

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

Курина Елена Сергеевна

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

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
А.Н. Репин

Томск – 2018

Оглавление

Введение	3
1 Обзор литературы	9
1.1 Гиполипидемические эффекты статинов.....	9
1.2 Статины. Плейотропные эффекты.....	13
1.2.1 Снижение воспалительных биомаркеров и улучшение эндотелиальной функции.....	13
1.2.2 Миокардиальная цитопротекция	16
1.3 Чрескожное коронарное вмешательство. Перипроцедурное повреждение и некроз миокарда	18
1.4 Влияние нагрузки статинами на ЧКВ-ассоциированное повреждение и инфаркт миокарда и клинические исходы у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства	20
1.5 Интенсификация терапии статинами. Статины и ишемическая болезнь сердца: современные клинические рекомендации. Вопросы безопасности	34
1.6 Заключение по обзору литературы.....	37
2 Материалы и методы исследования.....	41
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных и дизайн исследования	41
2.2 Методы исследования	47
2.2.1 Лабораторные методы исследования	47
2.2.2 Инструментальные методы исследования.....	49
2.2.3 Статистический анализ.....	51
3 Результаты исследования	53
3.1 Ангиографическая характеристика и параметры проведенного эндоваскулярного лечения.....	53
3.2 Влияние нагрузки статинами на ЧКВ-ассоциированное повреждение миокарда...	56
3.3 Оценка безопасности использования нагрузочных доз статинов	62
3.4 Влияние нагрузочной терапии статинами на динамику С-реактивного белка	69
3.5 Влияние терапии статинами на динамику показателей липидного профиля	71
3.6 Результаты отдаленного (1 год) наблюдения за пациентами	75
Заключение	82
Выводы	91
Практические рекомендации.....	92
Список сокращений.....	93
Список литературы.....	95

Введение

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 баллонных катетеров, разработкой технических приемов стентирования и введением в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием, значительно улучшились результаты реваскуляризации миокарда [114].

В наши дни успешно выполняются стентирования бифуркационных стенозов, устьевых, пролонгированных, кальцинированных поражений коронарного русла, хронических окклюзий [83, 119].

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 [60].

О повреждении, некрозе миокарда и гибели кардиомиоцитов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) свидетельствует повышение уровня сердечных биомаркеров [84, 98]. В ряде исследований показано, что степень их повышения после вмешательства связана с риском последующих серьезных неблагоприятных сердечных событий, таких как тромбоз, инфаркт миокарда и смерть [64, 87]. Таким образом, на сегодняшний день изучению и поиску терапевтических подходов к подготовке пациента перед коронарным стентированием способных уменьшить повреждение миокарда во время вмешательства, 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 [44, 56, 72, 73, 96, 102, 115, 123, 133].

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.

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.

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 [66].

Помимо этого, о применении стратегии нагрузочной терапии статинами при плановой ЧКВ при стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST говорится в рекомендациях европейского общества кардиологов и европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. [21] и в российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2017 г. [16].

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 С-реактивного белка (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 СРБ, оказался сильнее, чем у семидневной нагрузочной дозы аторвастатина в использованных максимальных дозах.

Установлено, что назначение нагрузочных доз как розувастатина, так и аторвастатина 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 аторвастатина 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.

Внедрение полученных результатов

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Томского НИИ кардиологии в отделении реабилитации.

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 клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования: серийное определение уровня креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ), тропонина и высокочувствительного СРБ, исследования липидного профиля, определение аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и креатинфосфокиназа (КФК), оценка показателей углеводного обмена, ЭхоКГ, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), велоэргометрии (ВЭМ), суточное мониторирование ЭКГ (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.

Основные 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 аторвастатина.

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 эффект от 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 работы

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).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемом журнале из перечня ВАК РФ, рекомендованных для публикации основных результатов кандидатских и докторских диссертаций.

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, сбор первичного материала, анализ и статистическая обработка полученных результатов и написание диссертации проведены лично автором.

1 Обзор литературы

1.1 Гиполипидемические эффекты статинов

В настоящее время всем пациентам с ИБС показан прием статинов. Они должны быть назначены в независимости от исходных показателей липидного профиля, а далее доза титруется до достижения целевых значений липопротеидов низкой плотности. На сегодняшний день основными современными и эффективными по своей гиполипидемической способности представителями данного класса являются розувастатин и аторвастатин.

В большинстве исследований по сравнению гиполипидемической эффективности продемонстрированы преимущества розувастатина над аторвастатином [40, 47, 52, 58, 59, 70, 71, 127].

Например, в открытом рандомизированном исследовании STELLAR [59] проводилось сравнение гиполипидемической силы разных доз розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина. В данное исследование включались пациенты с гиперхолестеринемией, всего 2431 пациент. После 6 недель статинотерапии оценивали результат в сравнении с исходными значениями. Было продемонстрировано, что на фоне приема 10 мг розувастатина эффективнее снижался уровень липопротеидов низкой плотности в сравнении с приемом аторвастатина 10 мг в сутки, как и 10, 20, 40 мг симвастатина и правастатина, $p < 0,001$. Розувастатин в суточных дозах 20 и 40 мг оказался также более эффективным по своей гиполипидемической способности в сравнении с эквивалентными и более высокими дозами других статинов.

Сравнительный анализ показал, что розувастатин в дозе 10–40 мг/сут. позволил достичь целевого уровня липидов в 82–89 % случаев, в то время как аторвастатин в дозе 10–80 мг/сут. – в 69–85 % случаев. Таким образом, согласно полученным данным розувастатин во всех случаях превосходил препараты сравнения по гиполипидемической силе.

Двойное слепое, рандомизированное исследование COMETS [40] включало 401 пациента с метаболическим синдромом. В течение 6 недель пациенты получали аторвастатин 10 мг или розувастатин 10 мг или плацебо. Затем еще 6 недель пациенты групп розувастатина 10 мг/сут. и плацебо получали розувастатин 20 мг/сут., а группа аторвастатина 10 мг/сут. продолжала прием аторвастатина 20 мг/сут. По результатам данной работы через 6 недель терапии розувастатин показал свои преимущества по способности снижать уровень липопротеидов низкой плотности в сравнении с аторвастатином и плацебо. Процент значимого снижения уровня липопротеидов низкой плотности в сравнении с исходным был выше в группе розувастатина по сравнению с аторвастатином через 12 недель наблюдения.

В рандомизированном исследовании MERCURY I [70] гиполипидемические эффекты статинов оценивали у 3140 пациентов с ИБС, атеросклерозом или сахарным диабетом 2-го типа и гиперхолестеринемией. Дизайн данного исследования предполагал смену терапии в ходе наблюдения. Первые 8 недель лечения пациенты были рандомизированы на группы приема розувастатина 10 мг/сут., аторвастатина 10 или 20 мг/сут., симвастатина 20 мг/сут. и правастатина 40 мг/сут. В дальнейшем пациенты либо оставались на прежней схеме приема статинов в следующие 8 недель, либо вместо аторвастатина 10 мг, симвастатина 20 мг или правастатина 40 мг назначался розувастатин 10 мг/сут., а вместо аторвастатина 20 мг – розувастатин 10 или 20 мг/сут.

По результатам данной работы переход из разных режимов терапии другими статинами на терапию розувастатином статистически значимо увеличивал процент пациентов с достигнутыми целевыми значениями липопротеидов низкой плотности в сравнении с пациентами, которые остались на прежней терапии. Так, процент достижения целевого уровня составил 86 % в группе, перешедшей на прием 10 мг розувастатина, и 80 % – в группе, продолжающей прием аторвастатина 10 мг, $p < 0,05$; 90 % – в группе, перешедшей на прием 20 мг розувастатина, и 84 % – в группе, продолжающей прием 20 мг аторвастатина, $p < 0,01$.

По данным проведенного исследования ANDROMEDA [47] сравнивалась эффективность розувастатина и аторвастатина в снижении уровня липопротеидов низкой плотности у пациентов с сахарным диабетом второго типа. Всего было включено 509 пациентов. По результатам этой работы гиполипидемическая способность розувастатина также превосходила таковую у аторвастатина: 58 % пациентов группы розувастатина и лишь 37 % группы аторвастатина достигли целевых значений, $p < 0,001$.

Проведенное исследование PULSAR [52] – проспективное рандомизированное исследование, которое проводилось в 121 центре в период с ноября 2003 года по август 2004 года. В данное исследование включались пациенты старше 18 лет с гиперхолестеринемией и ИБС или другими формами атеросклероза (периферический атеросклероз, аневризма абдоминальной аорты, атеросклероз сонных артерий), или сахарным диабетом 2-го типа и с высоким сердечно-сосудистым риском. В конечном итоге было включено 996 человек, 504 пациента – в группу розувастатина и 492 – в группу аторвастатина. Пациенты рандомизировались на две группы: получающие розувастатин 10 мг в сутки или аторвастатин 20 мг/сут. в течение 6 недель.

По результатам данной работы через шесть недель терапии уровень липопротеидов низкой плотности в группе розувастатина снизился значительно больше в сравнении с группой аторвастатина, на 44,6 % и на 42,7 % соответственно, $p < 0,05$. Более того, процент пациентов, достигших целевых значений уровня липопротеидов низкой плотности, был статистически значимо выше в группе розувастатина. Таким образом, липидснижающая способность розувастатина 10 мг/сут. превосходила таковую у аторвастатина в дозе 20 мг/сут.

Также обратимся к результатам рандомизированного исследования DISCOVERY [127], проведенного на базе 93 центров различных стран и включившее 1506 пациентов. Критерием включения так же, как и в предыдущем исследовании, было наличие гиперхолестеринемии и ИБС или других установленных форм атеросклероза или высокого сердечно-сосудистого риска.

После рандомизации в течение 12 недель пациенты получали либо розувастатин 10 мг/сут. либо аторвастатин 10 мг/сут. Аналогичным с результатами предыдущего исследования образом, полученные здесь данные выявили преимущества розувастатина по гиполипидемической эффективности.

Так, в группе розувастатина через 12 недель терапии уровень липопротеидов низкой плотности снизился на 44,7 % по сравнению с исходным, а в группе аторвастатина – на 33,9 %, $p < 0,001$, у пациентов, ранее не получавших статины, и на 32 % и 26,6 % соответственно, $p = 0,06$, у тех, кто ранее получал липидснижающую терапию.

Полученные в рандомизированном исследовании URANUS [58] данные также свидетельствуют о более выраженном гиполипидемическом эффекте у розувастатина. Данное исследование проводилось у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и гиперхолестеринемией. В группы розувастатина и аторвастатина рандомизировались 469 пациентов. Дизайн исследования предполагал титрование доз. Начальная доза обоих препаратов в течение 4 недель составила 10 мг/сут., затем через 4, 8 и 12 недель при не достижении целевых значений дозы постепенно увеличивали до 40 и 80 мг/сут. соответственно.

Гиполипидемический эффект розувастатина был выражен сильнее, чем у аторвастатина за весь период исследования. Так, розувастатин в дозе 10 мг/сут. позволял достичь целевых значений у значительно большего числа пациентов, чем аторвастатин в аналогичной дозе (81 и 65 % соответственно, $p < 0,001$), а к концу наблюдения процент достижения целевых уровней липопротеидов низкой плотности в группах розувастатина и аторвастатина составил 94 и 88 % соответственно, $p < 0,05$.

Рандомизированное исследование POLARIS [71] сравнивало эффективность максимальных суточных доз розувастатина и аторвастатина. В проведенном исследовании пациенты (всего 871 человек) получали розувастатин 40 мг/сут. или аторвастатин 80 мг/сут. в течение 26 недель. Результаты данной работы также продемонстрировали более выраженный гиполипидемический эффект у розувастатина. Так, процент значимого снижения уровня липопротеидов низкой

плотности через 26 недель наблюдения в группе розувастатина был выше и составил 56 %, а для аторвастатина – 52 %, $p < 0,001$.

Таким образом, гиполипидемические свойства статинов достаточно хорошо изучены на сегодняшний день, а достижение целевого уровня липопротеидов низкой плотности является целью статинотерапии у пациентов с ИБС.

1.2 Статины. Плейотропные эффекты

1.2.1 Снижение воспалительных биомаркеров и улучшение эндотелиальной функции

Как известно, статины, помимо гиполипидемического действия, обладают рядом плейотропных свойств [1, 5, 6, 8, 13, 26, 34, 39, 122]. Кроме значимого снижения содержания модифицированных, окисленных липопротеидов низкой плотности, достигаемого при терапии статинами [20, 31, 38, 125], они, ингибируя образование металлопротеиназ, замедляют фиброз миокарда [124] и могут служить средством профилактики хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии [32]. Также показано положительное влияние статинов на репарацию эндотелия сосудов и неоангиогенез, в частности, за счет значимого повышения уровня эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов ИБС [9]. Среди плейотропных эффектов статинов – их антиагрегантное действие [4].

Перечисленные плейотропные свойства составляют лишь часть известных к настоящему времени эффектов статинов. И если оценивать основной эффект терапии статинами – улучшение состояния коронарного русла и торможение атеросклероза – целесообразно через 2–3 года [2], то развитие плейотропных эффектов наблюдается гораздо раньше [3]. Так, значимое снижение уровня противовоспалительных цитокинов у пациентов с ОКС получено уже через 72 часа после приема розувастатина [14, 117].

Рассмотрим противовоспалительную способность этого класса препаратов более подробно. Так, статины, ингибируя синтез мевалоната, способны не только

снижать концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, но и блокировать синтез изопреноидов. В феномене эндотелиальной активации изопреноиды играют очень важную роль [51, 146]. В эндотелиальных клетках связывание окисленного ЛПНП с его рецептором активирует воспалительный фенотип. Происходит процесс изопренолирования белков типа G. Эти белки называются G из-за содержания гуанозина. Неактивные они «плавают» в клеточной цитоплазме, связанные с гуанозиндифосфатом. Активация их зависит от наличия изопреноидов и фактора обмена гуанозина, когда гуанозиндифосфат приобретает фосфатную группу и становится гуанозинтрифосфатом. Далее неактивные ранее белки типа G начинают мигрировать, привязываться к клеточной мембране и оказывать фосфорилирующее действие на различные субстраты и активируют множество ферментативных каскадов [82, 92].

Таким образом, ингибирование изопреноидного синтеза статинами уменьшает изопренилирование белков типа G и в различной степени блокирует воспалительный ответ, инициированный связыванием окисленных ЛПНП с их рецепторами. Воспалительная эндотелиальная активация, инициированная связыванием других лигандов с их рецепторами, также генерируется из процесса изопренолирования белков типа G. Это объясняет, почему противовоспалительный эффект статинов не пропорционален снижению уровня ЛПНП и выходит за рамки последнего из-за способности подавлять воспалительную эндотелиальную активацию, вызванную разными причинами [54, 93].

Множество опубликованных результатов исследований *invitro* и *invivo* у экспериментальных животных и людей доказывает, что статины ослабляют эндотелиальный воспалительный процесс. Этот эффект является независимым, но синергичным со снижением ЛПНП. Так, команда доктора Джейна в Гарварде доказала *invitro*, что статины способствуют экспрессии в эндотелиальных клетках фактора для синтеза эндотелиальной NO-синтазы и тромбомодулина [89].

Таким образом, статины стимулируют синтез эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за производство оксида азота, который,

среди других многочисленных эффектов, способствует подавлению в эндотелиальных клетках активности ядерного фактора транскрипции NFκB – одного из основных факторов воспалительного ответа.

Также оксид азота вызывает релаксацию гладкомышечных волокон сосудистой стенки [77], ингибирует активацию тромбоцитов [132] и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [79], защищает от лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий [90, 100]. Лечение статинами улучшает эндотелиальную функцию в течение 24 часов при отсутствии значительного снижения уровня холестерина [46, 116, 131, 138].

Несколькими исследователями были опубликованы результаты работ на экспериментальных животных, показавшие *in vivo* противовоспалительное действие статинов. Например на экспериментальной модели атерокоронарного атеросклероза у мышей при сравнении с плацебо статины продемонстрировали способность снижать «острую» инфильтрацию моноцитами в местах атеросклеротического поражения артерий [101]. Другое исследование показало, что назначение однократной дозы статина пациентам с ОКС способствовало уменьшению уровней СРБ и интерлейкина-6 через 24 часа [139].

Степень воспалительного ответа может повлиять на прогноз пациентов после ЧКВ. Повреждение сосудов во время ЧКВ связано с системным воспалительным ответом, в то же время степень воспаления коррелирует с сердечно-сосудистым риском [85, 104]. Так, противовоспалительное действие статинов, наряду с улучшением функции эндотелия и антитромботическим эффектом, может вносить значимый вклад в восстановление коронарного кровотока после ЧКВ [91]. В одном из исследований были выявлены значимые различия уровней фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 и уровня СРБ у пациентов с повышенным и нормальным уровнем тропонина после ЧКВ [63].

В ряде исследований, таких как ARMYDA [115], ARMYDA-ASC [44], ARMYDA-RECAPTURE [72] и NAPLES II [102] продемонстрировано, что назначение нагрузки аторвастатином перед ЧКВ значительно уменьшает

перипроцедуральный уровень СРБ у пациентов стабильной ИБС и у пациентов с ОКС.

Результаты исследования ARMYDA-CAMS [112] показали, что у пациентов, которым проводился ЧКВ, снижение перипроцедурного повреждения миокарда после семидневной нагрузки аторвастатином перед ЧКВ протекало параллельно с сопутствующим ослаблением постпроцедурного увеличения уровней внутриклеточной молекулы адгезии-1 и Е-селектина. Таким образом, было высказано предположение, что уменьшение эндотелиального воспалительного ответа может объяснить защитный эффект статинов при ЧКВ [112].

1.2.2 Миокардиальная цитопротекция

В исследованиях с экспериментальными животными статины показали свою миокардиальную цитопротективную способность, развивающуюся независимо от снижения ЛПНП и противовоспалительного эффекта, связанную с активацией двух внутриклеточных защитных ферментных систем, таких как киназный путь, защищающий от реперфузионного повреждения (reperfusion injury salvage kinase-RISK pathway), и АМФ-активируемая протеинкиназа [45, 76, 80, 118, 135, 145].

Киназный путь, защищающий от реперфузионного повреждения (RISK pathway), заключается в производстве оксида азота путем активации ферментативного каскада фосфоинозитид-3-киназы – киназы Akt – эндотелиальной NO-синтазы – физиологического процесса защиты клеток от ишемии, а статины, как было доказано, потенцируют этот процесс. Тем не менее, Yellon и его коллеги показали в исследованиях с экспериментальными животными, что длительное назначение статинов предотвращает производство оксида азота через описанный выше киназный путь.

Это ингибирование обусловлено экспрессией PTEN фосфатазы (Phosphatase Tensin) с антагонистическим действием в отношении фосфоинозитид-3-киназы.

Эта блокада киназного пути может быть остановлена применением нагрузочной дозы статинов [95].

Mensah et al. продемонстрировали на экспериментальных крысах, которых подвергали ишемии миокарда и реперфузии, что показатели некроза и ишемии миокарда после реперфузии были значительно снижены назначением в течение одного дня или трех дней перед ишемией нагрузочной дозы аторвастатина. Этот защитный миокардиальный эффект исчезал, когда статины назначались на более длительный срок (в течение одной или двух недель). Этот факт был связан со значительным увеличением концентрации PTEN фосфатазы.

Наиболее важным открытием этой серии экспериментов стало доказательство того, что у животных, получавших аторвастатин в течение одной или двух недель, нагрузка аторвастатином за 1 день до ишемии значительно уменьшала некроз и ишемию миокарда за счет увеличения синтеза оксида азота путем ингибирования PTEN фосфатазы и усиления активности киназного пути [95].

Описанные механизмы могут объяснить в том числе и результаты исследования ARMYDA-RECAPTURE.

АМФ-активируемая протеинкиназа – фермент, контролирующий энергетический баланс клетки. В ишемизированной клетке происходит нарастание внутриклеточного уровня аденозинмонофосфата (АМФ). Увеличение АМФ – это сигнал, который активирует гамма-субъединицу АМФ-активируемой киназы и инициирует множественные фосфорилирующие субстраты (АМФК-киназы), которые являются транспортерами глюкозы (GLUT4), переносчиками жирных кислот (CD36) и ключевыми ферментами гликолиза и бета-окисления.

Таким образом, активация АМФ-активируемой киназы увеличивает использование глюкозы и свободных жирных кислот, а также продукцию АТФ. Существует много свидетельств того, что некоторые вещества, такие как адипонектин, метформин и статины, являются косвенными АМФК-активаторами, тем самым реализуют защитный эффект кардиомиоцитов, особенно в условиях миокардиальной ишемии [145]. Так, киназный путь, защищающий от

реперфузионного поражения, и АМФ-активируемая протеинкиназа активируются статинами, независимо от влияния на ЛПНП. Киназный путь увеличивает производство оксида азота, и активируемая протеинкиназа (АМФК) увеличивает использование глюкозы и жирных кислот, что оптимизирует энергетическую эффективность ишемизированной клетки [45, 76, 80, 95, 118, 135, 145].

1.3 Чрескожное коронарное вмешательство.

Перипроцедурное повреждение и некроз миокарда

В настоящее время с учетом развития новых технологий проводится большое число «сложных» эндоваскулярных вмешательств, например, ЧКВ при бифуркационных поражениях [25, 35, 137], пролонгированных и кальцинированных стенозах [61], хронических окклюзиях [36, 110] и многососудистое стентирование [27, 37, 103].

Проведение технически сложных ЧКВ сопряжено с повышением риска осложнений. И несмотря на то, что в современных условиях процедура ЧКВ относительно безопасна, и осложнения, связанные с вмешательством, заметно уменьшились с развитием технологий, вопрос перипроцедурного повреждения миокарда остается актуальным [29, 81].

Согласно третьему универсальному определению инфаркта миокарда, ЧКВ-ассоциированный инфаркт миокарда определяется как повышение уровня тропонина более 5 ВГН 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 slow- или no-reflow, эмболизацией, вновь возникшей гипо-/акинезией миокарда. Когда уровень тропонина после ЧКВ повысился более верхней границы нормы (ВГН), но не достигает 5 ВГН, следует использовать термин «перипроцедурное повреждение миокарда» [142].

Ранее в 2007 году консенсус экспертов определял ЧКВ-связанный инфаркт миокарда при условии повышения уровня тропонина или КФК-МВ более 3 ВГН [144]. До 2007 года критерием для ЧКВ-ассоциированного инфаркта миокарда служило повышение КФК-МВ и/или тропонина более 2 ВГН. Так, по данным литературы, перипроцедурный инфаркт миокарда, диагностируемый по уровню повышения маркеров повреждения миокарда, встречается у 5 до 40 % пациентов, в зависимости от используемых определений [78, 84, 99, 130].

Установлено, что развитие периоперационного инфаркта миокарда может отрицательно повлиять на клинические результаты после вмешательства [78, 87, 130]. Отдельные исследования продемонстрировали связь между развитием перипроцедурного инфаркта миокарда и смертностью в отдаленном периоде [42, 141]. Также рядом исследований было показано, что степень повышения КФК-МВ и тропонина после вмешательства связаны с развитием последующих неблагоприятных кардиальных событий (смерть и инфаркт миокарда) [41, 64, 65, 111, 130].

У пациентов с повышением КФК-МВ более 5 ВГН после вмешательства отмечалась более высокая смертность в отдаленном периоде и больше неблагоприятных событий, влияющих на выживаемость, чем у пациентов с нормальным уровнем или незначительным повышением КФК-МВ после ЧКВ [62, 65, 75, 94].

