией. Частота повышения КФК-МВ в три и более раз 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 Tn 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, $p>0,001$). Вторичный анализ показал, что кардиопротективный эффект аторвастатина был более выраженным в подгруппе пациентов с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), определяемого перед началом процедуры. Комбинированная конечная точка всех событий (МАССЕ) в стационаре была 10,0% в группе аторвастатина по сравнению с 15,7% в контрольной группе ($p=0,029$; ОШ: 0,63; 95% ДИ: от 0,39 до 0,95) [11]. Однако данные о долгосрочных исходах в этом исследовании не были представлены.

G. Patti с соавт. недавно опубликовали метаанализ нескольких рандомизированных исследований “Клиническая эффективность предварительного назначения статинов у пациентов, подвергнутых ЧКВ”, проведенный для того, чтобы подтвердить доказательства пользы лечения статинами перед инвазивной процедурой по поводу ОКС и стабильной стенокардии для снижения частоты перипроцедурных событий. Они включили в анализ 13 клинических испытаний с 3341 рандомизированным пациентом. Терапия статинами была инициирована примерно за 12 ч – 7 дней до ЧКВ, и большинство включенных исследований имели период наблюдения 30 дней [33]. Авторы обнаружили, что перипроцедурный ИМ (увеличение КФК-МВ >3 ВГН) произошел у 7,0% пациентов в группе с предварительной нагрузкой высокими дозами статинов против 11,9% в контрольной группе, что соответствует 44%-му снижению относительного риска в группе активного лечения (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,44 до 0,71; $p<0,00001$). Частота серьезных неблагоприятных кардиальных событий в течение 30 дней была значительно ниже в группе высоких доз статинов. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что предварительную нагрузку высокими дозами статинов следует использовать в рутинном порядке у пациентов, направленных на выборочную ЧКВ, независимо от клинической картины.

Все эти исследования легли в основу опубликованного в 2011 г. заключения Совета экспертов по оптимиза-

ции терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [17]. Согласно этому документу, аторвастатин должен применяться перед операцией ангиопластики в дозе 80 мг за 12 ч и 40 мг за 2 ч до процедуры с целью улучшения клинических исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений. После операции реваскуляризации миокарда аторвастатин в дозе 80 мг/сут показан всем больным при любом уровне ХС-ЛПНП с продолжительностью терапии максимально долго в дозе, достаточной для поддержания целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, но не менее 40 мг/сут.

Однако в последнее время опубликовано несколько исследований об эффективности еще одного сильнодействующего статина, розувастатина, в данной клинической ситуации. Впервые возможность предотвращения перипроцедурного повреждения и ИМ путем назначения одной высокой дозы розувастатина (40 мг) перед процедурой ЧКВ была продемонстрирована S. Caу с соавт. у 153 пациентов, ранее не принимавших статины [14]. В соответствии с новым определением ЧКВ-связанного ИМ, недавно был выполнен вторичный анализ этого исследования. Число пациентов с повышением сТnI >5 x 99 процентилля в группе розувастатина было значительно ниже по сравнению с контрольной группой (5,2 и 22,6%, $p < 0,001$ соответственно). Снижение абсолютного и относительного риска было 17,4 и 76,9% соответственно (ОШ 0,23, 0,11 – 0,35, $p < 0,001$). Количество нуждающихся в лечении (NNT) было около 6. Иными словами, чтобы избежать 1 перипроцедурный ИМ, нужно пролечить 6 больных одной нагрузочной дозой розувастатина.

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” [38]. Основная цель исследования заключалась в оценке заболеваемости перипроцедурным ИМ, определяемым как повышение КФК-МВ >3 x ВГН в одиночку или сопровождающимся болью в груди, изменениями сегмента ST или T-волны у пациентов, подвергающихся выборочному ЧКВ, в обеих группах. Вторичными конечными точками были частота МАССЕ, а именно – сердечная смерть, перипроцедурный ИМ, спонтанный ИМ, повторная реваскуляризация целевого сосуда, инсульт и частота перипроцедурного подъема уровня сТn в сыворотке крови, более чем в 3 раза превышающая ВГН (с учетом нормального значения, как 0,01 нг/мл). В это одноцентровое, проспективное, рандомизированное исследование были включены 160 пациентов со стабильной стенокардией, подвергнутые плановым вмешательствам и без предыдущего лечения статинами. Критериями включения были возраст пациентов старше 18 лет, показания к плановой коронарографии по поводу симптомной ИБС и “новое” поражение коронарной артерии. Исходно КФК, КФК-МВ и тропонин Т (ТnТ) были в пределах нормы; отсутствовала предшествующая терапия статинами. За день до процедуры все пациенты были ран-

