

Высокие дозы статинов перед чрескожным коронарным вмешательством: есть ли основания к применению?

Игорь Семенович Явелов^{1*}, Мария Васильевна Жаткина¹,
Оксана Михайловна Драпкина¹, Александр Юрьевич Горшков¹,
Надежда Олеговна Мясникова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В обзоре представлены результаты проспективных рандомизированных клинических исследований, спланированных для оценки эффективности применения высоких доз статинов перед чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ). Отмечено влияние данного подхода на выраженность повреждения миокарда и клинические исходы при плановых ЧКВ у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и ЧКВ в ранние сроки острого коронарного синдрома (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Продемонстрированы результаты исследований, спланированных для изучения частоты возникновения контраст-индуцированной нефропатии, а также данные мета-анализов проведенных клинических испытаний.

Согласно накопленным фактам, прием высоких доз статинов до ЧКВ может способствовать уменьшению повреждения миокарда со снижением риска перипроцедурного инфаркта миокарда. Этот эффект продемонстрирован при плановом коронарном стентировании у больных со стабильной ИБС и при ЧКВ в первые дни лечения ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Он отмечался как у больных, ранее не принимавших статины, так и у находящихся на постоянном лечении статинами. Дополнительная ожидаемая польза применения высокой дозы статинов до ЧКВ – профилактика контраст-индуцированной нефропатии. Однако из-за ограниченности доказательной базы единого мнения о целесообразности подобного подхода в современных клинических рекомендациях нет.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, коронарное стентирование, статины, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, контраст-индуцированная нефропатия.

Для цитирования: Явелов И.С., Жаткина М.В., Драпкина О.М., Горшков А.Ю., Мясникова Н.О. Высокие дозы статинов перед чрескожным коронарным вмешательством: есть ли основания к применению? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):532-540. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-532-540>

High Doses of Statins before Percutaneous Coronary Intervention: whether There Are Reasons to Use?

Igor S. Yavelov^{1*}, Maria V. Zhatkina¹, Oksana M. Drapkina¹, Alexander Yu. Gorshkov¹, Nadezhda O. Myasnikova²

¹ National Medical Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997, Russia

The results of prospective randomized clinical trials planned to assess the efficacy of using statins in high doses before percutaneous coronary interventions (PCI) are presented in the review. The effect of this approach on the severity of myocardial damage and clinical outcomes in planned PCI in patients with stable ischemic heart disease (IHD) and early PCI in acute coronary syndrome (ACS) without stable ST-segment elevation was found. The results of the trials planned to study the incidence of contrast-induced nephropathy as well as data from meta-analyses of conducted clinical trials are demonstrated.

According to the accumulated facts, taking high doses of statins before PCI can contribute to reduce myocardial damage with a decrease in the risk of periprocedural myocardial infarction. This effect was demonstrated in the planned coronary stenting in patients with stable IHD and in PCI in the first days of treatment of ACS without the stable ST-segment elevation. It was found both in patients who had not previously taken statins and in patients permanently treated with statins. The additional expected benefit of using a high dose of statins prior to PCI is the prevention of contrast-induced nephropathy. However, due to the limited evidence base, there is no consensus on the advisability of such an approach in current clinical guidelines.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary stenting, statins, myocardial infarction, acute coronary syndrome, contrast-induced nephropathy.

For citation: Yavelov I.S., Zhatkina M.V., Drapkina O.M., Gorshkov A.Y., Myasnikova N.O.

High Doses of Statins before Percutaneous Coronary Intervention: whether There Are Reasons to Use? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):532-540. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-532-540

Received / Поступила: 28.05.2017

Accepted / Принята в печать: 15.06.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
yavelov@yahoo.com

Введение

Несмотря на многолетнее изучение, вопрос о целесообразности широкого («поголовного», «рутинного») применения высоких доз статинов перед чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) остается открытым. В этом сообщении представлены основные факты, определившие представления об эффективности и безопасности подобного подхода в разных клинических ситуациях.

Высокие дозы статинов для уменьшения повреждения миокарда при ЧКВ

Исследование ARMYDA. В 2004 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ARMYDA [1], выполненного в двух лечебных учреждениях. В это исследование вошло 153 больных со стабильной стенокардией, направленных на плановое ЧКВ и ранее не получавших статины. В исследование не включали больных с фракцией выброса левого желудочка (ФВ) <30%, повышенной концентрацией в крови МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), сердечного тропонина I и миоглобина, любым повышением печеночных трансаминаз (АсАТ/АлАТ), уровнем сывороточного креатинина >3 мг/дл, заболеванием печени или мышц в анамнезе.

Вне зависимости от исходного уровня липидов в крови пациенты были рандомизированы в две группы: начавших получать аторвастатин в суточной дозе 40 мг за 7 дней до ЧКВ, и группу плацебо. После ЧКВ все больные получали аторвастатин в суточной дозе 40 мг.

