

Возможности применения нагрузочной дозы аторвастатина для профилактики периоперационного повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Рагозина А. С.¹, Петренко И. В.^{1,2}, Урванцева И. А.^{1,2}, Титанов В. Г.¹, Николаев К. Ю.³

¹БУ ХМАО-Югры “Окружной кардиологический диспансер “Центр диагностики и сердечнососудистой хирургии”. Сургут; ²БУ ВО “Сургутский государственный университет”. Сургут; ³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СР РАН. Новосибирск, Россия

Цель — оценить влияние разовой нагрузочной дозы аторвастатина на снижение частоты периоперационного повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при эндоваскулярной реваскуляризации. Периоперационное повреждение миокарда является осложнением эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий. Это осложнение существенноотягощает оперативный и жизненный прогнозы прооперированных пациентов. Нагрузочная доза аторвастатина оказывает протективный эффект, что позволяет значительно уменьшить процент периоперационного повреждения миокарда и, следовательно, улучшить прогноз пациентов. В статье представлен анализ исследований, посвященных влиянию нагрузочной дозы аторвастатина на периоперацион-

ное повреждение миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: периоперационное повреждение миокарда, аторвастатин, стабильная ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):23–26
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-23-26>

Поступила 21/01-2019

Рецензия получена 18/02-2019

Принята к публикации 20/02-2019



Possibilities of atorvastatin loading dose using for the prevention of perioperative myocardial damage in patients with stable coronary artery disease

Ragozina A. S.¹, Petrenko I. V.^{1,2}, Urvantseva I. A.^{1,2}, Titanov V. G.¹, Nikolaev K. Yu.³

¹District Cardiac Dispensary “Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery”. Surgut; ²Surgut State University. Surgut; ³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. Novosibirsk, Russia

The aim was to assess the effect of a single atorvastatin loading dose on reducing the frequency of perioperative myocardial damage. Perioperative myocardial damage is a complication of endovascular revascularization of the coronary arteries. This complication significantly aggravates the operative and life prognosis of the patients. Atorvastatin loading dose has a protective effect, which can significantly reduce the percentage of perioperative myocardial damage and therefore improve the patient's prognosis. This article presents an analysis of studies, dedicated to the effect of atorvastatin loading dose on perioperative myocardial damage in patients with stable coronary artery disease.

Key words: perioperative myocardial damage, atorvastatin, coronary artery disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):23–26
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-23-26>

Ragozina A. S. ORCID: 0000-0002-0252-7872, Petrenko I. V. ORCID: 0000-0003-1352-9504, Urvantseva I. A. ORCID: 0000-0001-6410-7120, Titanov V. G. ORCID: 0000-0002-0657-2419, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203.

Received: 21/01-2019 **Revision Received:** 18/02-2019 **Accepted:** 20/02-2019

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (922) 779-65-74

e-mail: aurikasa@gmail.com

[Рагозина А. С. — врач кардиолог, соискатель ученой степени кандидата медицинских наук, ORCID: 0000-0002-0252-7872, Петренко И. В. — ¹к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2, ²доцент кафедры кардиологии Медицинского института, ORCID: 0000-0003-1352-9504, Урванцева И. А. — ¹к.м.н., главный врач, ³зав. кафедрой кардиологии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6410-7120, Титанов В. Г. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-0657-2419, Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203].

Введение

Цель — оценить влияние разовой нагрузочной дозы аторвастатина на снижение частоты периоперационного повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при эндоваскулярной реваскуляризации.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире. В структуре ССЗ ИБС играет основную роль [1]. В настоящее время во всем мире уделяется пристальное внимание первичной и вторичной профилактике, терапевтическим и хирургическим методам лечения ИБС. Актуальным направлением современной интервенционной кардиологии является профилактика осложнений после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов со стабильной ИБС.

