

Реэскалационная терапия аторвастатином при коронарном шунтировании

Алексей Владимирович Панов^{1,2}, Михаил Леонидович Гордеев¹,
Александр Анатольевич Жлоба^{1,2}, Татьяна Федоровна Субботина^{1,2},
Ирина Валентиновна Сухова¹, Манана Иосифовна Бутхашвили¹,
Инга Тенгизовна Абесадзе¹, Марианна Захариевна Алугишвили^{1*},
Наталья Львовна Лоховинина¹, Карина Вячеславовна Корженевская¹,
Мария Владимировна Соловьева¹, Любовь Вячеславовна Михайлова¹,
Елизавета Сергеевна Алексеевская^{1,2}

¹ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Цель. Изучить безопасность применения высокой дозы аторвастатина и ее влияние на суммарный уровень оксида азота и гомоцистеина в плазме крови у больных ишемической болезнью сердца при плановом коронарном шунтировании (КШ).

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса. Специальным критерием отбора являлся прием аторвастатина исходно при направлении на хирургическую реваскуляризацию миокарда в дозе 20 мг/сут не менее 30 дней. Непосредственно перед вмешательством наращивали дозу аторвастатина до максимально разрешенной с последующим приемом до 40 мг/сут. Анализировали осложнения после КШ, показатели липидного обмена и биохимические показатели безопасности применения статинов. Продолжительность наблюдения за результатами применения реэскалационной терапии аторвастатином составила 3 нед госпитального периода. В работе использован современный энзиматический способ определения суммы оксидов азота с использованием нитратредуктазы. Определение общего гомоцистеина осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Установлено, что аторвастатин в дозе 80 мг за 12 ч и за 2 ч до КШ у больных, ранее принимавших аторвастатин 20 мг/сут, хорошо переносится и приводит к снижению суммарного содержания оксида азота на 1,6 (0,18-10,8) мкмоль/л и гомоцистеина на 0,9 (0,17-2,69) мкмоль/л ($p < 0,05$ для обоих).

Заключение. Предполагается, что метаболические эффекты высокодозной терапии аторвастатином могут оказывать положительное влияние в отношении ближайшего послеоперационного периода.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, реэскалационная терапия, аторвастатин.

Для цитирования: Панов А.В., Гордеев М.Л., Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Сухова И.В., Бутхашвили М.И., Абесадзе И.Т., Алугишвили М.З., Лоховинина Н.Л., Корженевская К.В., Соловьева М.В., Михайлова Л.В., Алексеевская Е.С. Реэскалационная терапия аторвастатином при коронарном шунтировании. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):301-308. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-301-308>

Acute Atorvastatin Recapture Therapy in Coronary Artery Bypass Grafting

Alexey V. Panov^{1,2}, Mikhail L. Gordeev¹, Alexander A. Zhloba^{1,2}, Tatiana F. Subbotina^{1,2}, Irina V. Suhova¹, Manana I. Buthashvili¹, Inga T. Abesadze¹, Marianna Z. Alugishvili^{1*}, Natalya L. Lohovinina¹, Karina V. Korzhenevskaya¹, Maria V. Solovyova¹, Lyubov V. Mihaylova¹, Elizaveta S. Alekseevskaya^{1,2}

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Tolstogo ul. 6/8, St. Petersburg, 197022 Russia

Aim. To assess the safety of the application of high-dose atorvastatin and its effect on metabolic parameters, such as the total level of nitric oxide and homocysteine in the blood plasma in patients with ischemic heart disease during a coronary artery bypass surgery (CABG).

Material and methods. The study included 42 patients with stable effort angina II-IV functional class. A special criterion for selection was the taking atorvastatin at a dose of 20 mg/day for at least 30 days before patient was directed to surgical revascularization of the myocardium. Immediately before the intervention, the dose of atorvastatin was increased to the maximum allowed with subsequent taking of 40 mg/day. Complications after CABG, indicators of lipid metabolism and biochemical safety of statin use were analyzed. The duration of observation of results of the acute atorvastatin recapture therapy was 3 weeks during hospital period. We used modern enzymatic method for nitrogen oxides determination with the application of nitrate reductase. Determination of total homocysteine was performed by high performance liquid chromatography.

Results. It was found that atorvastatin 80 mg for 12 hours and 2 hours before CABG in patients previously treated with atorvastatin 20 mg/day is well tolerated and leads to decrease in total levels of nitric oxide by 1.6 (0.18-10.8) $\mu\text{mol/l}$ and homocysteine by 0.9 (0.17-2.69) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.05$ for both).

Conclusion. It is assumed that the metabolic effects of high-dose therapy with atorvastatin may have a positive influence on the immediate postoperative period.