Таким образом, изучение терапевтических подходов, способных профилактировать и уменьшать повреждение миокарда во время ЧКВ, является крайне актуальным научным направлением в настоящее время. Одним из таких способов является назначение нагрузочных доз статинов перед ЧКВ [44, 53, 56, 67, 68, 72–74, 96, 102, 112, 115, 123, 133].

1.4 Влияние нагрузки статинами на ЧКВ-ассоциированное повреждение и инфаркт миокарда и клинические исходы у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства

Первым рандомизированным исследованием по оценке влияния нагрузочных доз статинов перед ЧКВ было исследование ARMYDA [115]. Это было рандомизированное, проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. За период с 2002 по 2004 гг. в исследование было включено 153 пациента со стабильной ИБС без предшествующей терапии статинами, которым проводилось ЧКВ. Они были рандомизированы на две группы: 76 пациентов в группу аторвастатина, где аторвастатин назначался в течение 7 дней до ЧКВ в дозе 40 мг/сут., и 77 пациентов в группу плацебо.

Первичной конечной точкой была выбрана частота развития перипроцедурного инфаркта миокарда, определяемого как повышение КФК-МВ более 2 ВГН. Вторичная конечная точка включала развитие больших неблагоприятных кардиальных событий MACE (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) в течение 1 месяца наблюдения после ЧКВ, а также частоту повышения выше ВГН маркеров повреждения миокарда (КФК-МВ, тропонин и миоглобин). По результатам исследования повышение КФК-МВ более 2 ВГН после ЧКВ отмечалось у 5 % группы аторвастатина и у 18 % в группе плацебо, $p = 0,025$, а повышение КФК-МВ более ВГН – у 12 % и 35 % соответственно, $p=0,001$. Также отмечались значимые различия между группами по динамике остальных маркеров повреждения миокарда: повышение тропонина выше ВГН наблюдалось в 20 % случаев в группе аторвастатина и в 48 % случаев – в группе плацебо ($p=0,0004$), повышение миоглобина – 22 % и 51 % соответственно ($p=0,0005$). Количество MACE через 1 месяц после ЧКВ, как и частота развития перипроцедурного инфаркта миокарда, было также значительно меньше в группе аторвастатина и составило 5 %, в то время как в группе плацебо – 18 %, $p=0,025$.

Таким образом, убедительные данные о преимуществах нагрузки статинами перед ЧКВ, которые продемонстрировало исследование ARMYDA, стали основой для дальнейшего активного изучения данного вопроса. Так, результаты ARMYDA получены у пациентов со стабильной стенокардией без предшествующей терапии статинами. Успех нагрузки статином у данной группы пациентов поставил дальнейшие цели и задачи для исследователей по изучению нагрузки статинами перед ЧКВ у пациентов с ОКС (ARMYDA-ACS) и у пациентов, уже получающих предшествующую терапию статинами (ARMYDA-RECAPTURE).

Проведенное в 3 итальянских центрах исследование ARMYDA-ACS было мультицентровым, рандомизированным, двойным слепым клиническим исследованием [44]. Критерий включения – пациенты с ОКС (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST) подвергающиеся ЧКВ без предшествующей терапии статинами. Исключались пациенты, ранее получавшие статины, с повышением трансаминаз, другими противопоказаниями приему статинов, фракцией выброса (ФВ) менее 30 %, выраженной хронической болезнью почек (ХБП). В период с января 2005 по декабрь 2006 г. среди 771 пациента были отобраны и рандомизированы 191 человек, из них 20 исключены, так как не нуждались в дальнейшем ЧКВ по результатам коронарографии (КГ). Из 171 включенных пациентов сформированы две группы: группа аторвастатина (аторвастатин 80 мг назначался за 12 часов перед ЧКВ и 40 мг за 2 часа до процедуры, то есть суммарная нагрузочная доза составила 120 мг аторвастатина) и группа плацебо. Клинико-демографические и ангиографические характеристики в группах были сопоставимы. Первичная конечная точка в данном исследовании определена как развитие больших неблагоприятных сердечных событий (МАСЕ), таких как смерть, инфаркт миокарда (повышение КФК-МВ более чем в 2 раза от ВГН после ЧКВ при исходно нормальном уровне или более чем в 2 раза от исходного при исходно повышенном значении), повторная реваскуляризация в течение 30 дней наблюдения после ЧКВ. Вторичная конечная точка – постпроцедурное повышение маркеров повреждения миокарда (КФК-МВ,

тропонин, миоглобин) выше референсных значений и постпроцедурный уровень СРБ.

Результаты проведенного ARMYDA-ACS таковы: первичная конечная точка (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) в течение 30 дней после ЧКВ наблюдалась у 5 % пациентов (4 из 86) в группе аторвастатина и у 17 % пациентов (14 из 85) в группе плацебо ($p=0,01$). Более того, развитие инфаркта миокарда после ЧКВ (повышение КФК-МВ более чем в 2 раза от ВГН после ЧКВ при исходно нормальном уровне или более чем в 2 раза от исходного при исходно повышенном значении) наблюдалось лишь у 5 % пациентов в группе аторвастатина, в то время как в группе плацебо составило 15 % ($p=0,04$).

Также было выявлено, что уровни КФК-МВ и тропонина до вмешательства у пациентов обеих групп значимо не различались, в то время как после ЧКВ уровни маркеров повреждения миокарда были значимо ниже в группе аторвастатина: повышение КФК-МВ выше ВГН – 7 % в группе аторвастатина и 27 % в группе плацебо ($p=0,001$), повышение тропонина выше ВГН – 41 % в группе аторвастатина и 58 % в группе плацебо ($p=0,039$).

Таким образом, исследование ARMYDA-ACS наглядно продемонстрировало достоверные преимущества нагрузочной дозы статинов (аторвастатина) у пациентов с ОКС, ранее не получавших статины, подвергающихся ЧКВ, в профилактике периперационного повреждения миокарда. К тому же оказалась вполне эффективной и достаточной малая, по сравнению с ARMYDA, нагрузочная доза аторвастатина – 120 мг, разделенная на 2 приема: за 12 и 2 часа до ЧКВ.

Чуть позже были опубликованы результаты исследования ARMYDA-RECAPTURE [72]. Мультицентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование ARMYDA-RECAPTURE было проведено на базе 4 итальянских центров. Включались исключительно пациенты, получающие предшествующую терапию статинами (более 30 дней). Также критериями включения в исследования были наличие стабильной ИБС и показаний для ЧКВ или пациенты с ОКС без подъема сегмента ST. Критерии исключения:

пациенты, ранее не получавшие статины, с повышением трансаминаз, другими противопоказаниями к приему статинов, ФВ менее 30 %, выраженной ХБП. В исследование рандомизированы в итоге были 383 пациента: 192 – в группу аторвастатина и 191 – в группу плацебо. Пациенты из группы аторвастатина получили нагрузочную дозу аторвастатина 120 мг: 80 мг аторвастатина за 12 часов и 40 мг за 2 часа до ЧКВ. Конечные точки сформулированы, как и в ARMYDA-ACS: MACE (смерть, инфаркт миокарда (только здесь уже определен как повышение КФК-МВ более чем в 3 раза от ВГН после ЧКВ при исходно нормальном уровне или более чем в 3 раза от исходного при исходно повышенном значении), повторная реваскуляризация) за 30 дней и в подгруппах (пациенты с ОКС и стабильной ИБС) и повышение маркеров повреждения миокарда после ЧКВ. Результатами ARMYDA-RECAPTURE стали: значимое снижение частоты MACE в течение 30 дней в группе аторвастатина (3,7 % в группе аторвастатина, 9,4 % в группе плацебо, $p=0,037$), в основном за счет снижения частоты развития перипроцедурного инфаркта миокарда (3,7 % в группе аторвастатина, 8,9 % в группе плацебо, $p=0,056$), и также более низкие уровни маркеров повреждения миокарда после ЧКВ в группе аторвастатина в сравнении с плацебо (КФК-МВ 13 % повышения выше ВГН в группе аторвастатина и 24 % в группе плацебо, $p=0,017$, тропонин 37 % и 49 % соответственно, $p=0,021$).

Таким образом, проведенное ARMYDA-RECAPTURE доказало, что и у пациентов, уже находящихся на терапии статинами, нагрузка статином (аторвастатином) перед ЧКВ оказывает кардиопротективный эффект и предотвращает интраоперационное повреждение миокарда.

Однако хотелось бы уточнить, что при дальнейшем анализе по подгруппам выявлено, что указанные преимущества были получены у пациентов с ОКС.

В пользу нагрузочных доз статинов перед ЧКВ также свидетельствуют и результаты исследований Briguori C. et al. и NAPLES II.

Briguori C. et al. [133] опубликовали результаты своего рандомизированного исследования: за период с 2002 по 2003 гг. пациенты без предшествующей терапии статинами, которым было показано проведение ЧКВ, были рандомизированы на

две группы: группа статинов (назначались различные статины в различных дозировках, но минимум за 3 дня до ЧКВ) и контрольная группа (без терапии статинами до ЧКВ). Конечной точкой была выбрана частота развития перипроцедурного инфаркта миокарда, определяемого как повышение уровня КФК-МВ более 5 ВГН изолированно или в сочетании с изменениями сегмента ST и зубца Т. Всего в исследование был включен 451 пациент.

Результатами исследования стало значимое снижение частоты развития перипроцедурного инфаркта миокарда (повышения КФК-МВ более 5 ВГН) в группе статинов: 8 % в группе статинов и 15,6 % в контрольной группе, $p=0,012$. Также средние значения уровня КФК-МВ в группе статинов были значимо меньше и составили 1,70 (1,10–3,70) нг/мл, в то время как в контрольной группе – 2,20 (1,30–5,60) нг/мл, $p=0,015$. Аналогичные данные получены и в отношении тропонина: повышение тропонина более 5 ВГН в группе статинов отмечалось в 23,5 % случаев, а в контрольной группе – в 32 % случаев, $p=0,043$. Таким образом, результатами этого исследования также продемонстрированы преимущества назначения статинов перед ЧКВ в профилактике периперационного повреждения миокарда у пациентов, ранее не получавших статины. Однако следует отметить, что в данном исследовании пациенты группы статинов находились на терапии разными статинами в разных дозировках: 29 % – аторвастатин (средняя доза 22 ± 9 мг/день), 29 % – правастатин (средняя доза 32 ± 10 мг/день), 39 % – симвастатин (средняя доза 24 ± 9 мг/день), 3 % – флувастатин (80 мг/день), что существенно затрудняет оценку эффективности конкретной дозы конкретного статина. Разной была и длительность нагрузки статином – от 3 дней до 31 дня, средняя продолжительность нагрузки статином составила 17 ± 8 дней до ЧКВ. Так, пациенты, получающие терапию статинами более одной недели, вряд ли могут считаться получившими именно нагрузочную дозу, скорее, более приемлемым будет относить их к находящимся на уже постоянной терапии статинами.

Целью исследования NAPLES II, в отличие от предыдущего, было изучение влияния конкретной однократной нагрузочной дозы статина, а именно 80 мг

аторвастатина, назначаемой за 24 часа до ЧКВ, у пациентов стабильной ИБС (98 %), ранее не получавших статины [102]. В исследование было включено 668 пациентов, ранее не получавших статины, которым выполнялось ЧКВ: группа аторвастатина составила 338 пациентов – все они получили нагрузочную однократную дозу 80 мг аторвастатина в течение 24 часов перед ЧКВ, контрольная группа составила 330 пациентов. Развитие перипроцедурного инфаркта миокарда определялось при повышении КФК-МВ более 3 ВГН изолированно или вместе с изменениями сегмента ST и зубца T. Частота перипроцедурного инфаркта миокарда по результатам исследования составила 9,5 % в группе аторвастатина и 15,8 % в контрольной группе, $p=0,014$, частота повышения тропонина выше 3 ВГН отмечалась у 26,6 и 39,1 % пациентов соответственно, $p<0,001$. Так, исследование NAPLES II подтвердило эффективность и достаточность даже однократной нагрузочной дозы статинов (80 мг аторвастатина) у пациентов, ранее не получавших статины, для профилактики перипроцедурального повреждения миокарда.

Воодушевленные показанными в предыдущих исследованиях преимуществами нагрузочных доз статинов перед ЧКВ у пациентов стабильной ИБС и пациентов с ОКС корейские ученые провели исследование STATIN STEMI для оценки эффективности нагрузочных доз статинов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [73]. Это было мультицентровое, проспективное, рандомизированное исследование, которое проводилось в четырех центрах в Корее. В исследование был включен 171 пациент с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST без предшествующей терапии статинами, которым проведено ЧКВ. При этом 86 пациентов было рандомизировано в группу нагрузки высокой дозой аторвастатина – 80 мг перед ЧКВ и группу обычной дозы аторвастатина – 10 мг перед ЧКВ. Первичной конечной точкой было развитие больших неблагоприятных кардиальных событий MACE (смерть, инфаркт миокарда и реваскуляризация миокарда) в течение 30 дней после ЧКВ. Вторичными конечными точками были показатели реперфузии миокарда. По результатам STATIN STEMI количество MACE между группами достоверно не

различалось и встречалось в 5,8 % случаев в группе высокой дозы аторвастатина и 10,6 % – в группе обычной дозы, $p=0,26$; перипроцедурный инфаркт миокарда был у 3,5 и 5,9 % пациентов соответственно, $p=0,50$. Зато показатели реперфузии миокарда были значимо лучше в группе высокой дозы статина. Надо отметить, что STATIN STEMI было первым рандомизированным исследованием высоких нагрузочных доз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST. Данное исследование не показало значимых преимуществ назначения нагрузки высокой дозой статина перед ЧКВ в предотвращении MACE и перипроцедурного инфаркта миокарда, авторы исследования связывают это с несколькими причинами: дополнительный некроз миокарда во время ЧКВ мог быть относительно меньше, чем предыдущий во время инфаркта миокарда, и сложности в выделении перипроцедурного инфаркта миокарда среди течения исходного инфаркта миокарда. Тем не менее, по результатам STATIN STEMI были найдены преимущества нагрузки высокой дозой аторвастатина – выявлена способность улучшать микрососудистую коронарную перфузию у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST после ЧКВ (определяемым по показателям реперфузии).

Интересными представляются исследования Zemanek et al. и Veselka et al., результаты которых представляются не столь обнадеживающими, как описанные ранее.

Zemanek et al. провели рандомизированное исследование по оценке влияния семидневной нагрузки аторвастатином перед ЧКВ на частоту развития перипроцедурального инфаркта миокарда у пациентов стабильной ИБС, длительно находящихся на терапии статинами [68]. За период с 2008 по 2010 гг. были рандомизированы 202 пациента: 100 пациентов были включены в группу аторвастатина (7 дней до ЧКВ получали нагрузочную дозу аторвастатина – 80 мг/сут.) и 102 пациента – в контрольную группу.

Все пациенты были со стабильной ИБС, находились на предшествующей терапии статинами не менее 3 месяцев. Значимых различий в терапии статинами исходно между группами не было: аторвастатин 10 или 20 мг/сут. принимали ранее

44 % пациентов группы аторвастатина, 51 % – контрольной группы, суточная доза 40 мг аторвастатина исходно была у 20 % пациентов группы аторвастатина и у 14 % пациентов контрольной группы, в остальных случаях использовался другой статин. На период нагрузки аторвастатином пациенты этой группы прекращали свою прежнюю гиполипидемическую терапию, пациенты же контрольной группы продолжали прием статинов без изменений. По результатам данного исследования не было получено достоверных различий по частоте развития перипроцедурного инфаркта миокарда у пациентов обеих групп. Перипроцедурный инфаркт миокарда определялся как повышение более 3 ВГН тропонина и/или КФК-МВ и встречался у 14 % пациентов группы аторвастатина и у 12 % – контрольной группы ($p=0,80$).

Veselka et al. провели мультицентровое, рандомизированное исследование [67]. С 2010 по 2012 годы в данное исследование было включено 445 пациентов стабильной ИБС и показаниями для ЧКВ: 220 пациентов – в группу розувастатина (получали 20 мг розувастатина за 12 часов до ЧКВ и 20 мг розувастатина непосредственно перед ЧКВ, то есть нагрузочная доза розувастатина составила 40 мг/сут.) и 225 пациентов – в контрольную группу. Также пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 подгруппы в зависимости от предшествующей терапии статинами: пациенты, ранее не получавшие статины; пациенты, получавшие ранее длительно низкие дозы статинов (аторвастатин 10 или 20 мг, флувастатин 20 мг, ловастатин 20 мг, розувастатин 10 мг, симвастатин 10 или 20 или 40 мг); пациенты, получавшие длительно высокие дозы статинов (аторвастатин 40 или 80 мг, розувастатин 20 или 40 мг). Пациентам, получающим длительную терапию статинами, нагрузка розувастатином добавлялась к их гиполипидемической терапии. Первичной конечной точкой было повышение уровня тропонина более чем в 1,5 раза ВГН в течение 24 часов после ЧКВ, вторичная определялась как повышение тропонина более чем в 3 раза от ВГН, также оценивалась частота повышения тропонина более 5 ВГН после ЧКВ. По результатам исследования не было выявлено значимых различий между группами и подгруппами (в зависимости от предшествующей терапии статинами) по частоте

развития конечных точек, то есть по постпроцедурному уровню тропонина. Таким образом, отсутствие эффекта от нагрузочной дозы розувастатина в данном исследовании, вероятно, объясняется недостаточной нагрузочной дозой статина, тем более для пациентов, уже находящихся на длительной терапии статинами, – она составила суммарно всего 40мг розувастатина в 2 приема и не показала способность предотвращать частоту периперационного инфаркта миокарда.

В подтверждение результатов, полученных в ранее проведенных исследованиях, Patti et al. провели метаанализ, который включил 13 рандомизированных исследований о клинических преимуществах назначения статинов перед ЧКВ [53]. Сюда, конечно же, вошли и результаты описанных выше исследований ARMYDA, ARMYDA-ACS, ARMYDA-RECAPTURE, исследование Briguori, Veselka, NAPLES II, STATIN STEMI и ряда других. Таким образом, в данный анализ был включен 3341 пациент, 1692 из них – в группу назначения высоких доз статинов перед ЧКВ и 1649 пациентов – в группу низких доз статинов или отсутствия назначения статинов до ЧКВ (контрольная группа). Все исследования, за исключением двух (ARMYDA-RECAPTURE и исследование Naga et al.), проведены у пациентов, ранее не получавших статины. В восьми исследованиях перед ЧКВ назначался аторвастатин, в двух – розувастатин, по одному – правастатин и симвастатин, еще в одном – разные статины. Нагрузочная доза и длительность нагрузки статином была различной. Так, для аторвастатина нагрузочная схема назначения перед ЧКВ колеблется от разовой 20 мг до недельной и более терапии 40 мг/сут. При этом 39 % всех пациентов составили пациенты с ОКС. По результатам данного метаанализа выявлено, что перипроцедурный инфаркт миокарда, определяемый как повышение КФК-МВ более 3 ВГН, отмечался у 7,0 % пациентов в группе высоких нагрузочных доз статинов

и у 11,9 % в контрольной группе, $p < 0,00001$; перипроцедурное повреждение миокарда, определяемое как повышение тропонина более ВГН после ЧКВ, наблюдалось у 35,8 % пациентов в группе высоких нагрузочных доз статинов и у 47,9 % – в контрольной группе, $p < 0,00001$, повышение КФК-МВ более ВГН после

ЧКВ отмечалось у 25,4 % в группе высоких доз статинов и у 35,9 % в контрольной группе, $p=0,00001$. Число конечных точек, определенных как развитие MACE – больших неблагоприятных кардиальных событий (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) в течение 30 дней, составило 7,4 % в группе высоких нагрузочных доз статинов и 12,6 % в контрольной группе, $p<0,00001$. Подводя итог, надо отметить, что проведенный Patti и соавторами метаанализ подтвердил однозначные и доказанные преимущества назначения нагрузочных доз статинов перед ЧКВ, их способность предотвращать перипроцедурное повреждение миокарда, в том числе периоперационный инфаркт миокарда, как у пациентов со стабильной ИБС, так и с ОКС, преимущественно ранее не получавших статины. В то же время данные метаанализа так и не пояснили ситуацию у пациентов, уже получающих терапию статинами. Также не выявлена необходимая и достаточная доза статина для нагрузки перед ЧКВ. Не определены преимущества выбора для терапии среди представителей данной группы лекарственных средств.

Исследование ROMA в отличие от большинства предыдущих, где исследовался аторвастатин, оценивало влияние нагрузочной дозы розувастатина перед ЧКВ [123]. Это было одноцентровое, проспективное, рандомизированное исследование, куда было включено 160 пациентов стабильной ИБС без предшествующей терапии статинами, которым проведено ЧКВ. Пациенты были рандомизированы в группу нагрузочной дозы розувастатина (однократно 40 мг за 24 часа до ЧКВ) и контрольную группу. Оценивалась частота развития перипроцедурного инфаркта миокарда (определялся как повышение КФК-МВ более 3 ВГН после ЧКВ) и больших неблагоприятных кардиальных и церебральных событий MACE (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация миокарда и инсульт) через 30 дней и 12 месяцев наблюдения. Так, частота повышения КФК-МВ через 12 и 24 часа после ЧКВ более 3 ВГН отмечена у 22,7 % пациентов в контрольной группе и лишь у 7,1 % в группе нагрузки розувастатином, $p=0,003$. Через 30 дней и 12 месяцев наблюдения частота развития MACE составила 30,0 % в контрольной группе и 8,7 % в группе нагрузки

розувастатином, $p=0,001$ и 35,0 % против 12,5 %, $p=0,001$, соответственно. Полученные преимущества нагрузки розувастатином перед ЧКВ обусловлены в основном снижением частоты развития перипроцедурного инфаркта миокарда: встречался в контрольной группе в 26,4 % случаев, в группе нагрузки розувастатином – в 8,7 %, $p=0,003$. Таким образом, исследование ROMA продемонстрировало явные и доказанные преимущества нагрузочной дозы розувастатина перед ЧКВ. Так, ROMA показало, что для пациентов стабильной ИБС, ранее не получавших статины, даже однократная доза розувастатина, назначенная в течение 24 часов перед ЧКВ, способна оказывать кардиопротективный эффект во время ЧКВ и достоверно снижать частоту развития перипроцедурного инфаркта миокарда, а также уменьшать количество больших кардиальных и церебральных неблагоприятных событий в течение 12 месяцев после ЧКВ.

Целью исследования ROMA II [56] было сравнить эффективность нагрузочной дозы розувастатина и аторвастатина у пациентов со стабильной ИБС с показаниями для ЧКВ, которые уже находятся на предшествующей терапии статинами. В это проспективное рандомизированное клиническое исследование было включено 350 человек: 175 человек было рандомизировано в группу розувастатина и 175 – в группу аторвастатина. Нагрузочная доза была разовой, назначалась за 24 часа до ЧКВ и составила 40 мг розувастатина и 80 мг аторвастатина соответственно. Группу контроля составили 100 пациентов без нагрузки статинами перед ЧКВ.