Почти у всех больных до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты (96% случаев) с клопидогрелом или тиклопидином (97% случаев). По частоте коронарного стентирования (92% в группе аторвастатина, 95% в группе плацебо), частоте использования стентов, выделяющих лекарства (13% и 22%, соответственно), особенностям выполнения процедуры (область вмешательства, тип стенозов, число установленных стентов, диаметр стентов, общая длина стентов, давление в баллоне при раскрытии стента, длительность раздувания баллона для раскрытия стента, длительность ишемии, число предилатаций, использование постдилатации), а также частоте использования бета-адреноблокаторов (33% и 34%) и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (24% и 16%) статистически значимых различий между группами не было.

Концентрацию в крови КФК-МВ, сердечного тропонина I и миоглобина определяли до ЧКВ и через 8 и 24 ч после вмешательства. Повышение уровня КФК-МВ выше верхней границы нормы отмечено у 12% больных в группе аторвастатина и 35% в группе плацебо ($p=0,001$), сердечного тропонина I – у 20% и 48% больных ($p=0,0004$), миоглобина – в 22% и 51% слу-

чаях, соответственно ($p=0,0005$). Аналогичная закономерность отмечалась при учете повышения уровня КФК-МВ и сердечного тропонина I в 2-5 и >5 раз выше верхней границы нормы, а также пика концентрации изученных биомаркеров в крови после вмешательства.

Наличие перипроцедурного инфаркта миокарда (ИМ) констатировали при повышении концентрации КФК-МВ более 2-х раз выше верхней границы нормы. Доля таких больных составляла 5% в группе аторвастатина и 18% – в группе плацебо ($p=0,025$). При этом сумма случаев смерти, ИМ и повторной незапланированной реваскуляризации в ближайший мес также оказалась ниже в группе аторвастатина (5% против 18% в группе плацебо; $p=0,025$) и это различие возникало за счет более редкого возникновения перипроцедурного ИМ.

При многофакторном регрессионном анализе применение аторвастатина до ЧКВ являлось независимым предиктором снижения риска перипроцедурного ИМ, оцененного по уровню КФК-МВ в крови [отношение шансов (ОШ) 0,19; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05-0,57].

Данных об уровне липидов в крови в этом исследовании нет (гиперлипидемия в анамнезе отмечалась 42% больных). Только у 1 больного в группе аторвастатина отмечено повышение АсАТ/АлАТ после ЧКВ выше верхней границы нормы, что послужило причиной отмены препарата.

Исследование NAPLES II. В 2009 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного исследования NAPLES II [2]. В нем оценивалась возможность предупреждения ИМ с помощью приема высокой дозы аторвастатина при стентировании нативных стенозов в коронарных артериях. В двух лечебных учреждениях в это клиническое испытание было включено 668 пациентов, ранее не получавшие статины, большую часть которых составили больные со стабильной стенокардией (87,3%). Нестабильная стенокардия отмечена у 2,4%, бессимптомными были 10,3% больных. Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² отмечалась в 39,5% случаев.

Пациенты были разделены на группу, получавшую 80 мг аторвастатина в течение 24 ч до проведения ЧКВ, и группу контроля. При выписке всем было рекомендовано принимать аторвастатин в суточной дозе 20 мг.

Во всех случаях до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. По уровню липидов и С-реактивного белка в крови до процедуры, особенностям выполнения процедуры (область вмешательства, тип стенозов, число установленных стентов, диаметр стентов, общая длина стентов, давление в баллоне при раскрытии стента, длительность раздувания баллона для раскрытия стента), частоте осложнений коронарного стентирования и частоте использования

бета-адреноблокаторов (38,5% в группе atorvastatina и 39,1% в группе сравнения) и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (12,7% и 13,6%, соответственно) статистически значимых различий между группами не было.

Концентрацию КФК-МВ и сердечного тропонина I в крови определяли до ЧКВ и через 6 и 12 ч после вмешательства. Больные с исходно повышенным уровнем этих биомаркеров в исследование не включались. За день до процедуры определялась концентрация С-реактивного белка в крови.

Первичной точкой являлась частота перипроцедурного ИМ, который определяли как повышение концентрации КФК-МВ более трех раз от верхней границы нормы. Она составляла 9,5% в группе atorvastatina, и 15,8% – в группе контроля ($p=0,014$). Увеличение концентрации сердечного тропонина I в крови более трех раз от верхней границы нормы отмечено у 26,6% больных в группе atorvastatina и 39,1% – в группе контроля ($p<0,001$). При этом положительный эффект приема высокой дозы atorvastatina перед коронарным стентированием был более существенным в подгруппе больных с исходно повышенным уровнем С-реактивного белка в крови (выше 6 мг/л). Преимущество нагрузочной дозы atorvastatina до коронарного стентирования отмечалось и при учете максимальных значений изученных биомаркеров и частоты любого увеличения их уровня в крови выше верхней границы нормы после ЧКВ.