Keywords: ischemic heart disease, coronary artery bypass grafts surgery, acute statin recapture therapy, atorvastatin.

For citation: Panov A.V., Gordeev M.L., Zhloba A.A., Subbotina T.F., Suhova I.V., Buthashvili M.I., Abesadze I.T., Alugishvili M.Z., Lohovinina N.L., Korzhenevskaya N.V., Solovyova M.V., Mihaylova L.V., Alekseevskaya E.S. Acute Atorvastatin Recapture Therapy in Coronary Artery Bypass Grafting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):301-308. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-301-308

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Marianna-alugishvili@yandex.ru

Received / Поступила: 12.04.2017

Accepted / Принята в печать: 27.04.2017

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергаемые операции аортокоронарного шунтирования (КШ), имеют значительный риск послеоперационных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий, частота которых по данным крупных рандомизированных клинических исследований составляет от 5 до 20% [1-5]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, так называемые статины, через мощное гиполипидемическое действие эффективно уменьшают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и играют ключевую роль в первичной и вторичной профилактике ИБС, в том числе, у пациентов при КШ [6-8]. Известно, что активная липидснижающая терапия приводит к стабилизации атеросклеротического процесса в нативных артериях и шунтах и уменьшает необходимость в повторных операциях по реваскуляризации миокарда. В одном из ранних исследований Post-CABG (Post-Coronary Artery Bypass Graft Trial) с ловастатином у 1351 больного, перенесшего операцию КШ, отмечена стабилизация атеросклеротического процесса в венозных шунтах при достижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) < 2,6 ммоль/л. По данным повторной ангиографии, выполненной в среднем через 4,3 года от момента включения в исследование, в группе активной липидснижающей терапии ловастатином уменьшилось количество новых поражений шунтов и потребность в повторных операциях по реваскуляризации миокарда [9]. В крупном исследовании TNT (Treating to New Target) из 10001 включенного больного со стабильной ИБС 4654 (46,5%) пациента имели КШ в анамнезе. Оценивали частоту развития таких осложнений, как смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реанимация по поводу асистолии и инсульт в течение 4,9 года на фоне терапии аторвастатином 80 мг (с достижением ХС ЛПНП в среднем до 2,0 ммоль/л) или аторвастатином 10 мг (средний уровень ХС ЛПНП 2,6 ммоль/л). В группе интенсивной гиполипидемической терапии было отмечено снижение суммарной частоты сердечно-сосудистых осложнений на 27% и необходимость в повторной реваскуляризации на 30% при сравнении со стандартной терапией [10].

Кроме благоприятного действия статинов в отношении отдаленных исходов КШ, показано их способность улучшать непосредственные исходы хирургической реваскуляризации миокарда. Так, недавно опубли-

кован масштабный мета-анализ с включением 30955 пациентов, где проанализировано влияние предоперационной терапии статинами на 30-дневный послеоперационный период у пациентов, перенесших изолированное КШ [11]. Результаты этого мета-анализа показали снижение 30-дневной послеоперационной смертности от всех причин на 28% у больных, получавших предоперационную терапию статинами.

Очевидно, что кардиопротективные эффекты применения статинов в раннем послеоперационном периоде КШ выходят за пределы их гиполипидемического действия и, вероятно, определяются широко обсуждаемыми в литературе дополнительными плеiotропными свойствами этой группы препаратов [12, 13]. Предлагается несколько гипотез благоприятного эффекта статинов на сердечную деятельность, такие как стабилизация «уязвимых» бляшек, уменьшение эндотелиальной дисфункции, снижение реактивности тромбоцитов и ингибирование нейтрофилов [14, 15]. Недавние исследования продемонстрировали способность статинов регулировать активность ряда ключевых факторов, участвующих в развитии острого коронарного синдрома (ОКС), включая эндотелиальную окись азота (NO), эндотелин, металлопротеиназы и ингибитор активатора плазминогена [16, 17]. Не исключено, что статины могут стимулировать синтез эндотелиальной NO, уменьшая тормозящее действие окисленных ЛПНП в отношении фермента NO-синтазы. С другой стороны, накапливается довольно большое количество экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о снижении плеiotропных эффектов статинов при их длительном хроническом приеме [18, 19].