Первичной конечной точкой была определена частота перипроцедурного инфаркта миокарда (определялась как повышение уровня КФК-МВ более 3 ВГН) и частота больших неблагоприятных кардиальных и церебральных событий МАССЕ (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация и госпитализация, инсульт) через 30 дней наблюдения, через 6 и 12 месяцев наблюдения. По результатам исследования продемонстрированы явные преимущества нагрузочных доз статинов как в профилактике периперационного инфаркта миокарда, так и в предотвращении МАССЕ. Так, частота повышения КФК-МВ более 3 ВГН была

значимо меньше в группах с нагрузкой статинами до ЧКВ и составила 7,1 % в группе розувастатина против 25 % в контрольной группе, $p=0,003$ и 6,1 % – в группе аторвастатина против 25 % в контрольной группе, $p=0,001$ через 12 часов после ЧКВ, 8,9 % – в группе розувастатина против 29,2 % в контрольной группе, $p=0,001$ и 8,3 % – в группе аторвастатина против 29,2 % в контрольной группе, $p=0,0001$ через 24 часа после ЧКВ. Значимых различий между группами аторвастатина и розувастатина по уровню повышения КФК-МВ через 12 и 24 часа выявлено не было. Частота развития МАССЕ была значимо ниже в группах нагрузочных доз статинов в сравнении с контрольной группой как через 30 дней, так и через 6 и 12 месяцев наблюдения (составила 8,9 % в группе розувастатина против 33 % в контрольной группе, $p=0,0001$ и 8,3 % в группе аторвастатина против 33 % в контрольной группе, $p=0,0001$ через 30 дней после ЧКВ, 10,2 % в группе розувастатина против 36 % в контрольной группе, $p=0,0001$ и 8,9 % в группе аторвастатина против 36 % в контрольной группе, $p=0,0001$ через 6 месяцев и 11,4 % и 12 % против 41 % соответственно, $p=0,001$). Значимых различий между группами аторвастатина и розувастатина по частоте развития МАССЕ за весь период наблюдения выявлено не было.

Таким образом, результаты исследования ROMA II хотелось бы особенно выделить среди прочих, так как оно было проведено на менее изученной и самой дискуссионной группе пациентов – пациентов стабильной ИБС, получающих предшествующую терапию статинами, а также в связи с тем, что это первое рандомизированное исследование, в котором проведено сравнение эффективности нагрузочных доз двух основных представителей статинов – розувастатина и аторвастатина.

В метаанализ Pan et al. [74] было включено 14 рандомизированных исследований, проводивших изучение нагрузочной дозы розувастатина перед ЧКВ. Всего метаанализ включил 3273 пациента, из них 1671 пациент составил группу высокой нагрузочной дозы розувастатина и 1602 – группу контроля (низкая доза статина либо без него). Пациенты также были разделены на подгруппы в

зависимости от клинических характеристик (стабильная ИБС и ОКС), а также в зависимости от наличия или отсутствия предшествующей терапии статинами.

Первичными конечными точками было выбрано развитие больших неблагоприятных кардиальных событий MACE (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация миокарда) и перипроцедурного инфаркта миокарда (определялся так, как в соответствующих исследованиях). Среди 14 рассматриваемых рандомизированных исследований 10 были проведены исключительно у пациентов, ранее не принимавших статины, только одно – у пациентов, находящихся на предшествующей терапии статинами, еще три – включали и тех и других. В 13 исследованиях использовалась нагрузка розувастатином в течение 24 часов перед ЧКВ, данная однократно или разделенная на 2 приема; так, минимальная нагрузочная доза розувастатина составила 20 мг в один прием, а максимальная – 60 мг, разделенная на 2 приема до ЧКВ. В одном исследовании использовалась продолжительная нагрузка розувастатином – в течение 5–7 дней перед ЧКВ, по 20 мг/сут.

По результатам данного метаанализа было выявлено, что риск развития перипроцедурного инфаркта миокарда снизился на 60 % в группе высокой нагрузочной дозы розувастатина (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,25–0,63, $p<0,0001$), а риск развития больших неблагоприятных событий MACE снизился на 58 % (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,29–0,61, $p<0,00001$). При анализе по подгруппам выявлено, что полученные преимущества в профилактике MACE были значимы как у пациентов со стабильной ИБС (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,21–0,87, $p=0,02$), так и у пациентов с ОКС (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,27–0,65, $p<0,0001$), как у пациентов без предшествующей терапии статинами (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,28–0,64, $p<0,0001$), так и у пациентов, получающих длительную терапию статинами (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,10–0,73, $p=0,01$).

Таким образом, результаты данного метаанализа свидетельствуют о том, что нагрузка розувастатином до ЧКВ, также, как было показано в предыдущих исследованиях для нагрузки аторвастатином перед ЧКВ, снижает перипроцедурное повреждение миокарда во время ЧКВ и благоприятно влияет на отдаленный прогноз.

Результаты одного из последних на сегодняшний день рандомизированных исследований по изучению нагрузочных доз статинов опубликованы в 2018 г. Это мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование SECURE-PCI [66]. Целью данного исследования было оценить влияет ли двукратная нагрузка аторвастатином в максимальной дозировке на снижение больших кардиоваскулярных событий (MACE) у пациентов с ОКС и планирующимся ЧКВ. Общее количество пациентов с ОКС, включенных в данное исследование, – 419. Оно проводилось в период с апреля 2012 года по ноябрь 2017 года на базе 53 центров. Все включенные пациенты рандомизированы на две группы: группу аторвастатина, в которой перед и через 24 часа после планируемой ЧКВ пациенты получали 80 мг аторвастатина (2087 пациентов), и группу плацебо (2104 пациента). Далее пациенты обеих групп в течение 30 дней получали поддерживающую дозу аторвастатина 40 мг/сут. Первичная конечная точка – MACE определялась как смерть от любых причин, инфаркт миокарда, инсульт и незапланированная реваскуляризация миокарда, наблюдаемые в течение 30 дней. Среди пациентов, включенных в исследование, в конечном итоге ЧКВ выполнена лишь у 64,7 % пациентов. У 8 % пациентов было выполнено аортокоронарное шунтирование. Еще для 27,3 % больных была определена консервативная тактика – только медикаментозное лечение.

Полученные через 30 дней наблюдения результаты не выявили значимых различий между группами нагрузки аторвастатином и плацебо как по частоте первичной конечной точки в целом (MACE), так и отдельно по частоте развития инфаркта миокарда и смерти. Так, в группе нагрузки аторвастатином первичная конечная точка встречалась у 6,2 %, а в группе плацебо – у 7,1 %, $p=0,27$, смерть от всех причин – у 3,2 и 3,3 % соответственно, $p=0,84$, инфаркт миокарда – у 2,9 % и 3,7 % соответственно, $p=0,18$. Таким образом, для пациентов с ОКС двукратная нагрузка аторвастатином не повлияла на клинические исходы в течение 30 дней.

Однако интересно, что при более детальном анализе, а именно у группы пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, используемая нагрузочная схема

назначения аторвастатина привела как к снижению развития инфаркта миокарда (не ЧКВ-ассоциированного) в течение 30 дней в сравнении с группой плацебо (3,6 % в группе аторвастатина и 5,2 % в группе плацебо, $p=0,04$), так и к снижению развития больших неблагоприятных событий МАСЕ (6,0 и 8,2 % соответственно, $p=0,02$). Так, для пациентов с ОКС, подвергающихся ЧКВ, по данным этого исследования нагрузка статином оказалась эффективной.

Таким образом, крупные рандомизированные исследования по изучению влияния нагрузочных доз статинов у пациентов с ИБС, которым проводится эндоваскулярное лечение, осуществляются и в настоящее время, что лишний раз подчеркивает актуальность данной темы и большой научный и практический интерес к ней в наши дни.

1.5 Интенсификация терапии статинами. Статины и ишемическая болезнь сердца: современные клинические рекомендации.

Вопросы безопасности

Исследование эффективности высоких доз статинов остается актуальным и на сегодняшний день [23]. Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют, что как в период после ОКС, характеризующийся высоким риском, большинство пациентов должно получать лечение статином высокой интенсивности, так и у пациентов с хронической ИБС выявляют преимущества интенсивной терапии статинами в отношении клинических исходов [11, 12].

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MIRACL [97], включившем 3086 пациентов с ОКС, использовали максимальную дозу аторвастатина – 80 мг/сут. Исследование проводилось на базе 122 центров в 19 странах. Пациенты с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q в течение 24–96 часов после поступления в стационар рандомизировались на группу плацебо и аторвастатина в дозе 80 мг/сут., продолжали наблюдаться в течение 16 недель. Первичной конечной точкой были смерть, нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с

последующей успешной реанимацией, повторная ишемия миокарда, потребовавшая экстренной госпитализации. Через 16 недель наблюдения частота первичной конечной точки в группе аторвастатина отмечалась у 14,8 % пациентов, а в группе плацебо – у 17,4 %, $p=0,048$.

Таким образом, по результатам данной работы высокие дозы статинов уже через 4 месяца после ОКС продемонстрировали способность уменьшать количество неблагоприятных исходов.

Сравнение высоких доз уже не с плацебо, а с более низкими дозами статинов проведено в рандомизированном международном двойном слепом исследовании TNT [143], в котором 10003 пациента были рандомизированы на группу приема аторвастатина в высокой дозе 80 мг/сут. или низкой – 10 мг/сут. Данная работа проводилась у пациентов стабильной ИБС.

Здесь первичная конечная точка определялась как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, остановка сердца с последующей успешной реанимацией. В группе аторвастатина 80 мг/сут. частота первичной конечной точки была 8,7 %, а в группе аторвастатина 10 мг – 10,9 %, $p<0,001$. То есть терапия высокими дозами статинов показала себя как более эффективная, по отношению к низким, по способности влиять на клинические исходы.

Учитывая вышеизложенное, в современных клинических рекомендациях отмечается тенденция к все большему ужесточению целевого уровня липопротеидов низкой плотности [16, 21]. И если еще недавно в европейских рекомендациях 2016 года по лечению дислипидемий целевой уровень липопротеидов низкой плотности равнялся 1,8 ммоль/л [21], то в отечественных рекомендациях 2017 года данный параметр уже равен 1,5 ммоль/л [16].

Максимальное снижение липопротеидов низкой плотности возможно при применении высоких доз аторвастатина и розувастатина [16]. Так, для пациентов с ОКС необходимо начинать терапию высокими дозами статинов как можно раньше, а для пациентов стабильной ИБС также необходимо применять максимальные дозировки современных статинов при недостижении целевых значений липопротеидов низкой плотности.

С другой стороны, интенсификация терапии статинами привлекает пристальное внимание к вопросам безопасности. Результаты международного рандомизированного исследования JUPITER [49] обратили внимание на необходимость тщательного дальнейшего мониторинга влияния терапии статинами на углеводный обмен, ведь полученные в работе данные свидетельствовали об увеличении частоты случаев впервые выявленного сахарного диабета у пациентов, получающих розувастатин [126].

Данное исследование включало мужчин 50 лет и старше и женщин 60 лет и старше без сердечно-сосудистых событий с уровнем липопротеидов низкой плотности менее 3,4 ммоль/л и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка 2,0 мг/л и более. За период с февраля 2003 г. по декабрь 2006 г. в исследование согласно критериям включения и исключения было включено 17802 лица. Целью данной работы было проверить возможность розувастатина 20 мг/сут. в сравнении с плацебо снижать частоту развития первого тяжелого сердечно-сосудистого осложнения у практически здоровых лиц с невысоким уровнем липопротеидов низкой плотности, но при повышенной концентрации С-реактивного белка.

Результаты исследования показали, что прием розувастатина способствовал снижению риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у лиц указанной категории в сравнении с плацебо, что даже привело к досрочному его прекращению. Так, неблагоприятные клинические исходы (несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризация и смерть) в группе розувастатина наблюдались у 142, а в группе плацебо – у 251 участников (отношение риска 0,56 при 95 % ДИ от 0,46 до 0,69, $p < 0,00001$). Кроме того, в группе розувастатина получено значимое снижение уровней липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и высокочувствительного С-реактивного белка в сравнении с плацебо.

Однако в группе розувастатина по сравнению с группой плацебо было больше участников, у которых развился сахарный диабет. Так, в группе приема розувастатина это число составило 270 лиц, а группе плацебо – 216, $p=0,01$.

Проанализировав имеющиеся данные крупных международных исследований, ряд авторов сделали вывод, что риск развития сахарного диабета увеличивается при приеме статинов и использовании более высоких доз данного класса препаратов [18, 105, 121].

Однако, несмотря на вышеизложенное, положительное влияние статинов намного превышает потенциальный риск развития сахарного диабета, и их прием при сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях – это необходимость, не вызывающая сомнений [10, 19, 24].

Нельзя не упомянуть о повышении уровня трансаминаз, когда речь идет о безопасном применении высоких доз терапии статинами [7, 22, 86]. Тем не менее, значимое повреждение печени встречается крайне редко [33]. Так, применение статинов оправдано, необходимо и безопасно даже у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени, например у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [128] и вирусными гепатитами вне обострения [17].

1.6 Заключение по обзору литературы

В настоящее время четко установлена и не вызывает сомнений эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий посредством снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [106, 108, 109, 113, 140].

Основными современными и наиболее эффективными представителями данной группы препаратов являются розувастатин и аторвастатин. В большинстве исследований по сравнению гиполипидемической эффективности продемонстрированы преимущества розувастатина над аторвастатином [40, 47, 52, 58, 59, 70, 71, 127].

Помимо гиполипидемического действия для статинов изучен ряд липиднезависимых или плеiotропных эффектов, среди которых улучшение функции эндотелия, увеличение биодоступности оксида азота, антиоксидантные эффекты, противовоспалительные свойства и стабилизация атеросклеротических бляшек. Сравнение выраженности плеiotропных эффектов между основными представителями данной группы лекарственных препаратов остается малоизученным. Однако в ряде исследований не было получено значимых различий по силе противовоспалительных свойств между розувастатином и аторвастатином, в частности по снижению уровня высокочувствительного СРБ [47, 57].

Так, появились данные, что благодаря своим плеiotропным свойствам, нагрузочные дозы статинов, назначаемые перед ЧКВ, уменьшают перипроцедурное повреждение и ЧКВ-ассоциированный инфаркт миокарда, а также благоприятно влияют на прогноз пациентов после ЧКВ [44, 72, 102, 112, 115]. Среди основных механизмов реализации статинами своих преимуществ у пациентов, которым поводится ЧКВ, в литературе описаны: способность подавлять воспалительную эндотелиальную активацию путем ингибирования статинами изопреноидного синтеза [54, 82, 92, 93], а также миокардиоцитопротективный эффект, осуществляемый через активацию киназного пути (фосфоинозитид-3-киназы – киназы Akt – эндотелиальной NO-синтазы), который увеличивает производство оксида азота и АМФ-активируемой протеинкиназы, что оптимизирует энергетическую эффективность ишемизированной клетки [145].

Установлено, что плеiotропные эффекты статинов способны развиваться через короткий промежуток времени: так, в ряде исследований они были зафиксированы уже через 24 часа [46, 116, 131, 138, 139]. Поэтому назначение даже однократной нагрузочной дозы статинов перед ЧКВ способно значительно уменьшить периперационный некроз миокарда и улучшить прогноз [44, 56, 72, 73, 102, 123].

Так, преимущества назначения нагрузочных доз статинов перед ЧКВ у пациентов, ранее не получавших терапию статинами, были продемонстрированы достаточным количеством рандомизированных исследований и не вызывают

сомнений в настоящее время [44, 72, 73, 102, 115, 123, 133]. То же применимо и в отношении пациентов с ОКС [44, 72, 73].

Более дискуссионным представляется влияние нагрузочных доз статинов на ЧКВ-ассоциированное повреждение миокарда у пациентов, уже получающих длительную терапию статинами, особенно у пациентов стабильной ИБС. Среди небольшого количества рандомизированных исследований у данной группы пациентов есть как показавшие положительное влияние нагрузки статинами до ЧКВ на перипроцедурное повреждение [56, 72], так и не продемонстрировавшие данных преимуществ [67, 68].

В российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012 г. говорится, что кратковременное назначение статинов в высоких дозах перед ЧКВ оправдано для снижения риска развития инфаркта миокарда, класс рекомендаций IIa, уровень доказанности в [15]. Уже в 2016 году о применении стратегии нагрузочной терапии или повышении дозы на фоне постоянной терапии статинами при плановой ЧКВ при стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST говорится в рекомендациях европейского общества кардиологов и европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий, класс рекомендаций IIa, но уровень доказательности уже A – выше в сравнении с предыдущими российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012 г. [21]. А чуть позднее и в российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2017 г. появилась рекомендация о применении перед ЧКВ аторвастатина или розувастатина в максимальных дозировках, класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A [16].

Однако на сегодняшний день не разработана наиболее эффективная и оптимальная нагрузочная схема назначения статинов перед ЧКВ. Исследования продолжают проводиться. Результаты последнего по данной теме, опубликованного в 2018 году рандомизированного исследования не показали

эффективность нагрузки аторвастатином в максимальной дозировке в течение двух дней у пациентов с ОКС, но зато указанная схема оказалась эффективной для лиц с ОКС и проведенным ЧКВ [66].

Более того, практически отсутствуют накопленные данные об изучении влияния нагрузочных доз основных статинов – розувастатина и аторвастатина в сравнительном аспекте.

2 Материалы и методы исследования

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

В ходе настоящей работы в ТНИМЦ «НИИ Кардиологии» на базе отделения реабилитации 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. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

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. 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 [28] совместно с ангиохирургом и кардиохирургом.

Таким образом, критериями включения в исследование являлись:

- 1) наличие стабильной ИБС (стенокардия напряжения 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.

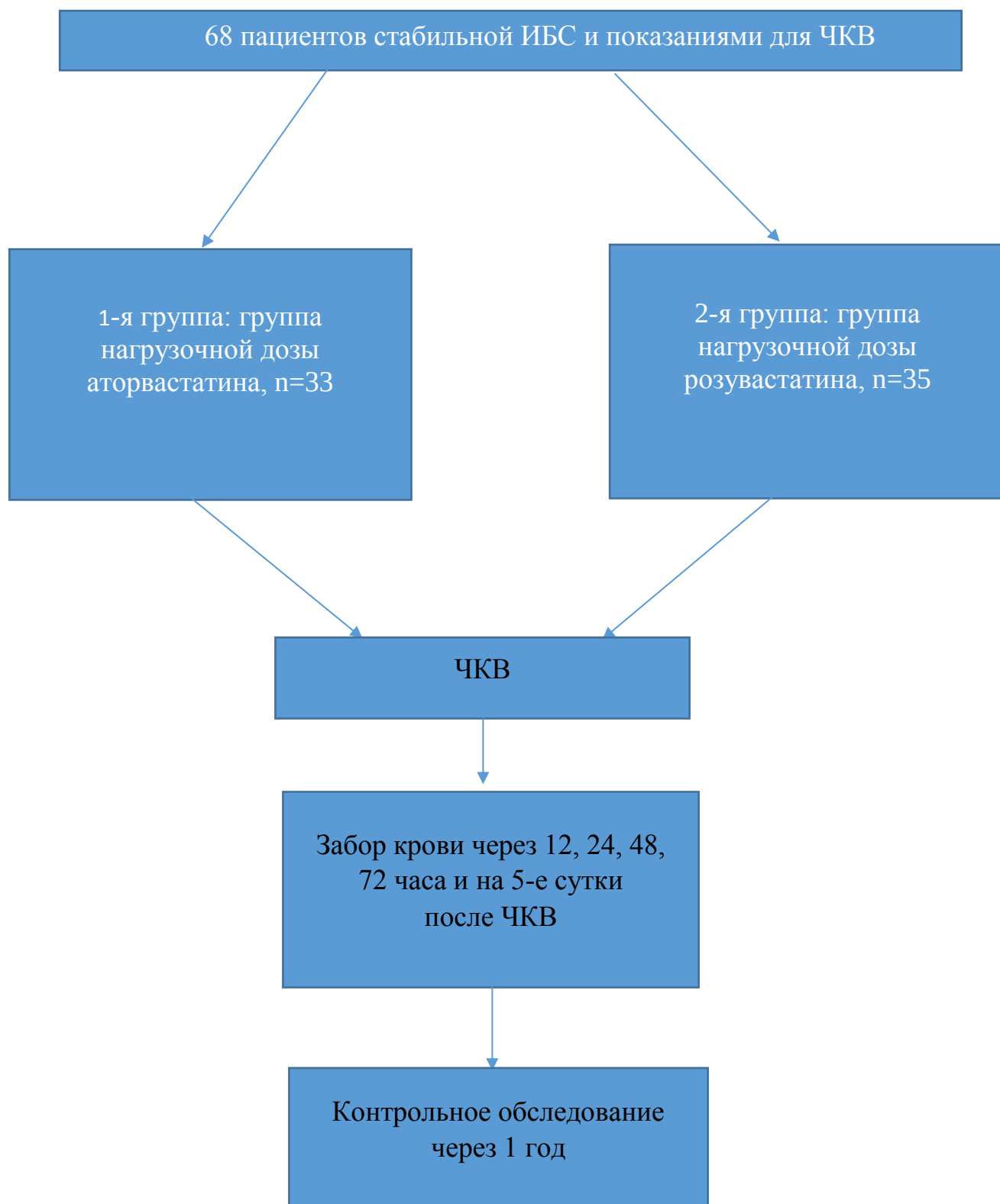


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 ХСН проводился тест 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			

В обеих группах преобладали мужчины: 87,8 % в первой группе и 88,6 % во второй, а также пациенты, перенесшие ранее инфаркт миокарда, 72,7 и 82,9 %

соответственно. По клиническому течению ИБС превалировали пациенты со стенокардией напряжения 2 и 3 функционального класса: 39,4 % и 45,5 % в первой группе и по 40 % во второй группе соответственно.

Из сопутствующей патологии встречались: хроническая обструктивная болезнь легких у 9,09 % пациентов первой группы и у 14,29 % второй группы, хроническая болезнь почек у 36,4 % пациентов первой группы и 20 % второй группы.

Фоновые заболевания, такие как артериальная гипертензия, отмечены у 87,9 % группы аторвастатина и 80 % группы розувастатина. Более половины пациентов обеих групп являлись курильщиками и имели отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям. Патологию углеводного обмена, а именно сахарный диабет 2-го типа имели 6,06 % первой группы и 14,29 % второй, а нарушение толерантности к глюкозе отмечалось у 18,2 и 11,4 % соответственно. Чуть больше трети пациентов в обеих группах ранее уже перенесли реваскуляризацию миокарда.

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).

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

Двойную антитромбоцитарную терапию ввиду предстоящей плановой ЧКВ получали все пациенты. Все принимали ацетилсалициловую кислоту. Второй дезагрегант представлен клопидогрелем у 81,8 % пациентов первой группы и 85,7 % второй группы, а тикагрелором у 18,2 % и 14,3 %, соответственно.

Таблица 2 – Предшествующая гиполипидемическая терапия

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

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
β-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 – ангиотензин-превращающий фермент			

Подавляющее большинство пациентов принимали АПФ – 90,9 % в первой группе и 85,7 % во второй. Также у большинства пациентов предшествующая медикаментозная терапия включала β-адреноблокаторы, 72,7 % и 80 % соответственно. Помимо вышеперечисленного, прием антагонистов кальция был у 30,3 % пациентов в первой группе и 22,9 % пациентов во второй, нитратов – у 9,09 и 5,71 % соответственно. Диуретики получали 18,2 % группы аторвастатина и 17,1 % группы розувастатина.

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 Т, 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 Т, нарушения ритма сердца. Осуществлялся контроль места пункции и диуреза.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Лабораторные 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 (Thermo Fisher, 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 компрессии 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 [142].