Одной из основных проблем при эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий является развитие периоперационного повреждения миокарда в 10-40% случаев. При этом ухудшение прогноза вызывает не только значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов, достигшее критериев ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда, но даже умеренное повышение маркеров некроза миокарда [2].

Протективная роль нагрузочной дозы аторвастатина в профилактике периоперационного повреждения миокарда

Учитывая достаточно частое возникновение периоперационного повреждения миокарда при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, проводится множество исследований, направленных на поиск оптимального и доступного средства по предотвращению этого осложнения. В настоящее время использование статинов у вышеуказанной категории пациентов вызывает большой интерес. В современной литературе широко изучается применение аторвастатина, в настоящее время обладающего наибольшей доказательной базой, в нагрузочной дозе 80 мг для профилактики периоперационного повреждения миокарда [3-7].

Существует два механизма формирования ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда: 1-й тип (проксимальный) связан с эпикардиальной обструкцией или окклюзией боковых ветвей; 2-й тип (дистальный) связан с дистальной эмболизацией [8]. К вероятным механизмам относят развитие воспаления в области вмешательства и предрасположенность к аритмиям при повреждении миокарда [2].

В современной литературе уделяется большое внимание защите миокарда от периоперационного повреждения при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС. Согласно данным крупного мета-анализа, выполненного в 2017г, у тех пациентов, которые перед операцией полу-

чили нагрузочную дозу аторвастатина 80 мг, отмечался достоверно меньший процент периоперационного инфаркта миокарда и неблагоприятных сердечных событий, что улучшает краткосрочный и долгосрочный прогнозов [3].

В исследовании [4], проведенном на группе пациентов, получивших нагрузочную дозу аторвастатина 80 мг перед операцией, отмечалась достоверно более низкая частота периоперационного повреждения миокарда по сравнению с группой, получивших плацебо в ближайшем периоде наблюдения.

Одним из крупнейших исследований в области изучения пользы нагрузочной дозы статинов является ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty). Были включены в это исследование пациенты, находившиеся на предшествующей терапии статинами, которым по результатам коронарографии было показано ЧКВ. В группе пациентов, которые перед операцией получили нагрузочную дозу аторвастатина 80 мг, отмечалась достоверно более низкая частота главных неблагоприятных сердечных событий (смерть от сердечных причин, инфаркт миокарда, повторное ЧКВ пораженного сосуда). Кроме того, в группе нагрузочной дозы аторвастатина 80 мг отмечалась достоверно более низкая частота повышения уровня маркеров некроза миокарда (МВ-фракция креатинфосфокиназы: 13% vs 24%, тропонин I: 37% vs 49%). Таким образом, авторы приходят к выводу, что дополнительная нагрузочная доза аторвастатина обладает протективным эффектом в отношении периоперационной ишемии и приводит к улучшению краткосрочного прогноза (30 сут. после реваскуляризации) [6].

Согласно исследованию Naples II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events II Trial), применение нагрузочной дозы аторвастатина непосредственно перед коронарной ангиопластикой существенно снижает риск периоперационного повреждения миокарда. В группе пациентов, которым за 24 ч до операции назначалась высокая нагрузочная доза аторвастатина 80 мг, было меньше случаев интраоперационного повреждения миокарда, ниже средний уровень креатинфосфокиназы, а также меньше случаев резкого повышения тропонина I, что свидетельствует об уменьшении периоперационного повреждения миокарда и улучшении прогноза пациентов [9].

В мировой литературе встречаются сведения о применении меньшей дозы аторвастатина, которая определяется как нагрузочная, и также обладает протективным эффектом. Способность статинов защищать миокард от периоперационного повреждения сохраняется также у такой сложной группы пациентов, как люди >80 лет. В данной когорте пациентов чаще имеется коморбидная патология, и присутствует более сложное поражение коронар-

ных артерий. Группа исследователей определила, какая доза аторвастатина (20, 40 или 60 мг) обладает более выраженным протективным эффектом как раз у такой когорты пациентов. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что доза аторвастатина ≥ 60 мг эффективна в предотвращении периперационного инфаркта миокарда и снижении частоты неблагоприятных сердечных событий в течение 30 сут. после ЧКВ [5].

