

СТАТИНЫ И ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА. ФОКУС НА АТОРВАСТАТИН

Н.Г. Гоголашвили^{1,2*}

1 Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

2 Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Обсуждаются возможности аторвастатина в снижении риска развития перипроцедурного инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений у больных с чрескожными коронарными вмешательствами.

Ключевые слова: статины, аторвастатин, чрескожные коронарные вмешательства, перипроцедурный инфаркт миокарда.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):438-443

Statins and percutaneous coronary intervention. Focus on the atorvastatin

N.G. Gogolashvili^{1,2*}

¹ Scientific Research Institute of Medical Problems of the North. Partizana Zheleznyaka ul. 3G, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

The possibility of atorvastatin in reducing the risk of periprocedural myocardial infarction and other cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention is discussed.

Key words: statins, atorvastatin, percutaneous coronary intervention, perioperative myocardial infarction.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):438-443

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio@impn.ru

Введение

В настоящее время чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются одним из основных методов реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца [1]. В Российской Федерации количество выполняемых ЧКВ постоянно увеличивается. Если в 2001 г. в России было выполнено 3895 ЧКВ, то в 2011 г. – 62329 ЧКВ, из которых 40% – по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) [2]. В этой ситуации большое значение имеет проведение адекватной медикаментозной терапии, позволяющей снижать риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе – перипроцедурных инфарктов миокарда (ИМ) у больных с ЧКВ.

Во всем мире широко обсуждаются возможности использования статинов перед выполнением ЧКВ [3-6]. Одним из наиболее изученных препаратов этого класса в данной клинической ситуации является аторвастатин, анализу доказательной базы которого посвящена эта публикация.

Эффективность статинов у больных с ЧКВ

В ряде ранних исследований изучалось влияние статинов на уровни маркеров некроза миокарда непосредственно после ЧКВ, повышение которых, как правило, ассоциируется с увеличением частоты неблагоприятных исходов [7,8].

В одно из таких исследований был включен 451 пациент с планируемым ЧКВ, исходно не получавших ста-

тины. Рандомизация проводилась в группу получавших статины до ЧКВ (226 человек) и контрольную группу, не получавшую статины (225 человек). Терапия статинами начиналась в среднем за 17 ± 8 дней, минимум за 3 дня до процедуры ЧКВ. Большинство пациентов (84%) получали статины в течение 2 и более нед. Аторвастатин получало 29%, правастатин – 29%, симвастатин – 39%, флувастатин – 3% пациентов. После процедуры ЧКВ всем пациентам назначались статины. До процедуры ЧКВ, а также через 6 и 12 час после выполнения ЧКВ определялись уровни МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и тропонина I (TnI). Назначение статинов до ЧКВ в этом исследовании значительно снижало как уровень КФК-МВ и TnI, так и частоту повышения уровней этих показателей выше 5 верхних пределов нормы (ВПН). Так, медиана значений КФК-МВ после ЧКВ составила 1,70 (1,10-3,70) нг/мл в группе статинов и 2,20 (1,30-5,60) нг/мл в группе контроля ($p=0,015$). Медиана значений TnI в группе статинов также была ниже в сравнении с контролем: 0,13 (0,05-0,45) нг/мл и 0,21 (0,06-0,85) нг/мл, соответственно ($p=0,033$). Повышение уровней КФК-МВ и TnI выше 5 ВПН в группе статинов отмечалось достоверно реже, чем в контрольной группе: 8% и 15,6% ($p=0,01$); 23,5% и 32% ($p=0,043$), соответственно. После выполненного ЧКВ диагноз ИМ был выставлен у 5% больных группы статинов и у 18% – группы контроля ($p=0,025$). На основании полученных данных авторы сделали вывод о возможности статинов снижать риск развития нежелательных событий связанных с ЧКВ, в частности, перипроцедурного ИМ [9].

На данный момент выполнено несколько мета-анализов, в которых оценивалась эффективность статинов, назначенных перед ЧКВ. В мета-анализ Winchester D.E.