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 (Thermo Fisher, 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 (Thermo Fisher, Финляндия).

2.2.2 Инструментальные методы исследования

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. Методика предусматривала постепенное увеличение нагрузки на 25 Вт каждые 5 минут. 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. Пациенту разъяснялось, что необходимо пройти в быстром для него темпе максимальную дистанцию по размеченному заранее коридору за шесть минут, включая время остановки для отдыха, если таковое было ему необходимо. 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 м – III ФК и менее 150 м – IV ФК ХСН.

Эхокардиография проводилась исходно и через 12 месяцев наблюдения для оценки структурно-функционального состояния левого желудочка.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковой системе En Visor CHD (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.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда выполнялась с Tl²⁰¹99-хлоридом или Tc^{99m} MYOVIEW на томографической гамма-камере Omega 500 (Technicare, Германия) в покое и в условиях фармакологической пробы. В качестве стресс-агента использовали аденозин-трифосфат, который вводили внутривенно со скоростью 0,14 мг/кг массы тела пациента/минуту, в течение 4–6 минут. С учетом характера перераспределения индикатора на отсроченных томосрезах оценивались объемы стабильного и преходящего дефектов перфузии левого желудочка.

Суточное мониторирование ЭКГ: регистрацию ЭКГ выполняли в течение 24 часов, запись анализировали с использованием системы SCHILLER MT-200 Holter-ECG (Швейцария). Оценивалось наличие нарушений ритма сердца и ишемических событий.

Диагностическую селективную многопроекционную коронарографию проводили по единой схеме на ангиографическом комплексе Cardioscop-V (Siemens, Германия) с определением степени и характера поражения коронарных артерий. Коронарография (КГ) проводилась через бедренный и плечевой доступы.

Суммарный процент поражения коронарного русла оценивали по шкале SYNTAX. Результат позиционирования стента – локализацию, диаметр установленного стента, состояние краевых участков коронарной артерии – контролировали, как минимум, в двух взаимно перпендикулярных проекциях, обеспечивающих наилучшую визуализацию стентированного участка. При коронарографии рассчитывались следующие показатели: диаметр стеноза

(минимальный диаметр артерии на изучаемом участке, мм), степень стеноза (степень стеноза артерии относительно диаметра артерии перед стенозом, %), диаметр артерии (диаметр ангиографически неизмененного участка артерии перед стенозом, мм), а при оценке результата вмешательства определялись: длина стента (длина клипированного на баллоне стента, мм), диаметр стента (наибольший диаметр стента после имплантации, определяемый по контурам стента, мм), остаточный стеноз (степень сужения стента сразу после стентирования относительно наибольшего диаметра стента после имплантации, %).

В зависимости от достигнутого объема реваскуляризации миокарда выделяли полную (устранение всех гемодинамически значимых стенозов основных эпикардиальных артерий) и неполную реваскуляризацию. При оценке отдаленной ангиографической эффективности оценивались следующие показатели: рестеноз – стеноз артерии более 50 %, выявленный на контрольной коронарографии, тромбоз (окклюзии) стентов – ангиографически визуализированный тромбоз стентированного участка, прогрессирование атеросклеротического процесса – гемодинамически значимое уменьшение диаметра просвета нестентированных сегментов коронарных артерий.

2.2.3 Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica, версия 7,0 (StatSoft Inc., США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Сжатие данных представлено в виде $M \pm SD$ (min-max), где M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; min – минимальное абсолютное значение признака; max – максимальное абсолютное значение признака. В том случае если количественные данные не подчинялись нормальному закону распределения, их рассчитывали в виде Me (Q25–Q75), где Me – медиана; Q25–Q75 – нижний и верхний квартили. Достоверность различий при нормальном распределении

данных устанавливалась с помощью критерия Стьюдента. В остальных случаях использовались критерии Манна – Уитни, Вилкоксона. Критический уровень значимости «р» при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

3 Результаты исследования

3.1 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. Индекс SYNTAX в первой группе составил $12,3 \pm 6,0$, во второй соответственно $11,3 \pm 6,7$, $p=0,58$. 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 их длине и диаметру. Полная реваскуляризация в результате стентирования была проведена в более половине случаев, в 56,3 % – в группе аторвастатина и в 74,3 % – в группе розувастатина, $p=0,3$. Одновременная баллонная дилатация других артерий выполнена у 21,2 % пациентов первой и 20 % пациентов второй группы, $p=1,00$. Механическая реканализация и дальнейшее стентирование хронической окклюзии имела место в 18,2 % случаев в группе аторвастатина и 11,4 % случаев в группе розувастатина, $p=0,51$. Вмешательство осуществлялось преимущественно на передней нисходящей артерии у 45,5 % пациентов в группе аторвастатина и у 57,1 % пациентов в группе розувастатина, $p=0,47$. Ангиографический успех ЧКВ в обеих группах составил 97 %. У одного пациента в группе аторвастатина и у одного в группе розувастатина не удалось реканализировать хроническую окклюзию.

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 по-

reflow, а также местные осложнения в послеоперационном периоде (место пункции).

Таблица 4 – Основные ангиографические характеристики и параметры эндоваскулярного лечения

Показатель	Аторвастатин, n=33	Розувастатин, 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±SD	12,3±6,0	11,3±6,7	0,58
Количество установленных стентов на одного пациента, M±SD	1,39±0,7	1,43±0,74	0,94
Количество других артерий, где одновременно выполнялось БД, M±SD	0,33±0,74	0,23±0,49	0,80
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			

Осложнения госпитального периода, которые наблюдались у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 5. Значимых различий между группами выявлено не было. Во время стентирования ангинозные боли возникли у 12,1 % пациентов в первой группе и у 14,3 % во второй, болевой синдром был купирован дальнейшим введением нитратов. У 3 пациентов группы atorvastatina и у 2 пациентов группы rosuvastatina в ходе проведения вмешательства возникла диссекция интимы коронарной артерии, успешно купированная последующей имплантацией дополнительного стента. Других периоперационных осложнений зарегистрировано не было.

Таблица 5 – Течение госпитального периода

Показатель	Аторвастатин, n=33	Розувастатин, 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			

У одной пациентки из группы розувастатина в раннем послеоперационном периоде возник пароксизм фибрилляции предсердий, который был успешно медикаментозно купирован. Других нарушений ритма сердца, а также изменений сегмента ST и зубца T не зафиксировано. Ни у одного пациента в течение госпитального периода не было больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ОКС, повторная реваскуляризация, инсульт).

3.2 Влияние нагрузки статинами на ЧКВ-ассоциированное повреждение миокарда

Степень процедурного повреждения миокарда оценивалась по динамике КФК-МВ и тропонина. По имеющимся в литературе данным перипроцедурный инфаркт миокарда встречается у 5 до 40 % пациентов [78, 84, 99, 130]. Развитие перипроцедурного инфаркта миокарда отрицательно влияет на клинические результаты после вмешательства [78, 87, 130] и неблагоприятно влияет на дальнейший прогноз [42, 141], а степень повышения КФК-МВ и тропонина после вмешательства связаны с развитием последующих неблагоприятных кардиальных событий (смерть и инфаркт миокарда) [41, 64, 65, 111, 130].

Рассмотрим вначале динамику КФК-МВ. Полученные данные 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 2. 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, $p=0,059$.

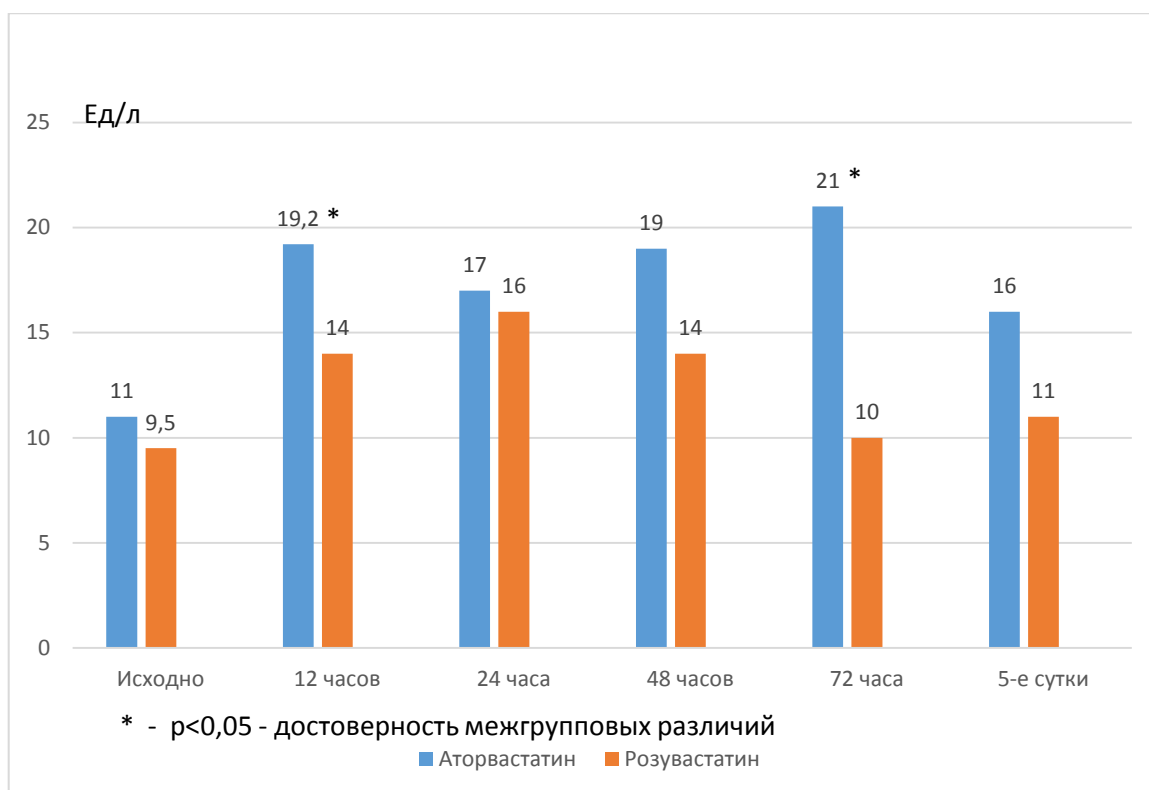


Рисунок 2 – Межгрупповая динамика уровня КФК-МВ

Далее, если рассмотреть динамику КФК-МВ внутри группы, представленную на рисунке 3, 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 значимо 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 значимо не отличался от исходного ($p=0,37$).

Развитие ЧКВ-ассоциированного инфаркта и повреждения миокарда в нашем исследовании определялись в соответствии с третьим универсальным определением инфаркта миокарда [142]. 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 [144].

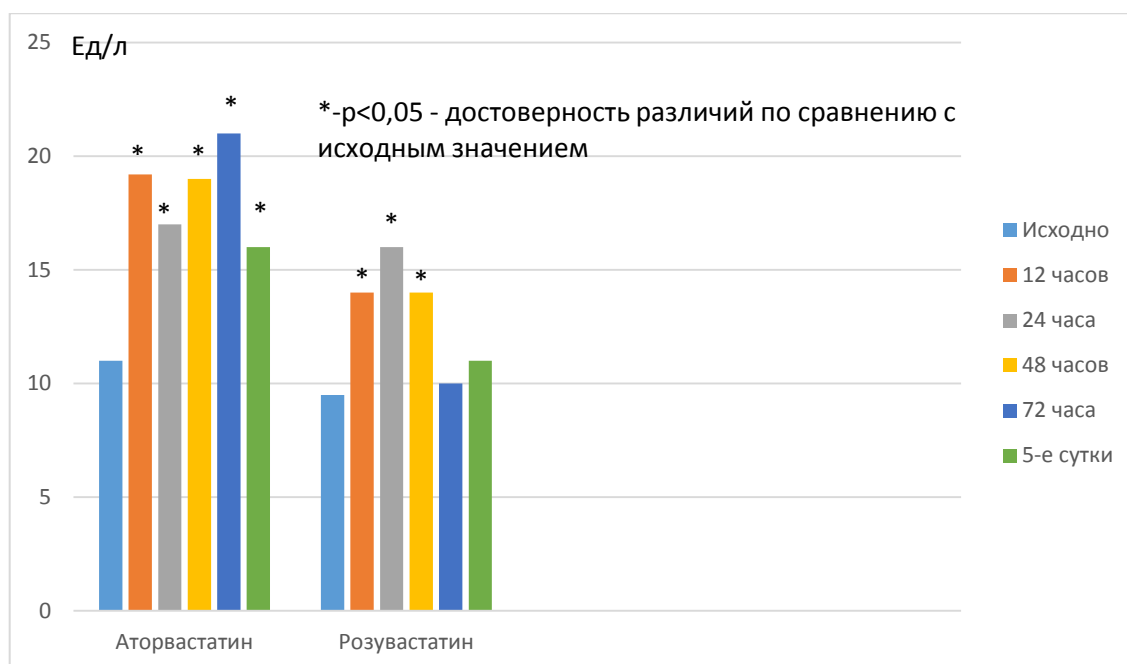


Рисунок 3 – Внутригрупповая динамика КФК-МВ

Выявлено и представлено на рисунке 4, 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, у 9 пациентов (25,7 %) второй группы, $p=0,09$.

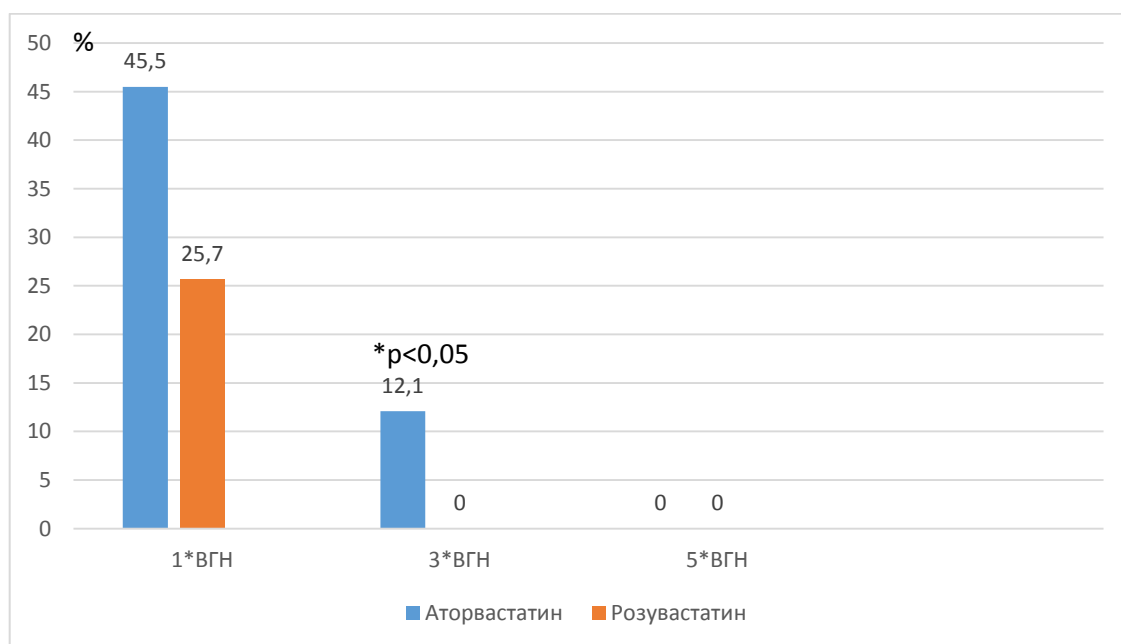


Рисунок 4 – Частота повышения значения КФК-МВ после процедуры выше верхней границы нормы в указанное число раз

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 [144], 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, Me (Q1–Q3)	Аторвастатин, n=33	Розувастатин, 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 5. 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.

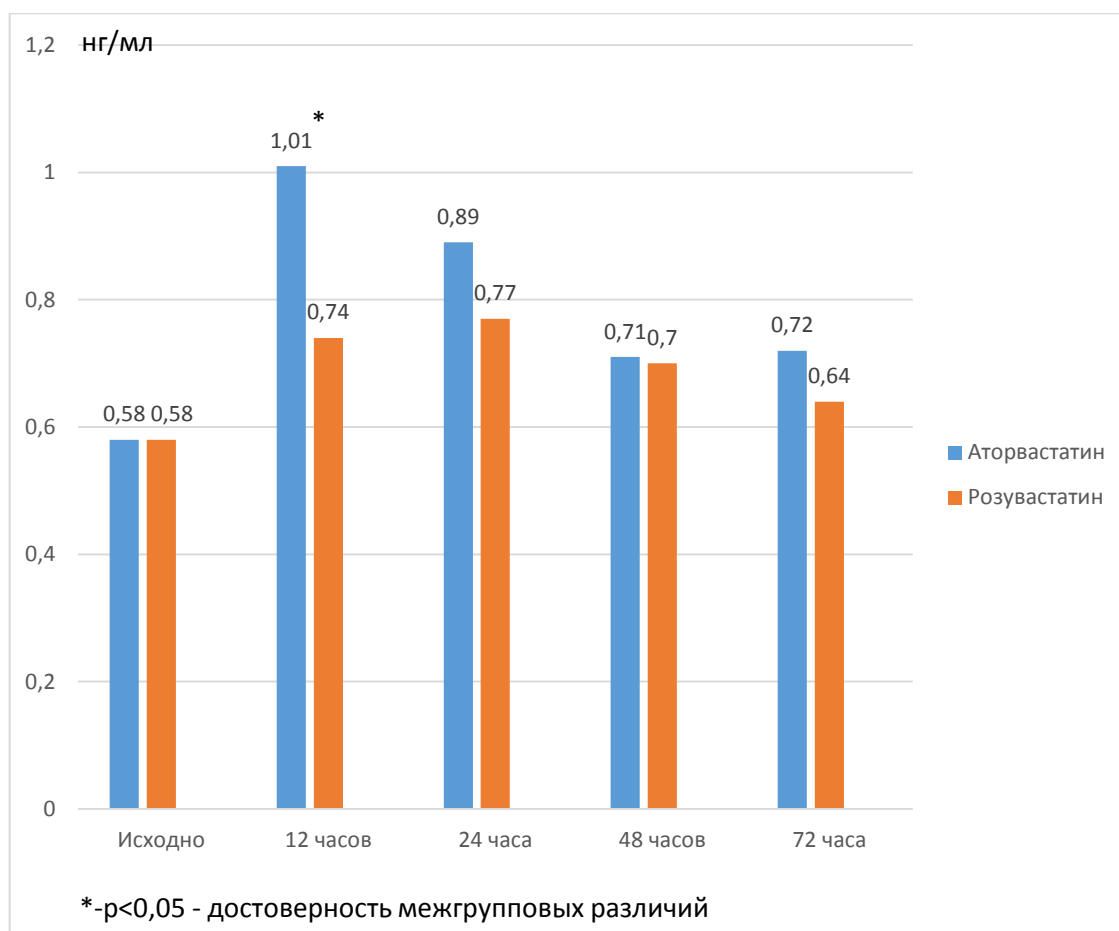


Рисунок 5 – Межгрупповая динамика уровня тропонина

Анализируя динамику уровня тропонина внутри группы, представленную на рисунке 6, 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 рассмотрены уровни тропонина в группах согласно критериям интраоперационного повреждения и ЧКВ-ассоциированного инфаркта миокарда (рисунок 7). Повышение тропонина более ВГН отмечалось у 54,6 % группы аторвастатина и у 33,3 % группы розувастатина, $p=0,08$. Повышение тропонина более 3 ВГН было выявлено у 9,09 % пациентов первой группы и у 6,06 % пациентов 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 [142].

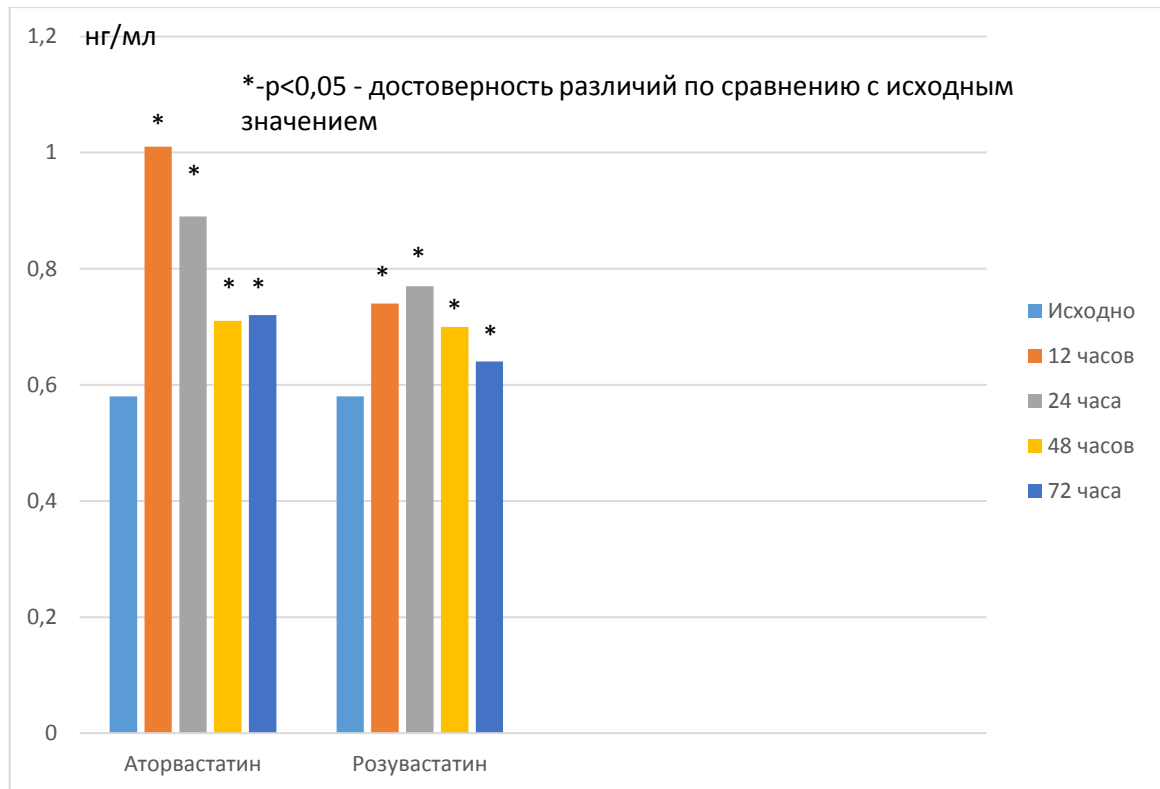


Рисунок 6 – Внутригрупповая динамика тропонина

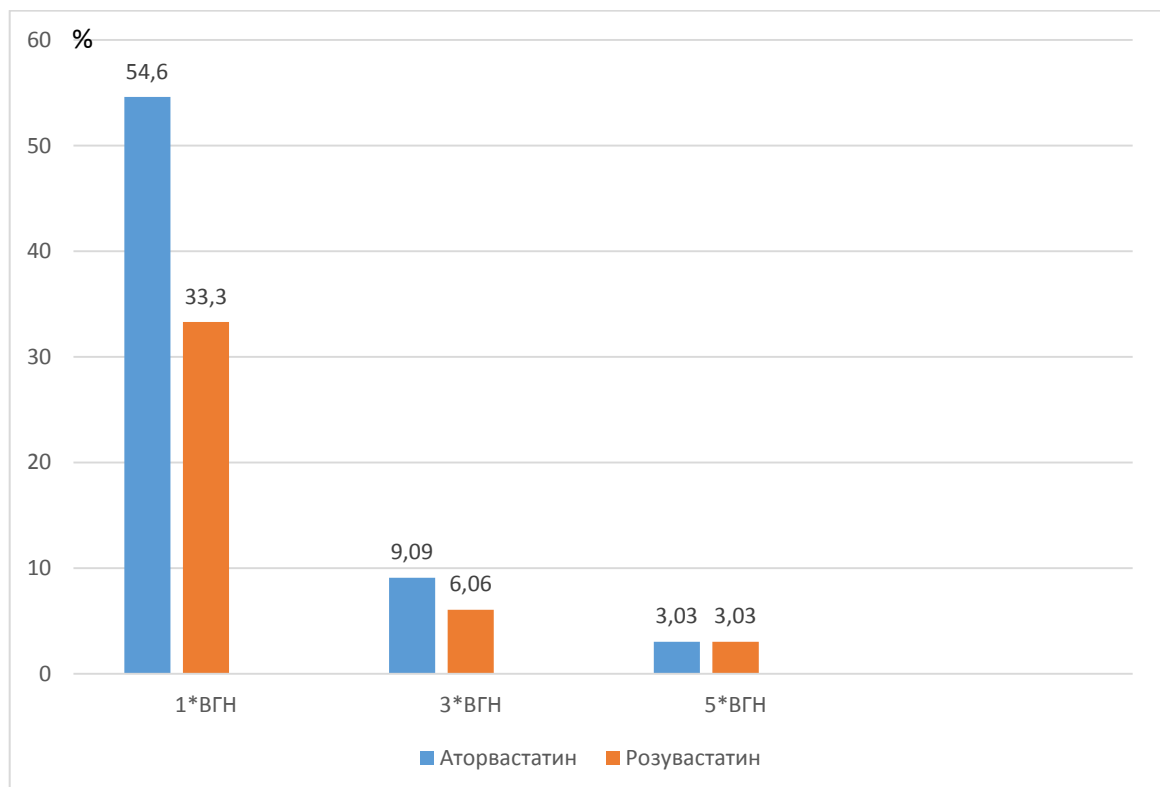


Рисунок 7 – Частота повышения уровня тропонина после вмешательства выше верхней границы нормы в указанное число раз

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 % пациентов 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.

