

# ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ДО И ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Р.Н. Аджиев, М.С. Сафарова, М.В. Ежов\*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Представлены результаты крупных исследований, доказывающих положительное влияние на прогноз применения гиполипидемических препаратов в высоких дозах у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Приведены данные по эффективности коррекции показателей липидного спектра методом афереза липидов у больных с гиперхолестеринемией, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. Проанализированы результаты крупных исследований (LIPS, ARMYDA, NAPLES II, ARMYDA-RECAPTURE, Post-CABG, TNT) и мета-анализов по оценке роли статинов до и после коронарного шунтирования и стентирования в снижении риска как ранних, так и поздних сердечно-сосудистых осложнений, необходимости повторной реваскуляризации миокарда. Согласно европейским рекомендациям по лечению дислипидемий от 2011 года в случае рефрактерной гиперхолестеринемии должен быть рассмотрен вопрос применения терапевтического афереза. У больных очень высокого риска с ИБС и гиперхолестеринемией, рефрактерной к липотропной терапии, подвергшихся коронарному стентированию или шунтированию, отмечена тенденция к снижению риска рестеноза стентов и поражения венозных шунтов на фоне проведения афереза липидов.

**Ключевые слова:** статины, аторвастатин, аферез, коронарное стентирование, коронарное шунтирование.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):564-569**

## The role of lipotropic therapy in patients with chronic ischemic heart disease before and after coronary revascularization

R.N. Adzhiev, M.S. Safarova, M.V. Ezhov\*

Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Review of large of trials that prove the positive impact of high-dose lipid-lowering therapy on the prognosis in patients with ischemic heart disease (IHD) are presented. The data on the efficacy of the lipid profile correction by lipid apheresis in patients with hypercholesterolemia that is refractory to optimal medical therapy are showed. The results of the large trials (LIPS, ARMYDA, NAPLES II, ARMYDA-RECAPTURE, Post-CABG, TNT) and meta-analyzes on the role of statins, prescribed before and after coronary artery bypass surgery and stenting, in reducing the risk of early and late cardiac events and the need for repeat myocardial revascularization are analyzed. The issue of therapeutic apheresis should be considered in cases of refractory hypercholesterolemia according to ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (2011). The tendency to reduction in the risk of stent restenosis and vein graft lesions after lipid apheresis is found in very high risk patients with IHD and refractory hypercholesterolemia that underwent coronary stenting or bypass surgery.

**Key words:** statins, atorvastatin, apheresis, coronary stenting, coronary artery bypass surgery.

**Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):564-569**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marat\_ezhov@mail.ru

## Введение

Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) является краеугольным камнем в ведении больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. В зависимости от тяжести клинических проявлений лечить больных стабильной ИБС можно с помощью только ОМТ или комбинируя ее с операциями по реваскуляризации миокарда. Основными показаниями для реваскуляризации являются сохранение или усугубление симптомов коронарной или сердечной недостаточности, несмотря на ОМТ [2]. Как чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), так и коронарное шунтирование (КШ) при стабильном течении ИБС могут приводить к улучшению прогноза больных. По данным мета-анализа 28 рандомизированных исследований, опубликованных с 1977 по 2007 гг., в которых сравнивались оперативные пособия при лечении 13121 больных хронической ИБС с ОМТ (17 – с ЧКВ, 6 – с КШ, 5 – с обоими вмешательствами) и медианой наблюдения 3 года

(от 1 до 10 лет), отмечается уменьшение смертности на 26% при проведении реваскуляризации миокарда [относительный риск (ОР) – 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63-0,88]. При этом статистически значимые различия показаны как для КШ (ОР 0,62; 95% ДИ 0,50-0,77), так и для ЧКВ (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68-0,99) [3]. Вместе с тем, результаты, полученные в двух недавних крупнейших рандомизированных исследованиях [Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) и the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes (BARI-2D)] демонстрируют отсутствие преимущества оперативных методов перед ОМТ у стабильных больных [4]. По всей видимости, это может быть связано с данными исследований с применением высоких дозировок статинов и, в первую очередь, аторвастатина, что приводит к дополнительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с перенесенными оперативными вмешательствами по поводу ИБС и без них [5].

