

На правах рукописи

**Курина Елена Сергеевна**

**Влияние статинов на эффективность  
эндоваскулярного лечения больных ИБС**

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Томск-2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
**Репин Алексей Николаевич**

Официальные оппоненты:

**Огарков Михаил Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, заведующий

**Яхонтов Давыд Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, профессор кафедры

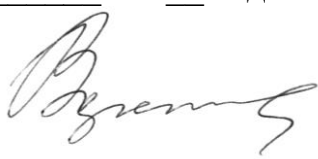
Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

Защита состоится 18.12.2018 года в 9.00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу: г. Томск, ул. Киевская, 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ года  
Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



Ворожцова  
Ирина Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

В настоящее время эндоваскулярное лечение коронарных артерий является неотъемлемой частью современного лечения пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС).

За последние годы с развитием технологий производства коронарных проводников и балонных катетеров, разработкой технических приемов стентирования и введением в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием значительно улучшились результаты реваскуляризации миокарда [A. Colombo et al., 2004].

В наши дни успешно выполняются стентирования бифуркационных стенозов, устьевых, пролонгированных, кальцинированных поражений коронарного русла, хронических окклюзий [K. Tanabe et al., 2004; Z. Olivari et al., 2003].

Проведение вмешательств на коронарных артериях, особенно «сложных» стентирований, сопряжено с интраоперационным повреждением миокарда, в том числе с развитием перипроцедурного инфаркта миокарда. Основные механизмы последнего: повреждение боковых ветвей, тромбоз, дистальная микроэмболизация компонентами бляшки, рассечение эндотелия сосуда [G. Heusch et al., 2009].

О повреждении, некрозе миокарда и гибели кардиомиоцитов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) свидетельствует повышение уровня сердечных биомаркеров [R.M. Califf et al., 1998; R.W. Klein et al., 1991]. В ряде исследований показано, что степень их повышения после вмешательства связана с риском последующих серьезных неблагоприятных сердечных событий, таких как смерть и инфаркт миокарда [S.G. Ellis et al., 2002; J.P. Ioannidis et al., 2003]. Таким образом, на сегодняшний день изучению и поиску терапевтических подходов к подготовке пациента перед коронарным стентированием, способных уменьшить повреждение миокарда во время процедуры, и, как следствие, благоприятно влиять на дальнейший прогноз, уделяется большое внимание.

Одна из активно изучаемых и обсуждаемых в настоящее время стратегий – это применение ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А-редуктазы (статинов). Назначение нагрузочных доз статинов перед ЧКВ показало свои преимущества и продемонстрировало снижение частоты перипроцедурных инфарктов миокарда и благоприятное влияние на клинические исходы в ряде исследований, в том числе рандомизированных [ARMYDA, C. Briguori et al., 2004; ROMA II, G.R. Mood trial et al., 2007].

Однако если проанализировать известные к настоящему времени данные, то более доказанным представляется назначение нагрузочных доз статинов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ранее не принимавших статины. Гораздо менее изучен вопрос назначения нагрузочных доз статинов у пациентов со стабильной ИБС, которые уже находятся на терапии статинами.

Более того, крупные рандомизированные исследования по изучению влияния нагрузочных доз статинов у пациентов с ИБС, которым проводится

эндоваскулярное лечение, продолжают проводиться и в настоящее время, что лишний раз подчеркивает актуальность данной темы и большой научный и практический интерес к ней в наши дни. Результаты последнего рандомизированного исследования по данной теме опубликованы в 2018 году [Berwanger O., 2018].

Кроме того, среди двух наиболее актуальных представителей статинов – розувастатина и аторвастатина – большинство крупных исследований проведено с использованием последнего, нагрузочные дозы розувастатина перед ЧКВ недостаточно изучены.

В связи с этим также возникает вопрос о необходимости сравнить и сопоставить эффективность и безопасность нагрузочных доз различных современных статинов, в первую очередь розувастатина и аторвастатина. В то же время остается неясным, какие конкретные схемы нагрузки статинами доказали свои преимущества и могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику.

### **Цель исследования**

В слепом сравнительном рандомизированном исследовании изучить влияние назначения нагрузочных доз аторвастатина и розувастатина при плановых эндоваскулярных вмешательствах у пациентов со стабильной ИБС.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить эффективность нагрузочных доз розувастатина и аторвастатина в профилактике перипроцедурного повреждения миокарда при стентировании коронарных артерий у больных ИБС.

2. Оценить безопасность назначения нагрузочных доз розувастатина и аторвастатина в течение госпитального этапа наблюдения и в отдаленном периоде (1 год) у больных хронической ИБС.

3. Оценить влияние разных нагрузочных доз статинов на воспалительный статус (динамику СРБ) в течение госпитального этапа и в отдаленном периоде у пациентов с ИБС при эндоваскулярных вмешательствах.

4. Сравнить отдаленные результаты наблюдения (через 1 год) после стентирования.

### **Научная новизна**

Впервые доказано, что применение высоких нагрузочных доз сильнодействующих статинов по предложенной схеме в течение 7 дней, а именно за 3 дня до эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях и 4 дня после в максимальных дозах, оказывает сходное и эффективное влияние на профилактику развития периперационного инфаркта миокарда. При этом использование нагрузочной дозы розувастатина показало некоторые преимущества и имело более выраженную кардиопротективную способность по сравнению с нагрузочной дозой аторвастатина.

Впервые показано, что плеiotропные эффекты нагрузочной дозы розувастатина в данной клинической ситуации более выражены чем у аторвастатина, в частности противовоспалительный эффект семидневной нагрузочной дозы розувастатина, оцениваемый по динамике уровня С-

реактивного белка (СРБ), оказался сильнее, чем у семидневной нагрузочной дозы atorvastatina в использованных максимальных дозах.

Установлено, что назначение нагрузочных доз как розувастатина, так и atorvastatina по агрессивной семидневной методике в максимальных дозировках является безопасным как в течение госпитального этапа, так и за весь период наблюдения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Выполненное исследование доказывает необходимость назначения нагрузочных доз статинов перед плановым ЧКВ пациентам со стабильной ИБС, уже находящимся на предшествующей терапии статинами. Так, может быть рекомендовано назначение розувастатина 40 мг в сутки или atorvastatina 80 мг в сутки в течение семи дней, а именно за 3 дня до и 4 дня после эндоваскулярного лечения. Полученные данные могут быть использованы для планирования будущих научно-исследовательских работ по изучению оптимального режима назначения статинов перед ЧКВ для профилактики периперационного повреждения миокарда.

### **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели на базе ТНИМЦ НИИ Кардиологии было проведено исследование, включающее несколько последовательных этапов. Предпосылками для выполнения исследования послужили данные исследований в отношении применения статинов при эндоваскулярных вмешательствах. На первом этапе были проанализированы данные литературы. Анализ имеющихся научных трудов позволил сформулировать задачи настоящего исследования. Далее, согласно разработанному дизайну и критериям для включения и исключения проведен отбор пациентов, сформированы группы наблюдения. Реализация поставленных задач осуществлялась с применением современных клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования: серийное определение уровня КФК-МВ, тропонина и высокочувствительного СРБ, исследования липидного профиля, определение АСТ, АЛТ и КФК, оценка показателей углеводного обмена, ЭхоКГ, ТШХ, ВЭМ, СМ ЭКГ, сцинтиграфия миокарда и коронарография. Обследование пациентов проводилось в течение госпитального этапа, а также в отдаленном периоде (1 год). На заключительном этапе работы проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов. Формирование выводов полностью соответствует поставленным в исследовании задачам.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение высоких нагрузочных доз сильнодействующих статинов по предложенной схеме в течение 7 дней (за 3 дня до эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях и 4 дня после) оказывает сходное эффективное влияние на профилактику развития периперационного инфаркта миокарда. При этом использование нагрузочной дозы розувастатина показало некоторые преимущества и имело более выраженную кардиопротективную способность по сравнению с нагрузочной дозой atorvastatina.

2. Назначение нагрузочных доз как розувастатина, так и аторвастатина по предложенной агрессивной технологии безопасно в течение 12 месяцев наблюдения и не вызывает серьезных побочных явлений.

3. Противовоспалительный эффект семидневной нагрузочной дозы розувастатина более выражен, чем у семидневной нагрузочной дозы аторвастатина в использованных максимальных дозах.

### **Степень достоверности результатов**

Диссертационное исследование проведено согласно надлежащим правилам и принципам клинической практики. О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствуют достаточный объем клинического материала, применение современных методов исследования, непосредственное участие соискателя в получении исходных данных, использование современных методов статистического анализа.

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения диссертации представлены на Конкурсе молодых ученых (Томск, 2014), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015), XI Научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 2015).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику Томского НИИ кардиологии в отделении реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Структура и объем работы**

Работа изложена на 112 листах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация содержит 13 таблиц и 23 рисунка. Список литературы включает 146 источников, 39 отечественных и 107 зарубежных.