3.3 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.

Безусловно, говоря о безопасности назначения высоких насыщающих доз статинов, в первую очередь необходимо проанализировать влияние на печень,

отслеживаемое по динамике трансаминаз и билирубина. По данным литературы назначение статинов считается безопасным, частота побочных эффектов, связанных с печенью, значимо не отличается от показателей, зарегистрированных у пациентов, не получавших статины [99, 103, 129].

Динамика уровней АСТ и АЛТ представлена на рисунках 8 и 9. 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 $p=0,93$.

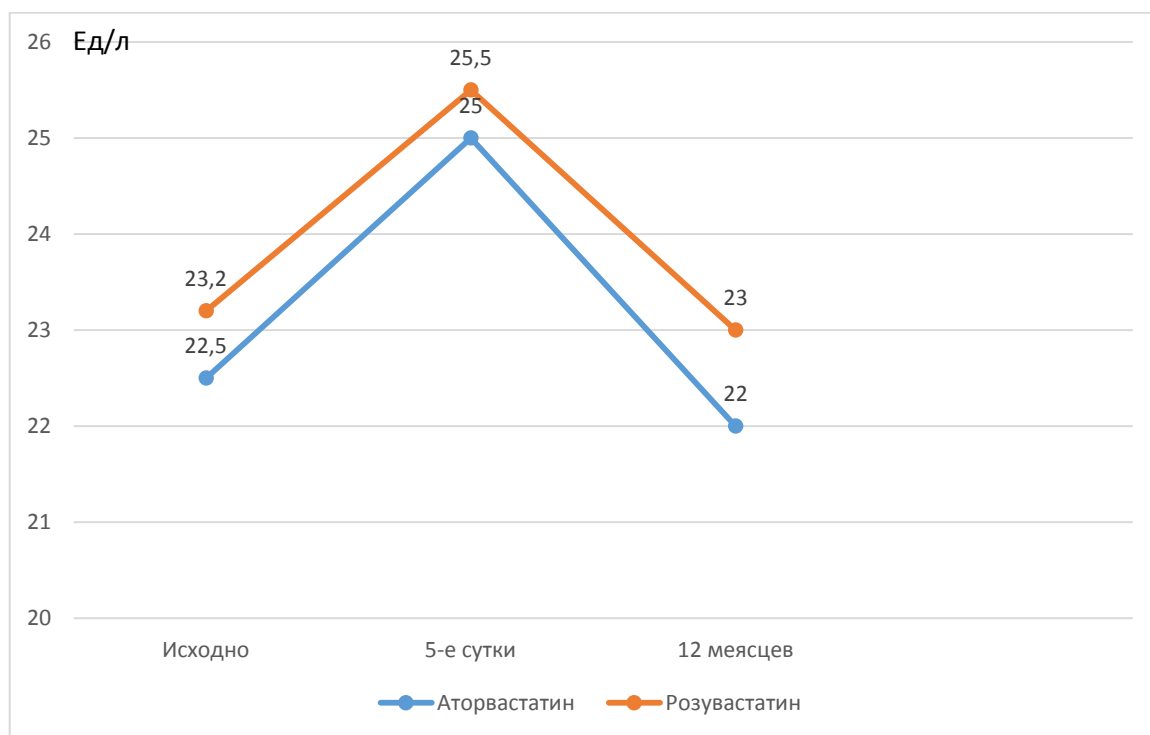


Рисунок 8 – Динамика уровня АСТ

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.

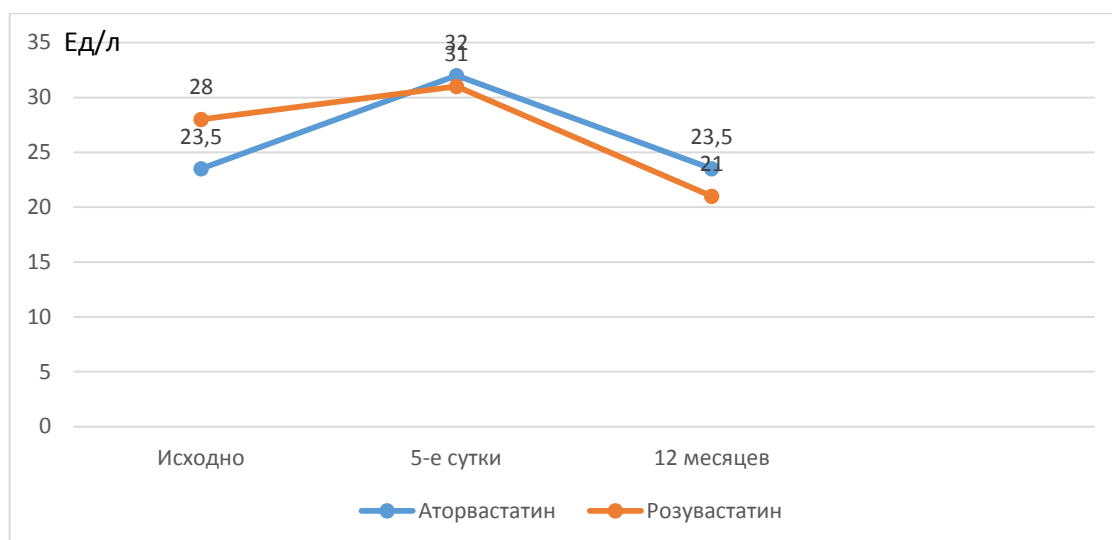


Рисунок 9 – Динамика уровня АЛТ

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

Далее мы оценили динамику уровня билирубина (рисунок 10). Так, 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, $p=0,32$.

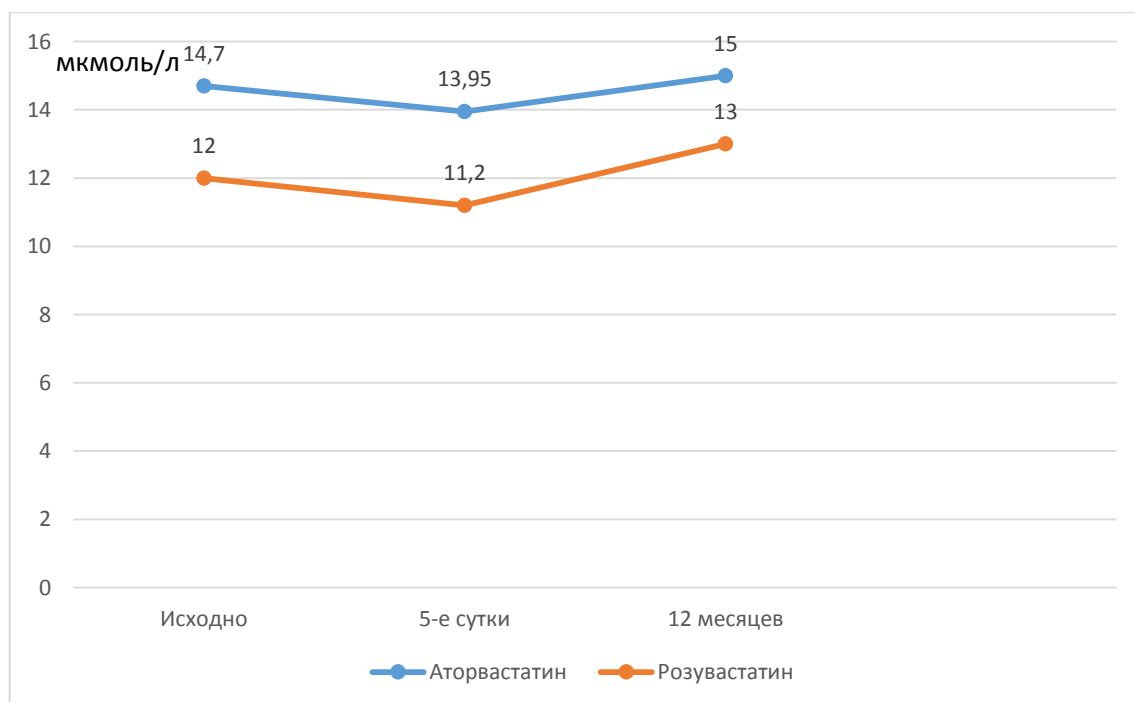


Рисунок 10 – Динамика билирубина

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.

Рассмотрим далее динамику уровня КФК, представленную на рисунке 11. Выявлено, что 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.

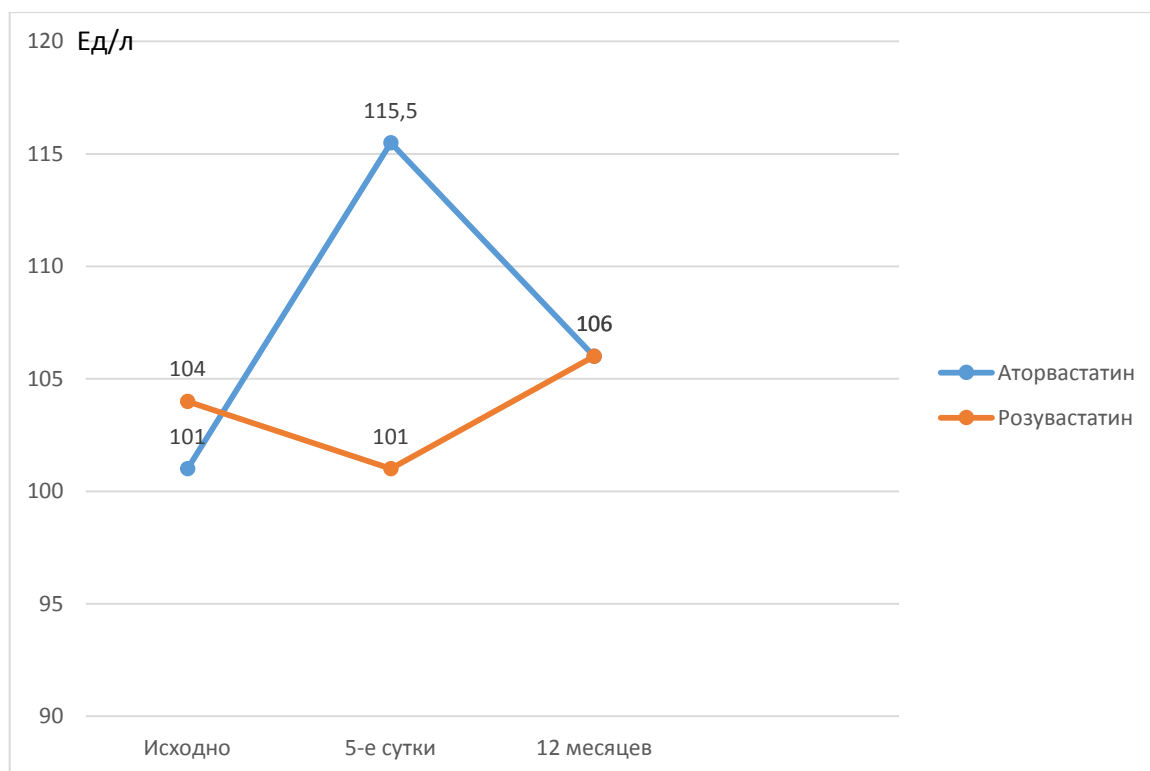


Рисунок 11 – Динамика КФК

Динамика уровня креатинина представлена на рисунке 12. Исходно уровень креатинина в первой группе составил 94 (86–101), во второй – 88,5 (83–

108) мкмоль/л, $p=0,92$, на третьи сутки составил 92,5 (88–105) и 89 (81–97) мкмоль/л, соответственно, $p=0,29$, а через год наблюдения – 92 (87–101) и 87 (80–94) мкмоль/л, $p=0,20$.

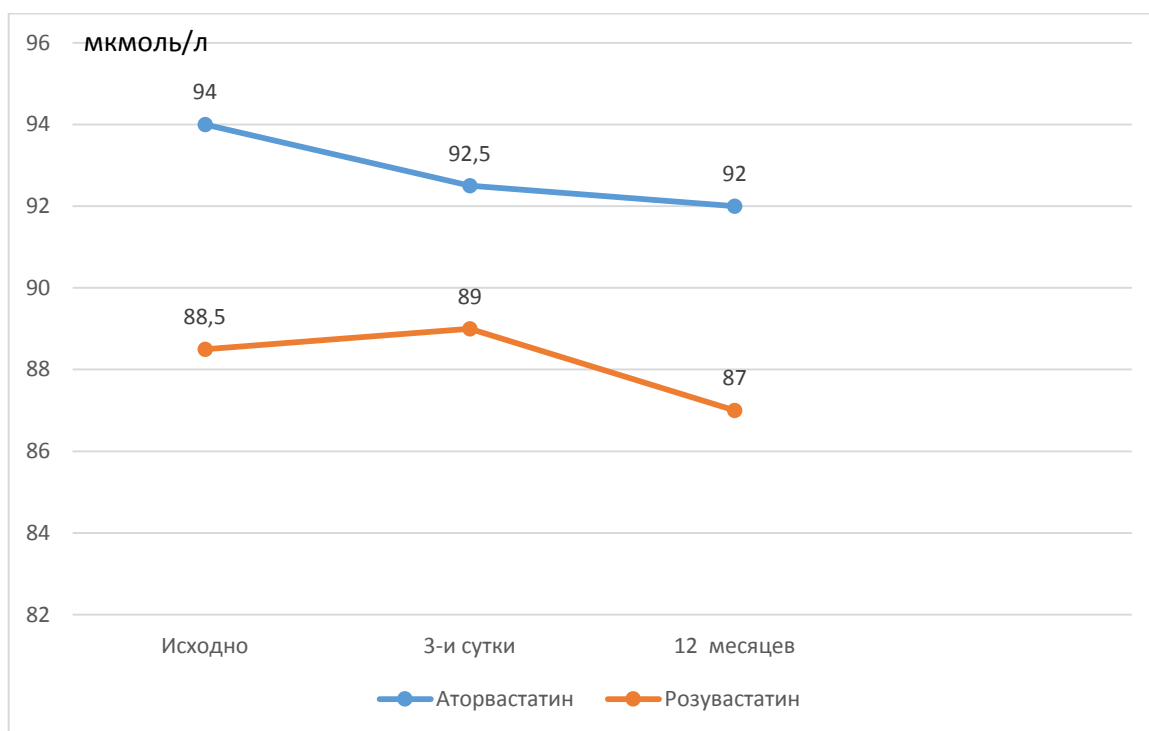


Рисунок 12 – Динамика креатинина

Другим важным моментом, касающимся безопасности при терапии ударными дозами статинов, является наблюдение за состоянием углеводного обмена. Большая часть исследований в этой связи изначально не ставили целью выявить сахарный диабет 2-го типа и демонстрируют противоречивые результаты [43, 69, 88, 107, 120]. Так, исследование JUPITER показало отрицательное влияние терапии статинами на углеводный обмен [49], однако при более детальном анализе выявлено, что негативные результаты отмечались у пациентов с исходным наличием ожирения или нарушений углеводного обмена. Позднее было получено большое количество данных, подтверждающих, что риск развития нарушений углеводного обмена значительно меньше в сравнении с пользой от терапии статинами [50, 134, 136].

В нашем исследовании для изучения возможного влияния на углеводный обмен были оценены уровни гликированного гемоглобина, глюкозы натощак и постприандиальной гликемии. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Динамика показателей углеводного обмена

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

Уровень гликированного гемоглобина исходно достоверно не отличался между группами и составил 5,2±0,67 (3,6–6,2) в первой группе и 5,3±1,15 % (3,7–9), p=0,54, а через год наблюдения получено значимое повышение данного показателя в группе розувастатина – 6,2±1,59 (4–10,7), в сравнении с группой аторвастатина – 5,2±0,94 (3,6–8), p=0,008. Полученные различия между группами показаны также на рисунке 13.

Уровни тощачовой и постприандиальной гликемии значимо не различались между группами как исходно, так и через год наблюдения. Так, уровень глюкозы натощак в первой группе исходно составил 6,15±0,35 (5,9–6,4), во второй – 5,68±1,55 (4,5–11,4), p=0,17, через год – 5,5±1,03 (4,4–10,1) и 5,6±1,28 (4,2–10) ммоль/л соответственно, p=0,98. Постприандиальная гликемия в первой группе исходно была 7,19±1,95 (4,9–12,6), во второй – 8,04±3,0 (3,8–16,8), p=0,48, через год наблюдения – 7,8±2,07 (4,5–12,9) и 7,86±2,56 (3,8–15,2) ммоль/л, p=0,83. Результаты наблюдения за гликемией представлены на рисунке 14.

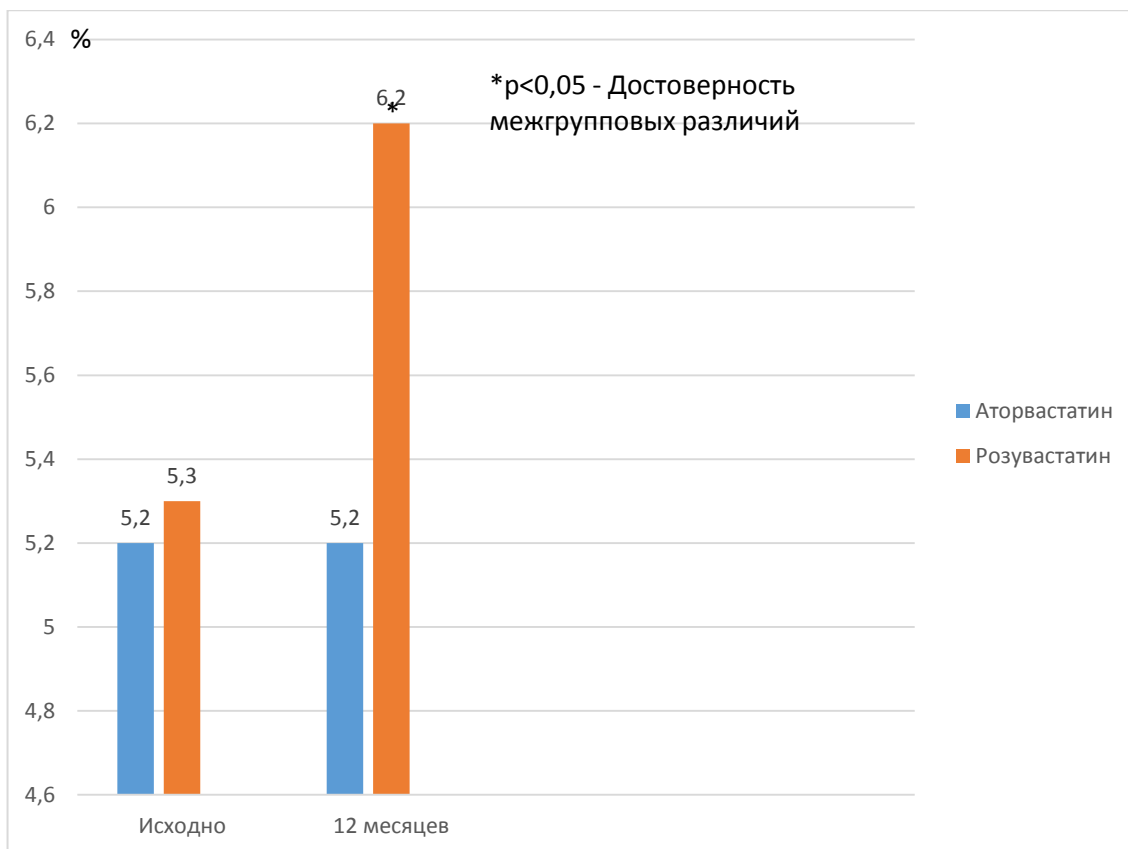


Рисунок 13 – Динамика гликированного гемоглобина

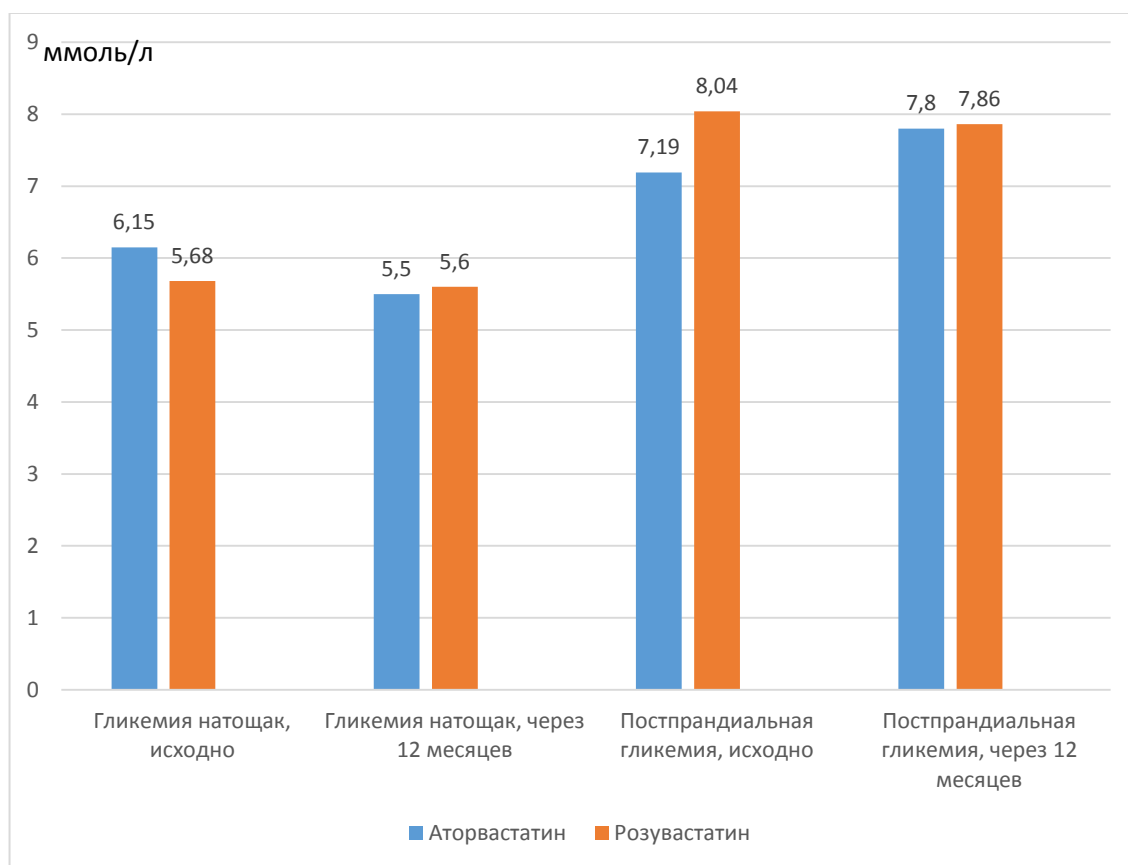


Рисунок 14 – Динамика тощаковой и постприандиальной гликемии

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.