Сумма случаев смерти, ИМ или повторных реваскуляризаций в стационаре составляла 10% в группе atorvastatina и 15,7% – в группе контроля (0,029).

В группе atorvastatina не было зарегистрировано случаев повышения АсАТ/АлАТ более 3 раз от верхней границы нормы и/или миопатии.

Исследование ARMYDA-ACS. В 2007 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ARMYDA-ACS [3], выполненного в 3-х лечебных учреждениях. В это исследование было отобрано 191 больной с острым коронарным синдромом (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, направленных на коронарную ангиографию в первые 48 ч после начала лечения и ранее не получавших статинов. В исследование не включали больных с ФВ <30%, любым повышением АсАТ/АлАТ, уровнем сывороточного креатинина >3 мг/дл, заболеваниями печени или мышц в анамнезе.

Вне зависимости от исходного уровня липидов пациенты были рандомизированы в две группы: получивших atorvastatin в нагрузочной дозе 80 мг в среднем за 12 ч, еще 40 мг примерно за 2 ч до процедуры, и группу плацебо. После коронарной ангиографии у 10 больных из каждой группы ЧКВ было решено не выполнять, и они были исключены из исследования. В ито-

ге в исследовании участвовал 171 больной (86 в группе atorvastatina и 85 – в группе плацебо), среди которых нестабильная стенокардия отмечалась в 60% случаев, ИМ без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ – у 40% больных. После ЧКВ все больные получали atorvastatin в суточной дозе 40 мг.

Во всех случаях до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Практически у всех (99%) было выполнено коронарное стентирование. По частоте использования стентов, выделяющих лекарства (64% в группе atorvastatina, 55% в группе плацебо), особенностям выполнения процедуры (область вмешательства, тип стенозов, число установленных стентов, диаметр стентов, общая длина стентов, давление в баллоне при раскрытии стента, длительность раздувания баллона для раскрытия стента, длительность ишемии, число предилатаций, использование постдилатации), а также частоте использования бета-адреноблокаторов (30% и 27%) и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (27% и 21%, соответственно) статистически значимых различий между группами не было.

Концентрацию в крови КФК-МВ, сердечного тропонина I и миоглобина определяли до ЧКВ и через 8 и 24 ч после вмешательства.

Наличие перипроцедурного ИМ констатировали при повышении концентрации КФК-МВ более 2-х раз выше верхней границы нормы при исходно нормальных значениях, и более чем в 2 раза при исходно повышенной концентрации в крови.

Первичной конечной точкой являлась сумма случаев смерти, ИМ и реваскуляризации того же сосуда в ближайшие 30 дней. Совокупность этих событий была значимо меньше в группе atorvastatina – 5% против 17% ($p=0,01$) за счет более редкого возникновения перипроцедурного ИМ. При многофакторном регрессионном анализе применение atorvastatina до ЧКВ являлось независимым предиктором снижения риска: сумма случаев смерти, ИМ и незапланированной реваскуляризации в ближайшие 30 дней (отношение шансов 0,12 при 95% доверительном интервале 0,05-0,50).

Частота повышения КФК-МВ выше верхней границы нормы после коронарного стентирования в группе atorvastatina составила 7% против 27% в группе контроля ($p=0,001$), тропонина I – 41% против 58%, соответственно ($p=0,039$). Статистически значимых различий по уровню миоглобина не было. Аналогичная закономерность отмечалась при учете повышения уровня КФК-МФ и сердечного тропонина I в 1-3 и >3 раз выше верхней границы нормы. По средней концентрации уровню С-реактивного белка в крови до процедуры статистически значимого различия между группами не было, однако степень ее нарастания после стентирования была меньше в группе статина.

Данных об уровне сывороточных липидов в этом исследовании нет (гиперлипидемия в анамнезе отмечалась 32% больных). Только у 1 больного в группе atorvastatina отмечено повышение АсАТ/АлАТ после ЧКВ выше верхней границы нормы, что послужило причиной отмены препарата.

Таким образом, представленные факты указывают на возможность уменьшения выраженности повреждения миокарда за счет начала использования высоких доз статинов незадолго до коронарного стентирования как у больных со стабильной ИБС, так и в ранние сроки ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. По-видимому, в качестве одного из механизмов положительного влияния такого подхода может рассматриваться противовоспалительное действие статинов.