Сведения об авторе:

Гоголашвили Николай Гамлетович – д.м.н.,

зав. кардиологическим отделением клиники НИИ медицинских проблем Севера; профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института последипломного образования КрасГМУ

и соавт. [10] было включено 21 исследование, в ходе которых были получены данные об эффективности статинов у 4805 пациентов. В этом мета-анализе отдельно оценивалась эффективность статинов, назначенных перед процедурами ЧКВ, коронарного шунтирования (КШ) и несердечных хирургических процедур, включая вмешательства на периферических сосудах. Первичной конечной точкой была частота развития перипроцедурного ИМ. В когорту ЧКВ вошли данные 10 исследований: по 1 исследованию с розувастатином в дозе 40 мг/сут [11], симвастатином в дозе 80 мг/сут [12], правастатином в дозе 40 мг/сут [13], 1 исследование с различными статинами [9] и 6 исследований с аторвастатином в дозах 5-80 мг/сут [14-19].

В когорте ЧКВ назначение статинов перед вмешательством достоверно снизило частоту перипроцедурного ИМ по сравнению с контролем: 7,5% против 13,3% ($p < 0,0001$), относительный риск (ОР) составил 0,57, при 95% доверительном интервале (ДИ): 0,46-0,70 ($p < 0,0001$). Необходимо отметить, что в разных исследованиях группы контроля формировались различным образом: плацебо или лечение, которое пациенты получали до ЧКВ, или низкие дозы статинов. Из 10 исследований вошедших в когорту ЧКВ, только 3 исследования с аторвастатином относились к плацебо-контролируемым [14-16]. Отдельный анализ результатов этих исследований показал более выраженный эффект статинов, чем в когорте ЧКВ в целом: риск развития перипроцедурного ИМ снизился на 64% (ОР 0,34; 95% ДИ 0,19-0,60).

В двух последующих мета-анализах оценивалась эффективность статинов только у больных с выполненным ЧКВ.

В мета-анализ Zhang F. и соавт. [20] было включено 6 исследований [9, 11, 14, 15, 17, 18] с 2088 пациентами, из которых 1051 пациент получали статины в предоперационный период, а 1037 пациентов составили группу контроля. Перипроцедурный ИМ значительно реже выявлялся в группе статинов, чем в группе контроля: 7,7% и 14,2%, соответственно (ОР 0,51, 95% ДИ 0,38-0,67; $p < 0,001$). В течение 1 мес наблюдения частота комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации) также значительно реже отмечалась в группе статинов в сравнении с контролем: 8,0% и 15,3%, соответственно (ОР 0,48, 95% ДИ 0,36-0,64; $p < 0,001$).

Наиболее крупный мета-анализ был выполнен Patti G. и соавт. [21]. В этот мета-анализ были включены данные, полученные в 13 рандомизированных исследованиях, объединивших 3341 пациента. В 8 исследованиях изучалась эффективность аторвастатина в дозах 5-80 мг/сут [14-19, 22, 23], в 2 исследованиях изучалась эффективность розувастатина в дозе 40 мг/сут [11, 24]. Также в данный мета-анализ были включены по 1 исследованию с симвастатином в дозе 80 мг/сут [12], права-

статином в дозе 40 мг/сут [13] и 1 исследование с различными статинами [9]. До процедуры ЧКВ 1692 пациента получали высокие дозы статинов. Группу контроля составили 1649 пациентов, не принимавшие статины или принимавшие низкие дозы этих препаратов. В большинстве исследований высокие дозы статинов назначались незадолго до процедуры ЧКВ – медиана времени от момента назначения статинов до процедуры ЧКВ составила всего 0,5 сут.

Первичной конечной точкой была частота развития перипроцедурного ИМ, который диагностировался на основании повышения значения КФК-МВ выше 3 ВПН. В течение 1 мес наблюдения также оценивалась частота комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации). В группе статинов частота периоперационного ИМ была значительно ниже в сравнении с контролем: 7,0% и 11,9%, соответственно (ОР 0,56; 95% ДИ 0,44-0,71; $p < 0,00001$). Частота комбинированной конечной точки также была значительно ниже в группе статинов, чем в группе контроля: 7,4% против 12,6% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,44-0,71; $p < 0,00001$). Авторы данного мета-анализа высказали мнение, что эффективность высоких доз статинов перед процедурой ЧКВ не связана с гиполипидемическими эффектами этих препаратов, поскольку за тот короткий срок, который использовались последние (медиана времени – 0,5 сут) добиться какого-либо значимого влияния на атерогенные фракции липидного спектра невозможно.