Прогрессирование атеросклероза как в местах имплантации стентов, так и в аллотрансплантатах является основной причиной снижения эффективности проводимого лечения, развития острого коронарного

*Сведения об авторах:*

**Аджиев Ренад Наджиевич** – аспирант отдела проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, РКНПК  
**Сафарова Майя Санановна** – к.м.н., м.н.с. того же отдела  
**Ежов Марат Владиславович** – д.м.н., н.с. того же отдела

синдрома и рецидивов стенокардии. При этом повторное оперативное вмешательство сопряжено с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и худшим прогнозом по сравнению с первичной операцией [6]. Согласно накопленному опыту, факторы риска развития рестенозов и атеросклеротического поражения шунтов преимущественно те же, что и для атеросклероза нативных коронарных артерий.

Одной из нерешенных проблем является лечение атеросклероза у больных с гиперлипидемией (ГЛП), рефрактерной к комбинированной медикаментозной терапии. В таких случаях проведение лечения статинами и другими гиполипидемическими препаратами в максимально переносимых дозах недостаточно эффективно и не приводит к достижению целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Терапевтический аферез – наиболее эффективный способ снижения уровня атерогенных липопротеидов в крови, применение которого оправдано у больных с ГЛП, толерантных к комбинированной медикаментозной терапии [7].

Так, в японском исследовании участвовало 130 пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), рефрактерной к медикаментозному лечению. На протяжении 6 лет с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений 43 больным проводились процедуры ЛПНП-афереза на фоне ОМТ, 87 больных контрольной группы получали только ОМТ. В группе афереза отмечено снижение уровня ХС ЛПНП на 58% (с  $7,42 \pm 1,73$  до  $3,13 \pm 0,80$  ммоль/л), в группе контроля – на 28% (с  $6,03 \pm 1,32$  до  $4,32 \pm 1,53$  ммоль/л). Частота неблагоприятных коронарных событий [нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), реваскуляризация миокарда, сердечная смерть] в активной группе составила 10%, в группе контроля – 36%, что выражалось в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений на 72% ( $p=0,009$ ) [8]. Согласно данным 10-летнего проспективного исследования, проведение процедур ЛПНП-афереза у 18 больных СГХС в сочетании с приемом статинов и пробукола приводило к нормализации уровня общего холестерина (ХС) с  $345 \pm 46$  мг/дл до  $104 \pm 7$  мг/дл и ХС ЛПНП – с  $277 \pm 48$  мг/дл до  $66 \pm 16$  мг/дл. За столь длительный период наблюдения частота сердечно-сосудистых осложнений была невысока и составила примерно 1,5 события в год: 2 больных перенесли нефатальный ИМ, 1 пациенту выполнена операция КШ, 12 – ЧКВ, у 4 больных данных о прогрессировании атеросклероза получено не было [9].

Безусловно, аферез показан пациентам с СГХС, рефрактерной к липотропной терапии, с целью предотвращения кардиоваскулярных осложнений и улучшения прогноза жизни. Во вторичной профилактике у больных хронической ИБС важнейшая роль отводит-

ся применению статинов, в том числе, когда больной направляется на тот или иной вид реваскуляризации миокарда. Возможности агрессивной липотропной терапии, в частности, афереза, перед коронарной ангиопластикой и шунтированием обсуждаются в дальнейших главах данного обзора.