доминированы либо в группу высокой нагрузочной дозы розувастатина – 40 мг (РГ), либо в контрольную группу (КГ). Рандомизация была выполнена в соотношении 1:1 с использованием машинно-генерируемых случайных чисел. Коронарную ангиопластику и имплантацию стента проводили в соответствии со стандартной практикой. Пациенты, рандомизированные в РГ, начали лечение розувастатином (нагрузочная доза 40 мг) в течение 24 ч до коронарной реваскуляризации. При выписке из стационара всем пациентам был назначен розувастатин 20 мг/сут. КФК, КФК-МВ и ТnТ определялись через 6, 12 и 24 ч после ЧКВ. Клинические исходы регистрировались во время пребывания пациента в стационаре и при последующих визитах через 1 и 12 мес. Повышение ТnТ >3 x ВГН через 6, 12 и 24 ч произошло значительно чаще в КГ, чем в РГ: соответственно 30,4 против 6,9% ($p = 0,026$); 65,2 против 25,0% ($p = 0,004$) и 69,6 против 37,9% ($p = 0,023$). Через 1 и 12 мес. частота кумулятивной МАССЕ была значительно выше в КГ, чем в РГ (30,0 против 8,7%, $p = 0,001$ и 35,0 против 12,5%, $p = 0,001$). Разница между группами была в основном за счет случаев перипроцедурного ИМ (КГ 26,4% по сравнению с РГ 8,7%; $p = 0,003$); уровни сердечной смерти, спонтанного ИМ, РЦС и инсульта были схожи в двух группах. Многофакторный анализ показал, что предварительное назначение розувастатина значительно снижает риск общей МАССЕ (ОШ 0,124; 95% ДИ от 0,041 до 0,292; $p = 0,022$). Это исследование показало, что однократная высокая (40 мг) ударная доза розувастатина, принятая в течение 24 ч перед плановой ЧКВ, снижает частоту перипроцедурного ИМ. Предпроцедурное назначение розувастатина может стать важной стратегией для снижения перипроцедурного ИМ и кумулятивно-го МАССЕ в течение 12 мес. последующего наблюдения.

Однако, учитывая широкое использование статинов для первичной и вторичной профилактики, большинство пациентов, перенесших ЧКВ, находятся уже на терапии статинами на момент процедуры. Таким образом, следующим шагом было изучение того, может ли острая нагрузка статинами перед ЧКВ у больных, длительно принимающих статины, иметь благотворные последствия. Группа исследователей ARMYDA выполнила исследование ARMYDA RECAPTURE [20]. Это было многоцентровое рандомизированное проспективное, двойное слепое исследование пациентов, длительно принимающих статины (>30 дней), со стабильной стенокардией или ОКС без подъема сегмента ST, подвергнутых ЧКВ. Подходящие пациенты ($n = 383$) были рандомизированы в группы получения плацебо ($n = 191$) или аторвастатина ($n = 192$); нагрузка 80 мг была дана в среднем за 12 ч до коронарной ангиографии, с дальнейшим приемом дозы 40 мг за 2 ч до процедуры. Первичная конечная точка (30-дневная МАСЕ: сердечная смерть, ИМ, реваскуляризация целевого сосуда) наблюдалась у 3,7% пациентов в группе нагрузки аторвастатином и в 9,4% в группе плацебо ($p = 0,037$). Этот положительный эффект аторвастатина по существу был связан с уменьшением перипроцедурного ИМ (3,7 против 8,9%; 2,4-кратное снижение). Вторичная конечная точка, например, частота больших с постинтервенционным повышением сердечных маркеров выше ВГН, также была снижена в группе аторвастатина (КФК-