### **Личный вклад**

Анализ данных литературы по теме диссертации, разработка дизайна исследования и определение методологии исследования, сбор первичного материала, анализ и статистическая обработка полученных результатов и написание диссертации проведены лично автором.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В ходе настоящей работы в ТНИМЦ «НИИ Кардиологии» на базе отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное

клиническое исследование. Скрининг пациентов проводился с сентября 2012 по сентябрь 2015 года. Программа исследования пациентов была одобрена этическим комитетом НИИ кардиологии. От всех больных, включенных в данное исследование, было получено информированное согласие. В исследование вошли пациенты со стабильной ИБС, которые поступали в отделение реабилитации в плановом порядке для проведения эндоваскулярного лечения коронарной болезни. Все пациенты, вошедшие в исследование, длительно получали предшествующую терапию статинами (не менее 6 месяцев). Диагноз ИБС устанавливался на основании клинической картины, данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования. Показания для стентирования коронарных артерий определялись в соответствии с действующими рекомендациями по реваскуляризации миокарда совместно с ангиохирургом и кардиохирургом.

Таким образом, критериями включения в исследование являлись:

- 1) наличие стабильной ИБС (стенокардия напряжения функционального класса (ФК) I-III);
- 2) наличие значимых стенозов коронарных артерий и показаний к плановому эндоваскулярному лечению;
- 3) предшествующая длительная терапия статинами.

Критериями исключения из исследования являлись тяжелая сопутствующая патология, патология клапанного аппарата сердца, противопоказания к эндоваскулярному вмешательству, противопоказания к дальнейшему приему статинов, отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты, соответствующие сформулированным критериям включения и исключения, в дальнейшем были распределены на 2 группы методом конвертов: 1-я группа – группа аторвастатина, 2-я группа – группа розувастатина. У пациентов обеих групп, помимо общеклинических обследований, исходно были оценены липидный спектр, тест толерантности к глюкозе и гликозилированный гемоглобин, уровни тропонина, КФК, КФК-МВ, уровень СРБ, агрегация тромбоцитов. Для оценки клинического течения ИБС, функционального класса стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводились тесты с 6-минутной ходьбой, велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочная сцинтиграфия миокарда.

В течение 7 дней (3 суток до ЧКВ и 4 суток после ЧКВ) назначались высокие нагрузочные дозы статинов, для 1-й группы суточная доза составляла 80 мг аторвастатина, для 2-й группы 40 мг розувастатина.

Для оценки степени повреждения миокарда у пациентов исходно до вмешательства и через 12, 24, 48, 72 часа, а также на 5-е сутки после эндоваскулярного лечения проводился забор крови для оценки уровня КФК-МВ и тропонина.

Во время и после стентирования проводился мониторинг ЭКГ, АД, ЧСС, наблюдение за пациентами, фиксировались изменения в клиническом состоянии, эпизоды ишемических событий, нарушения ритма сердца.

Для оценки воспалительного статуса исходно и на 5-е сутки после ЧКВ определялся уровень высокочувствительного СРБ. После выписки из стационара всем пациентам была рекомендована поддерживающая доза статина.

Через год после эндоваскулярного лечения все пациенты проходили контрольное обследование в ОРБ НИИК с проведением общеклинических тестов, лабораторного исследования, включавшего липидный спектр, исследование углеводного обмена: пероральный глюкозотолерантный тест и гликемический профиль у пациентов с СД, гликозилированный гемоглобин, агрегацию тромбоцитов, определение кардиоспецифических ферментов, уровня высокочувствительного СРБ, проведение нагрузочных проб (ВЭМ, СМ ЭКГ, сцинтиграфии миокарда, ТШХ), коронарографии.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, по основным клинико-анамнестическим показателям и сопутствующей патологии группы исходно не различались.

Таблица 1 – Исходная клиническая характеристика групп

| Показатели                           | Аторвастатин, n=33 | Розувастатин, n=35   | p    |
|--------------------------------------|--------------------|----------------------|------|
| Мужчины, n/%                         | 29/87,8            | 31/88,6              | 1,00 |
| Возраст, годы, M±SD (min-max)        | 58,9±7,2 (46–76)   | 57,7±10,2 (39–80)    | 0,61 |
| ИМТ, M±SD (min-max)                  | 29±5,3 (20,9–48,8) | 29,6±4,1 (20,8–36,3) | 0,32 |
| АГ, n/%                              | 29/87,9            | 28/80                | 0,51 |
| СД 2 типа, n/%                       | 2/6,06             | 5/14,29              | 0,43 |
| НТГ, n/%                             | 6/18,2             | 4/11,4               | 0,51 |
| ОНМК (ТИА), n/%                      | 1/3,03             | 1/2,86               | 1,00 |
| ФП, n/%                              | 3/9,09             | 2/5,71               | 0,67 |
| ХБП, n/%                             | 12/36,4            | 7/20,0               | 0,18 |
| ХОБЛ, n/%                            | 3 /9,09            | 5 /14,29             | 0,71 |
| Курящие, n/%                         | 25/75,8            | 20/58,8              | 0,19 |
| Отягощённая наследственность, n/%    | 12/36,4            | 14/40                | 0,81 |
| Стаж ИБС, годы, M±SD (min-max)       | 2,68±3,5 (0,5-15)  | 4,35±7,02 (0,3-30)   | 0,81 |
| ПИКС, n/%                            | 24/72,7            | 29/82,9              | 0,39 |
| Стенокардия напряжения, n/%          |                    |                      |      |
| 1 ФК                                 | 5/15,2             | 7/20                 | 0,75 |
| 2 ФК                                 | 13/39,4            | 14/40                | 1,00 |
| 3 ФК                                 | 15/45,5            | 14/40                | 0,81 |
| ХСН, NYHA, n/%                       |                    |                      |      |
| 1 ФК                                 | 13/39,4            | 14/40                | 1,00 |
| 2 ФК                                 | 11/33,3            | 17/48,6              | 0,23 |
| 3 ФК                                 | 9/27,3             | 4/11,4               | 0,13 |
| Предшествующие реваскуляризации, n/% | 11/33,3            | 15/42,9              | 0,46 |

Примечание: p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение; min – минимальное абсолютное значение признака; max – максимальное абсолютное значение признака; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа; НТГ – нарушение

толерантности к глюкозе; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Если говорить о медикаментозной терапии, то все пациенты, включенные в исследование, исходно получали статины (критерий включения) и двойную дезагрегантную терапию (ввиду предстоящей ЧКВ). Длительность догоспитального периода приема статинов у пациентов, включенных в исследование, была не менее 6 месяцев. По типу и дозе принимаемого ранее статина группы также были сопоставимы (таблица 2).

Таблица 2 – Предшествующая гиполипидемическая терапия

| Показатели                                        | Аторвастатин, n=33 | Розувастатин, n=35 | p    |
|---------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------|
| Аторвастатин 10 мг/сутки, n/%                     | 5/15,1             | 6/17,16            | 0,52 |
| Аторвастатин 20 мг/сутки, n/%                     | 9/27,3             | 8/22,88            | 0,67 |
| Аторвастатин 40 мг/сутки, n/%                     | 1/3,03             | 2/5,71             | 0,81 |
| Симвастатин 10 мг/сутки, n/%                      | 4/12,1             | 4/11,44            | 1,00 |
| Симвастатин 20 мг/сутки, n/%                      | 5/15,1             | 6/17,16            | 0,75 |
| Симвастатин 40 мг/сутки, n/%                      | 1/3,03             | 2/5,71             | 1,00 |
| Розувастатин 5 мг/сутки, n/%                      | 2/6,06             | 1/2,86             | 0,81 |
| Розувастатин 10 мг/сутки, n/%                     | 4/12,1             | 5/14,3             | 0,75 |
| Розувастатин 20 мг/сутки, n/%                     | 2/6,06             | 1/2,86             | 1,00 |
| Примечание: p – уровень статистической значимости |                    |                    |      |

Помимо статинов пациенты обеих групп также получали стандартную плановую терапию ИБС: дезагреганты,  $\beta$ -адреноблокаторы, иАПФ, антагонисты кальция, диуретики, нитраты. Соотношение препаратов представлено в таблице 3 и значимо не различалось между группами.

Таблица 3 – Исходная медикаментозная терапия

| Препараты                                                                                | Аторвастатин, n=33 | Розувастатин, n=35 | p    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------|
| Ацетилсалициловая кислота, n/%                                                           | 33/100             | 35/100             | 1,00 |
| Клопидогрел, n/%                                                                         | 27/81,8            | 30/85,7            | 0,75 |
| Тикагрелор, n/%                                                                          | 6/18,2             | 5/14,3             | 0,75 |
| Ингибиторы АПФ, n/%                                                                      | 30/90,9            | 30/85,7            | 0,71 |
| $\beta$ -адреноблокаторы, n/%                                                            | 24/72,7            | 28/80              | 0,57 |
| Диуретики, n/%                                                                           | 6/18,2             | 6/17,1             | 1,00 |
| Нитраты, n/%                                                                             | 3/9,09             | 2/5,71             | 0,67 |
| Антагонисты кальция, n/%                                                                 | 10/30,3            | 8/22,9             | 0,59 |
| Антиаритмики, n/%                                                                        | 1/3,03             | 1/2,86             | 1,00 |
| Статины, n/%                                                                             | 33/100             | 35/100             | 1,00 |
| Примечание: p – уровень статистической значимости; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент |                    |                    |      |

Коронарную ангиопластику и имплантацию стента проводили в соответствии со стандартной практикой в условиях ангиоблока. За 30 минут до вмешательства выполнялась премедикация путем внутримышечного введения 2 мл диазепама и 2 мл димедрола. Во время стентирования проводился мониторинг ЭКГ, АД, ЧСС, наблюдение за пациентами, фиксировались изменения в клиническом состоянии, появление и длительность ангинозных болей, изменения сегмента ST и зубца T, нарушения ритма сердца. Ангиографический успех определялся как наличие остаточного стеноза менее 20 % и кровотока 3-й степени по классификации TIMI после процедуры. Регистрировались такие интраоперационные осложнения, как перфорация и диссекция коронарных артерий, тромбоз, окклюзии боковых ветвей, феномен no-reflow. По окончании процедуры пациент переводился в отделение реабилитации, где продолжалось наблюдение, в течение 24 часов продолжался мониторинг ЭКГ, АД, ЧСС, также фиксировались любые изменения в клиническом состоянии, в том числе появление и длительность ангинозных болей, изменения сегмента ST и зубца T, нарушения ритма сердца. Осуществлялся контроль места пункции и диуреза.