Авторы [7] выяснили влияние аторвастатина в нагрузочной дозе на состояние микроциркуляторного русла. В исследование были включены пациенты, которым перед ЧКВ назначена нагрузочная доза аторвастатина в 40 мг (в течение 7 сут.). Состояние микроциркуляторного русла оценивалось по уровню микроциркуляторной резистентности. Также измерялся уровень тропонина I. По результатам исследования выявлено, что в группе нагрузочной дозы аторвастатина, уровень микроциркуляторной резистентности, также как и уровень периперационного повреждения миокарда, оцениваемого по уровню тропонина I, был значительно ниже по сравнению с группой контроля, что приводит к улучшению прогноза прооперированных больных.

В исследовании [10] сравнивали пациентов, получавших разовую нагрузочную дозу аторвастатина 80 мг перед операцией, получавших аторвастатин в дозе 40 мг в течение 7 сут. перед операцией и не получавших аторвастатин. В группе с нагрузочной дозой аторвастатина 80 мг по сравнению с группой контроля и группой, получившей аторвастатин 40 мг, отмечено повышение пула предшественников эндотелиальных клеток. У пациентов, принимавших статины, отмечен достоверно более низкий уровень растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1, С-реактивного белка и тропонина I. Авторы приходят к выводу, что нагрузочная доза аторвастатина в 80 мг приводит к улучшению регенераторной способности микроциркуляторного русла, а применение статинов в дозе 80 и 40 мг обладает протективным эффектом в отношении периперационной ишемии и воспаления и улучшает прогноз таких пациентов.

Аторвастатин в разовой нагрузочной дозе 80 мг оказывает протективный эффект в отношении периперационного повреждения миокарда даже у такой сложной категории больных, как пациенты с реканализацией хронических окклюзий коронарных артерий [11].

При анализе современной литературы становится явным, что в основе протективного влияния аторвастатина лежат далеко не только холестерин-снижающие эффекты, но также большое количество плейотропных эффектов: вазодилатирующий, коагуляционный, модуляция противовоспалительного ответа, антиишемический, ассоциированный с улучшением функции эндотелия и увеличением

выработки оксида азота, улучшение функции микроциркуляторного русла [3, 7, 8, 10, 12].

Одной из причин возникновения периперационного повреждения миокарда, приводящей к ухудшению сократительной способности, является повреждение микроциркуляторного русла. Нагрузочная доза аторвастатина 40 мг снижает уровень микроциркуляторной резистентности и приводит к уменьшению периперационного повреждения миокарда [7]. Нагрузочная доза аторвастатина 80 мг приводит к улучшению эндотелиальной функции и модуляции противовоспалительного ответа [10]. Также аторвастатин оказывает противовоспалительный, антитромботический и антиоксидантный эффекты [3, 8]. Вероятно, протективный эффект возникает за счет механизма уменьшения дистальной эмболизации, что является результатом вазодилатирующего эффекта и улучшения функции эндотелия за счет увеличения выработки оксида азота, а также антитромботического эффекта, т.к. аторвастатин в нагрузочной дозе 80 мг уменьшает уровень протромбогенных факторов и увеличивает активность антикоагуляционных факторов [13].

Также, согласно полученным результатам, разовое использование аторвастатина в нагрузочной дозе 80 мг перед реканализацией и стентированием хронических окклюзий коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС, оказывает протективный эффект в отношении ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда только у пациентов с тяжестью коронарного атеросклероза $< 19,5$ баллов по шкале SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery). Вероятно, что именно при нетяжелом атеросклерозе отмечается наибольший протективный эффект высоких доз аторвастатина: чем больше выражено атеросклеротическое поражение коронарных артерий и чем более поражен эндотелий, тем меньше точек приложения для действия аторвастатина, в т.ч. для оказания вазодилатирующего и антиишемического эффектов [14].