МВ: 13 против 24%, $p=0,017$; тропонин: 37 против 49%, $p=0,021$). Анализ подгрупп показал, что преимущество перезагрузки аторвастатином было весьма значительным у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС (МАСЕ: 3,3 против 14,8% в группе плацебо; ОШ: 0,18; 95% ДИ: 0,10–0,83, снижение относительного риска 82%, $p=0,027$), в то время как частота событий у пациентов со стабильной стенокардией была схожей (4 против 4,9%, ОШ: 0,74; 95% ДИ: 0,20–2,90, $p=0,70$). Многомерный анализ определил нагрузку аторвастатином как предсказатель снижения риска МАСЕ через 30 дней (ОШ: 0,50; 95% ДИ: 0,20–0,80; 50%-е снижение относительного риска, $p=0,039$). Согласно этим данным, 17 пациентов должны принять большую дозу аторвастатина, чтобы предотвратить один неблагоприятный случай ($NNT=17$).

ROMA II, проспективное рандомизированное двойное слепое одноцентровое клиническое исследование, имело цель сравнить влияние нагрузочной дозы розувастатина (40 мг) и аторвастатина (80 мг), назначенных за 24 ч перед процедурой ЧКВ, на снижение частоты перипроцедурного мионекроза, диагностированного при повышении КФК МВ более 3 x ВГН у пациентов, уже находящихся на длительном лечении статинами, подвергнутых выборочному плановому ЧКВ [39]. Критериями включения в исследование было направление пациента на плановое ЧКВ по поводу стенозирующего атеросклероза в нативной коронарной артерии при отсутствии повышения биомаркеров некроза миокарда перед процедурой. Соответствующие этим критериям пациенты были рандомизированы в 3 группы: розувастатина 40 мг, аторвастатина 80 мг, принимаемых за 24 ч перед ЧКВ, и группу стандартной терапии, т.е. отсутствие нагрузочной дозы статина перед ЧКВ при хронической терапии статинами в меньших дозах. Первичной конечной точкой исследования была частота перипроцедурного некроза миокарда, диагностированная по увеличению КФК МВ выше 3 x ВГН. Заборы крови для определения ферментов миокарда осуществлялись через 12 и 24 ч после ЧКВ. Визиты пациентов после выписки из стационара проводились через 1, 6 и 12 мес. Вторичной конечной точкой были клинически значимые неблагоприятные сердечные и цереброваскулярные события (МАССЕ), регистрируемые через 30 дней, 6 и 12 мес. 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 первичная конечная точка 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 $p=0,001$). Совокупные уровни МАССЕ в течение 30 дней не различались в группах аторвастатина и розувастатина (8 и 9%, $p=0,702$), но были ниже, чем в контрольной группе (33%, $p=0,0001$). Через 6 мес. результаты были аналогичны – 9 и 10%, $p=0,718$ между группами статинов и 36% – в группе контроля, $p=0,0001$. Через 12 мес. МАССЕ составила 12 и 11% в группах аторвастатина и розувастатина ($p=0,868$) и 41% – в группе без перезагрузки, $p=0,0001$.

Таким образом, результаты исследования ROMA II показали, что высокие нагрузочные дозы обоих статинов значительно улучшили процедурный и долгосрочный клинический исход ЧКВ у стабильных пациентов [39]. 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.

Таким образом, последние исследования показали, что даже у пациентов, находящихся на хронической терапии статинами, можно получить добавочную пользу от перезагрузки высокими дозами сильнодействующих статинов. Известно, что кардиопротективные эффекты статинов теряются в течение длительного периода лечения, как показано в исследовании K. Mensah с соавт., [29] на животной модели миокардиальной ишемии-реперфузии (крысы, перорально получившие в течение 1 дня, 3 дней, 1 недели или 2 недель 20 мг/кг аторвастатина). В этом исследовании аторвастатин, хотя и снижал размер инфаркта при применении в течение менее, чем за 3 дня до ишемии/реперфузии, потерял свое преимущество при введении в течение 1 или 2 недель до ишемии/реперфузии. Авторы объяснили эти результаты усилением активности фосфатазы и тензин гомолога (PTEN) на фоне хронической терапии статинами. Тем не менее, противовоспалительные эффекты статинов могут быть восстановлены у больных при длительном лечении статинами путем нагрузки высокими дозами этих препаратов, обеспечивая значимое клиническое преимущество.