### **Методы исследования**

Для оценки повреждения миокарда оценивалась динамика КФК-МВ и тропонина. Эти показатели определялись исходно, затем через 12, 24, 48, 72 часа и на пятые сутки после вмешательства. КФК-МВ определялось количественно фотометрическим методом при помощи автоматических биохимических анализаторов Konelab 60i и Konelab 20xti (ThermoFisher, Финляндия). Определение уровня тропонина проводилось в те же временные точки иммуноферментным методом для количественного измерения с использованием набора ELISA (Biomerica, США).

Повышение КФК-МВ и/или тропонина более 5 ВГН определялось как развитие ЧКВ-ассоциированного инфаркта миокарда в сочетании с любым из признаков длительной ишемии: длительным болевым синдромом за грудиной, ишемическими изменениями сегмента ST, сформировавшимся патологическим зубцом Q, ангиографическими доказательствами компроментации коллатерального кровотока, например окклюзией боковой ветви, персистирующим феноменом no-reflow, эмболизацией, вновь возникшей гипо-/акинезией стенки, а менее выраженное повышение, но выше ВГН – как развитие острого повреждения миокарда [Thygesen K., 2012].

Для оценки воспалительного статуса определялся уровень высокочувствительного СРБ исходно, на пятые сутки после стентирования коронарных артерий, а также через 12 месяцев наблюдения. Высокочувствительный СРБ определялся с помощью высокочувствительного иммуноферментного метода для количественной оценки набором ELISA (Biomerica, США).

Липидный спектр определялся исходно и через 12 месяцев наблюдения. Содержание общего холестерина и триглицеридов определялось ферментативным способом с использованием наборов фирмы «Диакон ДС» на

биохимическом анализаторе Clima MC-15 (Испания). Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности определяли в супернатанте после полиотионной преципитации холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Содержание липопротеинов низкой плотности рассчитывали по формуле W.Fried Wald:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2).$$

В качестве контроля использовались сыворотки TruLab фирмы DiaSys (Германия).

Для оценки углеводного обмена у всех пациентов исходно и через 12 месяцев наблюдения определялся уровень глюкозы натощак, постпрандиальный уровень глюкозы, а также значения гликозилированного гемоглобина с использованием автоматических биохимических анализаторов Konelab 60i и Konelab 20xti (ThermoFisher, Финляндия).

Для оценки безопасности применения нагрузочных доз статинов определялись исходно перед ЧКВ и на 5-е сутки после вмешательства, а также через 12 месяцев наблюдения уровни КФК, АСТ, АЛТ, билирубина, креатинина с использованием автоматических биохимических анализаторов Konelab 60i и Konelab 20xti (ThermoFisher, Финляндия).

Электрокардиографическое исследование с записью показателей в 12 общепринятых отведениях выполнялось по стандартной методике.

Велоэргометрия проводилась на комплексе eBike (General Electric Medical Systems, Германия) с регистрацией ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и контролем системного артериального давления по методу Короткова по общепринятой методике. ТФН соответствовала мощности нагрузки полностью выполненной ступени до появления критериев прекращения (согласно Российским рекомендациям ВНОК) исследования с учетом продолжительности пробы.

Для оценки толерантности к физическим нагрузкам проводился шестиминутный тест ходьбы, адаптированный к Нью-Йоркской классификации ХСН. Пациенты, преодолевшие за 6 минут от 426 до 550 метров, относились к I ФК ХСН (по NYHA), 301–425 метров – II ФК ХСН, 150–300 метров – III ФК и менее 150 метров – IV ФК ХСН.

Эхокардиография проводилась исходно и через 12 месяцев наблюдения для оценки структурно-функционального состояния левого желудочка. Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковой системе EnVisor C HD (Philips, США). Применялся секторальный датчик с фазированной решеткой с частотой 2–4 МГц. При помощи двумерной эхокардиографии оценивали объемы камер и функцию левого желудочка. Измеряли конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) по методу Симпсона с расчетом фракции выброса левого желудочка. Выполнялись измерения конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического размеров (КСР) левого желудочка.

Диагностическую селективную многопроекционную коронарографию проводили по единой схеме на ангиографическом комплексе Cardioscop-V (Siemens, Германия) с определением степени и характера поражения коронарных

артерий. КГ проводилась через бедренный и плечевой доступы. Суммарный процент поражения коронарного русла оценивали по шкале SYNTAX.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica, версия 7,0 (StatSoft Inc., США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Сжатие данных представлено в виде  $M \pm SD$  (min-max), где  $M$  – среднее арифметическое;  $SD$  – стандартное отклонение; min – минимальное абсолютное значение признака и  $Me$  ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ), где  $Me$  – медиана,  $Q_{25}$ - $Q_{75}$  – нижний и верхний квартили. Достоверность различий при нормальном распределении устанавливалась с помощью критерия Стьюдента. В остальных случаях использовались критерии Манна-Уитни, Вилкоксона. Анализ различия частот проводился при помощи критерия  $\chi^2$ . Критический уровень значимости «р» при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Ангиографическая характеристика и параметры проведенного эндоваскулярного лечения

Ангиографические показатели пациентов между группами значимо не отличались, и группы были сопоставимы по количеству пораженных сосудистых бассейнов, локализации стенозов, а также по количеству хронических окклюзий и рестенозов. Основные ангиографические характеристики и параметры эндоваскулярного лечения между группами представлены в таблице 4. Обе группы также были сопоставимы по количеству и виду имплантируемых стентов, а также по их длине и диаметру.

Таблица 4 – Основные ангиографические характеристики и параметры эндоваскулярного лечения

| Показатель                                                             | Аторвастатин,<br>n=33 | Розувастатин,<br>n=35 | p    |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Количество пораженных бассейнов, n/%                                   |                       |                       |      |
| 1                                                                      | 9/27,3                | 11/31,4               | 0,79 |
| 2                                                                      | 16/48,5               | 12/34,3               | 0,33 |
| 3                                                                      | 8/24,2                | 12/34,3               | 0,43 |
| Локализация                                                            |                       |                       |      |
| Стеноз ПНА более 50%, n/%                                              | 28/84,9               | 27/79,4               | 0,75 |
| Стеноз ОА более 50%, n/%                                               | 15/45,5               | 20/58,8               | 0,33 |
| Стеноз ПКА более 50%, n/%                                              | 22/66,7               | 23/67,7               | 1,00 |
| Хронические окклюзии, n/%                                              | 15/45,5               | 10/29,4               | 0,21 |
| Индекс SYNTAX исходно, $M \pm SD$                                      | 12,3 $\pm$ 6,0        | 11,3 $\pm$ 6,7        | 0,58 |
| Количество установленных стентов на одного пациента, $M \pm SD$        | 1,39 $\pm$ 0,7        | 1,43 $\pm$ 0,74       | 0,94 |
| Количество других артерий, где одновременно выполнялось БД, $M \pm SD$ | 0,33 $\pm$ 0,74       | 0,23 $\pm$ 0,49       | 0,80 |

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Аторвастатин,<br>n=33 | Розувастатин,<br>n=35 | p    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Локализация вмешательства, n/%                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |                       |      |
| – ствол ЛКА                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1/3,03                | 2/5,71                | 1,00 |
| – ПНА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15/45,5               | 20/57,1               | 0,47 |
| – ОА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12/36,4               | 10/28,6               | 0,61 |
| – ПКА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 12/36,4               | 16/45,7               | 0,47 |
| – стентирование рестенозов стентов                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2/6,06                | 3/8,57                | 1,00 |
| Реканализация и стентирование хронической окклюзии, n/%                                                                                                                                                                                                                                                               | 6/18,2                | 4/11,4                | 0,51 |
| Полная реваскуляризация, n/%                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 18/56,3               | 26/74,3               | 0,3  |
| Длина стента, мм, M±SD;                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 30,4±14,6             | 30,5±10,3             | 0,29 |
| Диаметр стента, мм, M±SD;                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3,33±0,4              | 3,26±0,45             | 0,23 |
| СЛП, n/%                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 42/91,3               | 43/86                 | 0,53 |
| ГМС, n/%                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4/8,7                 | 7/14                  | 0,53 |
| Примечание: p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; БД – балонная дилатация; ЛКА – левая коронарная артерия; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент |                       |                       |      |

Как во время вмешательства, так и далее в послеоперационном периоде проводился мониторинг ЭКГ, АД, ЧСС, наблюдение за пациентами, фиксировались все изменения в клиническом состоянии, появление и длительность ангинозных болей, изменения сегмента ST и зубца T, нарушения ритма сердца. Регистрировались все интраоперационные осложнения, такие как перфорация и диссекция коронарных артерий, тромбоз, окклюзии боковых ветвей, феномен no-reflow, а также местные осложнения в послеоперационном периоде (место пункции).