## Статины и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда

В крупном исследовании LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) в группе больных, которым планировалось проведение первого в жизни ЧКВ (средний уровень ХС ЛПНП – 3,4 ммоль/л), раннее назначение флувастатина ( $n=844$ ) в дозе 80 мг/сут приводило к снижению абсолютного риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на 5,3%, относительный риск снижался на 22% в течение 4 лет наблюдения по сравнению с группой плацебо ( $n=833$ ), при этом кривые выживаемости значительно расходились через 18 месяцев лечения. При подгрупповом анализе было показано, что у больных, имеющих многососудистое поражение или сахарный диабет, прием статинов сопровождался снижением коронарных событий на 34% и 47%, соответственно [10].

По данным многоцентрового регистра, включившего 3227 больных, назначение статинов в 85% случаев в течение года после ЧКВ приводило к снижению риска смертельного исхода на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36-0,93;  $p=0,02$ ), КШ – на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,24-1,00;  $p=0,05$ ), повторной реваскуляризацией – на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56-1,00;  $p=0,05$ ) [11]. В метаанализе 6 рандомизированных исследований с данными по 3941 больному было показано, что терапия статинами после плановой ЧКВ по сравнению с плацебо приводит к значимому уменьшению риска ИМ [отношение шансов (ОШ)=0,57; 95% ДИ 0,42-0,78;  $p<0,0001$ ], однако не сопровождается снижением риска смерти по любой причине, сердечно-сосудистой смерти, повторной реваскуляризации, инсульта [12].

Показано, что перипроцедурный ИМ, определяемый как увеличение концентрации МВ фракции креатинкиназы (МВ-КК) более 3 верхних границ нормы, достигает 40% случаев после ЧКВ [13]. Было высказано предположение, что применение нагрузочных доз статинов может привести к уменьшению степени повреждения миокарда и улучшению прогноза после ЧКВ [14]. Максимальное количество рандомизированных исследований было выполнено итальянскими авторами с применением аторвастатина. В 2004 г. было опубликовано первое рандомизированное исследование ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty), изучавшее влияние аторвастатина в дозе 40 мг за 7 дней до планового стентирования на перипроцедурное повреждение миокар-

да у 153 больных со стабильной стенокардией, ранее не принимавших статины [15]. В группе применения аторвастатина частота развития перипроцедурного ИМ, оцениваемого по увеличению уровня МВ-КК и тропонина I более 3 верхних границ нормы, была достоверно ниже по сравнению с группой плацебо: 5% и 18%, соответственно ( $p=0,025$ ). В рамках данного исследования в подгруппе из 76 больных изучили динамику уровня молекул адгезии. Через 24 ч в группе больных, получивших нагрузочную дозу аторвастатина, отмечено снижение концентрации внутриклеточной молекулы адгезии 1 в сравнении с плацебо ( $282\pm 56$  и  $325\pm 70$  нг/мл;  $p=0,007$ ), а также повышение E-селектина ( $57\pm 9$  и  $73\pm 18$  нг/мл;  $p=0,0008$ ) [16]. Интересные данные были получены в исследовании с участием 30 больных ИБС, рандомизированных на три группы – аторвастатин в дозе 10 мг или 80 мг или без статинов, в течение 6 месяцев с началом лечения за сутки до ЧКВ. Независимо от дозы, аторвастатин значительно снижал уровень тромбина по сравнению с контрольной группой [17].

В исследовании NAPLES II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events) 668 больных, ранее не получавших статины, за сутки до плановой ЧКВ были рандомизированы на две группы – аторвастатин 80 мг и плацебо, после процедуры все больные получали 20 мг аторвастатина. Была показана эффективность однократного применения нагрузочной дозы аторвастатина 80 мг за 24 часа до планового стентирования для снижения риска развития перипроцедурного повреждения миокарда (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,35-0,89;  $p=0,014$ ) [18]. В рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование ARMYDA-RECAPTURE включили 383 больных со стабильной стенокардией или острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST, уже находившихся на постоянной терапии статинами (>30 дней). Назначение 80 мг аторвастатина за 12 часов и 40 мг за 2 часа до ЧКВ сопровождалось достоверным снижением осложнений (коронарная смерть, ИМ, повторная реваскуляризация) на 50% в течение 30 дней после процедуры, при этом все больные получали аторвастатин 40 мг/сут в послеоперационном периоде. При множественном регрессионном анализе показано, что нагрузочная доза аторвастатина является предиктором благоприятного прогноза (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,20-0,80;  $p=0,039$ ) независимо от типа стента, сопутствующей терапии антиагрегантами. С целью предотвращения одного коронарного осложнения требуется назначение нагрузочной дозы аторвастатина 17 пациентам [19].