Все эти появляющиеся свидетельства пользы процедурного и долгосрочного влияния статинов на неблагоприятные события добавляют силы действующим рекомендациям и потенциально расширяют возможности использования этих препаратов перед ЧКВ. Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза V пересмотра, вышедшим в 2012 г., “назначение высоких доз статинов перед коронарной ангиопластикой снижает риск развития ИМ во время процедуры и в ближайшее время после нее у пациентов как с ОКС, так и со стабильной стенокардией. Таким образом, кратковременное (3–4 дня) назначение статинов в высоких дозах оправдано перед выполнением коронарной ангиопластики для снижения риска развития ИМ” [3].

Тем не менее, статины остаются недоиспользуемыми как при стабильной стенокардии, так и при ОКС. Вышеприведенные данные поддерживают потребность в более частом назначении высоких доз статинов для всех пациентов, направленных на плановую ЧКВ по поводу стабильной стенокардии, в том числе не получавших ранее статины, а также необходимость перезагрузки статинами перед ЧКВ у пациентов, уже длительно их принимающих.

Литература

1. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная диагно-

- стика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. – 148 с.
2. Вершинина Е.О., Репин А.Н., Рябова Т.Р. и др. Ближайшие и отдаленные результаты плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях и влияние на них нарушений углеводного обмена // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2013. – Т. 28, № 4. – С. 28–35.
 3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 5-й пересмотр [Электронный ресурс] – М., 2012. – 48 с. – URL: <http://cardioline.ru/index.php/rekomendatsii-noa>.
 4. Abdelmeguid A.E., Topol E.J., Whitlow P.L. et al. Significance of mild transient release of creatine-kinase MB fraction after percutaneous coronary interventions // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 1528–1536.
 5. Alcock R.F., Roy P., Adorini K. et al. Incidence and determinants of myocardial infarction following percutaneous coronary interventions according to the revised Joint Task Force definition of troponin T elevation // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – No. 140. – P. 66–72.
 6. Angelini A., Rubartelli P., Mistrorigo F. et al. Distal protection with a filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, No. 5. – P. 515–521.
 7. Banerjee S., Brilakis E.S. Embolic protection during saphenous vein graft interventions // *J. Invasive Cardiol.* – 2009. – No. 21(8). – P. 415–417.
 8. Bourcier T., Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells // *Arterioscler. Vasc. Biol.* – 2000. – No. 20. – P. 556–562.
 9. Brener S.J., Ellis S.G., Schneider J. et al. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting // *Eur. Heart J.* – 2002. – No. 23. – P. 869–876.
 10. 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.
 11. Briguori C., Visconti G., Focaccio A. Novel Approches for Preventing or Limiting Events (NAPLES II) Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – No. 54. – P. 2157–2163.
 12. Califf R.M., Abdelmeguid A.E., Kunitz R.E. Myonecrosis after revascularization procedures // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – No. 31. – P. 241–251.
 13. Cannon C.P. Revascularisation for everyone? // *Eur. Heart J.* – 2004. – No. 25. – P. 1471–1472.
 14. Cay S., Cagirci G., Sen N. Prevention of periprocedural myocardial injury using a single high loading dose of rosuvastatin // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2010. – No. 24. – P. 41–47.
 15. Chan A.W., Bhatt D.L., Chew D.P. et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 691–696.
 16. Chan A.W., Bhatt D.L., Chew D.P. et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous intervention on frequency of periprocedural myocardial injury // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – No. 94. – P. 1363–1366.
 17. Conclusion Expert Society of Cardiology of the Russian Federation, Russian National Society of Atherosclerosis, Russian Society cardiosomatic rehabilitation and secondary prevention to optimize statin therapy in clinical practice // *Rational Pharmacother Card.* – 2011. – No. 7(1). – P. 107–109.
 18. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, No. 23, Suppl. 1. – P. 1139–1143.
 19. Desmet W.J., Dens J., Coussement P. et al. Does adenosine prevent myocardial microcirculation following percutaneous coronary intervention? The ADELIN pilot trial // *Heart*. – 2002. – No. 88. – P. 293–295.
 20. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V. et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – No. 54. – P. 558–565.