Возможности аторвастатина в снижении риска развития перипроцедурного ИМ и других сердечно-сосудистых осложнений у больных, подвергшихся ЧКВ

Наибольшее количество исследований, в которых изучалась эффективность статинов, назначаемых до процедуры ЧКВ, было проведено с аторвастатином. Необходимо также отметить, что эффективность аторвастатина изучалась как у больных со стабильной стенокардией и плановым ЧКВ, так и у больных с острым коронарным синдромом.

Одним из первых исследований, в которых оценивалась эффективность статинов в снижении риска периоперационного ИМ, стало исследование ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) – рандомизированное, проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, выполненное в 2 центрах. В исследование было включено 153 пациента со стабильной стенокардией, не принимавшие статины, которым планировалась процедура ЧКВ. За 7 дней до ЧКВ пациенты рандомизировались к приему аторвастатина в дозе 40 мг/сут ($n=76$) или плацебо ($n=77$). После проведенного вмешательства все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. До процедуры ЧКВ, а также через 8 и 24 час после нее опре-

делялись уровни КФК-МВ, TnI, миоглобина. Первичной конечной точкой была частота развития перипроцедурного ИМ, диагностируемого в случае повышения значений КФК-МВ выше 2 ВПН. К вторичным конечным точкам относили любое повышение выше нормальных значений КФК-МВ, TnI, миоглобина, а также пиковые значения этих показателей. В качестве вторичной конечной точки также оценивалась частота больших кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации) в течение 1 мес наблюдения. В группе аторвастатина частота ИМ составила 5%, в группе плацебо – 18% ($p=0,025$). В группе аторвастатина значимо реже отмечалось повышение всех маркеров некроза миокарда выше нормальных значений: 12% и 35% для КФК-МВ ($p=0,001$), 20% и 48% для TnI ($p=0,0004$), 22% и 51% для миоглобина ($p=0,0005$). Частота больших кардиоваскулярных событий в течение 1 мес наблюдения также была достоверно ниже в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо: 5% и 18%, соответственно ($p=0,025$). Проведенный многофакторный анализ с учетом возраста, пола, использования бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и некоторых других факторов показал, что применение аторвастатина значимо снижает риск перипроцедурного ИМ на 81% (ОР 0,19; 95% ДИ 0,05-0,57). Использование бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ риск периоперационного ИМ не снижало [14].

В исследование NAPLES (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events) II было включено 668 пациентов со стабильной стенокардией и планируемым ЧКВ [18]. В течение 24 час до ЧКВ пациенты были рандомизированы в группу аторвастатина в дозе 80 мг/сут или в группу контроля, получавшую ранее назначенную терапию. После вмешательства все больные получали аторвастатин в дозе 20 мг/сут. Определение уровней КФК-МВ, Tn I проводилось до процедуры ЧКВ, а также через 8 и 24 час после нее. Первичной конечной точкой была частота перипроцедурного ИМ, диагностируемого при изолированном повышении уровня КФК-МВ выше 3 ВПН или в сочетании с ангинозным синдромом, изменениями сегмента ST, зубца Т. Вторичными конечными точками были выбраны: частота повышения уровней Tn I более 3 ВПН и частота нежелательных событий (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации). Как и в исследовании ARMYDA назначение аторвастатина привело к значимому снижению частоты перипроцедурного ИМ в сравнении с контролем: 9,5% и 15,8%, соответственно (ОР 0,56; 95% ДИ: 0,35-0,89; $p=0,014$). Частота повышения уровней TnI выше 3 ВПН составила 26,6% в группе аторвастатина и 39,1% в группе контроля (ОР 0,56; 95% ДИ 0,40-0,78; $p=0,001$). Комбинированная конечная точка (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации) была зарегистрирована у 10% пациентов в группе аторвастатина и у 15,7% пациентов группы конт-

роля (ОР 0,63; 95% ДИ 0,39-0,95; $p=0,029$). Вторичный анализ показал более выраженный кардиопротективный эффект аторвастатина в подгруппе пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ). Результаты аналогичные результатам ARMYDA и NAPLES II были получены и в ряде других исследований [19].