Исследование ARMYDA-RECAPTURE. Для изучения эффектов использования высоких доз статинов до ЧКВ у больных, уже получающих препараты данной группы, было проведено проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ARMYDA-RECAPTURE [4]. В него вошло 383 больных с плановым ЧКВ при стабильной стенокардии (53%) и ранними вмешательствами при ОКС без стойких подъёмов сегмента ST (47%). В исследование не включали больных с ФВ < 30%, любым повышением АсАТ/АлАТ, уровнем креатинина в крови > 3 мг/дл, заболеванием печени или мышц в анамнезе, а также острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, когда из-за высокого риска неблагоприятных исходов требуется срочная коронарная ангиография (в ближайшие 2 ч).

Больные были рандомизированы в группу с нагрузочной дозой статина (80 мг atorvastatina в среднем за 12 ч и 40 мг примерно за 2 ч до ЧКВ) или группу плацебо. При этом до включения в исследование 55% пациентов в обеих группах принимали atorvastatin, 33% – simvastatin, 8% – rosuvastatin и 4% – pravastatin. После ЧКВ все больные получали atorvastatin в суточной дозе 40 мг.

Ход проведения этого клинического испытания был аналогичен ранее проведенным исследованиям ARMYDA. При этом наличие перипроцедурного ИМ констатировали при повышении концентрации КФК-MB более 3-х раз выше верхней границы нормы при исходно нормальных значениях и более чем в 3 раза при исходно повышенной концентрации в крови.

Во всех случаях до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. В большинстве случаев (93%) было выполнено коронарное стентирование. По частоте использования стентов, выделяющих лекарства (32% в группе atorvastatina, 36% в группе плацебо), особенностям выполнения процедуры (область вмешательства, тип стенозов, число установленных стентов, диаметр стентов, общая длина стентов, давление в баллоне при раскрытии стента,

длительность раздувания баллона для раскрытия стента, длительность ишемии, число предилатаций, использование постдилатации), а также частоте использования бета-адреноблокаторов (42% и 39%) и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (12% и 12%, соответственно) статистически значимых различий между группами не было.

Первичной конечной точкой являлась сумма случаев смерти, ИМ и реваскуляризации в ближайшие 30 дней. Совокупность этих событий была достоверно меньше в группе atorvastatina: 3,7% против 9,4% ($p=0,037$), и это различие возникало преимущественно за счет более редкого возникновения перипроцедурного ИМ. Преимущество нагрузочной дозы atorvastatina оказалось статистически значимым только в подгруппе больных с острым коронарным синдромом ($p=0,022$). При многофакторном регрессионном анализе применение atorvastatina до ЧКВ являлось независимым предиктором снижения риска суммы случаев смерти, ИМ и незапланированной реваскуляризации того же сосуда в ближайшие 30 дней (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,20-0,80). Эта связь оказалась достоверной только для больных с острым коронарным синдромом (ОШ 0,18; 95% ДИ 0,10-0,83), и не выходила за рамки тенденции при плановых вмешательствах у больных со стабильной ИБС (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,20-2,9).

Частота повышения КФК-MB выше верхней границы нормы после коронарного стентирования в группе atorvastatina составила 13% против 24% в группе контроля ($p=0,017$), тропонина I – 37% против 49%, соответственно ($p=0,021$). По средней концентрации уровню С-реактивного белка в крови до процедуры статистически значимого различия между группами не было; отмечена тенденция к меньшей степени ее нарастания после стентирования в группе нагрузочной дозы atorvastatina.

Данных об уровне липидов в крови в этом исследовании нет (гиперлипидемия в анамнезе отмечалась 83% больных). Случаев повышения АсАТ/АлАТ выше верхней границы нормы не отмечено.

Таким образом, это исследование показало, что на фоне хронического использования статинов польза применения дополнительной нагрузочной дозы перед коронарным стентированием сохраняется, и наиболее выражена при вмешательствах в ранние сроки ОКС без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ.

Исследование ROMA II. Проспективное рандомизированное двойное слепое одноцентровое клиническое исследование ROMA II было спланировано для сравнения влияния высоких доз розувастатина (40 мг) и atorvastatina (80 мг), принятых за 24 ч до вмешательства, на частоту ИМ после планового ЧКВ у больных со стабильной ИБС, постоянно получающих статины [5].

Больные с ФВ < 30%, исходно повышенными уровнями КФК-МВ и сердечного тропонина Т, АсАТ/АсАТ, скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² или микроальбуминурией в исследование не включались.

350 больных были рандомизированы к приему розувастатина в дозе 40 мг или аторвастатина в дозе 80 мг за 24 ч перед ЧКВ. В дальнейшем среди последовательно поступивших больных, постоянно получавших статины, ретроспективно была сформирована группа стандартной терапии без нагрузочной дозы этих препаратов перед ЧКВ.