Осложнения госпитального периода, которые наблюдались у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 5.

Ни у одного пациента в течение госпитального периода не было больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ОКС, повторная реваскуляризация, инсульт).

Таблица 5 – Течение госпитального периода

| Показатель                                                                                   | Аторвастатин,<br>n=33 | Розувастатин,<br>n=35 | p    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Необильное кровотечение в месте пункции, n/%                                                 | 1/3,03                | 0/0                   | 0,49 |
| Подкожная гематома над местом пункции, n/%                                                   | 3/9,09                | 1/2,86                | 0,35 |
| Пароксизм фибрилляции предсердий, n/%                                                        | 0/0                   | 1/2,86                | 1,00 |
| Диссекция интимы, потребовавшая имплантации дополнительного стента, n/%                      | 3/9,09                | 2/5,71                | 0,67 |
| Ангинозные боли во время ЧКВ                                                                 | 4/12,1                | 5/14,3                | 1,00 |
| Примечание: p – уровень статистической значимости; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство |                       |                       |      |

### Влияние нагрузки статинами на ЧКВ-ассоциированное повреждение миокарда

Степень процедурного повреждения миокарда оценивалась по динамике КФК-МВ и тропонина. Полученные данные КФК-МВ представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Динамика КФК-МВ

| КФК-МВ, Ед/л, Ме (Q1-Q3) | Аторвастатин, n=33 | Розувастатин, n=35 | p     |
|--------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Исходно                  | 11 (7–15)          | 9,5 (7–14)         | 0,78  |
| 12 часов                 | 19,2 (14,5–23)*    | 14 (11,6–22,1)*    | 0,04  |
| 24 часа                  | 17 (12–20)*        | 16 (12–24)*        | 0,84  |
| 48 часов                 | 19 (10–36)*        | 14 (11–20)*        | 0,25  |
| 72 часа                  | 21 (12,5–32,5)*    | 10 (9–13)          | 0,003 |
| 5-е сутки                | 16 (10–27)*        | 11 (7–17)          | 0,059 |
| Пик КФК-МВ               | 24 (18–38)         | 18 (14–26)         | 0,029 |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением; p – уровень статистической значимости; Ме – медиана; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ

Оценивая различия между группами, обратимся к рисунку 1. Выявлено, что уровень КФК-МВ был значимо ниже в группе розувастатина через 12 часов после вмешательства,  $p=0,04$ . Аналогичные межгрупповые различия получены и через 72 часа,  $p=0,003$ . На 5-е сутки отмечена статистическая тенденция к более низкому уровню КФК-МВ в группе розувастатина,  $p=0,059$ .

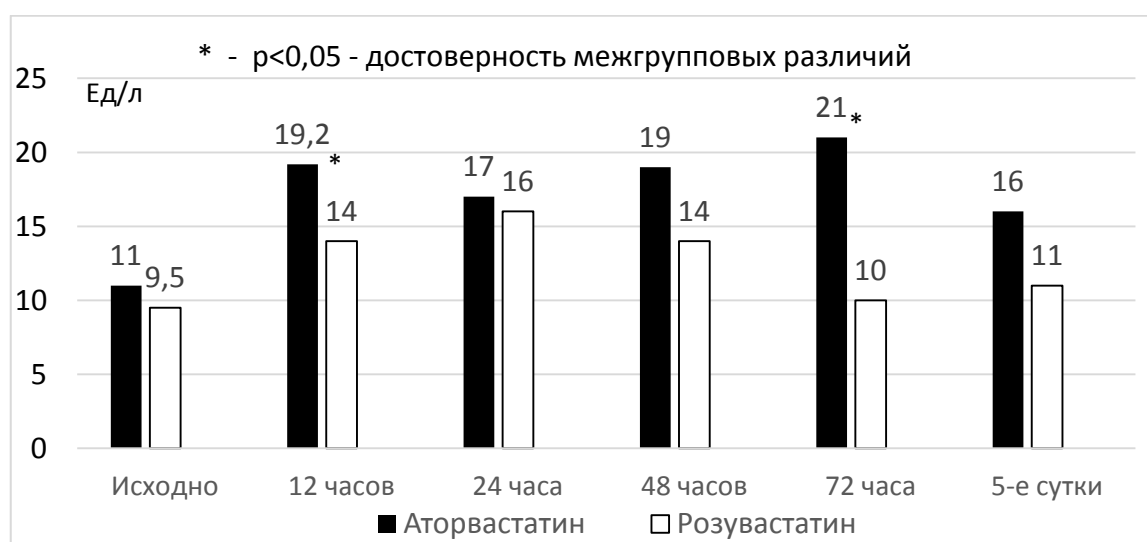


Рисунок 1 – Межгрупповая динамика уровня КФК-МВ

Далее, если рассмотреть динамику КФК-МВ внутри группы, представленную на рисунке 2, то в группе аторвастатина статистически значимое повышение КФК-МВ по отношению к исходному значению возникло через 12 часов после ЧКВ ( $p=0,0008$ ) и сохранялось таковым в течение пяти

суток включительно (24 часа  $p=0,0006$ , 48 часов  $p=0,0002$ , 72 часа  $p=0,02$ , 5-е сутки  $p=0,002$ ), а в группе розувастатина также через 12 часов и 48 часов уровень КФК-МВ значительно повысился ( $p=0,009$  и  $p=0,01$  соответственно), но уже через 72 часа наблюдалась тенденция к уменьшению ( $p=0,05$ ), а на 5-е сутки уровень КФК-МВ значительно не отличался от исходного ( $p=0,37$ ).

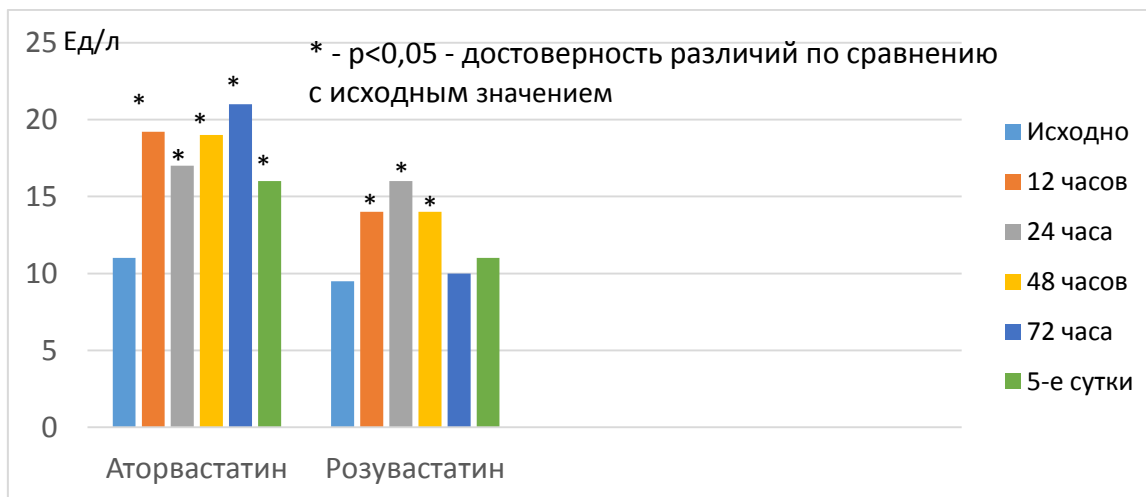


Рисунок 2 – Внутригрупповая динамика КФК-МВ

Развитие ЧКВ-ассоциированного инфаркта и повреждения миокарда в нашем исследовании определялись в соответствии с третьим универсальным определением инфаркта миокарда [Thygesen K., 2012]. Для этого мы оценили частоту повышения КФК-МВ более 5 ВГН и 1 ВГН соответственно. Кроме этого, мы изучили и частоту встречаемости ЧКВ-связанного инфаркта миокарда с позиции предыдущего определения, согласно критериям 2007 года, когда он определялся при условии повышения уровня тропонина и/или КФК-МВ более 3 ВГН [Thygesen K., 2007].

Выявлено и представлено на рисунке 3, что повышение КФК-МВ более 3 ВГН отмечалось у 4 пациентов первой группы (12,1 %). Во второй группе подобного увеличения КФК-МВ не было отмечено ни у одного пациента ( $p=0,034$ ). Повышение КФК-МВ более 5 ВГН не отмечалось у пациентов обеих групп. Повышение КФК-МВ выше ВГН отмечалось у 15 пациентов (45,5 %) первой группы, 9 пациентов (25,7 %) второй группы,  $p=0,09$ .