С аторвастатином были выполнены также исследования у больных с ОКС, которым ЧКВ выполнялось в ранние сроки от развития заболевания.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes) был включен 171 пациент с ОКС без подъема сегмента ST, которым в течение 48 час выполнялась коронарография [15]. Пациенты рандомизировались к приему аторвастатина в дозе 80 мг за 12 час до ЧКВ и 40 мг за 2 час перед ЧКВ ($n=86$) или плацебо ($n=85$). После выполнения ЧКВ все пациенты принимали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. До процедуры ЧКВ, а также через 8 и 24 час после вмешательства определялись уровни КФК-МВ, TnI, миоглобина. Первичной конечной точкой была определена сумма событий: смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации в течение 30 дней от проведения вмешательства. У пациентов с нормальными исходными уровнями КФК-МВ критерием перипроцедурного ИМ было повышение уровня данного маркера выше 2 ВПН, у пациентов с повышенными уровнями КФК-МВ – повышение уровня в 2 раза от исходного. За 30 дней наблюдения первичная конечная точка отмечалась у 5% пациентов в группе аторвастатина и у 17% пациентов в группе плацебо ($p=0,01$). Из отдельных компонентов первичной конечной точки значимо реже в группе аторвастатина регистрировался ИМ: 5% и 15% ($p=0,04$). Кроме того, в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо реже наблюдалось повышение уровней КФК-МВ (7% и 27%; $p=0,001$) и TnI (41% и 58%; $p=0,039$), соответственно. Снижение риска неблагоприятных событий в группе аторвастатина по данным многофакторного анализа составило 88% (ОР 0,12; 95% ДИ 0,05-0,50; $p=0,004$).

Аналогичные результаты были получены в исследовании Hara H. и соавт., выполненного в Японии. Назначение больным с ОКС без подъема сегмента ST аторвастатина в дозе 20 мг до ЧКВ привело к достоверному снижению уровня КФК, которое было интерпретировано авторами как снижение риска периоперационного повреждения миокарда [23].

Во всех вышеперечисленных исследованиях эффект аторвастатина оценивался в группах пациентов, длительно не получавших статины до процедуры ЧКВ. Эффективность аторвастатина в группе пациентов, находящихся на длительной терапии статинами до ЧКВ, была наглядно продемонстрирована в исследовании ARMYDA-RECAPTURE [16]. В данное исследование было включено 383 пациента как со стабильной стенокардией (53%),

так и с ОКС без подъема сегмента ST (47%). Все пациенты до ЧКВ получали длительную терапию статинами (в 55% случаев – аторвастатин). До ЧКВ больные рандомизировались в группу аторвастатина (80 мг за 12 час до процедуры и 40 мг – непосредственно перед вмешательством) – 192 пациента, и в группу плацебо – 191 пациент. После ЧКВ все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. Первичная конечная точка (смерть, ИМ, потребность в повторной реваскуляризации в течение 30 дней от проведения вмешательства) была выявлена у 3,7% пациентов группы аторвастатина и у 9,4% пациентов группы плацебо ($p=0,037$). Мультивариабельный анализ показал снижение риска развития неблагоприятных событий на фоне приема аторвастатина на 50% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,20-0,80; $p=0,039$). Еще более выраженным эффектом аторвастатина оказался в подгруппе пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Снижение риска у этих пациентов составило 82% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10-0,83; $p=0,027$). Результаты исследования ARMYDA-RECAPTURE представляются крайне актуальными, поскольку в отдельных исследованиях не удалось показать благоприятный эффект статинов, назначенных до ЧКВ пациентам, ранее получавшим эти препараты [25,26].