Во всех случаях до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. По частоте использования стентов, выделяющих лекарства (84,6% в группе розувастатина, 85,8% в группе аторвастатина и 83,4% в группе сравнения), особенностям выполнения процедуры (область вмешательства, тип стенозов, число установленных стентов, диаметр стентов, общая длина стентов, давление в баллоне при раскрытии стента, длительность раздувания баллона для раскрытия стента, частота первичного стентирования) и ее результатам, частоте использования блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (0; 4,3 и 4,1%, соответственно) статистически значимых различий между группами не было.

Концентрацию КФК-МВ и сердечного тропонина Т в крови определяли до ЧКВ и через 12 и 24 ч после вмешательства. Учитывался уровень этих биомаркеров, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза.

Через 12 и 24 ч статистически значимых различий в подобном повышении КФК-МВ и сердечного тропонина Т между группами аторвастатина и розувастатина выявлено не было. При этом доля больных с высокими значениями МВ-КФК как через 12, так и через 24 ч после процедуры была значимо ниже в группах нагрузочной дозы статинов по сравнению с контрольной группой. Аналогичная закономерность отмечалась при учете высоких значений сердечного тропонина Т.

Сумма случаев сердечной смерти, ИМ, повторной реваскуляризации того же сосуда, инсульта и повторной госпитализации в ближайшие 30 дней не различались в группах аторвастатина и розувастатина (8 против 9%, соответственно; $p=0,702$), но были ниже, чем в контрольной группе (33%; $p=0,0001$). Это преимущество достигалось за счет более редкого возникновения перипроцедурных ИМ. Аналогичная закономерность прослеживалась через 9 и 12 мес.

Таким образом, результаты исследования ROMA II указывают на сопоставимую эффективность нагрузочных доз розувастатина и аторвастатина перед плановым ЧКВ и полезность применения дополнительной нагрузочной дозы у больных, хронически получавших статины.

Мета-анализ 2010 года. В 2010 г. был опубликован мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований применения статинов перед инвазивными вмешательствами (ЧКВ, плановая операция коронарного шунтирования, плановые сосудистые и иные операции) [6]. В него вошло 21 клиническое исследование, включавшее в совокупности 4805 больных, в 10 исследованиях изучалось применение высоких доз статинов перед ЧКВ при стабильной ИБС или ОКС.

При использовании высоких доз статинов перед ЧКВ отмечено значимое снижение риска перипроцедурного ИМ (относительный риск 0,59; 95% доверительный интервал 0,47-0,44), которое было еще более выраженным в плацебо-контролируемых исследованиях [относительный риск (ОР) 0,34; 95% ДИ 0,19-0,60]. Для исследований, в которых наличие ИМ констатировалось при повышении уровня КФК-МВ более 3 раз от верхней границы нормы, относительный риск составил 0,67; ($p=0,003$).

По совокупным данным применение статинов до инвазивных процедур способствовало снижению уровня липопротеидов низкой плотности в крови, однако этот эффект не был сопряжен с предотвращением перипроцедурного ИМ. Не было отмечено также существенных различий по эффективности между аторвастатином и другими статинами.

Мета-анализ 2014 года. В 2014 г. опубликован мета-анализ 24 рандомизированных контролируемых исследований, включавших в совокупности 5526 больных со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST, подвергнутых несрочному ЧКВ [7]. Применение высоких доз статина до ЧКВ было сопряжено со значимо более низким риском перипроцедурного ИМ как у больных со стабильной стенокардией, так и при ОКС (ОШ 0,37 и 0,39, соответственно). Аналогичный результат получен у больных, ранее не получавших статины, и у находившихся на постоянном лечении статинами (ОШ 0,41 и 0,44, соответственно). При этом не было отмечено существенных различий (гетерогенности) результатов отдельных клинических испытаний (за исключением одного исследования у больных, хронически получающих статины, где преимущества нагрузочной дозы перед ЧКВ выявлено не было).

При использовании нагрузочной дозы статинов перед плановым ЧКВ у больных со стабильной стенокардией отмечена тенденция к снижению совокупности случаев смерти, спонтанных ИМ и реваскуляризации того же сосуда (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,45-1,10). Это влияние при ОКС оказалось значимым (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,34-0,79).

Таким образом, этот мета-анализ подтвердил способность статинов предотвращать повреждение миокарда при плановом ЧКВ у больных со стабильной ИБС

и несрочном ЧКВ при остром коронарном синдроме без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ, ранее статинов не принимавших или уже находящихся на лечении статинами.

Вместе с тем продолжают появляться и данные об отсутствии положительного эффекта нагрузочной дозы аторвастатина перед проведением планового ЧКВ. Так, в 2014 г. опубликованы результаты проспективного открытого рандомизированного исследования ALPACS, выполненного в Азии. В нем участвовало 335 больных с ОКС без стойкого подъёма сегмента ST, не получавших ранее статины, которым в первые 72 ч от начала симптомов выполнялось ЧКВ [8]. К необходимым условиям относили также исходный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности $\geq 2,07$ ммоль/л (80 мг/дл).