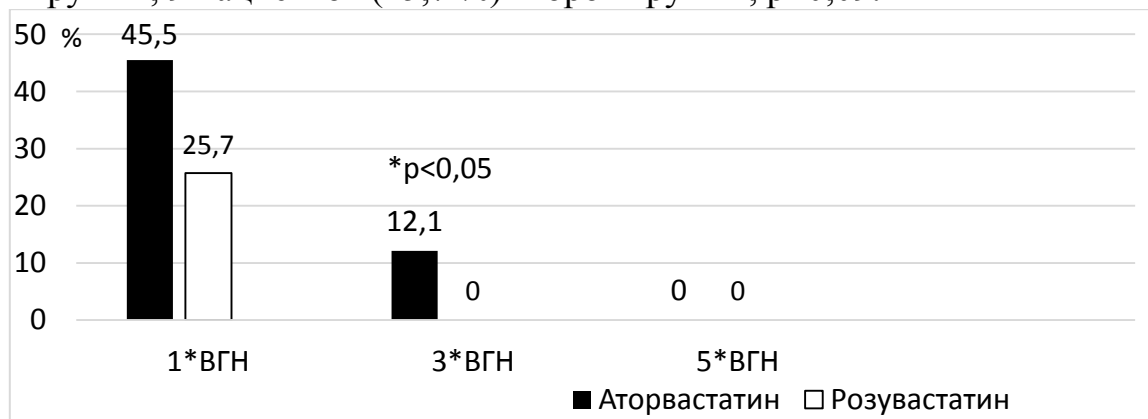


Рисунок 3 – Частота повышения значения КФК-МВ после процедуры выше верхней границы нормы в указанное число раз

Таким образом, анализируя динамику КФК-МВ в группах, удалось выявить некоторые преимущества защитного действия на миокард в группе нагрузочной дозы розувастатина по сравнению с аторвастатином, а именно статистически значимо меньший уровень КФК-МВ через 12 и 72 часа после ЧКВ в группе розувастатина, а также более раннее возвращение КФК-МВ к исходным значениям после вмешательства, в то время как в группе аторвастатина уровень биомаркера оставался статистически значимо повышенным в течение пяти суток. Кроме того, если взять критерии 2007 г., где ЧКВ-связанный инфаркт миокарда определялся при условии повышения уровня тропонина и/или КФК-МВ более 3 ВГН [Thygesen K., 2007], которые использованы в большинстве исследований по данной теме, то нами было выявлено, что повышение КФК-МВ более 3 ВГН отмечалось у 12,1 % первой группы и ни у одного пациента второй группы,  $p=0,034$ . Таким образом, согласно дефинициям 2007 г., в нашем исследовании были получены значимые различия по способности уменьшать частоту перипроцедурного инфаркта миокарда в пользу нагрузочной дозы розувастатина в сравнении с аторвастатином.

Рассмотрим динамику тропонина. Полученные результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Динамика уровня тропонина

| Тропонин I, нг/мл,<br>Me (Q1-Q3)                                                                                                                             | Аторвастатин,<br>n=33 | Розувастатин,<br>n=35 | p     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Исходно                                                                                                                                                      | 0,58 (0,49–0,66)      | 0,58 (0,49–0,64)      | 0,88  |
| 12 часов                                                                                                                                                     | 1,01 (0,69–1,32)*     | 0,74 (0,62–0,98)*     | 0,045 |
| 24 часа                                                                                                                                                      | 0,89 (0,62–1,34)*     | 0,77 (0,64–0,95)*     | 0,31  |
| 48 часов                                                                                                                                                     | 0,71 (0,58–1,02)*     | 0,7 (0,6–0,87)*       | 0,88  |
| 72 часа                                                                                                                                                      | 0,72 (0,51–1,02)*     | 0,64 (0,58–0,72)*     | 0,48  |
| Примечание: * – $p<0,05$ по сравнению с исходным значением; p – уровень статистической значимости; Me – медиана; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль |                       |                       |       |

Для оценки межгрупповых различий обратимся также к рисунку 4. Получено, что через 12 часов после ЧКВ уровень тропонина был значимо ниже в группе розувастатина,  $p=0,045$ . Других достоверных различий по этому показателю выявлено не было.

Анализируя динамику уровня тропонина внутри группы, представленную на рисунке 5, преимуществ в этой связи в какой-либо из групп нами получено не было, статистически значимое повышение уровня тропонина по сравнению с исходным сохранялось на протяжении 72 часов в обеих группах.

Далее были рассмотрены уровни тропонина в группах согласно критериям интраоперационного повреждения и ЧКВ-ассоциированного инфаркта миокарда (рисунок 6). Повышение тропонина более ВГН отмечалось 54,6 % группы аторвастатина и 33,3 % группы розувастатина,  $p=0,08$ . Повышение тропонина более 3 ВГН было выявлено у 9,09 % первой группы и у 6,06 % второй группы,  $p=1,00$ . Повышение тропонина более 5 ВГН отмечалось у двух пациентов (по

одному в каждой группе,  $p=1,00$ ) и не сопровождалось длительным ангинозным приступом, как и изменениями сегмента ST или зубца T, в связи с чем было отнесено к перипроцедурному повреждению миокарда. Развитие ЧКВ-ассоциированного инфаркта и повреждения миокарда в нашем исследовании определялись в соответствии с третьим универсальным определением инфаркта миокарда [Thygesen K., 2012].