В литературе широко обсуждается вопрос об оптимальных дозах аторвастатина как до процедуры ЧКВ, так и после вмешательства. С одной стороны, в большинстве исследований, закончившихся с положительными результатами, использовалась максимальная доза аторвастатина – 80 мг/сут. Исключение составляют: исследование ARMYDA (доза аторвастатина – 40 мг/сут) и исследование Hara H. и соавт. (доза аторвастатина – 20 мг/сут). В то же время, в исследовании STATIN STEMI (Efficacy of High Dose atorvaSTATIN Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction) не было получено доказательств преимущества дозы аторвастатина 80 мг/сут в сравнении с дозой 10 мг/сут [22]. В это исследование был включен 171 пациент с ОКС с подъемом сегмента ST, рандомизация проводилась непосредственно перед ЧКВ. В группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, отмечалось более выраженное улучшение перфузии миокарда после ЧКВ, определенное по более редкой необходимости проведения корректирующего тромболитика: 26,9% и 34,1% ($p=0,01$), а также более выраженной обратной динамике сегмента ST: 61,8% и 50,6% от исходного уровня ($p=0,01$). Однако, достоверных различий в частоте первичной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ, повторная реваскуляризация в течение 30 дней) выявлено не было: 5,8% и 10,6%; ($p=0,26$).

Диаметрально противоположные результаты были получены в исследовании Sun Y. и соавт. [27]. В данное исследование было включено 80 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Рандомизация производилась в 4 группы: группу контроля (аторвастатин 40 мг/сут), груп-

пу «низкой нагрузки» (аторвастатин 40 мг/сут+аторвастатин 80 мг за 12 час до ЧКВ), группу «средней нагрузки» (аторвастатин 40 мг/сут+аторвастатин 80 мг за 12 час до ЧКВ+аторвастатин 40 мг за 2-4 часа до ЧКВ), группу «высокой нагрузки» (аторвастатин 40 мг/сут+аторвастатин 80 мг за 12 час до ЧКВ+аторвастатин 60 мг за 2-4 час до ЧКВ). Оценивалась частота повышения уровней маркеров некроза миокарда и частота больших коронарных событий (БКС), к которым относили: смерть, ИМ, потребность в реваскуляризации за 30 дней наблюдения. Результаты исследования показали обратную зависимость между используемой дозой аторвастатина и частотой БКС. В группе контроля частота последних составила 40%, в группе «низкой нагрузки» – 25%, в группе «средней нагрузки» – 10%, в группе «высокой нагрузки» – 0% ($p<0,05$ между всеми группами).

Таким образом, оптимальной дозой аторвастатина, скорее всего, является доза 80 мг за 12 час перед ЧКВ, с дополнительным приемом 40 мг аторвастатина за 2 час до процедуры, на что указывают ряд авторов [28-31] и согласительные документы отдельных профессиональных сообществ [1,32,33].

Более сложным является вопрос об оптимальных дозах аторвастатина после ЧКВ. Все выполненные на данный момент исследования длились не более 30 дней, исключением является небольшое исследование Kinoshita M. и соавт., в ходе которого частота БКС оценивалась в течение 6 мес [19]. В этой ситуации определенный интерес могут представлять ретроспективные анализы крупных исследований с аторвастатином. Так, в ретроспективный анализ исследования TNT (the Treating to New Targets) были включены данные 5407 пациентов с проведенным ЧКВ до включения в исследование. За период наблюдения (4,9 года) первое большое сердечно-сосудистое событие развилось у 230 пациентов (8,6%), получавших дозу аторвастатина 80 мг/сут и у 289 пациентов (10,6%), получавших дозу аторвастатина 10 мг/сут (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67-0,94; $p=0,008$). Повторная реваскуляризация (ЧКВ или КШ) была выполнена у 466 пациентов (17,3%) и у 624 пациентов (22,9%), соответственно (ОР 0,73; 95% ДИ 0,65-0,82; $p<0,0001$). В группе, получавшей аторвастатин в дозе 80 мг/сут, на момент окончания исследования уровень холестерина – липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) был значительно ниже, чем в группе сравнения [34].

Аналогичные результаты были получены в ходе ретроспективного анализа данных исследования PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) – PCI-PROVE IT. В исследовании PROVE IT-TIMI 22 с целью сравнения эффективности интенсивного режима (аторвастатин 80 мг/сут) и стандартного режима (правастатин 40 мг/сут) терапии статинами было включено 4162 пациента с ОКС [35]. Рандомизация проводилась в течение

10 дней от момента госпитализации. В группу аторвастатина было рандомизировано 2099 пациентов, в группу правастатина – 2063 пациента). За 2 года наблюдения частота первичной конечной точки в группе аторвастатина составила 22,4%, в группе правастатина – 26,3% ($p=0,005$).