Больные с ФВ < 30%, клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин, хроническим активным заболеванием печени или мышц, а также нуждающиеся в срочной коронарной ангиографии в это исследование не включались.

Больные рандомизировались в группу приема 80 мг аторвастатина за 12 ч и 40 мг за 2 ч до ЧКВ или группу обычного лечения (нагрузочной дозы группа статина не получала). После ЧКВ всем пациентам назначался аторвастатин в суточной дозе 40 мг.

Во всех случаях до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Данных о характере и особенностях ЧКВ в публикации отсутствуют. По частоте применения бета-адреноблокаторов и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (27% и 21%) статистически значимых различий между группами аторвастатина и обычного лечения не было (75,5 против 69,8% и 19,0 против 22,7%, соответственно).

Концентрацию в крови КФК-MB, сердечного тропонина I и миоглобина определяли до ЧКВ и через 8 и 24 ч после вмешательства.

Статистически значимых различий в увеличении уровня КФК-MB более 2-х и более 3-х раз выше верхней границы нормы между группами высокой дозы аторвастатина и обычного лечения не было. Не было существенных различий и по частоте суммы случаев смерти, ИМ и повторной реваскуляризации того же сосуда в ближайшие 30 сут (14,7% и 15,7%, соответственно; $p=0,8$). При этом наличие ИМ, связанного с ЧКВ, констатировалось при увеличении уровня сердечного тропонина в крови более 3-х раз от верхней границы нормы, при «спонтанном» ИМ – выше верхней границы нормы.

Существенных различий между группами по частоте побочных явлений не отмечено. Случаев миалгии в группе высокой дозы аторвастатина до ЧКВ не было. Значимых различий по изменению уровня липидов к концу исследования между группами также не было.

Причина несовпадения результатов этого клинического испытания с приведенными выше исследованиями, выполненными по сходному протоколу, не ясна. Помимо влияния случайности, это может быть следствием различий в изученных контингентах больных и/или особенностях их лечения. Эти данные в сочетании с результатами исследований NAPLES II могут указывать, что использование высоких доз статинов незадолго до ЧКВ способно принести пользу не во всех клинических ситуациях. В этой связи следует также учитывать, что в проведенные исследования обычно не включались больные с низкой ФВ, выраженным нарушением функции печени и почек.

Применение статинов перед первичным ЧКВ.

Данные об эффектах использования статинов до первичного ЧКВ у больных с ОКС со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ ограничены. В 2013 г. опубликован мета-анализ 12 исследований, включавших в совокупности 4534 больных [9]. При этом большинство исследований являлись ретроспективными и только 3 – рандомизированными контролируемыми (42, 171 и 173 больных). Кроме того, в ретроспективных исследованиях речь идет о достаточно длительном предварительном применении статинов, в то время как высокую нагрузочную дозу (аторвастатин 80 мг) давали только в рандомизированных контролируемых исследованиях. Все исследования были предназначены для оценки полноценности восстановления коронарного кровотока.

Применение статинов до первичного ЧКВ было сопряжено с более высокими значениями индекса кровотока в эпикардальных коронарных артериях TIMI, однако это различие возникало за счет ретроспективных исследований и отсутствовало в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях. Аналогичная тенденция отмечена при оценке степени выраженности прокрашивания миокарда контрастом.

Очевидно, эти данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения, но их явно недостаточно для каких-либо практических рекомендаций.

Высокие дозы статинов для уменьшения частоты контраст-индуцированной нефропатии

Одним из частых осложнений ЧКВ является контраст-индуцированная нефропатия (КИН). В ряде проспективных контролируемых исследований оценивалась возможность предотвращения КИН с помощью высокой дозы статинов, принятой до рентгеноконтрастного вмешательства.

Исследование ARMYDA-CIN. В 2011 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования

ARMYDA-CIN [10]. В исследование было включено 241 больной с ОКС без стойкого подъёма сегмента ST, ранее не получавших статины. Оно было организовано аналогично представленным выше клиническим испытаниям данной группы исследователей.

Пациенты были разделены на две группы: получившие аторвастатин в нагрузочной дозе 80 мг в среднем за 12 ч, еще 40 мг примерно за 2 ч до ЧКВ, и группу плацебо. После ЧКВ все больные получали аторвастатин в суточной дозе 40 мг.