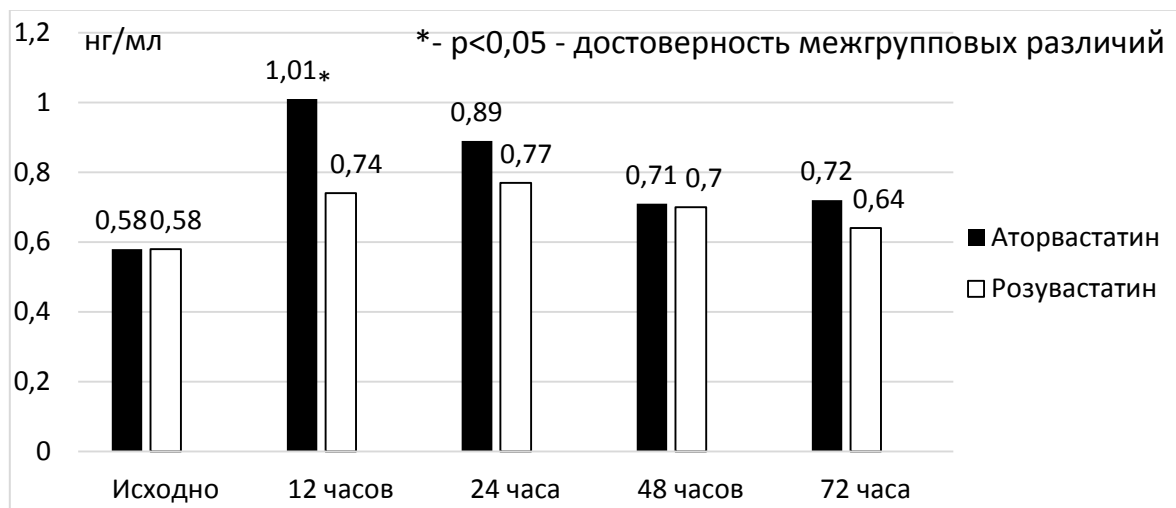


Рисунок 4 – Межгрупповая динамика уровня тропонина

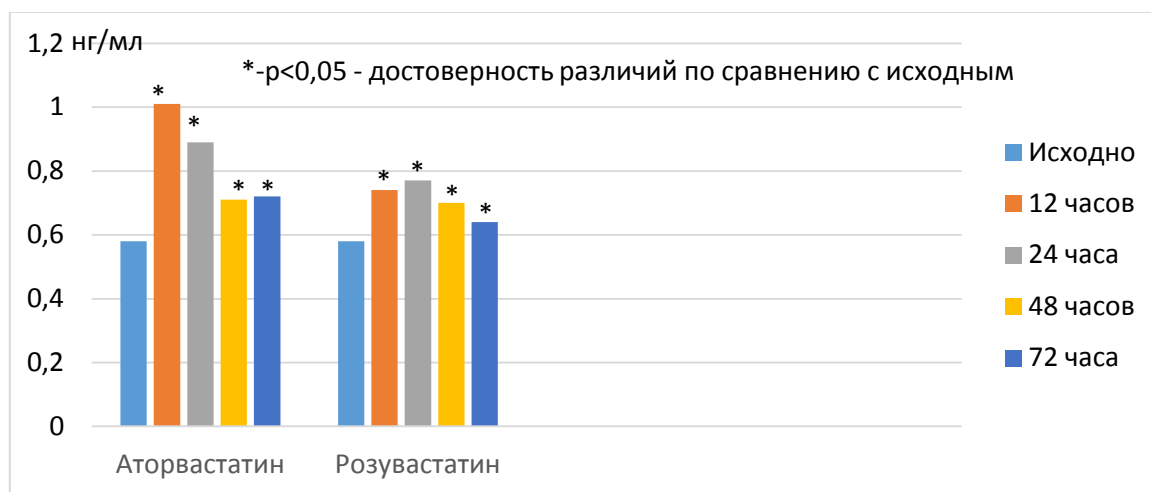


Рисунок 5 – Внутригрупповая динамика тропонина

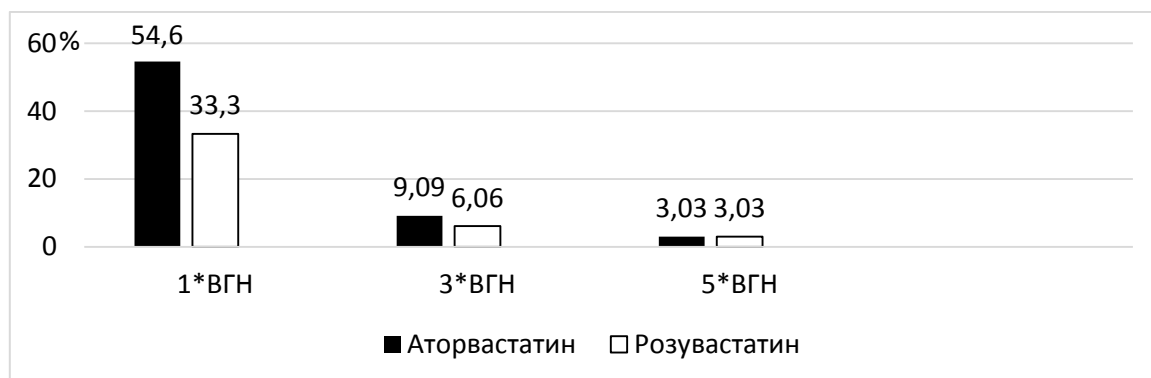


Рисунок 6 – Частота повышения уровня тропонина после вмешательства выше верхней границы нормы в указанное число раз

Так, ЧКВ-ассоциированный инфаркт миокарда не был диагностирован ни у одного пациента. Однако были выявлены доказанные преимущества в группе нагрузочной дозы розувастатина по способности профилактировать и уменьшать степень перипроцедурного повреждения миокарда. Отмечено, что назначение нагрузочной дозы розувастатина в нашем исследовании способствовало значимо меньшему повышению КФК-МВ и тропонина через 12 часов после вмешательства по сравнению с группой нагрузочной дозы аторвастатина. К тому же значимое повышение КФК-МВ после ЧКВ в группе розувастатина уже к третьим суткам имело тенденцию к снижению, а к пятым суткам уровень КФК-МВ после ЧКВ значимо не отличался от исходного, в то время как в группе аторвастатина значимое повышение КФК-МВ после вмешательства сохранялось таковым в течение 5 суток. То есть нагрузка розувастатином имела более выраженный кардиопротективный эффект и способствовала меньшей степени повреждения миокарда.

С другой стороны, если взять критерии ЧКВ-ассоциированного инфаркта миокарда 2007 г., которые использованы в большинстве исследований, таких как ARMYDA-RECAPTURE, NAPLES II, ROMA и ROMA II, то нами было выявлено, что повышение КФК-МВ более 3 ВГН отмечалось у 12,1 % первой группы и ни у одного пациента второй группы,  $p=0,034$ , то есть были получены значимые различия по способности уменьшать частоту перипроцедурного инфаркта миокарда в пользу нагрузочной дозы розувастатина в сравнении с аторвастатином.

### **Оценка безопасности использования нагрузочных доз статинов**

Для оценки безопасности использования ударных доз сильнодействующих статинов по предложенной нами агрессивной технологии мы проанализировали динамику АСТ, АЛТ, КФК, билирубина и креатинина.

Исходные уровни АСТ и АЛТ составили в первой группе 22,5 (19–32) и 23,5 (19–35) Ед/л соответственно, во второй – 23,5 (19–35) и 28 (21–43) Ед/л,  $p=0,59$  и  $p=0,34$ . На 5-е сутки после вмешательства на фоне применения нагрузки статинами значения АСТ и АЛТ статистически значимо не повысились ни в одной из групп и составили в первой группе – 25 (21–34) и 32 (23–43) Ед/л, во второй – 25,5 (21–28) и 31 (24–38),  $p=0,84$  и  $p=0,92$ , соответственно. Через год наблюдения значения АСТ и АЛТ также значимо не увеличились в обеих группах, в первой группе составили 22 (19–24) и 23,5 (15–36) Ед/л, во второй – 23 (20–27) и 21 (18–28),  $p=0,30$  и  $p=0,93$ .

Таким образом, показано, что уровни трансаминаз статистически значимо не повысились ни в одной из групп как в течение госпитального периода, так и через год наблюдения.

Кроме того, повышения АСТ и АЛТ более 3 ВГН не было отмечено ни у одного пациента за весь период наблюдения.

Уровень билирубина исходно составил 14,7 (12,25–17,3) мкмоль/л в первой группе и 12 (10,6–17,6) мкмоль/л во второй,  $p=0,11$ , на 5-е сутки – 13,95 (11,15–16,15) и 11,2 (8,2–15) мкмоль/л соответственно,  $p=0,17$ , через год наблюдения – 15 (12,8–17) и 13 (11–18) мкмоль/л,  $p=0,32$ .

Кроме того, повышения билирубина более 2 ВГН не было отмечено ни у одного пациента обеих групп в течение всего периода наблюдения.

Таким образом, в нашем исследовании подтверждено, что назначение нагрузочных доз статинов по семидневной агрессивной методике оказалось безопасным. Не было зафиксировано случаев трансаминаита и гепатотоксичности в течение всего периода наблюдения.

Далее, исходный уровень КФК в первой группе составил 101 (72,5–130,5) Ед/л, во второй – 104 (90–180) Ед/л,  $p=0,10$ , на 5-е сутки после ЧКВ значения КФК были 115,5 (80,5–223,5) и 101 (72–228) Ед/л соответственно,  $p=0,80$ , а через год наблюдения – 106 (85–193) и 106 (87–158) Ед/л,  $p=0,69$ . Так, статистически значимых отличий уровня КФК не получено как между группами, так и в сравнении с исходными значениями. Также повышения уровня КФК более 5 ВГН не наблюдалось ни у одного пациента за весь период.

Другим важным моментом, касающимся безопасности при терапии ударными дозами статинов, является наблюдение за состоянием углеводного обмена. В нашем исследовании для оценки возможного влияния на углеводный обмен были оценены уровни гликированного гемоглобина, глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Динамика показателей углеводного обмена

| Показатель                                                                                                                                                                                                                          | Аторвастатин,<br>n=33      | Розувастатин,<br>n=35      | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| HbA1c, % , M $\pm$ SD (min-max),<br>исходно                                                                                                                                                                                         | 5,2 $\pm$ 0,67 (3,6–6,2)   | 5,3 $\pm$ 1,15 (3,7–9)     | 0,54  |
| HbA1c, % , M $\pm$ SD (min-max),<br>1 год                                                                                                                                                                                           | 5,2 $\pm$ 0,94 (3,6–8)     | 6,2 $\pm$ 1,59 (4–10,7)    | 0,008 |
| Глюкоза натощак, ммоль/л,<br>M $\pm$ SD (min-max), исходно                                                                                                                                                                          | 6,15 $\pm$ 0,35 (5,9–6,4)  | 5,68 $\pm$ 1,55 (4,5–11,4) | 0,17  |
| Глюкоза натощак, ммоль/л,<br>M $\pm$ SD (min-max), 1 год                                                                                                                                                                            | 5,5 $\pm$ 1,03 (4,4–10,1)  | 5,6 $\pm$ 1,28 (4,2–10)    | 0,98  |
| Постпрандиальная гликемия,<br>ммоль/л, M $\pm$ SD (min-max),<br>исходно                                                                                                                                                             | 7,19 $\pm$ 1,95 (4,9–12,6) | 8,04 $\pm$ 3,0 (3,8–16,8)  | 0,48  |
| Постпрандиальная гликемия,<br>ммоль/л, M $\pm$ SD (min-max),<br>1 год                                                                                                                                                               | 7,8 $\pm$ 2,07 (4,5–12,9)  | 7,86 $\pm$ 2,56 (3,8–15,2) | 0,83  |
| Примечание: p – уровень статистической значимости; M $\pm$ SD – среднее и стандартное отклонение; min – минимальное абсолютное значение признака; max – максимальное абсолютное значение признака: HbA1c – гликированный гемоглобин |                            |                            |       |

Так, получено, что уровень гликированного гемоглобина через год наблюдения в группе розувастатина был значимо выше по сравнению с группой аторвастатина. Полученные данные требуют дальнейшего наблюдения за более продолжительный срок и на большем количестве пациентов.

## Влияние нагрузочной терапии статинами на динамику СРБ

Полученные результаты нашего исследования в отношении маркеров повреждения и некроза миокарда, как и данные предыдущих исследований, свидетельствуют о плеiotропных свойствах статинов, благодаря которым назначение статинов перед ЧКВ уменьшает перипроцедурное повреждение и ЧКВ-ассоциированный инфаркт миокарда. Плеiotропные эффекты статинов способны развиваться через короткий промежуток времени. В литературе описан эффект ослабления силы плеiotропных эффектов у пациентов, длительно принимающих статины, и возможность «перезагрузки» при назначении «острых» нагрузочных доз у таких пациентов незадолго до ЧКВ. Данная гипотеза нашла подтверждение и в результатах нашей работы. Для оценки плеiotропных свойств, а именно противовоспалительной способности нагрузочных доз у пациентов, длительно принимающих статины, мы оценивали динамику высокочувствительного СРБ.