С этих позиций чрезвычайно интересным представляются предпринимаемые в настоящее время попытки применения в клинической практике оригинального метода резкалации дозы статинов (acute statin recapture therapy), т.е. наращивание дозы ранее назначенного препарата незадолго до ситуаций, которые сопровождаются феноменом ишемии-реперфузии, в частности, как это происходит при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) и КШ [20-22]. Клиническим доказательством эффективности подобного приема являются результаты исследования ARMYDA-RECAPTURE у 383 пациентов со стабильной ИБС и ОКС без подъема сегмента ST [20]. В этом рандомизированном исследовании наращивание высокой дозы

аторвастатина непосредственно перед ЧКВ на фоне хронического применения умеренных доз (минимум 30 дней) привело к снижению больших сердечно-сосудистых послеоперационных осложнений с 9,4% в контрольной группе до 3,7% в анализируемой группе. Увеличение дозы статина сопровождалось снижением частоты развития перипроцедурного ИМ на 59% и общим снижением биомаркеров повреждения миокарда. Авторы исследования сделали заключение о наличии липиднезависимого кардиопротективного эффекта острого наращивания высокой дозы статинов [23].

Улучшение бюджетного финансирования здравоохранения, создание разветвленной сети региональных и федеральных сосудистых центров позволило существенно увеличить количество больных, подвергаемых КШ в Российской Федерации [24]. В связи с повышением доступности хирургической реваскуляризации миокарда возрастает актуальность вопросов повышения безопасности данного вида высокотехнологичной медицинской помощи за счет совершенствования организационных, технических, методических и медикаментозных подходов. Целью настоящего исследования явилась оценка безопасности применения высокодозной терапии аторвастатином и ее влияние на метаболические параметры, такие как суммарный уровень оксида азота и гомоцистеина в плазме крови у больных ИБС при плановом КШ.

Материал и методы

В исследование включались пациенты со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса (ФК), направленные на хирургическую реваскуляризацию миокарда. В конечном результате были отобраны 42 больных. Специальным критерием отбора являлся прием аторвастатина исходно при направлении на КШ в дозе 20 мг/сут не менее 30 дней. Средний возраст отобранных пациентов на момент исследования составил $58,8 \pm 2,5$ года, всего включено 34 мужчин и 8 женщин. Исходные характеристики всех пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Все больные, которые были госпитализированы для хирургической реваскуляризации миокарда, после компьютерной рандомизации были разделены на две равные группы. Пациенты группы А (контроль; $n=21$) продолжали прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут. Пациентам группы В (основная; $n=21$) дополнительно за 12 ч (накануне дня операции) и за 2 ч (в день операции) до хирургического вмешательства назначали аторвастатин (Липримар, Pfizer) в дозе 80 мг. Важно подчеркнуть, что суточная доза препарата не превышала максимально разрешенную. Прием аторвастатина в основной и контрольной группе возобновляли в первые трое суток послеоперационного периода в дозе до

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the study (n=42)

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование (n=42)

Характеристики	n (%)
Тип стенокардии	
– 2 функциональный класс	9 (21,4)
– 3 функциональный класс	26 (62,1)
– 4 функциональный класс	7 (16,7)
Тяжесть ИБС	
– 1-сосудистое поражение	1 (2,4)
– 2-сосудистое поражение	7 (16,7)
– 3-сосудистое поражение	32 (76,2)
– ствол ЛКА	9 (21,4)
Перенесенный ИМ	15 (35,7)
Предшествующее ЧКВ	10 (23,8)
Предшествующее АКШ	1 (2,4)
ФВ	
– >50%	34 (81,0)
– <50%	8 (19,0)
Факторы риска	
– артериальная гипертензия	39 (92,9)
– сахарный диабет, в т.ч. инсулинзависимый	9 (21,4) 4 (9,5)
– курение	29 (69,0)
– наследственность по ИБС	19 (45,2)
Периферический атеросклероз	6 (14,3)
ХОБЛ	6 (14,3)
Цереброваскулярные болезни	
– предшествующий инсульт	3 (7,1)
– предшествующая ТИА	2 (4,8)
Лечение	
– бета-адреноблокаторы	37 (88,0)
– иАПФ/сартаны	28 (66,7)
– ацетилсалициловая кислота	41 (97,6)
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛКА – левая коронарная артерия, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство, ФВ – фракция выброса, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ТИА – транзиторная ишемическая атака	

40 мг, продолжали в течение всего госпитального периода с рекомендациями его дальнейшего приема на амбулаторном этапе с возможным наращиванием дозы до 60-80 мг для достижения целевых значений ХС ЛПНП [25]. Продолжительность наблюдения за результатами применения резкалационной терапии аторвастатином составила 3 нед госпитального периода. Во время первого визита рандомизации проводили физикальное обследование, общеклиническое и биохимическое исследование крови с определением липидограммы, уровень печеночных ферментов, креатинфосфокиназы (КФК). Через 24 ч после КШ, а также на 6-8 день (перевод из кардиохирурги-

ческого отделения) осуществляли плановое общеклиническое и биохимическое исследование крови, контроль печеночных ферментов и КФК (2-й и 3-й визиты). Заключительный 4-й визит проводили перед выпиской больного из стационара с контрольным полным лабораторным исследованием. В течение всего периода наблюдения регистрировали основные нежелательные явления – случаи смерти от любой причины, нефатальный ИМ (согласно консенсусу ESC/ACC/ANA [26]), нефатальные цереброваскулярные события, развитие послеоперационной фибрилляции предсердий (зарегистрированные эпизоды ≥ 5 мин), необходимость повторной реваскуляризации миокарда.