3.4 Влияние нагрузочной терапии статинами на динамику С-реактивного белка

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 15, по уровню высокочувствительного СРБ межгрупповых различий получено не было, исходный уровень его составил 1,65 (0,9–4) в первой группе и 2,8 (0,8–6,8) мг/л во второй, $p=0,59$, на 5-е сутки – 4,55 (1,6–8,7) и 2,75 (1,5–6,5), $p=0,41$, через 12 месяцев – 1,1 (0,6–2,5) и 0,9 (0,6–4,1), $p=0,73$.

Динамика уровней высокочувствительного СРБ внутри групп представлена в таблице 9. Так, анализируя полученные данные, видим статистически значимые внутригрупповые различия. В группе аторвастатина на пятые сутки уровень

высокочувствительного СРБ значительно повысился по отношению к исходному. В группе розувастатина подобных изменений не наблюдаем.

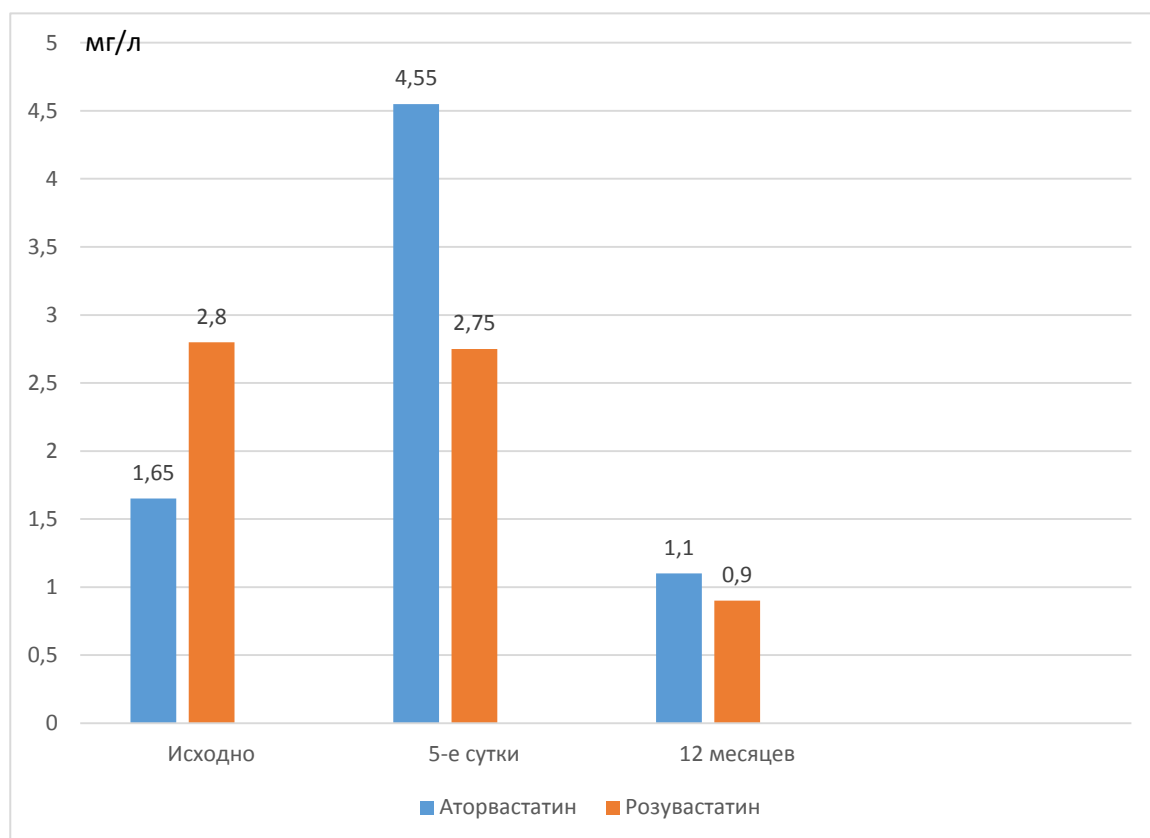


Рисунок 15 – Межгрупповая динамика уровня высокочувствительного СРБ

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			

Таким образом, если сравнить внутригрупповую динамику, представленную также на рисунке 16, получили, что 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, $p=0,01$. Однако в группе розувастатина не было отмечено значимой динамики СРБ в сравнении с исходным значением, $p=0,16$.

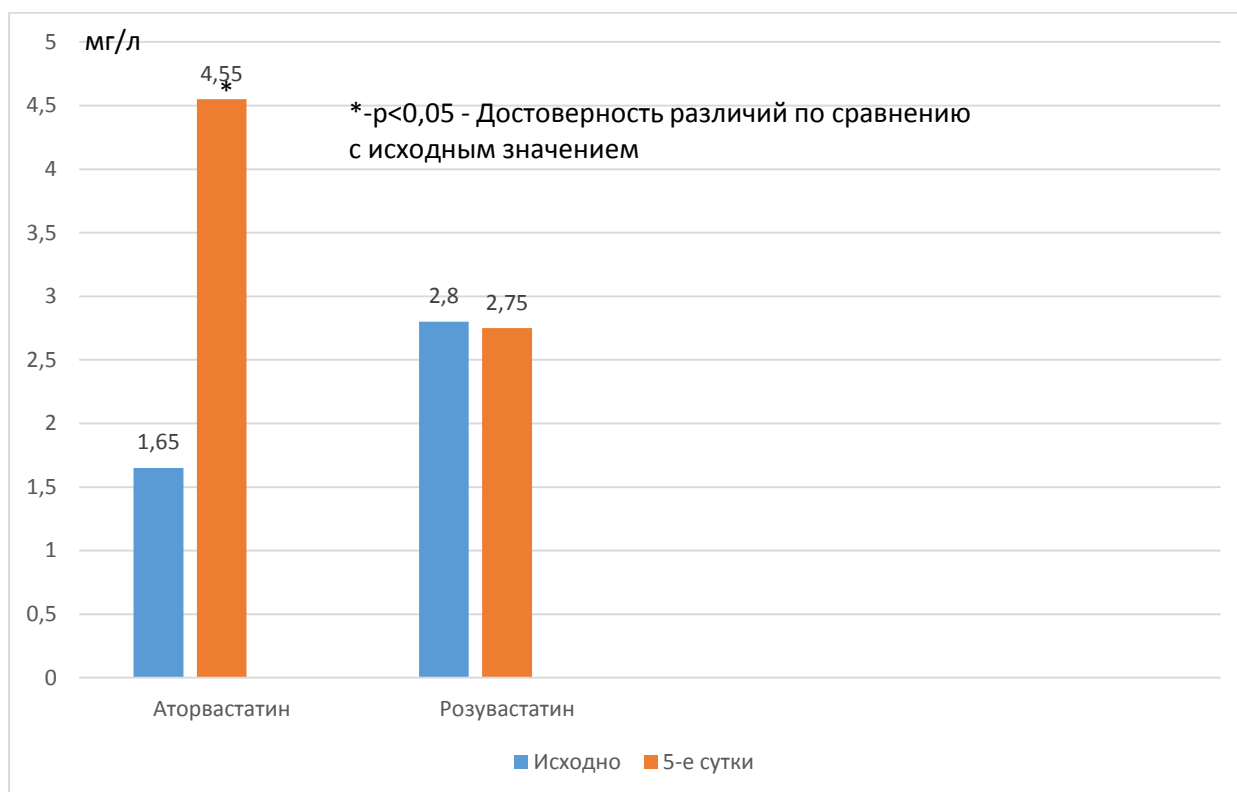


Рисунок 16 – Внутригрупповая динамика уровня СРБ

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.

3.5 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 плейотропными эффектами, а не гиполипидемическими. Последние были оценены на фоне длительной терапии (1 год).

Итак, после семидневной нагрузки все пациенты переводились на поддерживающую дозу статина. Пациенты группы аторвастатина продолжали терапию аторвастатином 40 мг/сут., группы розувастатина – 20 мг/сут. 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, n=33	Розувастатин, n=35	p
Общий холестерин, ммоль/л, 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, 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 (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 (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, 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, 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, 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, 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, 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, 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.

Для более подробной оценки гиполипидемической способности обоих статинов обратимся к рисункам 17 и 18. Как в группе розувастатина, так и в группе аторвастатина через год статистически значимо 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, $p=0,60$ (рисунок 19).

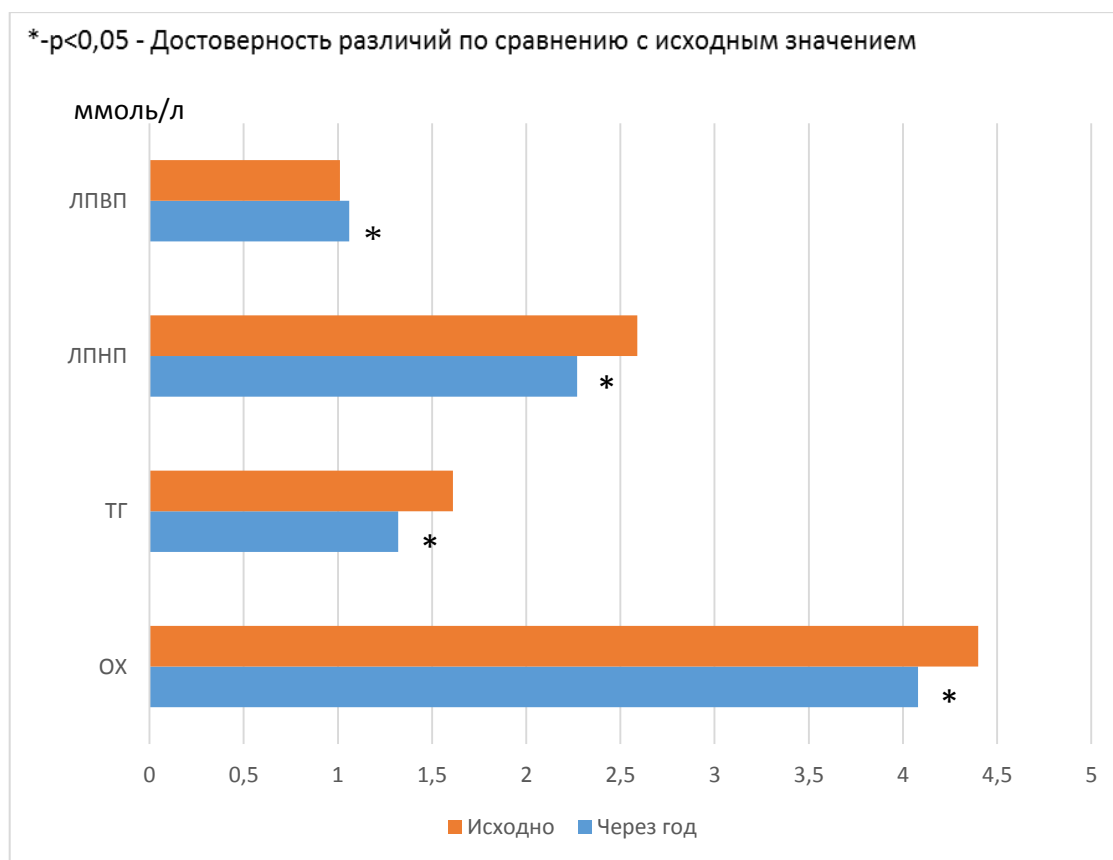


Рисунок 17 – Динамика показателей липидного обмена в группе аторвастатина

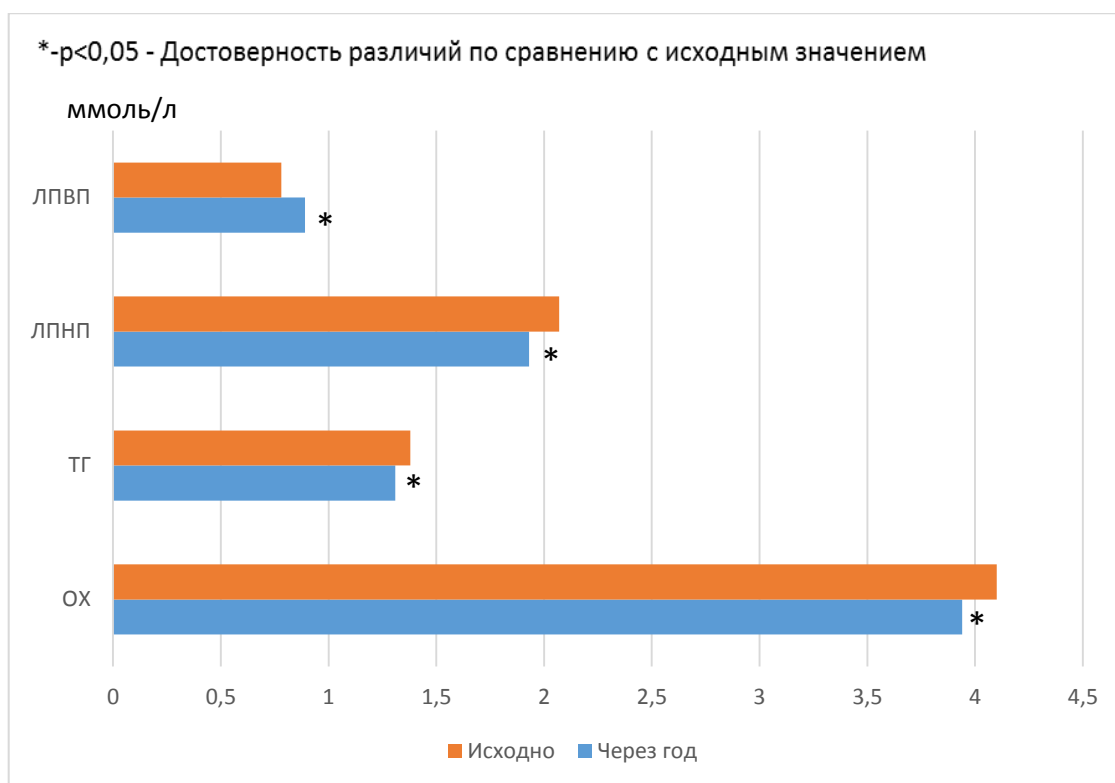


Рисунок 18 – Динамика показателей липидного обмена в группе розувастатина

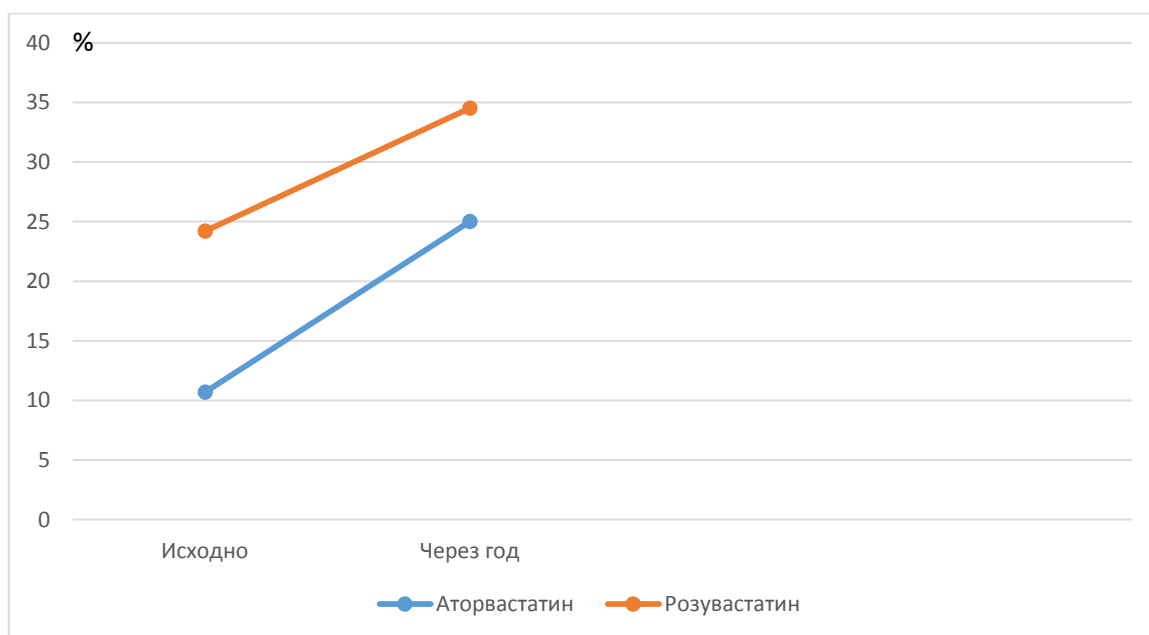


Рисунок 19 – Динамика целевого уровня ЛПНП

Полученные нами данные в целом соответствуют результатам проведенных в России исследований, показавших низкий процент достижения целевого уровня ЛПНП у пациентов, принимающих статины [30, 48]. Но в сравнении с результатами исследования DYSIS [30], где у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым

риском процент достижения целевых значений ЛПНП составил 12,2 %, результаты нашего исследования выглядят более оптимистично. По гипополипидемической эффективности различий между группами аторвастатина и розувастатина нами выявлено не было, оба статина значимо снижали уровни ОХ, ЛПНП, ТГ и повышали ЛПВП через год наблюдения.

3.6 Результаты отдаленного (1 год) наблюдения за пациентами

Через год наблюдения все пациенты прошли контрольное обследование. Результаты представлены в таблице 11. 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. Так, в группе розувастатина отмечен 1 случай ОИМ через 7 месяцев после стентирования по причине окклюзии стента, 1 случай ОКС через месяц после стентирования, 1 случай ОКС через 6 месяцев после стентирования на фоне ФП, подробнее события описаны ниже.

Таблица 11 – Отдаленные исходы через год наблюдения

Показатель	Аторвастатин, n=33	Розувастатин, 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			

Подострый тромбоз-окклюзия стента ПНА Xience Xpedition произошел у пациентки 69 лет из группы розувастатина через месяц после выписки, клинически это проявилось кратковременным эпизодом потери сознания с предшествующим кратковременным ангинозным приступом. При прибытии бригады СМП состояние пациентки пришло в норму, от госпитализации она отказалась, через год при проведении контрольной коронарографии выявлена окклюзия ранее имплантированного стента.

Также произошел случай позднего тромбоза у пациента 64 лет группы розувастатина, больному был восстановлен кровоток в передней нисходящей артерии стентом Biomime, через 7 месяцев анамнестически пациент отмечал появление затяжных ангинозных приступов, снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН), увеличение потребности в нарушении толерантности к глюкозе (НТГ), к врачам не обращался. При контрольном обследовании через год отмечена отрицательная динамика – появление акинеза всех верхушечных сегментов по ЭхоКГ с пристеночным тромбозом верхушки ЛЖ, выявлена окклюзия (поздний тромбоз) ранее имплантированного стента ПНА, выставлен диагноз постинфарктный кардиосклероз.

Еще один случай ОКС зафиксирован через 6 месяцев после стентирования на фоне пароксизма фибрилляции предсердий у пациента 52 лет: появились ангинозные боли и слабость, был госпитализирован с диагнозом прогрессирующая стенокардия, в приемном покое пароксизм фибрилляции предсердий успешно был купирован медикаментозно, от 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.

По данным контрольной коронарографии прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях отмечалось у 38,2 % пациентов группы аторвастатина и 27,6 % в группе розувастатина, $p=0,53$. Не было выявлено значимых различий и по количеству рестенозов: 14,7 % в первой группе и 20,7 % во второй, $p=0,74$, в том числе, значимо не различалось количество гемодинамически значимых рестенозов в группах: 8,8 и 10,3 % соответственно, $p=1,00$.

Так, повторное вмешательство через год потребовалось 18,2 % пациентам первой группы и 26,7 % второй, $p=0,61$. Оклюзии стентов не отмечалось у пациентов группы аторвастатина и выявлено у 2 пациентов группы розувастатина, $p=0,21$.

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. Обратимся к рисункам 20 и 21 для сравнения результатов более подробно.