Как видно из рисунка 7, по уровню высокочувствительного СРБ межгрупповых различий получено не было.

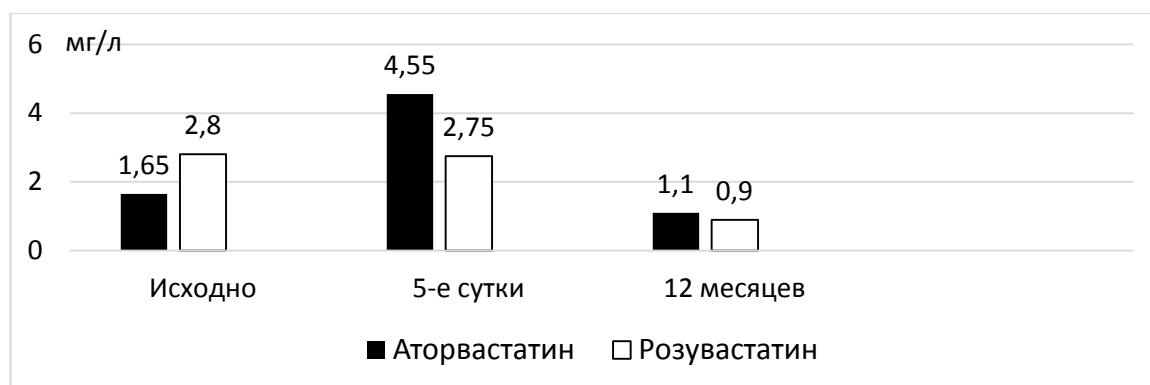


Рисунок 7 – Межгрупповая динамика уровня высокочувствительного СРБ

Динамика уровней высокочувствительного СРБ внутри групп представлена в таблице 9.

Таблица 9– Уровень высокочувствительного СРБ в динамике

| hsСРБ, мг/л, Ме (Q1-Q3) | Исходно       | 5-е сутки      | p    |
|-------------------------|---------------|----------------|------|
| Аторвастатин, n=33      | 1,65 (0,9–4)  | 4,55 (1,6–8,7) | 0,01 |
| Розувастатин, n=35      | 2,8 (0,8–6,8) | 2,75 (1,5–6,5) | 0,16 |

Примечание: p – уровень статистической значимости; Ме – медиана; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль; hsСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Так, в группе нагрузки аторвастатином на пятые сутки после ЧКВ отмечалось статистически значимое повышение высокочувствительного СРБ по сравнению с исходом, что представляется закономерным ответом на вмешательство. Однако в группе розувастатина не было отмечено значимой динамики СРБ в сравнении с исходным значением. Следовательно, назначение нагрузки розувастатином предотвратило значимое повышение СРБ после вмешательства. Так, нагрузочная доза розувастатина показала более

выраженную противовоспалительную способность, а значит – плеiotропные свойства в целом, по сравнению с нагрузочной дозой аторвастатина.

### **Влияние терапии статинами на динамику показателей липидного профиля**

Все пациенты, включенные в исследование, находились на постоянной терапии статинами не менее 6 месяцев. Нами не было выявлено значимых различий между группами по типу и дозе исходно принимаемого до включения в исследование статина. У всех пациентов исходно и через год наблюдения был оценен липидный профиль. Оценка липидного спектра после нагрузки статинами не проводилась, так как благоприятный эффект нагрузочных доз статинов связан с их плеiotропными эффектами, а не гиполипидемическими. Последние были оценены на фоне длительной терапии (1 год). После семидневной нагрузки все пациенты переводились на поддерживающую дозу статина. Пациенты группы аторвастатина продолжали терапию аторвастатином 40 мг/сутки, пациенты второй группы – розувастатином 20 мг/сутки. Через год на фоне лечения нами были вновь проанализированы показатели липидного спектра. Исходные и конечные значения представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели липидного обмена

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                               | Аторвастатин,<br>n=33 | Розувастатин,<br>n=35 | p    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Общий холестерин, ммоль/л,<br>M±SD (min-max), исходно                                                                                                                                                                                                                    | 4,8±1,5 (2,7–9,9)     | 4,3±1,35 (2,5–7,3)    | 0,13 |
| Общий холестерин, ммоль/л,<br>M±SD (min-max), 1 год                                                                                                                                                                                                                      | 4,06±0,76 (2,5–5,66)  | 3,98±1,03 (2,43–6,6)  | 0,67 |
| Триглицериды, ммоль/л, M±SD<br>(min-max), исходно                                                                                                                                                                                                                        | 1,74±0,73 (0,59–3,24) | 1,55±0,53 (0,87–2,82) | 0,34 |
| Триглицериды, ммоль/л, M±SD<br>(min-max), 1 год                                                                                                                                                                                                                          | 1,45±0,5 (0,64–2,6)   | 1,47±0,49 (0,6–2,57)  | 0,86 |
| ЛПНП, ммоль/л,<br>M±SD (min-max), исходно                                                                                                                                                                                                                                | 2,98±1,36 (1,4–7,7)   | 2,58±1,16 (1,2–5,33)  | 0,14 |
| ЛПНП, ммоль/л,<br>M±SD (min-max), 1 год                                                                                                                                                                                                                                  | 2,29±0,68 (1,22–3,74) | 2,16±0,95 (0,89–4,77) | 0,42 |
| ЛПВП, ммоль/л,<br>M±SD (min-max), исходно                                                                                                                                                                                                                                | 1,05±0,28 (0,56–1,75) | 0,92±0,18 (0,5–1,23)  | 0,08 |
| ЛПВП, ммоль/л,<br>M±SD (min-max), через 1 год                                                                                                                                                                                                                            | 1,11±0,3 (0,6–1,96)   | 1,14±1,24 (0,78–1,67) | 0,36 |
| ЛПНП/ ЛПВП, ммоль/л,<br>M±SD (min-max), исходно                                                                                                                                                                                                                          | 2,96±1,43 (1,34–7,57) | 2,85±1,25 (1,58–6,08) | 0,69 |
| ЛПНП/ ЛПВП, ммоль/л,<br>M±SD (min-max), 1 год                                                                                                                                                                                                                            | 2,2±0,91 (1,04–4,93)  | 2,05±1,91 (1,03–4,5)  | 0,43 |
| Примечание: p – уровень статистической значимости; M±SD – среднее и стандартное отклонение; min – минимальное абсолютное значение признака; max – максимальное абсолютное значение признака; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности |                       |                       |      |

Как видно из таблицы 10, различий между группами по уровню показателей липидного спектра исходно выявлено не было, так же, как и через 12 месяцев наблюдения.

Как в группе розувастатина, так и в группе аторвастатина через год статистически значительно уменьшились показатели триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, достоверно увеличился ЛПВП, что позволяет говорить о высокой эффективности обоих статинов, поэтому и достоверных различий между группами через год получено не было.

Однако, несмотря на значимое снижение ЛПНП в обеих группах, через 12 месяцев терапии достигли целевых значений ЛПНП только 25 % пациентов из группы аторвастатина и 34,5 % пациентов группы розувастатина,  $p=0,60$ .

Таким образом, по гиполипидемической эффективности различий между группами аторвастатина и розувастатина нами выявлено не было, оба статина значительно снижали уровни ОХ, ЛПНП, ТГ и повышали ЛПВП через год наблюдения.

### Результаты отдаленного (1 год) наблюдения за пациентами

Через год наблюдения все пациенты прошли контрольное обследование. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Отдаленные исходы через год наблюдения

| Показатель                                                                                                                                                          | Аторвастатин,<br>n=33 | Розувастатин,<br>n=35 | p    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Смерть, n/%                                                                                                                                                         | 0/0                   | 0/0                   | –    |
| ОКС, n/%                                                                                                                                                            | 0/0                   | 3/10                  | 0,11 |
| ОИМ, n/%                                                                                                                                                            | 0/0                   | 1/3,7                 | 0,44 |
| Прогрессирование атеросклероза, n/%                                                                                                                                 | 13/38,2               | 8/27,6                | 0,53 |
| Окклюзии стентов, n/%                                                                                                                                               | 0/0                   | 2/6,9                 | 0,21 |
| Все рестенозы, n/%                                                                                                                                                  | 5/14,7                | 6/20,7                | 0,74 |
| Рестенозы (более 70%), n/%                                                                                                                                          | 3/8,8                 | 3/10,3                | 1,00 |
| Повторное вмешательство, n/%                                                                                                                                        | 6/18,2                | 8/26,7                | 0,61 |
| ОНМК, n/%                                                                                                                                                           | 0/0                   | 0/0                   | –    |
| Примечание: p – уровень статистической значимости; ОКС – острый коронарный синдром; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения |                       |                       |      |

По количеству больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий различий между группами выявлено не было. В обеих группах не было смертей. У 3 пациентов группы розувастатина в течение года развился ОКС, в том числе 1 случай развития инфаркта миокарда (1 случай ОИМ через 7 месяцев после стентирования по причине окклюзии стента, 1 случай ОКС через месяц после стентирования, отказ от госпитализации, на контрольном обследовании через год – окклюзия ранее имплантированного стента, 1 случай ОКС через 6 месяцев после стентирования на фоне фибрилляции предсердий (ФП), пациент доставлен в приемный покой с диагнозом: нестабильная стенокардия, медикаментозно

купирован эпизод НРС, от предложенной госпитализации отказался). Во всех трех описанных клинических ситуациях пациенты продолжали прием рекомендованных после выписки препаратов, в том числе двойную дезагрегантную терапию. В группе аторвастатина случаев ОКС не было. Тем не менее значимых различий по частоте ОКС и развития инфаркта миокарда между группами получено не было,  $p=0,11$  и  $p=0,44$  соответственно. Ни у одного больного не отмечено случаев ОНМК в течение года наблюдения.