В целях определения референтных интервалов содержания суммы окислов азота у лиц без патологических отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы изучены образцы плазмы крови 58 здоровых добровольцев: 31 человек (6 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 18 до 25 лет; 27 регулярных доноров крови (14 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 48 до 63 лет. Критериями включения в исследование были удовлетворительное самочувствие, отсутствие хронических заболеваний и острых воспалительных процессов по результатам анкетирования. У всех молодых здоровых лиц артериальное давление на момент забора крови составляло 120/80 мм рт. ст., температура тела – 36,6°C, индекс массы тела (ИМТ) находился в пределах от 19 до 25 кг/м². Среди регулярных доноров крови артериальное давление варьировалось от 110/70 до 140/90 мм рт. ст., ИМТ – от 20 до 30. Во всех случаях имелось информированное согласие на анонимное использование полученных в результате исследования данных. В работе использован современный энзиматический способ определения суммы окислов азота (NOx) с использованием нитратредуктазы [27–29]. Определение общего гомоцистеина осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии по методике, опубликованной ранее [30].

Полученные первичные данные подвергались математической обработке с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Степень соответствия закона распределения данных нормальному распределению оценивали с помощью критериев Шапиро-Вилка и Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$) или в виде медианы (5–95 перцентиле). Статистическая обработка результатов проведена с использованием параметрических методов после теста на характер распределения выборки. В случае несоблюдения нормального распределения варианты использовали непараметрические методы обработки данных. Для оценки межгрупповых различий использован непараметрический критерий Манна-

Уитни. Корреляционный анализ проведен с применением критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Показатели липидограммы пациентов основной и контрольной групп, поступивших для планового КШ и получающих в течение не менее 30 дней аторвастатин в дозе 20 мг, представлены в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, в обеих группах больных выявлялась выраженная для установленной ИБС гиперхолестеринемия с показаниями к хирургической реваскуляризации. Во многом это определяется практически минимальной дозой назначаемого на амбулаторном этапе аторвастатина (20 мг/сут). Подобная практика типична для Российской Федерации, так, по данным недавнего поликлинического регистра РЕКВАЗА ($n=1642$), который включал лиц с диагнозом артериальная гипертензия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий статины при выраженной гиперхолестеринемии были рекомендованы только в 17,8%. Из принимаемых статинов наиболее часто назначался аторвастатин, как и в выбранной нами когорте пациентов, однако максимальная доза статинов была назначена только 1% пациентов, при этом целевых значений холестерина достигнуто не было [31]. Как и ожидалось, в основной группе пациентов, у которых проводилось наращивание дозы аторвастатина в виде двукратного приема максимально разрешенной дозы препарата непосредственно перед КШ, не отмечалось каких-либо различий по липидным показателям с контрольной группой через 24 ч после хирургического вмешательства.

Table 2. Levels of lipids in patients of the main and control groups who received previously atorvastatin 20 mg/day for at least 30 days

Таблица 2. Показатели липидограммы пациентов основной и контрольной группы, получавших ранее аторвастатин 20 мг/сут не менее 30 дней

Параметр	Основная группа (n=21)	Контрольная группа (n=21)
ОХ, ммоль/л	5,2±0,8	5,1±0,85
ТГ, ммоль/л	1,68±0,2	1,61±0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,85	1,07±0,95
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,08±0,8	2,81±0,4
ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности		