 21. 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 probable benefit of statin therapy // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1205–1211.
 22. Herrmann J., Lerman A., Baumgart D. et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2180–2183.
 23. Heusch G., Kleinbongard P., Bose D. et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, No. 18. – P. 1822–1836.
 24. Ioannidis J.P.A., Karvouni E., Katritis D.G. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – No. 42. – P. 1406–1411.
 25. Klein R.W., Kramer B.L., Howard E. et al. 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. – No. 17. – P. 321–326.
 26. Kong T.Q., Davidson C.J., Meyers S.N. et al. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery intervention. Page 15 of 29 Catheterization and Cardiovascular Interventions Catheterization and Cardiovascular Interventions 15 // *JAMA*. – 1997. – No. 277. – P. 461–466.
 27. Kurz D.J., Naegeli B., Bertel O. A double-blind, randomized study of the effect of immediate intravenous nitroglycerin on the incidence of post-procedural chest pain and minor myocardial necrosis after elective coronary stenting // *Am. Heart J.* – 2000. – No. 139. – P. 35–43.
 28. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 574–651.
 29. 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.
 30. 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 peri-procedural myonecrosis // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – No. 100. – P. 770–776.
 31. Mood G.R., Bavry A.A., Roukoz H. et al. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – No. 100. – P. 919–923.
 32. Pasceri V., Patti G., Nusca A. et al. 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.
 33. 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.
34. Prasad A., Herrmann J. Myocardial Infarction due to percutaneous coronary intervention // *N. Eng. J. Med.* – 2011. – No. 364. – P. 453–464.
 35. Ricciardi M.J., Wu E., Davidson C.J. et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2780–2783.
 36. Rosenson R.S., Tangney C.C. Antiatherothrombotic properties of statins: implication for cardiovascular event reduction // *JAMA*. – 1998. – No. 279. – P. 1643–1650.
 37. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: cholesterol and recurrent events trial investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – No. 335. – P. 1001–1009.
 38. 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.
 39. 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 [Электронный ресурс] // *Int. J. Cardiol.* – Jul. 11 2013. – URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.017>.
 40. Sattler K.J., Herrmann J., Yun S. et al. High-density lipoprotein-cholesterol reduces risk and extent of percutaneous coronary intervention-related myocardial infarction and improves long-term outcome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention // *Eur. Heart J.* – 2009. – No. 30(15). – P. 1894–1902.
 41. Saucedo J.F., Mehran R., Dangas G. et al. Long term clinical events following creatin kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – No. 35. – P. 1134–1141.
 42. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease // *Lancet*. – 1998. – No. 344. – P. 1383–1389.
 43. Testa L., Van Gaal W.J., Biondi Zoccai G.G. et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition // *QJM*. – 2009. – No. 102. – P. 369–378.
 44. The EPISTENT Investigators: Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade // *Lancet*. – 1998. – No. 352. – P. 87–92.
 45. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Joint ESC/ACCF/ AHA/WHF Task Force for the universal definition of myocardial infarction. Third universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2012. – No. 33. – P. 2551–2567.
 46. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. et al. Universal definition of myocardial infarction. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, No. 22. – P. 2634–2653.
 47. 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. – No. 21. – P. 146–151.
 48. Wang F.W., Osman A., Otero J. et al. Distal myocardial protection during percutaneous coronary intervention with an intracoronary b-blocker // *Circulation*. – 2003. – No. 107. – P. 2914–2919.

Поступила 30.10.2014

Сведения об авторах

Вершинина Елена Олеговна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт кардиологии”.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: oliver@cardio.tsu.ru

Сальникова Елена Сергеевна, аспирант отделения реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт кардиологии”.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: elena.salnikova.mp@mail.ru

Ретин Алексей Николаевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт кардиологии”.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: ran_12@mail.ru