В ходе ретроспективного анализа данных этого исследования (PCI-PROVE IT) была оценена частота первичной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, необходимость в госпитализации по поводу развития нестабильной стенокардии, реваскуляризация в течение 30 дней от рандомизации, инсульт) у 2868 пациентов с проведенным ЧКВ перед рандомизацией [36]. В группе аторвастатина ($n=1442$) частота первичной конечной точки оказалась значительно ниже, чем в группе правастатина ($n=1425$): 21,5% и 26,5% соответственно. Снижение риска развития неблагоприятных событий в группе аторвастатина составило 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67-0,91; $p=0,001$). Значимо реже в группе аторвастатина, в сравнении с группой правастатина, отмечалась и комбинированная вторичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, повторная ишемия, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии): 15,4% и 20,1% (ОР 0,73; 95% ДИ: 0,61-0,87; $p=0,001$).

Таким образом, результаты ретроспективных анализов данных исследований TNT и PROVE IT-TIMI 22 (PCI-PROVE IT) показали, что у пациентов с проведенным ЧКВ аторвастатин в дозе 80 мг/сут превосходит по эффективности аторвастатин в дозе 10 мг/сут и правастатин в дозе 40 мг/сут в снижении риска развития ССО.

Необходимо отметить, что благоприятные эффекты аторвастатина, назначаемого перед операциями реваскуляризации, продемонстрированы не только у пациентов с ЧКВ.

В исследовании ARMYDA-3 изучалась эффективность аторвастатина у больных с перенесенным коронарным шунтированием в профилактике возникновения фибрилляции предсердий [37], развитие которой ассоциирует с увеличением неблагоприятных исходов [38-40]. Назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут за 7 дней до операции КШ в сравнении с плацебо достоверно снижало частоту послеоперационной фибрилляции предсердий (35% против 57%; $p=0,003$).

В исследовании ARMYDA-9 CAROTID (Clopidogrel and Atorvastatin Treatment During Carotid Artery Stenting) оценивалась эффективность клопидогрела и аторвастатина (факторный протокол 2x2) у больных с проведенным стентированием сонных артерий [41]. В исследование было включено 156 пациентов, длительно принимавших статины до вмешательства. Пациенты рандомизировались на получение 600 мг ($n=78$) или 300 мг ($n=78$) клопидогрела за 6 час до вмешательства, а также на получение аторвастатина ($n=76$) в дозе 80 мг/сут и 40 мг за 12 час до процедуры, и лечение без аторвастатина ($n=80$). Длительность исследования составила 30 дней. Первичная конечная точка (транзиторная ише-

мическая атака/инсульт, новые поражения головного мозга, выявленные по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии) значимо реже наблюдалась в группе аторвастатина, в сравнении с контролем: 18,4% против 35% ($p=0,031$). По данным многофакторного анализа в группе аторвастатина снижение риска развития вышеперечисленных событий составило 77% (ОР 0,23; 95% ДИ 0,07-0,69; $p=0,009$).

Необходимо также отметить возможности аторвастатина в снижении риска развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН), достаточно частого осложнения после проведения коронарографии [42], обуславливающего удлинение сроков госпитализации, увеличение затрат на лечение и более высокий риск смерти [43,44]. В исследовании ARMYDA-CIN [Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Contrast-Induced Nephropathy] был включен 241 пациент с ОКС. Рандомизация проводилась в группу аторвастатина (80 мг за 12 час до ЧКВ и дополнительно 40 мг за 2 час до ЧКВ) и группу плацебо. В группу аторвастатина было рандомизировано 120 больных, в группу плацебо – 121 больной. После вмешательства все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. Первичной конечной точкой была частота развития КИН, диагностируемая в случае повышения уровня креатинина сыворотки более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) от исходного уровня или более чем на 25% от исходного уровня [45]. Первичная конечная точка значимо реже отмечалась в группе аторвастатина (5%), чем в группе плацебо (13,2%), ($p=0,046$). По данным многофакторного анализа терапия аторвастатином снизила риск развития КИН на 66% (ОР 0,34; 95% ДИ 0,12-0,97; $p=0,043$).