Значимых различий в клинико-анамнестических показателях, объеме оперативного вмешательства пациентов в контрольной и основной группе не выявлено. Всем больным провели прямую реваскуляризацию миокарда, 2 пациентам (4,8%) – на «работающем сердце». Длительность искусственного кровообращения в среднем составляла $93,25 \pm 14,56$ мин, период пережатия аорты – $62,34 \pm 13,28$ мин, количество шунтов – 3,1. Всего осложнений в послеоперационном периоде на госпитальном этапе было выявлено у 16 (38%) пациентов: постперикардотомный синдром у 8 (19,0%) пациентов; пневмоторакс у 1 (2,17%) больного; застойная пневмония в 1 (2,17%) случае; 7 (16,71%) случаев пароксизмов фибрилляции предсердий; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии у 1 (2,17%) пациента, развитие периоперационного ИМ (V тип) также у 1 (2,17%) пациента. У 26 (62%) пациентов послеоперационный период протекал без каких-либо осложнений. Летальных исходов не зарегистрировано. Очевидно, что число серьезных осложнений у пациентов было минимальным и не имело смысла рассматривать их отдельно в контрольной и основной группе. Следует отметить, что всего за 2015 г. в ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова было выполнено 1565 изолированных операций КШ. При этом госпитальная летальность составила 0,57%, а число случаев ИМ V типа составило 1,71%. Безусловно, подобные положительные результаты КШ во многом определяются высокой оперативной активностью федерального центра, достаточным бюджетным финансированием. Поэтому оценка клинической эффективности рассматриваемого метода форсированной терапии статинами в нашем центре возможна на достаточно большом количестве наблюдений. Так, в настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) StaRT-CABG, которое планируется завершить в 2018 г. и целью которого является как раз оценка эффективности «acute statin recapture therapy» [32]. Интересно, что на этапе планирования данного РКИ при расчете мощности выборки были заложены показатели 30-дневной летальности при КШ – 1,5-4,2% и частота нефатального ИМ – 8-18% (!), что в конечном итоге определило необходимость включения в исследование 2630 пациентов. В нашем исследовании мы провели оценку лабораторной безопасности острой эскалации дозы статинов перед КШ.

При поступлении в стационар исходных различий по группам больных между значениями основных анализируемых показателей – аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) трансаминазы, общей креатинфосфокиназы (КФК) – выявлено не было. Вместе с тем, в предоперационном периоде у 1 пациента в контрольной группе было зарегистрировано повышение

уровня трансаминаз в 1,5 раза по отношению к верхней границе нормы. Непосредственно в послеоперационном периоде у 2 из всех 42 наблюдаемых пациентов произошло повышение трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы с последующей нормализацией с интервалом 4-10 дней (одинаково – за счет АСТ и АЛТ) – 1 пациент был в основной группе и 1 – в контрольной. Повышение уровня общей КФК более чем в 10 раз от верхней границы нормы в двух последующих анализах ни в одной из анализируемых подгрупп пациентов не регистрировалось. Таким образом, использование перед КШ короткого высокодозного курса терапии аторвастатином по традиционным биохимическим лабораторным показателям оказалось безопасным.

Значения концентрации NOx предварительно анализировали в двух группах здоровых лиц, и данные референтного интервала представляли в виде медианы и 5-95 перцентиля. Диапазон значений NOx у здоровых лиц от 18 до 25 лет ($n=31$) составил 10,6 (4,6-19,9) мкмоль/л и 16,4 (9,3-36,8) мкмоль/л для возраста 48-63 года ($n=27$). Уровень NOx в основной группе пациентов составил 16,9 (6,4-26,8) мкмоль/л, что выше, чем у доноров младшей возрастной группы ($p<0,05$), и не имеет значимого отличия от содержания суммы окислов азота у доноров второй группы, соответствовавшей по возрасту этим пациентам. Следует обратить внимание также на колебание показателя в более узком диапазоне у пациентов, которые получали постоянную терапию статинами. В основной группе пациентов, у которых проводилось наращивание дозы аторвастатина, наблюдалось значимое снижение NOx на 1,6 (0,18-10,8) мкмоль/л к исходному уровню ($p<0,05$; рис. 1).

У этих пациентов отмечено также снижение уровня общего гомоцистеина ($p<0,05$) в плазме крови на 0,9 (0,17-2,69) мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем 8,7 (4,90-11,3) мкмоль/л. Отсутствие гипергомоцистеинемии у пациентов на фоне проводимой терапии и некоторое его снижение при высокодозной терапии может приводить к уменьшению торможения ответа NO-синтазы за счет снижения уровня внутриклеточного S-аденозилгомоцистеина. Как известно, этот метаболит гомоцистеина обладает рядом ингибирующих эффектов, в том числе, на NO-синтазную активность в эндотелиоцитах [33,34]. Улучшение функции клеток сосудистой стенки также связано и с положительным влиянием на транспорт липопротеидами жирных кислот и холестерина, а также за счет уменьшения связывания гомоцистеиновых остатков апо-белками липопротеидов [35, 36].