Таким образом, концепция непосредственной роли тромбоза и воспаления в патогенезе перипроцедурного некроза миокарда в ходе ЧКВ объясняет целесообразность использования высоких, в том числе нагру-

зочных, доз аторвастатина в клинической практике у данной категории больных. Более того, в недавнем мета-анализе 13 рандомизированных клинических исследований, вовлекших 3341 больного, показано, что терапия высокими дозами статинов сопряжена со снижением на 44% риска не только перипроцедурного ИМ, но и основных сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы и острые коронарные синдромы, не связанные с вмешательством [20].

### Аферез липопротеидов и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий (2011) при наличии гиперлипидемии, рефрактерной к медикаментозной терапии, целесообразно рассмотреть вопрос об экстракорпоральном лечении, что особенно актуально у больных, перенесших операции реваскуляризации миокарда как эндоваскулярным, так и хирургическим способом. Данная категория пациентов относится к группе очень высокого риска, что диктует необходимость активной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В рамках исследования L-ART (LDL-apheresis angioplasty restenosis trial) при участии 66 больных гиперхолестеринемией (ГХС) было продемонстрировано влияние ЛПНП-афереза на частоту внутривенных рестенозов. Экстракорпоральные процедуры начинались за 2 дня до ЧКВ и продолжались в течение 5 дней. Часть больных (39 человек, 59%) получали также медикаментозную терапию (правастатин 10 мг/сут и никотиновую кислоту 1,5 г/сут). За время наблюдения зафиксировано снижение среднего уровня липопротеида (а) [Лп (а)] с 23,3 мг/дл до 10,9 мг/дл ( $p<0,0001$ ). Частота рестенозов оценивалась по данным повторной коронарографии через 2-9 месяцев после ЧКВ и составила 37% в группе экстракорпорального лечения и 28% – в группе комбинированной терапии. Отмечено уменьшение частоты рестенозов с 50% до 21% на фоне снижения уровня Лп(а) на 50% и более от исходного значения ( $p<0,05$ ) [21, 22]. Согласно данным другого японского исследования, у 10 больных с ГХС и ИБС после ЧКВ проведение ЛПНП-афереза 1 раз в 2 недели приводило к значимому снижению общего ХС и Лп(а) с  $248\pm 22$  мг/дл до  $135\pm 26$  мг/дл и с  $42\pm 34$  мг/дл до  $21\pm 16$  мг/дл, соответственно. По данным количественной коронароангиографии средняя степень стенозирования артерии до ЧКВ составила  $92\pm 6\%$ , сразу после ЧКВ –  $35\pm 10\%$ , спустя 4 месяца –  $38\pm 19\%$ . За 2 года наблюдения рестеноз был выявлен только у одного больного (10%) [23]. У больных с нормолипидемией без медикаментозного липотропного лечения частота рестеноза после обычной

баллонной ангиопластики составила 29% (n=15) на фоне проведения ЛПНП-афереза в сравнении с 47% у 17 больных без терапии [24]. В немецкое исследование было включено 27 больных ГХС, рефрактерной к медикаментозной терапии, 26 из которых на момент начала лечения имели атеросклеротическое поражение коронарного русла (44,4% – трехсосудистое, 25,9% – двухсосудистое, 25,9% – однососудистое). Проведение ЛПНП-афереза приводило к снижению ХС ЛНП на  $63 \pm 7\%$ . За время экстракорпорального лечения в течение  $7,0 \pm 5,2$  лет случаев ИМ зарегистрировано не было, 59% больных имели стабильное течение ИБС и не нуждались в реваскуляризации миокарда, однократно ЧКВ было проведено 1 человеку, повторно – 3 больным, 3 и более раз – 7 больным [25]. В исследованиях ЛПНП-афереза после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, несмотря на небольшое количество включенных больных, удалось продемонстрировать стабилизацию клинического состояния и тенденцию к снижению частоты рестенозов на фоне выраженного гипополидемиического эффекта.