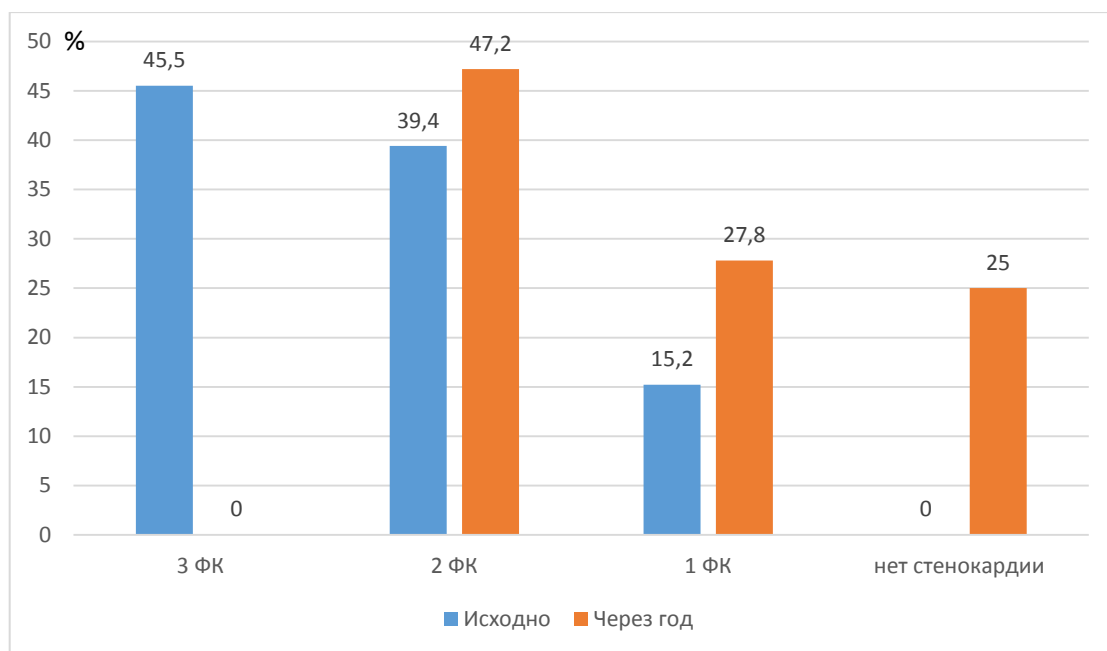


Рисунок 20 – Клиническое течение ИБС (стенокардии напряжения) в группе аторвастатина

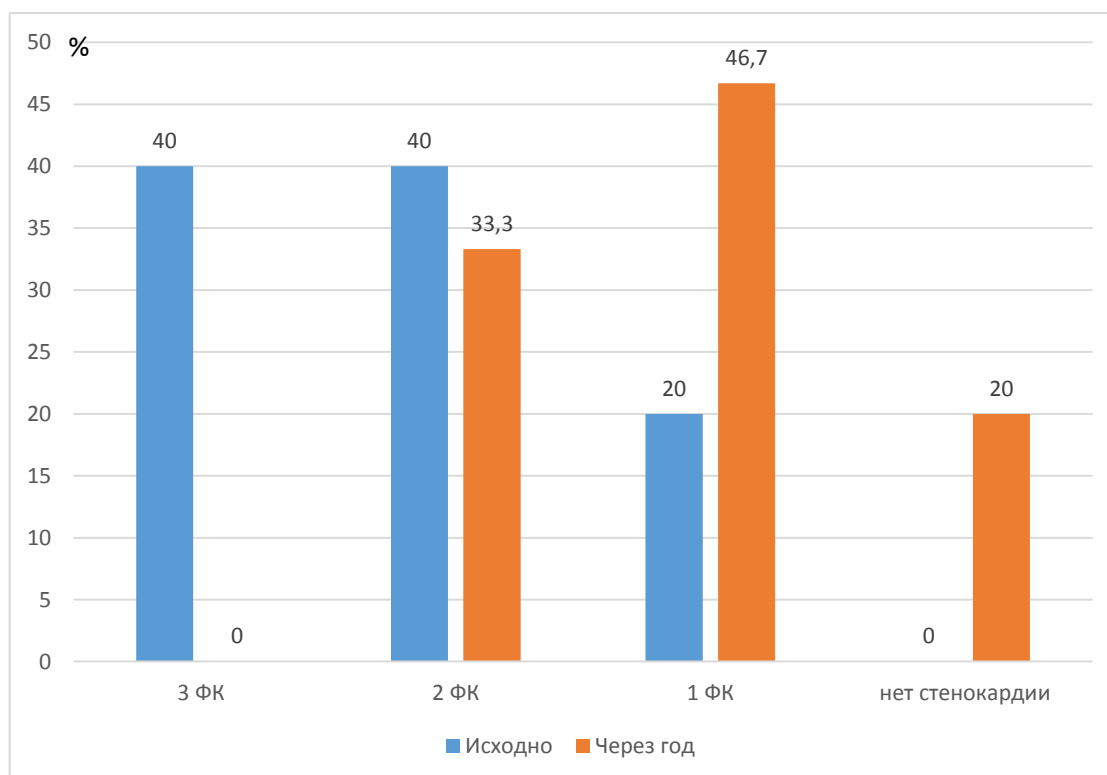


Рисунок 21 – Клиническое течение ИБС (стенокардии напряжения) в группе розувастатина

В группе аторвастатина исходно 45,5 % пациентов были с 3 функциональным классом стенокардии напряжения, а через год уже ни у одного пациента группы не

отмечалось стенокардии более второго функционального класса. Увеличилось количество пациентов с первым и вторым классом стенокардии. У четверти включенных пациентов через год не отмечалось проявлений стенокардии напряжения.

Похожую картину наблюдаем и в группе розувастатина. При этом 40 % пациентов с 3 функциональным классом стенокардии исходно и ни одного через год. Несколько уменьшилось количество пациентов и со вторым классом стенокардии напряжения. Почти вдвое возросло количество пациентов с 1 ФК. У 20 % пациентов не отмечено проявлений стенокардии напряжения через год наблюдения.

Между группами значимых различий по функциональным классам стенокардии за время наблюдения выявлено не было.

Аналогичные результаты получены и при оценке ФК ХСН (рисунок 22 и 23).

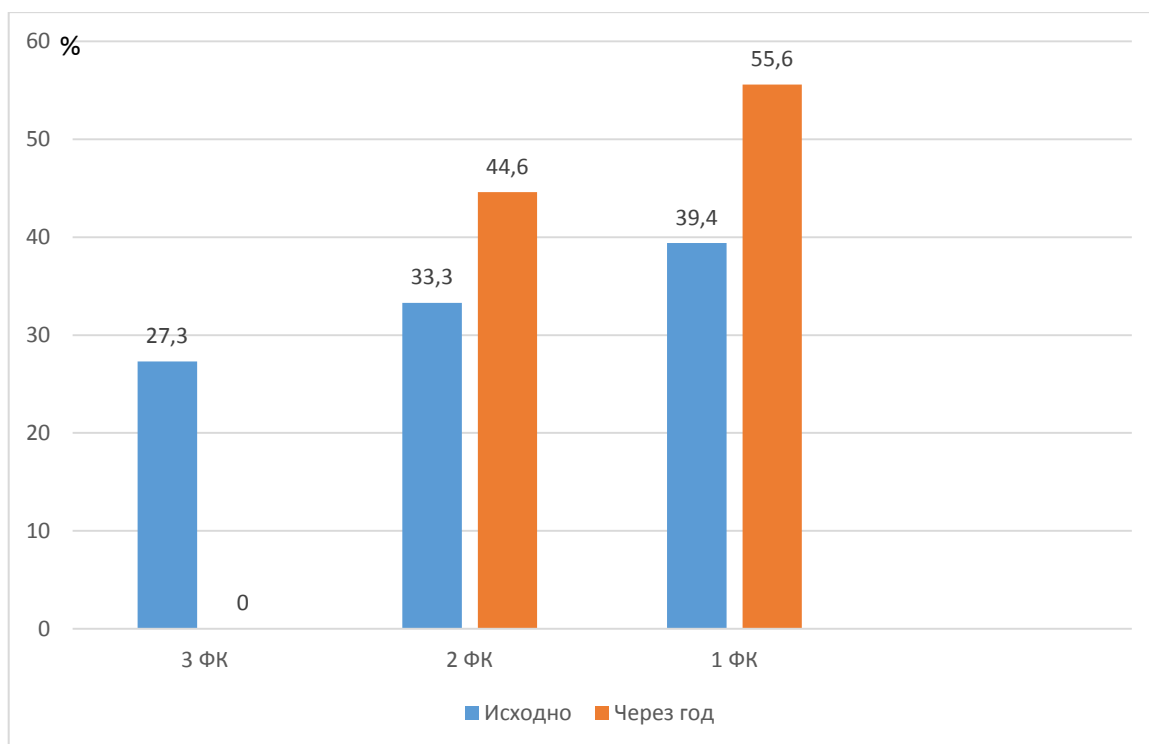


Рисунок 22 – Клиническое течение ХСН в группе atorvastatina

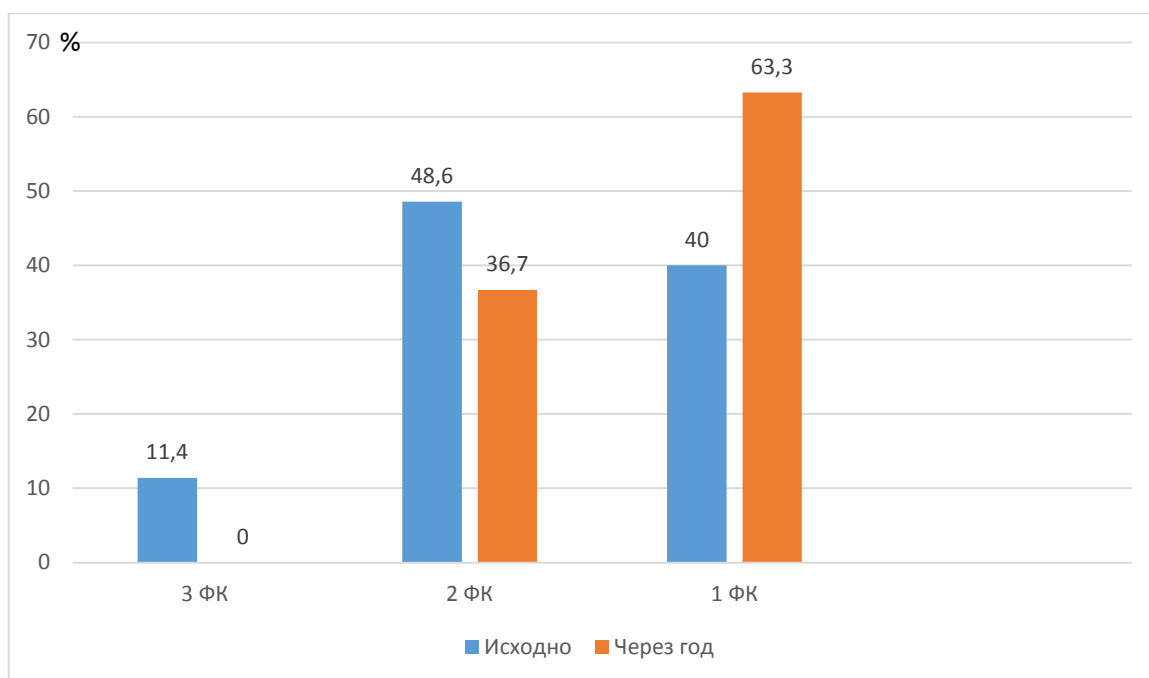


Рисунок 23 – Клиническое течение ХСН в группе розувастатина

В группе аторвастатина исходно у 27,3 % пациентов наблюдался 3 функциональный класс ХСН. Через год пациентов с 3 функциональным классом зафиксировано не было. За время наблюдения увеличилось количество людей со вторым и первым функциональными классами ХСН.

В группе розувастатина исходно 11,4 % пациентов имели 3 функциональный класс ХСН, через год наблюдения также ни у одного человека не отмечен 3 функциональный класс ХСН. Немного уменьшилось количество пациентов со вторым и увеличилось число пациентов с первым функциональным классом.

Анализируя клиническое течение ХСН, мы также получили значимое улучшение через 12 месяцев наблюдения: ни у кого в обеих группах не отмечено 3 ФК ХСН. Достоверных различий между группами по течению ХСН не найдено.

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

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

Таблица 13 – Клиническое течение ИБС

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

Заключение

На сегодняшний день ЧКВ является одним из ведущих методов лечения ИБС. Ежегодно растет количество проводимых вмешательств, открываются новые сердечно-сосудистые центры. Более того, постоянно совершенствуются методики, инструментарий, техника проведения ЧКВ. Постепенно расширились показания к вмешательству: на сегодняшний день ЧКВ подвергаются пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии, хроническими окклюзиями коронарных артерий, с устьевыми, бифуркационными, кальцинированными поражениями, больные с многососудистым поражением коронарного русла [61, 103, 110, 137].

Безусловно, оперативное вмешательство на коронарных артериях сопряжено с риском периоперационных осложнений. Так, за счет диссекций коронарных артерий, окклюзий боковых ветвей, дистальной эмболизации и капиллярной обструкции развивается либо периоперационное повреждение миокарда, либо периоперационный инфаркт миокарда [81]. В настоящее время для разграничения этих понятий используется третье универсальное определение инфаркта миокарда [142].

Установлено, что развитие периоперационного инфаркта миокарда может отрицательно повлиять на клинические результаты и прогноз после вмешательства, в том числе увеличивает число последующих неблагоприятных кардиальных событий (смерть и инфаркт миокарда) [41, 42, 62, 64, 65, 75, 78, 87, 94, 111, 130, 141].

Так, поиск и разработка терапевтических стратегий и подходов, позволяющих профилактировать и минимизировать неизбежное повреждение миокарда во время проведения ЧКВ, представляется крайне актуальным и активно изучаемым научным направлением в наши дни.

Одну из ведущих позиций среди прочих заняло изучение влияния нагрузочных доз статинов перед ЧКВ. Первым рандомизированным исследованием в этой связи стало исследование ARMYDA, показавшее убедительные преимущества семидневной нагрузки статинами перед ЧКВ у

пациентов без предшествующей терапии статинами [115]. Результаты ARMYDA стали отправной точкой для целого ряда последующих исследований нагрузочных доз статинов.

Так, постепенно было накоплено достаточно данных, доказавших способность нагрузочных доз статинов, даже однократной нагрузочной дозы, уменьшать ЧКВ-ассоциированное повреждение и некроз миокарда у пациентов, ранее не принимавших статины [44, 72, 73, 102, 123].

В подтверждение этому в 2012 г. в российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза появилась рекомендация: кратковременное (3–4 дня) назначение статинов в высоких дозах оправдано перед выполнением коронарной ангиопластики для снижения риска развития ИМ, класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В [15].

Гораздо менее изученным представляется вопрос назначения статинов перед ЧКВ пациентам, которые уже получают длительную терапию статинами. Если же брать еще более узкую группу – только пациентов стабильной ИБС, уже получающих длительную предшествующую терапию статинами, то влияние нагрузки статинами у данной группы пациентов остается малоизученным, проведено крайне мало рандомизированных исследований, а результаты их противоречивы. Одни выявляют преимущества [56, 72], другие не показывают способность нагрузочных доз у данной группы пациентов снижать перипроцедурное повреждение миокарда [67, 68].

Более того, только одно рандомизированное исследование проведено у пациентов стабильной ИБС с предшествующей терапией статинами, где сравнивались нагрузочные дозы статинов между собой [56]. По результатам этого исследования, ROMAPII, оба статина – аторвастатин и розувастатин – в нагрузочной дозе оказались эффективными в предотвращении больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как и перипроцедурного ИМ. Однако в данном исследовании не было выявлено различий по эффективности между нагрузочными дозами аторвастатина и розувастатина. Вероятно, это было

связано с небольшой дозой нагрузки – она была однократной: 80мг аторвастатина и 40 мг розувастатина за 24 часа до ЧКВ.

В нашем исследовании оценивались нагрузочные дозы основных современных статинов, аторвастатина и розувастатина, назначаемые перед ЧКВ пациентам стабильной ИБС, получающим предшествующую терапию статинами, в сравнительном аспекте. Схема назначения статинов в нашем исследовании была более агрессивной, чем в предыдущих исследованиях такого плана: пациенты получали розувастатин 40 мг/сут. или аторвастатин 80 мг/сут. в течение 7 дней (3 дня до и 4 дня после вмешательства). Вероятно, использование максимальных доз в течение более длительного срока позволило выявить полученные нами отличия.

Так, 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 пяти суток. То есть нагрузка розувастатином имела более выраженный кардиопротективный эффект и способствовала меньшей степени повреждения миокарда.

Итак, если сравнить дизайн нашего исследования с основными рандомизированными исследованиями, проведенными у пациентов с хронической ИБС, можно отметить, что выбранная нами методика – семидневный курс статина в максимальной дозировке – выглядит более агрессивной среди остальных. В исследовании ARMYDA авторы использовали семидневную схему назначения аторвастатина перед ЧКВ, однако выбрали «половинную» от максимальной дозировку 40 мг [115]. Если взять исследование ARMYDA-RECAPTURE, назначался аторвастатин всего в два приема до ЧКВ: 80 мг за 12 часов и 40 мг за

2 часа [72]. В ряде исследований [56, 102, 123] нагрузка статином проводилась однократно за сутки до ЧКВ.

Использование в нашем исследовании статинов в максимальных дозировках в течение семи дней и позволило, на наш взгляд, выявить полученные преимущества в группе розувастатина, в отличие от результатов других работ, где использовался либо один статин [67, 68, 72, 102, 115, 123], либо нагрузка розувастатином и аторвастатином была однократной и не выявила различий между использованными статинами [56].

В нашем исследовании ЧКВ-ассоциированный инфаркт миокарда не был диагностирован ни у одного пациента, что говорит об эффективности выбранных нагрузочных методик назначения обоих статинов. Соответственно, и различий между группами по развитию ЧКВ-ассоциированного ИМ выявлено не было. С другой стороны, если взять критерии 2007 г., где ЧКВ-связанный инфаркт миокарда определялся при условии повышения уровня тропонина или КФК-МВ более 3 ВГН [142], которые использованы в большинстве исследований по данной теме [56, 67, 72, 102, 123, 133], то нами было выявлено, что повышение КФК-МВ более 3 ВГН отмечалось у 12,1 % пациентов группы аторвастатина и ни у одного пациента группы розувастатина, $p=0,034$.

Таким образом, согласно дефинициям 2007 г., в нашей работе были получены значимые различия по способности уменьшать частоту перипроцедурного инфаркта миокарда в пользу нагрузочной дозы розувастатина в сравнении с аторвастатином.

Полученные результаты нашего исследования, как и данные предыдущих исследований, свидетельствуют о плеiotропных свойствах статинов, благодаря которым назначение статинов перед ЧКВ уменьшает перипроцедурное повреждение и ЧКВ-ассоциированный инфаркт миокарда.

Среди основных механизмов реализации статинами своих преимуществ у пациентов, которым проводится ЧКВ, в литературе описаны способность подавлять воспалительную эндотелиальную активацию путем ингибирования статинами изопреноидного синтеза [54, 82, 92, 93], а также

кардиоцитопротективный эффект, осуществляемый через активацию киназного пути (фосфоинозитид-3-киназы – киназы Akt – эндотелиальной NO-синтазы), который увеличивает производство оксида азота и АМФ-активируемой протеинкиназы, что оптимизирует энергетическую эффективность ишемизированной клетки [45, 76, 80, 95, 118, 135, 145].

Установлено, что плеiotропные эффекты статинов способны развиваться через короткий промежуток времени. Так, в ряде исследований они были зафиксированы уже через 24 часа [116, 138, 139]. Поэтому назначение даже однократной нагрузочной дозы статинов перед ЧКВ способно значительно уменьшить периперационный некроз миокарда и улучшить прогноз [44, 56, 72, 73, 102, 123].

С другой стороны, в литературе описан эффект ослабления степени плеiotропных эффектов у пациентов, длительно принимающих статины, и возможность «перезагрузки» при назначении «острых» нагрузочных доз у таких пациентов незадолго до ЧКВ [72].

Это нашло отражение и в результатах нашей работы. 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 нагрузочных доз розувастатина 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.

Ранее проведенные исследования [44, 72, 102, 115] уже показывали способность нагрузочных доз статинов перед ЧКВ уменьшать уровень периперационного СРБ в сравнении с плацебо. Противовоспалительные свойства нагрузки статинами перед вмешательством вносят значимый вклад в реализацию ими своих кардиопротективных свойств [63]. Поэтому и представляется крайне важным оценивать противовоспалительные эффекты конкретной схемы

назначения каждого статина перед ЧКВ. В сравнительном аспекте подобных данных практически нет. Наши данные позволили выявить некоторые отличия между группами в пользу семидневной методики назначения максимальной дозировки розувастатина пациентам с ИБС и предстоящим эндоваскулярным вмешательством.

Безусловно, одной из задач нашего исследования явилась оценка безопасности назначения высоких нагрузочных доз статинов, в первую очередь оценивалось их влияние на печень, отслеживаемое по динамике трансаминаз. По данным литературы назначение статинов считается безопасным, частота побочных эффектов, связанных с гепатотоксическим действием, по данным ряда исследований, была низкой и значимо не отличалась от показателей, зарегистрированных у пациентов, не получавших статины [55, 103, 129].

Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы, нами не было выявлено значимого повышения АСТ и АЛТ как после нагрузки статинами в течение госпитального периода, так и в отдаленный период. Также ни у одного пациента не отмечалось повышение АСТ и/или АЛТ более 3 ВГН в течение всего наблюдения. Безопасность назначения нагрузочных доз была продемонстрирована нами и в отношении КФК: не было получено значимого повышения его уровня в сравнении с исходными значениями как в течение госпитального периода наблюдения, так и через 12 месяцев. В том числе не было отмечено случаев повышения КФК более 5 ВГН за весь период. Мониторинг уровня креатинина и билирубина также не выявил значимых повышений этих показателей за весь период наблюдения.

Другим важным моментом, касающимся безопасности при терапии статинами, является увеличение частоты случаев впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа [128]. Большинство анализируемых в литературе исследований изначально не ставили целью выявить сахарный диабет 2-го типа и демонстрируют противоречивые результаты [43, 69, 88, 107, 120]. Основной негативный отпечаток наложило исследование JUPITER [49], в котором прием статинов наряду со снижением риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых

заболеваний у лиц без сердечно-сосудистых событий в анамнезе, значимым снижением уровней липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и высокочувствительного С-реактивного белка в сравнении с плацебо, увеличивал число случаев развития сахарного диабета.

Однако позднее при более детальном анализе выявлено, что у пациентов без факторов риска развития сахарного диабета не было выявлено значимого увеличения случаев сахарного диабета, а негативные результаты отмечались у пациентов с исходным наличием ожирения или нарушений углеводного обмена. Далее целый ряд крупных метаанализов подтвердил, что риск развития нарушений углеводного обмена бесспорно мал в сравнении с пользой от терапии статинами [50, 134, 136].

С учетом вышесказанного в нашем исследовании также проводился анализ изменений углеводного обмена. Через 12 месяцев наблюдения в группе розувастатина отмечено значимое повышение гликированного гемоглобина в сравнении с группой аторвастатина. Исходные значения данного параметра в группах не отличались. Также исходно группы были сопоставимы по количеству лиц с ожирением и наличием нарушений углеводного обмена. По уровню тощакowej и постпрандиальной гликемии не было получено различий между группами исходно и через год. Полученные данные требуют дальнейшего наблюдения за более продолжительный срок и на большем количестве пациентов.

Если говорить о гиполипидемических свойствах статинов, то в отличие от плейотропных, в нашем исследовании различий между группами аторвастатина и розувастатина выявлено не было. Как в первой, так и во второй группах через год наблюдения значимо снизились в сравнении с исходными значениями уровни липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов. Значимо увеличился показатель липопротеидов высокой плотности через год терапии в обеих группах по сравнению с исходным уровнем.

Однако если говорить о целевых значениях липопротеидов низкой плотности, то несмотря на «радующую» описанную выше динамику показателей липидного обмена, достигли целевых значений на фоне лечения лишь 25 %

пациентов группы аторвастатина и 34,5 % группы розувастатина, $p=0,60$. После нагрузочной, поддерживающие дозы статинов в течение года оставались достаточно высокими, для аторвастатина – 40 мг/сут., для розувастатина – 20 мг/сут. В итоге данные нашего исследования согласуются с результатами других проведенных в России исследований, показавших низкий уровень достижения целевого значения липопротеидов низкой плотности [48], а на фоне некоторых [30] выглядят даже более оптимистично.

Согласно полученным в ходе нашего исследования данным, различий между группами по отдаленным исходам через год наблюдения выявлено не было. Прогрессирование атеросклероза на фоне терапии поддерживающими дозами статинов отмечалось у 38,2 % группы аторвастатина и 27,6 % группы розувастатина, $p=0,53$. А повторное вмешательство через год потребовалось 18,2 и 26,7 % пациентов, $p=1,00$, соответственно.