Относительно различий концентрации NOx, ассоциированных с возрастом 50-59 лет, на достаточно больших выборках обнаружено повышение концентрации

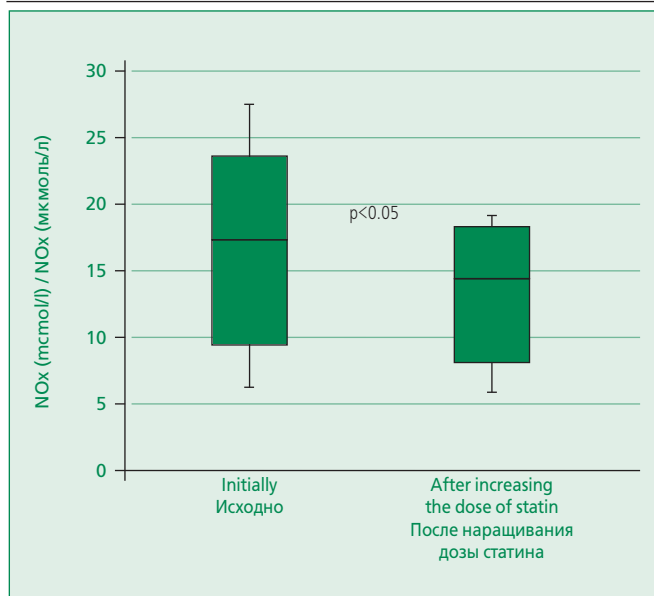


Figure 1. The level of products of NO-synthase activity in patients of the main group in the course of increasing the dose of statin

Рисунок 1. Уровень продуктов NO-синтазной активности у пациентов основной группы в ходе наращивания дозы статина

NOx у более молодых лиц, как у мужчин, так и у женщин [37]. В более поздней работе по исследованию концентрации NOx у взрослых лиц указано на увеличение с возрастом верхней границы референтного интервала для данного показателя, а также на разнонаправленное изменение этой границы у мужчин и женщин при увеличении ИМТ [38]. Повышение базового уровня окислов азота, по-видимому, зависит от постепенной активации индуцибельной изоформы NO-синта-

зы, которая обусловлена активацией моноцитов-макрофагов на различные виды воспаления. Фоновый уровень окислов азота, зависящий от суммарной активности NO-синтаз, определяет необходимость большей выработки оксида азота при реализации регуляторной функции эндотелиальной NO-синтазы. Более низкий уровень фоновой продукции окислов азота у лиц молодого возраста свидетельствует о лучших условиях для проявления регуляторной функции при выбросе оксида азота эндотелием. По-видимому, влияние статинов на генерацию оксида азота и гомоцистеина можно также расценивать как благоприятный метаболический сдвиг, наблюдаемый в условиях форсированного применения данной группы препаратов.

Как указано выше, условием включения в наше исследование было применение до КШ в течение не менее 30 дней аторвастатина в дозе 20 мг/сут. После КШ суммарно 32 больным основной и контрольной групп аторвастатин назначался в дозе 40 мг/сут. У 2-х пациентов на 3-м визите дозу уменьшили до исходной в связи с тенденцией к повышению активности трансаминаз. Повышения уровня КФК, мышечных симптомов, возможно, связанных с применением статинов, не зафиксировано. Такая в целом хорошая переносимость аторвастатина, скорее всего, обусловлена тем, что больные уже до включения в исследование на амбулаторном этапе получали препарат достаточно длительно и без побочных эффектов, хотя и в меньшей дозе. Динамика показателей липидного профиля к заключительному 4-му визиту исследования перед выпиской у 30 больных на аторвастатине в удвоенной дозе представлена в табл. 3.

Суммарно через 3 нед применения удвоенной дозы аторвастатина после КШ величина ХС ЛПНП дополнительно снизилась на 15% и достигла уровня <2,6 ммоль/л у 18 больных (60%). У 6 больных (20%) терапия привела к снижению уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л, то есть, к достижению целевого уровня, согласно последним международным рекомендациям [25, 39].

Заклучение

Аторвастатин (Липримар) в дозах 80 мг за 12 ч и 80 мг за 2 ч до планового коронарного шунтирования у больных, ранее принимавших препарат 20 мг/сут не менее 30 дней, хорошо переносится, не приводит к дополнительным нежелательным периоперационным эффектам, включая повышение активности печеночных ферментов и КФК в крови.