### Статины и хирургическая реваскуляризация миокарда

Активная липидснижающая терапия приводит к стабилизации атеросклеротического процесса в венозных шунтах и уменьшает необходимость в повторных операциях по реваскуляризации миокарда. В исследовании Post-CABG (Post-Coronary Artery Bypass Graft Trial) с ловастатином у 1351 больного, перенесших операцию КШ, отмечена стабилизация атеросклеротического процесса в венозных шунтах при достижении уровня ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л. По данным коронарошунтографии, выполненной в среднем через 4,3 года от момента включения в исследование, в группе активной липидснижающей терапии (ХС ЛПНП 1,6-2,2 ммоль/л на фоне ловастатина в средней дозе  $76 \pm 13$  мг/сут) количество новых поражений шунтов составило 27% в сравнении с 39% на фоне ловастатина  $4 \pm 1$  мг/сут и ХС ЛНП 3,4-3,6 ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Также было отмечено уменьшение потребности в повторных операциях по реваскуляризации миокарда: 6,5% и 9,2%, соответственно ( $p = 0,03$ ) [26]. При расширении наблюдения до 7,5 лет отмечено снижение количества смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин и нефатального ИМ с 20,3% до 15,1% ( $p = 0,03$ ) у больных, получавших высокие дозы статина [27].

В крупном исследовании TNT (Treating to New Target) из 10001 больного стабильной ИБС 4654 (46,5%) имели КШ в анамнезе. В течение 4,9 лет на фоне терапии аторвастатином 80 мг (с достижением ХС ЛПНП в среднем до 2,0 ммоль/л) или аторвастатином 10 мг (средний уровень ХС ЛПНП 2,6 ммоль/л) оценивали

частоту развития таких осложнений как смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реанимация по поводу асистолии и инсульт). В группе интенсивной гипополидемиической терапии было отмечено снижение суммарной частоты сердечно-сосудистых осложнений на 27% ( $p = 0,0004$ ), необходимость в повторной реваскуляризации уменьшалась на 30% ( $p < 0,0001$ ) при сравнении со стандартной терапией [5].

Согласно данным систематического обзора результатов исследований, опубликованных в период с 1987 по 2009 гг., назначение статинов до операции КШ было связано с уменьшением риска перипроцедурной смертности, инсульта и фибрилляции предсердий. Следует отметить, что статины оказывают влияние на прогноз этих больных, уменьшая количество повторных сердечно-сосудистых осложнений и смерти по любой причине [28]. Предоперационное назначение статинов приводит к уменьшению системного воспалительного ответа организма на вмешательство. В послеоперационном периоде терапия статинами тормозит прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях и препятствует поражению венозных анастомозов. В исследовании с участием 2377 больных операционная летальность в группе приема статинов составила 1,7%, а у больных, не принимавших статины, – 2,8% ( $p < 0,07$ ). При множественном регрессионном анализе отсутствие статинов в терапии служило независимым предиктором смертельных исходов (n=245; 12,9% против 5,6% при приеме статинов;  $p < 0,05$ ) [29].

В наблюдательном исследовании у больных (n=480), которым планировалось проведение КШ, лечение статинами сопровождалось снижением на 44% количества таких осложнений, как сердечная недостаточность, серьезные нарушения ритма сердца, смерть по сравнению с теми, кто не получал препараты этой группы ( $p < 0,05$ ). При разделении больных, получавших статины, по степени снижения уровня ХС ЛПНП, меньшее количество исходов отмечено в подгруппе, в которой она была  $\geq 45\%$  от исходного (n=87; ОШ 0,62; 95% ДИ 0,41-0,93;  $p < 0,05$ ) [30].