По частоте наличия в анамнезе сахарного диабета (30% в группе аторвастатина, 55% в группе плацебо), исходной функции почек, частоте использования ингибиторов АПФ/блокаторов рецептора ангиотензина (74% и 75%, соответственно), мочегонных средств (13% и 10%), а также особенностям выполнения процедуры (включая объем введенного контрастного вещества) статистически значимых различий между группами не было. Профилактика КИН проводилась N-ацетилцистеином у 4% больных в группе аторвастатина и у 6% – в группе плацебо ($p=0,78$), бикарбонат натрия вводили у 3% и у 6% больных, соответственно ($p=0,55$).

Первичной конечной точкой была частота развития КИН, диагностируемая при повышении уровня креатинина сыворотки крови более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) от исходного уровня или более чем на 25% от исходного уровня. КИН значимо реже отмечалась в группе аторвастатина – 5%, чем в группе плацебо – 13,2% ($p=0,046$). По данным многофакторного регрессионного анализа терапия аторвастатином была сопряжена с более низким риском КИН (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,12-0,97).

Исследование PRATO-ACS. В проспективное рандомизированное одноцентровое открытое исследование PRATO-ACS были включены 504 больных при раннем инвазивном лечении ОКС без подъёмов сегмента ST, не получавшие ранее статины [11].

В исследование не включали больных с уровнем креатинина в крови ≥ 3 мг/дл, а также тех, кому из-за высокого риска неблагоприятных исходов требуется срочная коронарная ангиография (в ближайшие 2 ч).

Больные были разделены на две группы: получивших 40 мг розувастатина при госпитализации с переходом на 20 мг/сут после вмешательства и группу без нагрузочной дозы статина, начавших получать аторвастатин в суточной дозе 40 мг при выписке.

Всем пациентам перед проведением коронарной ангиографии проводилась профилактика КИН сочетанием гидратации и использования N-ацетилцистеина. Кроме того, потенциально нефротоксичные препараты (например, метформин) отменялись.

По частоте последующего выполнения ЧКВ (21,4% в группе розувастатина, 23,8% в группе сравнения), ко-

ронарного шунтирования или неинвазивного лечения группы статистически значимо не различались. Не было значимых различий между группами по частоте наличия сахарного диабета в анамнезе (19,8% в группе розувастатина, 22,6% в группе сравнения), исходной функции почек, частоте использования ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (47,2% и 41,9%, соответственно), мочегонных средств (26,9% и 28,1%), а также особенностям выполнения процедуры (включая объем введенного контрастного вещества).

В первые 72 ч после введения контраста критерии КИН отмечены у 6,7% больных в группе розувастатина и у 15,1% в группе сравнения ($p=0,003$). Сумма случаев смерти, ИМ, инсульта, диализа или персистирующего повреждения почек в ближайшие 30 дней в группе розувастатина составляла 3,6%, в группе плацебо – 7,9% ($p=0,036$).

Мета-анализ применения статинов для профилактики КИН. В 2014 г. опубликован мета-анализ 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по использованию высоких доз статинов для профилактики КИН при рентгеноконтрастных исследованиях, включивших в совокупности 5143 больных [12].

В большинстве исследований использовались высокие дозы аторвастатина (как это было описано выше) или розувастатина. Во всех случаях для защиты почек использовалась, как минимум, гидратация.

По совокупным данным отмечено значимое снижение риска КИН на фоне предварительного использования статина (ОР 0,47; 95% ДИ 0,34-0,64; $p<0,00001$). Данное преимущество распространялось на больных с почечной недостаточностью и без нее (ОР 0,46 и 0,42, соответственно), с сахарным диабетом и без него (ОР 0,61 и 0,61), при использовании йодиксалола и без него (ОР 0,52 и 0,31), при применении N-ацетилцистеина и без него (ОР 0,46 и 0,51), в группах аторвастатина и розувастатина (ОР 0,38 и 0,53). Во всех этих подгруппах достигалось достоверное преимущество перед группой контроля, и не было существенных различий (гетерогенности) в результатах отдельных исследований.

Высокие дозы статинов перед ЧКВ: современные клинические рекомендации

В текущих версиях рекомендаций Европейского кардиологического общества и американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца по ведению больных с острым коронарным синдромом вопрос о применении высоких доз статинов до ЧКВ не рассматривается [13-16].

В рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации, обновленных в

2014 г., розувастатин в дозе 40/20 мг, аторвастатин в дозе 80 мг и симвастатин в дозе 80 мг рекомендованы для профилактики КИН у больных с умеренной или тяжелой хронической болезнью почек (класс рекомендаций IIa, степень доказанности A) [17].

В рекомендациях американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца, последняя версия которых датируется 2011 г., отмечено, что назначение высокой дозы статина до ЧКВ резонно для снижения риска перипроцедурного ИМ (класс IIa, степень доказанности A для не принимающих статины и B – для длительно принимающих статины) [18].

В рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению дислипидемий, обновленных в 2016 г., указано, что рутинное применение высокой дозы статинов до ЧКВ должно быть рассмотрено при плановых вмешательствах или ОКС без подъемов сегмента ST на ЭКГ в виде короткого курса или единственной высокой дозы у больных, ранее статинов не получавших, или нагрузочной дозы у уже принимающих статины (класс рекомендаций IIa, степень доказанности A) [19]. При этом в качестве основного аргумента приведены данные о снижении риска перипроцедурного ИМ и общей частоты неблагоприятных исходов в ближайшие 30 сут. Снижение риска контраст-индуцированной нефропатии указано в качестве дополнительного основания. Отмечено также, что роль применения высокой дозы статинов перед первичным или отсроченным ЧКВ у больных с ОКС со стойкими подъемами сегмента ST требует дальнейшего изучения.

Указание на целесообразность кратковременного (3-4 дня) применения высоких доз статинов перед ЧКВ содержится в рекомендациях Российского кардиоло-

гического общества, Национального общества по изучению атеросклероза и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» V пересмотра за 2012 г. (класс рекомендаций IIa, степень доказанности B) [20].

Заключение

Таким образом, согласно накопленным фактам, прием высокой дозы статина до чрескожного коронарного вмешательства может способствовать уменьшению повреждения миокарда со снижением риска перипроцедурного инфаркта миокарда. Этот эффект продемонстрирован при плановом коронарном стентировании у больных со стабильной ИБС и вмешательствах в первые дни лечения ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Он отмечался как у больных, ранее не принимавших статины, так и у находящихся на постоянном лечении статинами.

Дополнительная ожидаемая польза применения высокой дозы статинов до ЧКВ – профилактика контраст-индуцированной нефропатии.

Однако из-за ограниченности доказательной базы единого мнения о целесообразности широкого применения такого подхода в современных клинических рекомендациях нет.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Pasceri V., Patti G., Nusca A., et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA study. *Circulation*. 2004;110:674-8.
2. Briguori C., Viscconti G., Focaccio A., et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II Trial: Impact of a Single High Loading Dose of Atorvastatin on Periprocedural Myocardial Infarction. *JACC*. 2009;54:2157-63.
3. Patti G., Pasceri V., Colonna G., et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. Results of the ARMYDA-ACS Randomized Trial. *JACC*. 2007;49:1272-8.
4. 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 Randomized Trial. *JACC*. 2009;54:558-65.
5. Sardella G., Lucisano L., Mancone M., et al. 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. *Int J Cardiol*. 2013;168:3715-20.
6. Winchester D.E., Wen X., Xie L., Bavry A.A. Evidence of Pre-Procedural Statin Therapy. A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC*. 2010;56:1099-109.
7. Lyu T., Zhao Y., Zhan T., et al. Effect of Statin Pretreatment on Myocardial Perfusion in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2013;36:E17-E24.
8. Jang Y., Zhu J., Ge J., et al. Preloading with atorvastatin before percutaneous coronary intervention in statin-naïve Asian patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A randomized study. *J Cardiol*. 2014;63:335-43.
9. Lyu T., Zhao Y., Zhang T., et al. Effect of Statin Pretreatment on Myocardial Perfusion in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2013;36:E17-E24.
10. Patti G., Ricottini E., Nusca A., et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN trial). *Am J Cardiol*. 2011;108:1-7.
11. Leoncini M., Toso A., Maioli M., et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *JACC*. 2014;63:71-9.
12. Singh N., Lee J., Huang J., et al. Benefit of statin pretreatment in prevention of contrast-induced nephropathy in different adult patient population: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014;1(1):e000127.
13. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
14. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
15. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2013;61:485-510.
16. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-e426.

17. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
18. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e44-122.
19. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;253:281-344.
20. Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the purpose of prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal.* 2012;96(4):2-32. (In Russ.) [Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., и др. Диагностики и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. *Российский Кардиологический Журнал.* 2012; 96(4):2-32].

About the Authors

Igor S. Yavelov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Centre for Preventive Medicine

Maria V. Zhatkina – MD, Resident, National Medical Research Centre for Preventive Medicine

Oksana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Acting Director, National Medical Research Centre for Preventive Medicine

Alexander Yu. Gorshkov – MD, PhD, Head of Department of Emergency Cardiology with an Intensive Care Unit, National Medical Research Centre for Preventive Medicine

Nadezhda O. Myasnikova – Sixth-Year Student, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Жаткина Мария Васильевна – клинический ординатор, НМИЦ ПМ

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и.о. директора НМИЦ ПМ

Горшков Александр Юрьевич – к.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком интенсивной терапии, НМИЦ ПМ

Мясникова Надежда Олеговна – студентка 6 курса, РНИМУ им. Н.И. Пирогова