Резкалационная терапия аторвастатином приводит к ряду положительных сдвигов метаболических показателей, характерных для их изменений в пределах референтных интервалов: к уменьшению исходного уровня суммарного содержания окислов азота и уровня гомоцистеина одновременно с кор-

Table 3. Effect of atorvastatin 40 mg/day on lipid levels in patients with IHD after CABG who previously received atorvastatin 20 mg/day (n=30)

Таблица 3. Влияние аторвастатина 40 мг/сут на показатели липидного обмена у больных ИБС после КШ, ранее получавших аторвастатин 20 мг/сут (n=30)

Параметр	Исходно до КШ (20 мг/сут)	Через 3 нед после КШ (40 мг/сут)
ОХ, ммоль/л	5,2±0,5	4,5±0,4*
ТГ, ммоль/л	1,64±0,2	1,54±0,14
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,7	1,08±0,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,96±0,4	2,39±0,8*

*p<0,05 по сравнению с исходным значением

ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды,
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности,
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

рекции других маркеров метаболических сдвигов, участвующих в патогенетических механизмах прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Сдвиг в содержании изученных метаболитов в плазме крови отражает значительное положительное влияние острого применения высокой дозы статинов на метаболизм в тканях на фоне их хронического приема в умеренных дозах и позволяет предполагать благоприятный эффект подобного приема в отношении ближайших исходов хирургической реваскуляризации миокарда.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка методов этапной реабилитации и критериев эффективности сни-

жения риска повторных коронарных событий у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда».

Помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никак не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The work is executed as the State task of the Ministry of Health of the Russian Federation "Development of methods for the terminal rehabilitation and criteria for the effectiveness of reducing the risk of recurrent coronary events in patients undergoing myocardial revascularization".

Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer Company, that did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

- Alexander J.H., Emery Jr R.W., Carrier M., et al. Efficacy and safety of pyridoxal 5'-phosphate (MC-1) in high-risk patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the MEND-CABG II randomized clinical trial. *JAMA*. 2008;299(15):1777-87.
- Boyce S.W., Bartels C., Bolli R., et al. Impact of sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide on death or myocardial infarction in high-risk CABG surgery patients: results of the CABG surgery cohort of the GUARDIAN study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(2):420-27.
- Funkat A.K., Beckmann A., Lewandowski J., et al. Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60(6):371-82.
- Mentzer Jr R.M., Bartels C., Bolli R., et al. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1261-70.
- Verrier E.D., Shernan S.K., Taylor K.M., et al. Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA*. 2004;291(19):2319-27.
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E., et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
- Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
- Knatterud G.L., Rosenberg Y., Campeau L., et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Post CABG Investigators. Circulation*. 2000;102(2):157-65.
- The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *The Post Coronary Artery Bypass Graft Investigators. N Engl J Med*. 1997;336:153-62.
- Shah S.J., Waters D.D., Barter P., et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;20:1938-43.
- Wang J., Gu C., Gao M., et al. Preoperative statin therapy is associated with reduced 30-day post-operative all-cause mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A meta-analysis of large size observational studies. *International Journal of Cardiology*. 2015;181:11-3.
- Ludman A., Venugopal V., Yellon D.M., Hausenloy D.J. Statins and cardioprotection—more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther*. 2009;122(1):30-43.
- Laufs U., Adam O. Acute effects of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):71-3.
- Chen J., Nagasawa Y., Zhu B.M. Pravastatin prevents arrhythmias induced by coronary artery ischemia/reperfusion in anesthetized normocholesterolemic rats. *J Pharmacol Sci*. 2003;93:87-94.
- Rosenstock R.S., Tangney C.C. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 1998;279:1643-50.
- Dubuis C., May L., Alonso F., et al. Atorvastatin-loaded hydrogel affects the smooth muscle cells of human veins. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;347:574-81.
- Ostadal P. Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome? *Exp Clin Cardiol*. 2012;17:227-36.
- Mensah K., Mocanu M.M., Yellon D.M. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1287-91.
- Schulz R. Pleiotropic effects of statins: acutely good, but chronically bad? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1292-4.
- Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V., et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):558-65.
- Mensah K., Mocanu M.M., Yellon D.M. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1287-91.
- Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Deppe A.C., et al. Rosuvastatin reloading before cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Eur Surg Res*. 2013;50(1):1-13.
- Ellis S.G., Anwaruddin S. Recapturing the magic: revisiting the pleiotropic effects of statins in percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):566-8.
- Bokeria L.A. Optimization of calculating cardiac care needs of patients with cardiovascular disease. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2008;4:24-7. (In Russ.) [Бокерия Л.А. Оптимизация расчета потребности кардиохирургической помощи больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2008;4:24-7].
- 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431.
- Thygesen K.A.J., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
- Ramesh S.S., Prasanthi A., Bhat D.I., et al. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population. *J Neurosci Rural Pract*. 2014;5(1):S22-7.
- Purnak T., Beyazit Y., Ibis M., et al. The involvement of nitric oxide in the physiopathology of hepatoportal sclerosis. *Clin Biochem*. 2012;45(16-17):1450-54.
- Yoon Y., Song J., Hong S.H., Kim J.Q. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease. *Clin Chem*. 2000;46(10):1626-30.
- Zhloba A.A., Subbotina T.F. Homocysteinylation score of high-molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014;46(4):893-99.
- Zhloba A.A., Subbotina T.F., Alekseevskaya E.S., Golubev R.V. Evaluation of homocysteine transport proteins and metabolic disorders in patients treated with chronic hemodialysis. *Nefrologiya i Dializ*. 2015;17(2):193-200. (In Russ.) [Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С., Голубев Р.В. Оценка переноса гомоцистеина белками и метаболические нарушения у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология и Диализ*. 2015;17(2):193-200].
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Jakushin S.S., et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according REKVAZA register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612-16. (In Russ.) [Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):612-6].
- Liakopoulos O., Kuhn E., Hellmich M., et al. Statin Recapture Therapy before Coronary Artery Bypass Grafting Trial: Rationale and study design of a multicenter, randomized, double-blinded controlled clinical trial. *Am Heart J*. 2015;170:46-54.e2.
- Zhloba A.A. Laboratory diagnosis with hyperhomocysteinemia. *Kliniko-Laboratornyy Konsilium*. 2009;1:49-60. (In Russ.) [Жлоба А.А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии. *Клинико-Лабораторный Консилиум*. 2009;1:49-60].