При изучении частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 30 дней после КШ, больные, принимавшие статины (n=87), имели меньший риск смертельного исхода (2,3% против 13,0%;  $p = 0,012$ ), инфаркта миокарда (5,7% против 18,5%;  $p = 0,017$ ) по сравнению с теми, кто их не получал (n=54). В модели множественного регрессионного анализа предикторами развития коронарных событий были уровень тропонина I  $> 0,01$  пг/мл (ОШ 6,85;  $p = 0,001$ ) и отсутствие терапии статинами (ОШ 4,2;  $p = 0,01$ ). Связи между уровнем С-реактивного белка и интерлейкина-6 с развитием осложнений в раннем послеоперационном периоде установлено не было [31].

Одним из возможных осложнений, которое приводит к гемодинамической нестабильности больных после КШ и повышает риск инсульта и послеоперационной смертности, является фибрилляция предсердий. Согласно данным разных авторов, частота развития данного осложнения составляет около 30% [32]. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с КШ, возникает преимущественно в течение 3 дней после операции, тогда как после 10 дней риск развития аритмии значительно снижается [33]. В исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) [34] у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии не было получено связи между приемом розувастатина 10 мг/сут и фибрилляцией предсердий. Однако данные мета-анализа 6 рандомизированных исследований ( $n=3557$ ), в три из которых включали больных с пароксизмальной или персистирующей мерцательной аритмией, а в другие три исследования включили больных для первичной профилактики аритмии после КШ, показали, что использование статинов ассоциировалось со снижением риска возникновения фибрилляции предсердий по сравнению с группой контроля (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,18-0,85;  $p=0,02$ ) [35]. В когорте из 623 больных частота возникновения фибрилляции предсердий после КШ в группе терапии статинами составила 27,1% по сравнению с 38,3% в группе плацебо (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,24-3,24;  $p=0,004$ ). Наибольший эффект был достигнут в группе приема высоких доз (симвастатина 40 мг аторвастатина 40 мг), тогда как доза 10 мг для обоих препаратов не оказала влияния на частоту развития фибрилляции предсердий [36]. В исследовании по профилактике развития фибрилляции предсердий после операции КШ терапия аторвастатином в дозе 20 мг у больных, ранее не имевших в анамнезе аритмии данного типа и у которых не было опыта приема статинов, сопровождалась значимым снижением риска ее развития ( $p=0,017$ ). Согласно дизайну исследования, 49 больных начинали прием статина за 7 дней до КШ, 51 больной из группы контроля получал плацебо. Независимыми предикторами послеоперационного развития аритмии явились: возраст старше 65 лет (ОШ 4,84; 95% ДИ 1,54-15,13;  $p=0,007$ ), повышенный уровень С-реактивного белка после операции (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,24-6,95;  $p=0,015$ ), стенозирование правой коронарной артерии более 75% в проксимальном и среднем сегментах (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,17-5,34;  $p=0,024$ ) и превентивное назначение аторвастатина до операции (ОШ 0,24; 95% ДИ 0,08-0,69;  $p=0,007$ ) [37]. В другой работе из 234 больных после КШ у 66 (28%) была зарегистрирована фибрилляция предсердий. Риск развития аритмии увеличивался при наличии аритмии в анамнезе (ОШ 11,92; 95% ДИ 2,37-59,98;  $p=0,026$ ), в то время как использование статинов сопровождалось снижением ве-

роятности ее возникновения (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,28-0,96;  $p=0,038$ ). Такой показатель ремоделирования внеклеточного матрикса, как тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 типа, увеличивался на фоне приема статинов на 48% [38].