Таким образом, по отдаленным исходам через год наблюдения достоверных различий между группами выявлено не было.

Анализируя клиническое течение ИБС через год наблюдения, обратимся к таблице 12.

Таблица 12 – Клиническое течение ИБС через год наблюдения

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                 | Аторвастатин, n=33 | Розувастатин, n=35 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Стенокардия напряжения, n/%                                                                                                                                                                                                                                |                    |                    |
| нет                                                                                                                                                                                                                                                        | 9/25               | 6/20               |
| 1 ФК                                                                                                                                                                                                                                                       | 10/27,8            | 14/46,7            |
| 2 ФК                                                                                                                                                                                                                                                       | 17/47,2            | 10/33,3            |
| 3 ФК                                                                                                                                                                                                                                                       | 0/0*               | 0/0*               |
| ХСН, NYHA, n/%                                                                                                                                                                                                                                             |                    |                    |
| 1 ФК                                                                                                                                                                                                                                                       | 20/55,6            | 19/63,3            |
| 2 ФК                                                                                                                                                                                                                                                       | 16/44,4            | 11/36,7            |
| 3 ФК                                                                                                                                                                                                                                                       | 0/0*               | 0/0*               |
| ФВ, В-режим, Ме (Q1-Q3)                                                                                                                                                                                                                                    | 61 (56–67)         | 64,5 (63–67)       |
| Примечание: * – $p<0,05$ по сравнению с исходным значением; p – уровень статистической значимости; Ме – медиана; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса |                    |                    |

Как видно из таблицы 12, мы получили значимое улучшение клинического течения ИБС через год наблюдения в обеих группах по сравнению с исходными значениями. Между группами значимых различий по функциональным классам стенокардии и ХСН за время наблюдения выявлено не было.

Результаты велоэргометрии и теста с шестиминутной ходьбой не показали статистических различий как между группами, так и внутри групп через год наблюдения (таблица 13).

Таблица 13 – Клиническое течение ИБС

| Показатель                                                                                                   | Аторвастатин, n=33 | Розувастатин, n=35 | p    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------|
| ВЭМ, Вт, ТФН исходно, Ме (Q1-Q3)                                                                             | 50 (25–75)         | 50 (30–75)         | 0,72 |
| ВЭМ, Вт, ТФН через год, Ме (Q1-Q3)                                                                           | 75 (50–75)         | 75 (50–75)         | 0,88 |
| ТШХ, м, исходно, Ме (Q1-Q3)                                                                                  | 400 (250–500)      | 400 (300–500)      | 0,53 |
| ТШХ, м, через год, Ме (Q1-Q3)                                                                                | 400 (375–475)      | 400 (380–500)      | 0,54 |
| Примечание: p – уровень статистической значимости; Ме – медиана; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль |                    |                    |      |

Таким образом, в обеих группах через год наблюдения получено статистически значимое улучшение клинического течения ИБС: ни у одного пациента не отмечено 3-го функционального класса стенокардии и ХСН.

## **ВЫВОДЫ**

1. В одиночном слепом рандомизированном сравнительном исследовании по оценке влияния использования высоких нагрузочных доз статинов на интраоперационное повреждение миокарда при выполнении планового эндоваскулярного лечения у пациентов хронической ИБС было продемонстрировано, что применение нагрузочной дозы 40мг розувастатина по предложенной схеме имеет преимущества по сравнению с применением нагрузочной дозы 80 мг аторвастатина в виде более выраженной кардиопротективной способности (через 12 часов после вмешательства значения КФК-МВ и тропонина были существенно ниже в группе розувастатина в сравнении с группой аторвастатина ( $p=0,04$  и  $p=0,045$ ), на пятые сутки после вмешательства значимое повышение активности КФК-МВ от исходного уровня в группе аторвастатина сохранялось ( $p=0,002$ ), в то время как в группе розувастатина уровень КФК-МВ на 5-е сутки уже не отличался от исходного ( $p=0,37$ )).

2. Назначение нагрузочных доз как розувастатина, так и аторвастатина по предложенной агрессивной технологии оказалось безопасным, что подтверждается отсутствием клинически значимого повышения трансаминаз и КФК в течение всего периода наблюдения.

3. Противовоспалительный эффект семидневной терапии нагрузочными дозами розувастатина более выражен, чем аналогичная нагрузка аторвастатином в использованных максимальных дозах, что проявилось отсутствием значимого повышения уровня вЧСРБ в группе розувастатина в послеоперационном периоде, наблюдаемое в группе аторвастатина (в группе аторвастатина на 5-е сутки после ЧКВ 4,55 мг/л ( $p=0,01$ ), в группе розувастатина – 2,75 мг/л ( $p=0,16$ )).

4. Эффективность использования нагрузочных доз розувастатина и аторвастатина по предложенной схеме не различалась через год наблюдения по клиническому течению ИБС и частоте развития осложнений.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для предупреждения развития пери- и послеоперационных осложнений у лиц с хронической ИБС после стентирования коронарных артерий всем пациентам необходимо назначать нагрузочные дозы статинов в течение 7 дней по агрессивной технологии (аторвастатин 80 мг в сутки или розувастатин 40 мг в сутки за 3 дня до эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях и 4 дня после него).

2. Предложенная семидневная методика назначения розувастатина перед ЧКВ (розувастатин 40 мг в сутки за 3 дня до и 4 дня после вмешательства) показала большую эффективность в сравнении с аторвастатином (аторвастатин

80 мг в сутки за 3 дня до и 4 дня после ЧКВ) по своим кардиопротективным свойствам и противовоспалительной способности.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

#### **Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Сальникова, Е.С. Нагрузочные дозы статинов при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях / Е.О. Вершинина, А.Н. Репин, Е.С. Сальникова // Сердце. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 181–191.
2. Сальникова, Е.С. Профилактика острого повреждения миокарда при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях / Е.О. Вершинина, Е.С. Сальникова, А.Н. Репин // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 87–96.
3. Сальникова, Е.С. 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 // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – Т. 29, № 4. – С. 6–12.

#### **Материалы конференций**

1. Сальникова, Е.С. Сравнение эффективности нагрузочных доз статинов при плановом эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца / Е.О. Вершинина, Е.С. Сальникова, А.Н. Репин // Кардиосоматика. – 2015. – № 1, Прил. – С. 17–18.
2. Сальникова Е.С. Нагрузочные дозы статинов для профилактики повреждения миокарда при плановых чрескожных коронарных вмешательствах / Е.О. Вершинина, Е.С. Сальникова, А.Н. Репин // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса «Российское кардиологическое общество». – М., 2015. – С. 149–150.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|      |                                 |
|------|---------------------------------|
| АГ   | – артериальная гипертензия      |
| АЛТ  | – аланинаминотрансфераза        |
| АСТ  | – аспартатаминотрансфераза      |
| ВГН  | – верхняя граница нормы         |
| ВЭМ  | – велоэргометрия                |
| ИБС  | – ишемическая болезнь сердца    |
| ИМ   | – инфаркт миокарда              |
| ИМТ  | – индекс массы тела             |
| КА   | – коронарная артерия            |
| КАГ  | – коронароангиография           |
| КФК  | – креатинфосфокиназа            |
| ЛПНП | – липопротеиды низкой плотности |

|       |                                             |
|-------|---------------------------------------------|
| ЛПВП  | – липопротеиды высокой плотности            |
| НРС   | – нарушения ритма сердца                    |
| НТГ   | – нарушение толерантности к глюкозе         |
| ОКС   | – острый коронарный синдром                 |
| ОНМК  | – острое нарушение мозгового кровообращения |
| ОХС   | – общий холестерин                          |
| ПИКС  | – постинфарктный кардиосклероз              |
| СД    | – сахарный диабет                           |
| СРБ   | – С-реактивный белок                        |
| ТГ    | – триглицериды                              |
| ТШХ   | – тест с шестиминутной ходьбой              |
| ФК    | – функциональный класс                      |
| ФП    | – фибрилляция предсердий                    |
| ХСН   | – хроническая сердечная недостаточность     |
| ЧКВ   | – чрескожное коронарное вмешательство       |
| ЧСС   | – частота сердечных сокращений              |
| ЭКГ   | – электрокардиограмма                       |
| ЭхоКГ | – эхокардиография                           |

*Научное издание*

**Курина Елена Сергеевна**

**ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать .....2018. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,82.

Тираж 100 экз. Заказ № ....

---

Томский государственный университет  
систем управления и радиоэлектроники

634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.

Тел. (3822) 533018.