Что касается клинической стороны, то в целом через 12 месяцев наблюдения отмечено значимое улучшение в сравнении с исходными параметрами. Так, ни у кого из включенных в исследование пациентов через год не отмечено третьего функционального класса стенокардии или хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, полученные в ходе нашего исследования результаты представляются крайне актуальными на сегодняшний день. Так, о применении стратегии нагрузочной терапии или повышении дозы на фоне постоянной терапии статинами при плановой ЧКВ при стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST говорится в рекомендациях европейского общества кардиологов и европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий 2016 года, класс рекомендаций IIa, а уровень доказательности A [21] – выше в сравнении с предыдущими российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012 г. [15]. А чуть позднее и в российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2017 г. появилась рекомендация о применении перед ЧКВ аторвастатина или

розувастатина в максимальных дозировках, класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A [16].

Однако к настоящему времени неизвестно, какая именно схема назначения статина наиболее эффективна, какой статин и какой продолжительности должна быть нагрузка для получения максимального эффекта. Исследования, которые могут дать ответы на подобные вопросы, продолжают проводиться в наши дни, что еще раз доказывает крайнюю актуальность этой темы для научной и практической стороны применения.

Результаты последнего по данной теме опубликованного в 2018 году рандомизированного исследования не показали эффективность нагрузки аторвастатином в максимальной дозировке в течение 2 дней у пациентов с ОКС, но зато указанная схема оказалась эффективной для лиц с ОКС и проведенным ЧКВ [66].

Работа по дальнейшему изучению влияния нагрузочных доз статинов перед ЧКВ у пациентов с ИБС продолжается научной группой нашего отделения. Согласно результатам данной работы в целом, обе методики назначения максимальных доз аторвастатина и розувастатина в течение семи дней (3 дня до и 4 после ЧКВ) показали хорошую эффективность и безопасность, с некоторыми преимуществами нагрузки розувастатином по кардиопротективной способности и противовоспалительным эффектам.

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 сокращений

АМФ	– аденозинмонофосфат
АГ	– артериальная гипертония
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АМФК-АМФ	– активируемая протеинкиназа
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВГН	– верхняя граница нормы
ВЭМ	– велоэргометрия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
КА	– коронарная артерия
КАГ	– коронароангиография
КГ	– коронарография
КФК	– креатинфосфокиназа
КФК-МВ	– креатинфосфокиназа-МВ
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой 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
ПНА	– передняя нисходящая артерия
СД	– сахарный диабет

СРБ	– С-реактивный белок
ТГ	– триглицериды
ТФН	– толерантность к физической нагрузке
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭхоКГ	– эхокардиография
MACE	– Major adverse cardiac events
MACCE	– Major adverse cardiovascular events

Список литературы

1. Аронов, Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов / Д.М. Аронов // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 85–94.
2. Аронов, Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д.М. Аронов. – Москва : Триада-Х, 2000. – 411 с.
3. Аронов, Д.М. Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина / Д.М. Аронов // Кардиосоматика: диагностика, лечение, реабилитация и профилактика. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 59–65.
4. Атрощенко, Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-Редуктазы / Е.С. Атрощенко // Медицинские новости. – 2004. – № 3. – С. 34–38.
5. Бритов, А.Н. Клиническая, липиднормализующая и плейотропная эффективность розувастатина; обзор серии исследований GALAXY / А.Н. Бритов, М.П. Чурина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 104–109.
6. Бубнова, М.Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца / М.Г. Бубнова // Кардиология. – 2004. – № 8. – С. 96–104.
7. Буланова, Е.Ю. Статины и печень / Е.Ю. Буланова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 3. – С. 11–16.
8. Взаимосвязь статинов и маркера эндотелиальной функции, эндотелина, у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом / М.В. Климущина, Н.Г. Гуманова, А.Ю. Горшков и др. // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2016. – № 11. – С. 34–39.
9. Влияние терапии аторвастатином в различных дозах на эндотелиальные прогениторные клетки и факторы ангиогенеза у больных ишемической болезнью сердца / А.Л. Домбровский, И.В. Сергиенко,

А.В. Рвачева и др. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2. – С. 56–68.

10. Гиляревский, С.Р. Статины и сахарный диабет: проблема, миф или реальность? / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15, № 10. – С. 80–85.

11. Гиляревский, С.Р. Что такое выбор оптимального режима интенсивной терапии статином с позиции доказательной медицины? [Электронный ресурс] / С.Р. Гиляревский // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Chto_takoe_vybor_optimalynogo_reghima_intensivnoy_terapii_statinom_s_pozicii_dokazatelynoy_mediciny.

12. Гиполипидемические эффекты применения интенсивных режимов приема статинов при лечении больных с острым коронарным синдромом: подходы к выбору препарата и его дозы / С.Р. Гиляревский, В.А. Орлов, И.М. Кузьмина, О.В. Батурина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 4. – С. 36–41.

13. Гоголашвили, Н.Г. Аторвастатин или розувастатин? Выбор с позиции доказательной медицины / Н.Г. Гоголашвили // Кардиология. – 2012. – № 2. – С. 84–92.

14. Грацианский, Н.А. Статины как противовоспалительные средства / Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2001. – № 12. – С. 14–19.

15. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации V пересмотр, 2012 год, Москва // Атеросклероз. – 2012. – № 2. – С. 61–94.

16. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3. – С. 5–28.

17. Драпкина, О.М. Статины и печень. Коротко о главном / О.М. Драпкина, М.В. Фадеева // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 6. – С. 428–432.

18. Драпкина, О.М. Статины и сахарный диабет: риск и польза / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, А.Ф. Шептулина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11. – С. 85–90.
19. Драпкина, О.М. Статины и углеводный обмен / О.М. Драпкина, Б.Б. Гегенава // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 32. – С. 24–31.
20. Затейщиков, Д.А. Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом / Д.А. Затейщиков // Фарматека. – 2004. – № 14. – С. 19–20.
21. Клинические рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 5. – С. 7–77
22. Кобалава, Ж.Д. Безопасность статинов: реальное и надуманное / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Е.К. Шаварова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 2. – С. 105–112.
23. Кобалава, Ж.Д. Предикторы раннего ответа на стартовую высокодозовую липидснижающую терапию у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Воробьева // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 37–41.
24. Кобалава, Ж.Д. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 11. – С. 26–33.
25. Коломбо, А. Лечение бифуркационных поражений / А. Коломбо, А. Латиб // Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов : в 3 т. Т. 3. Рентгеноэндоваскулярная хирургия ишемической болезни сердца / под ред. Л.А. Бокерия, Б.Г. Алеяна. – Москва, 2008. – С. 404–416.
26. Недогода, С.В. Розувастатин: доказательная база и значение для реальной клинической практики / С.В. Недогода // Российский медицинский журнал. – 2015. – № 15. – С. 886–890.

27. Результаты реваскуляризации миокарда больных тяжелой ХСН ишемической этиологии / А.Б. МIRONKOV, Г.Е. Гендлин, Е.В. Резник и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 163–171.
28. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 5–81.
29. Соколова, Н.Ю. Реваскуляризация миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца: стратификация периперационных и отдаленных рисков / Н.Ю. Соколова, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2016. – № 1. – С. 25–36.
30. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) / Р.Г. Оганов, В.В. Кухарчук, Г.П. Арутюнов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 99–108.
31. Статины в современной кардиологической практике [Электронный ресурс] / Ю.Н. Беленков, И.В. Сергиенко, А.А. Лякишев, В.В. Кухарчук. – Москва, 2010. – Режим доступа: <https://noatero.ru/ru/statiny-v-sovremennoy-kardiologicheskoy-praktike>.
32. Статины при лечении хронической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина, В.Т. Ивашкин // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 1. – С. 31–35.
33. Сусеков, А.В. Вторичная профилактика атеросклероза: 30 лет применения ингибиторов ГМГ-КОА-редуктазы / А.В. Сусеков // Справочник поликлинического врача. – 2005. – № 6. – С. 11–16.
34. Фесенко, Э.В. Плейотропные эффекты статинотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности / Э.В. Фесенко, К.И. Прощаев, В.И. Поляков // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 48.
35. ЧКВ в лечении больных со «сложным» многососудистым поражением коронарного русла / В.И. Ганюков, Р.С. Тарасов, Н.И. Сусоев и

др. // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2008. – № 14. – С. 23.

36. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после догоспитального тромболизиса [Электронный ресурс] / И.С. Бессонов, В.А. Кузнецов, И.П. Зырянов и др. // Кардиология. – 2016. – № 2. – Режим доступа: <https://cardio-journal.ru/ru/archive/article/32613>.

37. Шилов, А.А. Гибридная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. Современное состояние вопроса / А.А. Шилов, Н.А. Кочергин, В.И. Ганюков // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2015. – № 41. – С. 22–29.

38. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов / В.С. Гуревич, С.А. Уразгильдеева, М.И. Бутхашвили, Л.В. Васина // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 4. – С. 53–61.

39. Эффективность и безопасность комбинированной терапии лизиноприлом и симвастатином – результаты исследования «ЭЛАСТИКА» / Ф.Т. Агеев, А.Г. Плисюк, Б.Д. Кулев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 42–48.

40. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study / A.F. Stalenhoef, C.M. Ballantyne, C. Sarti et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, N 24. – P. 2664–2672.

41. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group / E.J. Topol, F. Leya, C.A. Pinkerton et al. // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329, N 4. – P. 221–227.

42. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition

With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) / M.P. Bonaca, S.D. Wiviott, E. Braunwald et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, N 4. – P. 577–583.

43. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients / K.K. Koh, M.J. Quon, S.H. Han et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, N 12. – P. 1209–1216.

44. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial / G. Patti, V. Pasceri, G. Colonna et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1272–1278.

45. Bell, R.M. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway / R.M. Bell, D.M. Yellon // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, N 3. – P. 508–515.

46. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease / C.B. Treasure, J.L. Klein, W.S. Weintraub et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332, N 8. – P. 481–487.

47. Betteridge, D.J. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study) / D.J. Betteridge, J.M. Gibson, P.T. Sager // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, N 8. – P. 1245–1248.

48. Boitsov, S. Results of centralized pan-Russian survey on the undertreatment of hypercholesterolemia (CEPHEUS) / S. Boitsov, Y.U. Khomitskaya // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, Suppl. – P. 451.

49. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial / P.M. Ridker, A. Pradhan, J.G. MacFadyen et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 565–571.

50. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes / D.D. Waters,

J.E. Ho, S.M. Boekholdt et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 148–152.

51. Casey, P.J. Protein lipidation in cell signaling / P.J. Casey // Science. – 1995. – Vol. 268, N 5208. – P. 221–225.

52. Clearfield, M. W16-P-014 Efficacy and safety of rosuvastatin 10 MG versus atorvastatin 20 MG: Results of the pulsar study [Electronic resource] / M. Clearfield, D. Kallend, M. Palmerz // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 6, N 1. – URL: [http://www.atherosclerosis-supplements.com/article/S1567-5688\(05\)80410-6/fulltext](http://www.atherosclerosis-supplements.com/article/S1567-5688(05)80410-6/fulltext).

53. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies / G. Patti, C.P. Cannon, S.A. Murphy et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 123, N 15. – P. 1622–1632.

54. Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond / S.I. McFarlane, R. Muniyappa, R. Francisco, J.R. Sowers // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, N 4. – P. 1451–1458.

55. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients / C. Newman, J. Tsai, M. Szarek et al. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97, N 1. – P. 61–67.

56. Comparison of high reloading ROsuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. The ROMA II trial / G. Sardella, L. Lucisano, M. Mancone et al. // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168, N 4. – P. 3715–3720.

57. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study) / B. Pitt, J. Loscalzo, J. Monyak et al. // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 109. – P. 1239–1246.

58. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study [Electronic

resource] / C. Berne, A. Siewert-Delle, URANUS study investigators // Cardiovasc. Diabetol. – 2005. – Vol. 4. – URL: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-4-7>.

59. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P.H. Jones, M.H. Davidson, E.A. Stein et al. // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – P. 152–160.

60. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside / G. Heusch, P. Kleinbongard, D. Bose et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 120, N 18. – P. 1822–1836.

61. Coronary stenting following rotational atherectomy in calcified and complex lesions: angiographic and clinical follow-up results / I. Moussa, C. Di Mario, J. Moses et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 128–136.

62. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality / A.S. Kini, P. Lee, J.D. Marmur et al. // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 18–23.

63. Cytokine response after percutaneous coronary intervention instable angina: effect of selective glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism / A.W. Bonz, B. Lengenfelder, M. Jacobs et al. // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 145. – P. 693–699.

64. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy / S.G. Ellis, D. Chew, A. Chan et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1205–1210.

65. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients / G.W. Stone, R. Mehran, G. Dangas et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 642–647.

66. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary

Syndrome. The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial / O. Berwanger, E.V. Santucci, de Barros E. Silva et al. // JAMA. – 2018. – Vol. 319, №13. – P.1331-1340.

67. Effect of rosuvastatin therapy on troponin I release following percutaneous coronary intervention in nonemergency patients (from the TIP 3 study) / J. Veselka, P. Hajek, P. Tomasov et al. // Am. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 113. – P. 446–451.

68. Effect of seven-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term statin therapy / D. Zemanek, M. Branny, L. Martinkovicova et al. // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168. – P. 2494–2497.

69. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation / N. Thongtang, M. Ai, S. Otokozawa et al. // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 107. – P. 387–392.

70. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study / H. Schuster, P.J. Barter, S. Stender et al. // Am. Heart J. – 2004. – Vol. 147, N 4. – P. 705–713.

71. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study / L.A. Leiter, R.S. Rosenson, E. Stein et al. // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 194, N 2. – P. e154–e164.

72. 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 / G. Di Sciascio, G. Patti, V. Pasceri et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, N 6. – P. 558–565.

73. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN

STEMI trial / J.S. Kim, J. Kim, D. Choi et al. // JACC Cardiovasc. Interv. 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 332–339.

74. Efficacy of high-dose rosuvastatin preloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of fourteen randomized controlled trials [Electronic resource] / Y. Pan, Y. Tan, B. Li, X. Li // Lipids. Health Dis. – 2015. – Vol. 14. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549857/>.

75. Elevation of the creatine kinase myocardial isoform following otherwise successful directional coronary atherectomy and stenting / A.D. Kugelmass, D.J. Cohen, M. Moscucci et al. // Am. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 74. – P. 748–754.

76. Ellis, S.G. Recapturing the magic: revisiting the pleiotropic effects of statins in percutaneous coronary revascularization / S.G. Ellis, S. Anwaruddin // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, N 6. – P. 566–568.

77. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide / L.J. Ignarro, G.M. Buga, K.S. Wood et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1987. – Vol. 84. – P. 9265–9269.

78. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting / S.J. Brener, S.G. Ellis, J. Schneider, E.J. Topol // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 869–876.

79. Garg, U.C. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells / U.C. Garg, A. Hassid // J. Clin. Invest. – 1989. – Vol. 83, N 5. – P. 1774–1777.

80. Hausenloy, D.J. Cell membrane repair as a mechanism for ischemic preconditioning? / D.J. Hausenloy, D.M. Yellon // Circulation. – 2010. – Vol. 121, N 23. – P. 2547–2549.

81. Herrmann, J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update / J. Herrmann // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2493–2519.

82. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells / W. Dichtl, J. Dulak, M. Frick et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23, N 1. – P. 58–63.

83. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE) / Z. Olivari, P. Rubartelli, F. Piscione et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1672–1678.

84. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty / R.W. Klein, B.L. Kramer, E. Howard, M. Lesch // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. 17, N 3. – P. 621–626.

85. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention / D.P. Chew, D.L. Bhatt, M.A. Robbins et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 992–997.

86. Investigators Intensive lipid lowering with atorv-astatin in patients with stable coronary disease / J.C. LaRosa, S.M. Grundy, D.D. Waters et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, N 14. – P. 1425–1435.

87. Ioannidis, J.P. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention / J.P. Ioannidis, E. Karvouni, D.G. Katritis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, N 8. – P. 1406–1411.

88. Koh, K.K. Differential metabolic effects of distinct statins / K.K. Koh, I. Sakuma, M.J. Quon // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 215, N 1. – P. 1–8.

89. Kruppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells / S. Sen-Banerjee, S. Mir, Z. Lin et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, N 5. – P. 720–726.

90. Kubes, P. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion / P. Kubes, M. Suzuki, D.N. Granger // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88, N 11. – P. 4651–4655.
91. Li, J.J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property / J.J. Li, X. Zheng, J. Li // *Med. Hypotheses.* – 2007. – Vol. 69, N 2. – P. 333–337.
92. Liao, J.K. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins / J.K. Liao // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110, N 3. – P. 285–288.
93. Liao, J.K. Pleiotropic effects of statins / J.K. Liao, U. Laufs // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 89–118.
94. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting / J.F. Saucedo, R. Mehran, G. Dangas et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1134–1141.
95. Mensah, K. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten? / K. Mensah, M.M. Mocanu, D.M. Yellon // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, N 8. – P. 1287–1291.
96. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention / G.R. Mood, A.A. Bavry, H. Roukoz et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 919–923.
97. Myocardial ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigator. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a Randomized controlled trail / G.G. Schwartz, A.G. Olson, M.D. Ezekowitz et al. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 1711–1718.
98. Myonecrosis after revascularization procedures / R.M. Califf, A.E. Abdelmeguid, R.E. Kunitz et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31, N 2. – P. 241–251.

99. Nallamothu, B.K. Periprocedural myocardial infarction and mortality: causality versus association / B.K. Nallamothu, E.R. Bates // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1412–1414.

100. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia / T.W. Gauthier, R. Scalia, T. Murohara et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1995. – Vol. 15, N 10. – P. 1652–1659.

101. Noninvasive in vivo imaging of monocyte trafficking to atherosclerotic lesions / M.F. Kircher, J. Grimm, F.K. Swirski et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, N 3. – P. 388–395.

102. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction / C. Briguori, G. Visconti, A. Focaccio et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2157–2163.

103. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease / P.W. Serruys, M.C. Morice, A.P. Kappetein et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 961–972.

104. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina / A. Gaspardone, F. Crea, F. Versaci et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 515–518.

105. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials / D.D. Waters, J.E. Ho, D.A. DeMicco et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, N 14. – P. 1535–1545.

106. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels / Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, N 19. – P. 1349–1357.

107. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial. Lipid lowering

arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial / P.S. Sever, B. Dahlof, N.R. Poulter et al. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149–1158.

108. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group / J. Shepherd, S.M. Cobbe, I. Ford et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, N 20. – P. 1301–1307.

109. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study / J.R. Downs, M. Clearfield, S. Weis et al. // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279, N 20. – P. 1615–1622.

110. Prognostic impact of a chronic occlusion in a noninfarct vessel in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary inter-vention / R. Moreno, C. Conde, M.J. Perez-Vizcayno et al. // *J. Invasive Cardiol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 16–19.

111. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions / T.Q. Kong, C.J. Davidson, S.N. Meyers et al. // *JAMA*. – 1997. – Vol. 277. – P. 461–466.

112. 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 / G. Patti, M. Chello, V. Pasceri et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, N 8. – P. 1560–1566.

113. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344, N 8934. – P. 1383–1389.

114. Randomized study to Evaluate SES implanted at coronary bifurcation lesions / A. Colombo, J.W. Moses, M.C. Morice et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 10. – P. 1244–1249.

115. 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 / V. Pasceri, G. Patti, A. Nusca et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 674–678.

116. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function / S. Wassmann, A. Faul, B. Hennen et al. // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 93. – P. e98–e103.

117. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome / A. Link, T. Ayadhi, M. Böhm, G. Nickenig // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, N 24. – P. 2945–2955.

118. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the "dark side" of reperfusion / A. Prasad, G.W. Stone, D.R. Holmes, B. Gersh // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, N 21. – P. 2105–2112.

119. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings / K. Tanabe, A. Hoye, P.A. Lemos et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94, N 1. – P. 115–118.

120. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study [Electronic resource] / A.A. Carter, T. Gomes, X. Camacho et al. // *BMJ*. – 2013. – Vol. 346. – URL: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2610.long>.

121. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy / D. Preiss, S.R. Seshasai, P. Welsh et al. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305, N 24. – P. 2556–2564.

122. Rosuvastatin i in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, N 22. – P. 2248–2261.

123. Rosuvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of myocardial periprocedural necrosis: The ROMA trial / G. Sardella, G. Conti, M. Donahue et al. // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Vol. 81. – P. E36–E43.

124. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability / C. Furman, C. Copin, M. Kandoussi et al. // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 174, N 1. – P. 93–98.

125. Rosuvastatin restores superoxide dismutase expression and inhibits accumulation of oxidized LDL in the aortic arch of obese dyslipidemic mice / W. Verreth, D. De Keyser, P.C. Davey et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 151, N 3. – P. 347–355.

126. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, N 21. – P. 2195–2207.

127. Rosuvastatin versus atorvastatin in achieving lipid goals in patients at high risk for cardiovascular disease in clinical practice: a randomized, open-label, parallel-group, multicenter study (DISCOVERY Alpha Study) / A.S. Binbrek, A. Elis, M. Al-Zaibag et al. // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* – 2006. – Vol. 67. – P. 21–43.

128. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, N 9756. – P. 1916–1922.

129. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients / C.B. Newman, G. Palmer, H. Silbershatz, M. Szarek // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92, N 6. – P. 670–676.

130. Significance of mild transient release of creatine-kinase MB fraction after percutaneous coronary interventions / A.E. Abdelmeguid, E.J. Topol, P.L. Whitlow et al. // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 1528–1536.

131. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts / A.M. Lefer, B. Campbell, Y.K. Shin et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 178–184.

132. S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo / M.W. Radomski, D.D. Rees, A. Dutra, S. Moncada // *Br. J. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 107, N 3. – P. 745–749.
133. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction / C. Briguori, A. Colombo, F. Airoldi et al. // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1822–1828.
134. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis / S.N. Rajpathak, D.J. Kumbhani, J. Crandall et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1924–1929.
135. Statins and cardioprotection--more than just lipid lowering? / A. Ludman, V. Venugopal, D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 122, N 1. – P. 30–43.
136. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials / N. Sattar, D. Preiss, H.M. Murray et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 735–742.
137. Stenting of bifurcation lesions: Classification, treatments, and results / T. Lefevre, Y. Louvard, M.C. Morice et al. // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2000. – Vol. 49. – P. 274–283.
138. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion / T.J. Anderson, I.T. Meredith, A.C. Yeung et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332, N 8. – P. 488–493.
139. The effect of early treatment by cerivastatin on the serum level of C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-8 in the patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction / P. Ostadal, D. Alan, P. Hajek et al. // *Mol. Cell. Biochem.* – 2003. – Vol. 246, N 1. – P. 45–50.
140. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators / F.M. Sacks, M.A. Pfeffer, L.A. Moye et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1001–1009.

141. The impact of micro troponin leak on long-term outcomes following elective percutaneous coronary intervention / R.V. Milani, V. Fitzgerald, J.N. Milani, C.J. Lavie // Catheter Cardiovasc. Interv. – 2009. – Vol. 74. – P. 819–822.

142. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2551–2567.

143. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease/ J.C. La Rosa, S.M. Grundy, D.D. Waters et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1425–1435.

144. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 116, N 22. – P. 2634–2653.

145. Young, L.H. AMP-activated protein kinase conducts the ischemic stress response orchestra / L.H. Young // Circulation. – 2008. – Vol. 117, N 6. – P. 832–840.

146. Zhang, F.L. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences / F.L. Zhang, P.J. Casey // Annu Rev. Biochem. – 1996. – Vol. 65. – P. 241–269.