При исследовании 40 больных, перенесших КШ и получавших аторвастатина 20 мг, было показано уменьшение высвобождения Р-селектина из эндотелиоцитов и экспрессии CD11b нейтрофилами по сравнению с плацебо, что в свою очередь приводило к подавлению адгезии активированных нейтрофилов к эндотелию. Также было выявлено ускорение апоптоза нейтрофилов и уменьшение содержания циркулирующих молекул адгезии [39].

Описанные противовоспалительные механизмы статинов, их позитивное воздействие на функцию эндотелия, антиаритмическое действие, а также положительное влияние на прогноз больных [40] позволяют сделать вывод о необходимости назначения препаратов этой группы, в частности аторвастатина, всем кандидатам на коронарное шунтирование, независимо от уровня ХС ЛПНП.

### Аферез липопротеидов и хирургическая реваскуляризация миокарда

Исследования, посвященные применению афереза у больных, направляемых на КШ, единичны. По данным многоцентрового исследования с участием 61 больного (продолжительность наблюдения  $50\pm 34$  месяцев) применение ЛПНП-афереза в комбинации с медикаментозной терапией после операции КШ сопровождалось снижением уровня общего ХС и ХС ЛПНП с 327 мг/дл до 106 мг/дл и с 261 мг/дл до 60 мг/дл, соответственно. За период наблюдения 2 больным была выполнена эндоваскулярным методом ЧКВ, и выживаемость за 3 года составила 97%, за 4 года – 94% [41]. Согласно данным небольшого исследования ( $n=12$ ) по влиянию ЛПНП-афереза с 1 по 8 день после операции КШ (23 артериальных шунта и 21 венозных) отмечено снижение уровня общего ХС с  $447\pm 112$  мг/дл до  $228\pm 46$  мг/дл. При ангиографическом контроле через 6 месяцев выявлена единственная окклюзия венозного шунта к диагональной артерии малого диаметра [42]. В российском исследовании больных после успешной операции КШ с недостигнутым уровнем целевого ХС ЛПНП на фоне максимально переносимой дозы аторвастатина у 17 из 34 пациентов еженедельно выполняли процедуры каскадной плазмофильтрации, на фоне которых было показано снижение уровня ХС ЛПНП, апоВ и Лп(а) на  $64\pm 9\%$ ,  $65\pm 8\%$  и  $52\pm 15\%$ , соответственно, а также лучшая проходимость венозных анастомозов: 88,2% в сравнении с 72,7% больных, не получавших терапевтический аферез,  $p=0,05$ . Применение ЛПНП-афереза сопровождалось уменьшением

риска развития окклюзии венозных шунтов на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,27-1,02;  $p=0,05$ ) [43].

## Заключение

Больные, перенесшие операцию реваскуляризации миокарда, относятся к категории очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что требует проведения активных мероприятий по коррекции всех факторов риска, в том числе поддержания уровня ХС ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л. Применение статинов в высоких дозах оправдано еще до оперативного вме-