Заключение

Выбор статина в конкретной клинической ситуации является непростой задачей, особенно с учетом того, что в данный момент отсутствует единая точка зрения о критериях этого выбора. Некоторые авторы основным критерием выбора считают наличие доказательной базы у отдельного препарата в конкретной клинической ситуации [28,46], другие авторы считают основным критерием выбора выраженность гипополипидемического эффекта отдельного статина [47].

Представленный обзор исследований с аторвастатином у больных с ЧКВ свидетельствует, что именно аторвастатин является наиболее изученным статином в данной клинической ситуации, показавшим свою эффективность в отношении целого ряда клинических исходов – твердых конечных точек. Эффективность аторвастатина продемонстрирована у больных со стабильной стенокардией и плановым ЧКВ, у больных с ОКС и ЧКВ, выполняемым в ранние сроки от развития заболевания, как у не получавших статины до ЧКВ, так и у пациентов, находящихся на длительной терапии статинами до вмешательства. Использование аторвастатина до ЧКВ, а

также в течение неопределенно долгого времени после ЧКВ рекомендовано экспертами ряда российских профессиональных сообществ [32].

Литература

- 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. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44-122.
- Alekyan BG, Abrosimov AV. The current state of endovascular treatment of acute coronary syndrome and its development prospects in the Russian Federation. *Complex Problems of Cardiovascular Disease* 2013; (1): 5-9. Russian (Алекян Б. Г., Абросимов А. В. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний* 2013;(1):5-9).
- Melfi R., Nusca A., Patti G., DiSciascio G. Statins and their role in pre-percutaneous coronary intervention. *Curr Cardiol Rep* 2010;12(4):295-301.
- Nusca A., Melfi R., Patti G., Sciascio G.D. Statin loading before percutaneous coronary intervention: proposed mechanisms and applications. *Future Cardiol* 2010;6(5):579-89.
- Mega S., Nusca A., Patti G. Prevention of complications after percutaneous coronary interventions with statins. *Recenti Prog Med* 2012;103(1):5-10.
- Guarini G, Marzilli M. Defining the role of high-dose statins in PCI. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13(3):189-97.
- Blankenship J.C., Haldis T., Feit F. et al. Angiographic adverse events, creatine kinase-MB elevation, and ischemic end points complicating percutaneous coronary intervention (a REPLACE-2 substudy). *Am J Cardiol* 2006;97(11):1591-6.
- Jang S., Jin H.Y., Seo J.S. et al. Prognostic value of creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81(6):959-67.
- Briguori C., Colombo A., Airoldi F. et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1822-8.
- Winchester D.E., Wen X., Xie L., Bavy A.A. Evidence of pre-procedural statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1099-109.
- Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K. et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2009;137:246-51.
- Jia X.W., Fu X.H., Zhang J. et al. Intensive cholesterol lowering with statin improves the outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:659-64.
- Bozbas H., Yildirim A., Mermer S. et al. Does pravastatin therapy affect cardiac enzyme levels after percutaneous coronary intervention? *Adv Ther* 2007;24:493-504.
- 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;110:674-8.
- Patti G., Pasceri V., Colonna G. et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272-8.
- 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;54:558-65.
- Veselka J., Zemanek D., Hajek P. et al. Effect of two-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention: a single-center, prospective, and randomized study. *Am J Cardiol* 2009;104:630-3.
- Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al. Novel approaches for preventing or limiting events (NAPLES) II trial impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157-63.
- Kinoshita M., Matsumura S., Sueyoshi K. et al. Randomized trial of statin administration for myocardial injury: is intensive lipid-lowering more beneficial than moderate lipid-lowering before percutaneous coronary intervention? *Circ J* 2007;71:1225-8.
- Zhang F., Dong L., Ge J. Effect of statins pretreatment on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Ann Med* 2010;42(3):171-7.
- 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 studies. *Circulation* 2011;123:1622-32.
- Kim J.S., Kim J., Choi D. et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:332-9.