Заключение

На основании анализа данных о применении разовой нагрузочной дозы аторвастатина 80 мг при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС можно сделать вывод, что это позволяет уменьшить частоту периперационного повреждения миокарда, улучшить краткосрочный и долгосрочный прогнозы. Таким образом, применение нагрузочной дозы является оправданным в плане профилактики периперационного повреждения миокарда и улучшения краткосрочного и долгосрочного прогнозов.

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

Литература/References

1. Informacionnyj byulleten' № 317: VOZ. Mart 2013. (In Russ.) Информационный бюллетень № 317: ВОЗ. Март, 2013.
2. Lo N, Michael TT, Moin D, et al. Periprocedural Myocardial Injury in Chronic Total Occlusion Percutaneous Interventions A Systematic Cardiac Biomarker Evaluation Study. *JACC*. 2014;7(1):47-54. doi:10.1016/j.jcin.2013.07.011.
3. Lu C, Jia H, Wang Z. High-dose atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention. *Oncotarget*. 2017;8(41):70356-65. doi:10.18632/oncotarget.19701.
4. Nafasi L, Rahmani R, Shafiee A, et al. Can a high reloading dose of atorvastatin prior to percutaneous coronary intervention reduce periprocedural myocardial infarction? *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(3):381-6. doi:10.1185/03007995.2013.834249.
5. Guo X, Huang X, Wang Q. Effect of intensive pretreatment with atorvastatin calcium on outcomes of percutaneous coronary intervention in elderly patients with coronary heart disease. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2015;35(2):295-300.
6. 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. *Randomized Trial. JACC*. 2009;54(6):558-65. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.028.
7. He GX, Tan W. High-dose atorvastatin pretreatment could diminishes microvascular impairment in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2013;10(4):355-60. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.04.013.
8. Hoeks S, Welten G. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Journal of Vascular Surgery*. 2008;47(2):478.
9. Briguori C, Visconti G. 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(23):2157-63. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.005.
10. Ye H, He F, Fei X, et al. High-dose atorvastatin reloading before percutaneous coronary intervention increased circulating endothelial progenitor cells and reduced inflammatory cytokine expression during the perioperative period. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2014;19(3):290-5. doi:10.1177/1074248413513500.
11. Ragozina AS, Petrenko IV, Gor'kov AI, et al. Evaluation of cardiac markers level and myocardium functional state in patients with recanalization of chronic total occlusions of coronary arteries with atorvastatin loading doses. *Kompleksnye problemy serdечно-sosudistykh zabolevanij*. 2018;1:29-35. (In Russ.) Рагозина А.С., Петренко И.В., Горьков А.И. и др. Оценка уровня кардиомакеров и функционального состояния миокарда у пациентов с реканализацией хронических окклюзий коронарных артерий при применении нагрузочных доз аторвастатина. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;1:29-35. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-1-29-35.
12. Antman EM, Morrow DA. Biomarker Release After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2008;1(1):3-6. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.799858.
13. Gajendragadkar R, Cooper G, Walsh R, et al. Novel uses for statins in surgical patients. *International Journal of Surgery*. 2009;7(4):285-90. doi:10.1016/j.ijsu.2009.04.016.
14. Ragozina AS, Petrenko IV, Gor'kov AI, et al. Statins protective role in patients with chronic total occlusions of coronary arteries in intracoronary interventions. *Ateroskleroz*. 2018;14(1):23-31. (In Russ.) Рагозина А.С., Петренко И.В., Горьков А.И. и др. Влияние тяжести атеросклероза на протективный эффект нагрузочной дозы аторвастатина у пациентов с реканализациями хронических окклюзий коронарных артерий. *Атеросклероз*. 2018;14(1):23-31. doi:10.15372/ATER20180103.