шательства – с целью уменьшения частоты периоперационного повреждения миокарда, а также снижения риска фибрилляции предсердий. При недостаточной эффективности максимально возможной медикаментозной терапии для достижения целевой концентрации ХС ЛПНП возможно применение методов терапевтического афереза.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
2. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31: 2501-55.
3. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, et al. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009;122:152-61.
4. Fernandez SF, Boden WE. Strategies in stable ischemic heart disease: lessons from the COURAGE and BARI-2D trials. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:423-31.
5. Shah SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1938-43.
6. Motwani J, Topol E. Aortocoronary saphenous vein graft disease. Pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97:916-31.
7. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177.
8. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 82:1489-95.
9. Masaki N, Tatami R, Kumamoto T, et al. Ten-year follow-up of familial hypercholesterolemia patients after intensive cholesterol-lowering therapy. *Int Heart J* 2005;46:833-43.
10. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al.; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
11. Zhang ZJ, Marroquin OC, Weissfeld JL, et al. Beneficial effects of statins after percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:445-50.
12. Mood GR, Bavy AA, Roukoz H, Bhatt DL. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100: 919-23.
13. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Topol EJ. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2002; 23: 869-76.
14. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on peri-procedural myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 1822-8.
15. 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; 110: 674-67.
16. Patti G, Chello M, Pasceri V, et al. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1560-6.
17. Bartok A, Steiner S, Seidinger D, et al. Atorvastatin reduces thrombin generation after percutaneous coronary intervention independent of soluble tissue factor. *Thromb Res* 2005; 115:469-74.
18. 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.
19. Di Sciacio 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.
20. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, 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.
21. Daida H, Lee YJ, Yokoi H, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. *Am J Cardiol* 1994;73:1037-40.
22. Yamaguchi H, Lee YJ, Daida H, et al. Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART). *Chem Phys Lipids* 1994;67-68:399-403.
23. Kanemitsu S, Takekoshi N, Matsui S, et al. Short-term and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL) apheresis on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): is lowering Lp(a) by LDL apheresis effective on restenosis after PTCA? *Ther Apher* 1998;2:65-70.
24. Yamashita K, Tasaki H, Tsuda Y, et al. Can aggressive lipid lowering using low-density lipoprotein apheresis prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with normocholesterolemia? *Ther Apher* 1998;2:210-7.
25. van Buuren F, Kreickmann S, Horstkotte D, et al. HELP apheresis in hypercholesterolemia and cardiovascular disease: efficacy and adverse events after 8,500 procedures. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012; 7:24-30.
26. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-62.
27. Waters DD, Azar RR. Postscripts from the Post-Coronary Artery Bypass Graft trial: the sustained benefit of more aggressive cholesterol lowering and the enigma of low-dose anticoagulation. *Circulation* 2000; 102: 144-6.
28. Kulik A, Ruel M. Statins and coronary artery bypass graft surgery: preoperative and postoperative efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8:559-71.
29. Magovern JA, Moraca RJ, Bailey SH, et al. Preoperative statin is associated with decreased operative mortality in high risk coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Surg*. 2010;24:5-8.
30. Ouattara A, Benhaoua H, Le Manach Y, et al. Perioperative statin therapy is associated with a significant and dose-dependent reduction of adverse cardiovascular outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 633-8.
31. Pascual DA, Arribas JM, Tornel PL, et al. Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 78-83.
32. Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SK. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management, and prognosis. *Am Heart J* 1995; 129: 799-808.
33. Anselmi A, Possati G, Gaudino M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 326-33.
34. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:1059-69.
35. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 26; 51:828-35.
36. Kourliouros A, De Souza A, Roberts N, et al. Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1515-20.
37. Sun Y, Ji Q, Mei Y, et al. Role of preoperative atorvastatin administration in protection against postoperative atrial fibrillation following conventional coronary artery bypass grafting. *Int Heart J* 2011;52:7-11.
38. Marín F, Pascual DA, Roldán V, et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006; 97: 55-60.
39. Chello M, Patti G, Candura D, et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 2006; 34: 660-7.
40. Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB, et al. Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2012;147: 181-9.
41. Kito Y, Takahashi J, Endo M, et al. The effect of LDL-apheresis on the long-term prognosis of hypercholesterolemic patients with coronary artery bypass grafts: a multicenter study. *Kyobu Geka* 1993;46:399-404.
42. Blessing F, Jaeger BR, Oberhoffer M, et al. Prevention of early graft occlusion after coronary bypass grafting by post-operative reduction of plasma fibrinogen by H.E.L.P. apheresis. First evaluation of 12 patients treated during our study (44 bypasses). *Z Kardiol* 2003;92(Suppl 3):III42-7.
43. Ezhov MV, Il'ina LN, Safarova MS, et al. Cascade plasma filtration during the first year after CABG in patients with hyperlipidemia refractory to statins. *Atheroscler Suppl* 2013;14:101-5.

Поступила: 24.05.2013

Принята в печать: 09.07.2013