- Hara H., Nakamura M., Yokouchi I. et al. Aggressive statin therapy in multicenter and effectiveness for the reduction of intramyocardial damage caused by non-ST elevation acute coronary syndrome: AMERICA study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3:357-65.
- Cay S., Cagirci G., Sen N. et al. Prevention of peri-procedural myocardial injury using a single high loading dose of rosuvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;24:41-7.
- Zemánek D., Branny M., Martinkovičová 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. *International Journal of Cardiology* 2013;168(3):2494-97.
- Veselka J., Hajek P., Tomašov P. et al. Effect of rosuvastatin therapy on troponin I release following percutaneous coronary intervention in nonemergency patients (from the TIP 3 Study). *American Journal of Cardiology* 2014; 113(3): 446-51.
- Sun Y., Qi G., Gao Y. et al. Effect of different loading doses of atorvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *Can J Cardiol* 2010;26:481-5.
- Lavie C. J., Milani R.V. High-dose atorvastatin in acute coronary and cerebrovascular syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 3(3): 332-42.
- Norris D.M., Anderson J.R. Statin loading before percutaneous coronary intervention to reduce periprocedural myocardial infarction. *Cardiology in Review* 2012;20: 319-24.
- Leoncini M., Toso A., Maioli M. et al. Statin treatment before percutaneous coronary intervention. *J Thorac Dis* 2013;5(3):335-42.
- Semenova AE, Kuharchuk VV. Intensive therapy with atorvastatin. Improving the effectiveness of treatment. *Dyslipidemia and Atherosclerosis* 2011; (2): 36-42. Russian (Семенова А. Е., Кухарчук В. В. Интенсивная терапия atorvastатином. Повышение эффективности лечения. Атеросклероз и Дислипидемии 2011;(2): 36-42).
- Oganov RG, Buziashvili YI, Kuharchuk VV et al. Council of RSCC, NSCRP, NAAS Experts. Optimizing statin treatment of patients at high and very high cardiovascular risk. *Kardiosomatika* 2011 (4): 80-6. Russian (Оганов Р.Г., Бузиашвили Ю.И., Кухарчук В.В. и соавт. Заключение Совета экспертов ВНОК, НОА, РосОКР, НАБИ. Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Кардиосоматика* 2011;(4): 80-6).
- Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (Vth revision). Available at: http://noatero.ru/sites/default/files/full_guidelines.pdf. Accessed by: 08.30.2014. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Доступно на: http://noatero.ru/sites/default/files/full_guidelines.pdf. Проверено 30.08.2014).
- Johnson C., Waters D.D., DeMicco D.A. et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol* 2008;102:1312-7.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- Gibson C.M., Pride Y.B., Hochberg C.P. et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy -Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy*. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(24):2290-5.
- Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study. *Circulation* 2006; 114:1455-61.
- Maisel W.H., Rawn J., Stevenson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:1061-73.
- Hogue C.W. Jr, Creswell L.L., Gutterman D.D., Fleisher LA; American College of Chest Physicians. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:9-16.
- Mariscalco G., Klersy C., Zanobini M. et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008;118:1612-8.
- Patti G., Tomai F., Melfi R. et al. Strategies of clopidogrel load and atorvastatin reload to prevent ischemic cerebral events in patients undergoing protected carotid stenting: Results of the randomized ARMYDA-9 CAROTID study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(13):1379-87.
- Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. for the NEPHRIC Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-499.
- Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-2264.
- McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1419-28.
- Patti G., Ricottini E., Nusca A. et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy] trial. *Am J Cardiol* 2011;108:1-7.
- Gogolashvili NG. Atorvastatin or rosuvastatin? Choice from the perspective of evidence-based medicine. *Cardiology* 2012; 51 (7): 84-92. Russian (Гоголашвили Н.Г. Аторвастатин или розувастатин? Выбор с позиции доказательной медицины. *Кардиология* 2012;51(7):84-92).
- Gilyarevsky SR. What is the selection of an optimal regimen of intensive statin therapy with evidence-based medicine? *Russian Journal of Medicine* 2013; 21 (4): 220-24. Russian (Гильяревский С.Р. Что такое выбор оптимального режима интенсивной терапии статином с позиции доказательной медицины? *Русский Медицинский Журнал* 2013; 21(4):220-24).

Поступила: 25.08.2014

Принята в печать: 25.08.2014