34. Zhloba A.A. Asymmetric dimethylarginine as a mediator and a marker of endothelial dysfunction. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2007;13(2):119-27. (In Russ.) [Жлоба А.А. Асимметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера развития эндотелиальной дисфункции. *Артериальная гипертензия*. 2007;13(2):119-27].
35. Zinellu A., Loriga G., Scanu B., et al. Increased Low-Density Lipoprotein S-Homocysteinylation in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2010;32(3):242-48.
36. Zinellu A., Zinellu E., Sotgia S. Factors affecting S-homocysteinylation of LDL apoprotein B. *Clin Chem*. 2006;52(11):2054-9.
37. Ghasemi A., Zahedi Asl S., Mehrabi Y., et al. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. *Life Sci*. 2008;83(9-10):326-31.
38. Ghasemi A., Zahedi Asl S., Azizi F. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population. *Clin Biochem*. 2010;43(1-2):89-94.
39. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39):2999-3058.

About the Authors:

Alexey V. Panov – MD, PhD, Professor, Head of Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Mikhail L. Gordeev – MD, PhD, Professor, Head of Research Department for Cardiothoracic Surgery, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Alexander A. Zhloba – MD, PhD, Professor, Head of the Division of Biochemistry, Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tatiana F. Subbotina – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory, Division of Biochemistry, Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Irina V. Suhova – MD, PhD, Leading Researcher, Research Department for Cardiothoracic Surgery, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Manana I. Buthashvili – Junior Researcher, Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Inga T. Abesadze – MD, PhD, Researcher, Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Marianna Z. Alugishvili – MD, PhD, Researcher, Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Natalya L. Lohovinina – MD, PhD, Senior Researcher, Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Karina V. Korzhenevskaya – MD, PhD, Researcher, Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Maria V. Solovyova – MD, Cardiologist, Cardiology Department with Rehabilitation Treatment №1, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Lyubov V. Mihaylova – MD, Cardiologist, Cardiology Department with Rehabilitation Treatment №1, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Elizaveta S. Alekseevskaya – Researcher, Department of Biochemistry, Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Сведения об авторах:

Панов Алексей Владимирович – д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Гордеев Михаил Леонидович – д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Жлоба Александр Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела биохимии научно-исследовательского центра, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Субботина Татьяна Федоровна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией отдела биохимии научно-исследовательского центра, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Сухова Ирина Валентиновна – д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела кардиоторакальной хирургии, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Бутхашвили Манана Иосифовна – м.н.с. научно-исследовательского отдела ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Абесадзе Инга Тенгизовна – к.м.н., н.с. научно-исследовательского отдела ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Алугишвили Марианна Захариевна – к.м.н., н.с. научно-исследовательского отдела ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Лоховинина Наталья Львовна – к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Корженевская Карина Вячеславовна – к.м.н., н.с. научно-исследовательского отдела ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Мария Владимировна Соловьева – врач-кардиолог кардиологического отделения с восстановительным лечением №1, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Любовь Вячеславовна Михайлова – врач-кардиолог кардиологического отделения с восстановительным лечением №1, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Елизавета Сергеевна Алексеевская – н.с. отдела биохимии научно-исследовательского центра, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова