

**ВЛИЯНИЕ НАГРУЗОЧНОЙ ДОЗЫ АТОРВАСТАТИНА
НА ОПЕРАЦИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ, СИСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА И
ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
ПРИ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

А.С. Рагозина¹, И.В. Петренко^{1,2}, И.А. Урванцева^{1,2}, С.И. Павлов², К.Ю. Николаев³

¹ БУ ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»
628403, г. Сургут, просп. Ленина, 69/1

² БУ ВО Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, просп. Ленина, 1

³ НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель. Оценить протективный эффект применения нагрузочной дозы аторвастатина на операционное повреждение, систолическую функцию миокарда и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при эндоваскулярной реканализации хронических атеросклеротических окклюзий коронарных артерий. **Материал и методы.** Обследовано 82 пациента. Пациентам в основной группе ($n = 38$) назначалась нагрузочная доза аторвастатина 80 мг за сутки до операции. Пациенты контрольной группы ($n = 44$) получали аторвастатин в дозе 20 мг. Определялся тропонин I, МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК), проводилась эхокардиография, велоэргометрия при поступлении, через 24 часа, через один месяц, через один год после операции. **Результаты.** Достоверных различий в исходном уровне тропонина I и МВ-КФК не выявлено. Через 24 часа после операции тропонин I в основной группе не повысился, в контрольной группе отмечено значимое его повышение. Через один месяц и один год в обеих группах не выявлено повышения уровня тропонина I. Перед операцией повышения уровня МВ-КФК не отмечено. Через 24 часа повышения МВ-КФК в основной группе не выявлено. В контрольной группе отмечалось значимое повышение МВ-КФК. Через один месяц и один год после операции показатели в двух группах не различались. Исходный уровень фракции выброса левого желудочка, конечного диастолического объема и конечного систолического статистически значимо не различались. Через 24 часа, один месяц и один год после эндоваскулярной реваскуляризации не было отмечено значимого изменения исследуемых параметров ни в одной из групп. Исходно уровень толерантности к физической нагрузке не отличался. Через 24 часа, один месяц и один год после операции значимого изменения исследуемого параметра не произошло ни в одной из групп. **Заключение.** Применение нагрузочной дозы аторвастатина в 80 мг перед реканализацией и стентированием хронической окклюзии коронарных артерий обладает протективным эффектом и позволяет снизить риск повреждения миокарда, ассоциированного чрескожным коронарным вмешательством. Высокая доза аторвастатина не оказывает значимого влияния на показатели центральной гемодинамики в ближайшем и отдаленном периоде.

Ключевые слова: аторвастатин, хронические окклюзии коронарных артерий, эндоваскулярная реваскуляризация, протективный эффект, операционное повреждение, эхокардиография.

Рагозина Аурика Салаватовна – соискатель ученой степени канд. мед. наук, врач-кардиолог, e-mail: aurikasa@gmail.com

Петренко Игорь Валерьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, Медицинский институт СурГУ, зав. кардиологическим отделением № 2, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»

Урванцева Ирина Александровна – канд. мед. наук, зав. кафедрой кардиологии, Медицинский институт СурГУ, главный врач, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»

Павлов Сергей Игоревич – соискатель ученой степени канд. наук, преподаватель кафедры информатики и вычислительной техники

Николаев Константин Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии

Хронической окклюзией коронарных артерий (ХОКА) называют либо полное отсутствие антеградного коронарного кровотока, либо минимальное проникновение контраста через область поражения без контрастирования дистального отдела сосуда («функциональная окклюзия»), существующую более трех месяцев [1]. Примерно 20–40 % всех значимых коронарных повреждений являются ХОКА [1, 2]. Наличие ХОКА связано с неблагоприятным прогнозом и увеличением смертности в отдаленном периоде [3, 4].

В современной практике только 10–15 % (по данным разных авторов, и до 30 %) больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий подвергаются чрескожным коронарным вмешательствам, остальные пациенты являются кандидатами для проведения аортокоронарного шунтирования или получают только медикаментозное лечение [5–7]. Одной из причин отказа от эндоваскулярной реваскуляризации являются большое количество осложнений и более низкая частота успешного стентирования у пациентов с ХОКА по сравнению с группой пациентов со стенотическим поражением коронарных артерий, более частое развитие периоперационного инфаркта миокарда и развитие перфорации коронарных артерий [1, 5–11]. Однако в настоящее время заметен возрастающий интерес именно к эндоваскулярной реваскуляризации [1, 7, 11].

Одним из самых интересных исследований, посвященных чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) при ХОКА, является метаанализ исследований, полученных из базы данных Британского общества интервенционных сердечно-сосудистых вмешательств. В данное исследование вошли 13 443 пациента, у которых с 2005 по 2009 г. было выполнено 14 439 вмешательств на хронических окклюзиях коронарных артерий. У 93,3 % пациентов выполнена реваскуляризация одной артерии с хронической окклюзией. Успеха при реваскуляризации удалось достичь в 70,6 % случаев. При проведении ЧКВ был получен низкий процент осложнений (0,25 % – госпитальная смертность, 0,42 % – Q-инфаркт миокарда, 0,06 % – цереброваскулярные осложнения, 0,15 % – тампонада сердца, 1,26 % – перфорация коронарной артерии, 0,1 % – экстренное аортокоронарное шунтирование (АКШ)). У пациентов, которым была выполнена полная реваскуляризация, отмечалась меньшая смертность по сравнению с группой с частичной реваскуляризацией коронарных артерий. Несмотря на то что с течением времени увеличилось количество пациентов с коморбидной патологией (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, предшествующее вмешательство на коронарных артериях в виде АКШ или ЧКВ), сохраня-

ется способность реваскуляризации ХОКА снижать смертность [12].

Существенной проблемой при проведении ЧКВ у пациентов с ХОКА является развитие периоперационной ишемии или инфаркта миокарда в 10–40 % случаев, что выражается в повышении уровня тропонина и связано с увеличением смертности в течение 30 дней после ЧКВ, а также в отдаленном периоде [1, 5, 8–11]. Однако согласно данным метаанализа 65 исследований с общей численностью 18061 пациент, частота ЧКВ-ассоциированного не-Q-инфаркта миокарда составляет 2,5 % (в данном случае имеется в виду бессимптомное повышение уровня кардио-маркеров), а Q-инфаркта миокарда – всего 0,2 %. Впрочем, стоит отметить, что частота периоперационного инфаркта миокарда варьирует, по данным разных исследований, от 0 до 19,4 %, причем авторы отмечают, что это, вероятно, связано с тем, что не во всех проанализированных исследованиях имело место рутинное измерение уровня тропонинов после выполненной реканализации [1].

У многих пациентов с ХОКА имеется дисфункция левого желудочка с потерей части жизнеспособного миокарда. В настоящее время существует много методов, позволяющих оценить функцию левого желудочка и жизнеспособность миокарда, например МРТ, ПЭТ, ОЭКТ, но одним из самых чувствительных и специфичных является ЭХОКГ, которая по чувствительности превосходит ЭКГ [13]. В настоящее время получены многочисленные данные о положительном влиянии успешной реваскуляризации не только у пациентов со стенозирующим поражением коронарных артерий, но также у пациентов с ХОКА, которая приводит к улучшению функции левого желудочка, снижению конечного систолического объема и позитивному влиянию на ремоделирование левого желудочка [14].

По результатам метаанализа, выполненного К.С. Allman et al., показано, что пациенты с наличием резервов миокарда выигрывают после реваскуляризации, что выражается в улучшении сократительной способности миокарда и, как следствие, в улучшении качества жизни таких пациентов, повышении выживаемости (ежегодная смертность у пациентов с наличием жизнеспособного миокарда составила 3,2 %, а в группе пациентов без жизнеспособного миокарда – 7,7 %). Кроме того, такие пациенты имеют преимущество по сравнению с теми, кто получал только медикаментозную терапию (ежегодная смертность у пациентов после реваскуляризации составила 3,2 %, а в группе пациентов с медикаментозным лечением – 16 %). Однако авторы также отмечают, что выполнить реваскуляриза-

цию миокарда у пациентов с минимальными доказательствами жизнеспособности миокарда не является ошибочным, так как результаты реваскуляризации как минимум не ухудшают прогноз по сравнению с пациентами, находящимися только на медикаментозной терапии [13].

Положительный эффект реваскуляризации миокарда на толерантность к физической нагрузке (ТФН) был доказан в исследовании, выполненном Н.Ю. Чубко. В течение 12-месячного периода наблюдения отмечалось улучшение диастолической функции левого желудочка, повышение толерантности к физической нагрузке [15].

Современная медицина располагает значительным арсеналом средств, способствующих улучшению результатов оперативной коррекции, увеличению выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время все больший интерес вызывает использование статинов у вышеуказанной категории пациентов. Например, в одном из недавних метаанализов, выполненном в 2017 г., проанализировано 12 исследований с общей численностью пациентов 2081 человек. Особенность этого метаанализа в том, что отобраны исследования именно с нагрузочной дозой аторвастатина в 80 мг. У тех пациентов, которые перед операцией получали нагрузочную дозу аторвастатина, отмечался достоверно меньший процент периоперационного инфаркта миокарда и неблагоприятных сердечных событий [16]. По результатам анализа доступной для нас литературы определено, что наиболее доказано проективное действие аторвастатина при профилактике осложнений после чрескожных коронарных вмешательств [16–18].

Цель – оценить протективный эффект применения нагрузочной дозы аторвастатина на периоперационное повреждение, систолическую функцию миокарда и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной ИБС при эндоваскулярной реканализации хронических атеросклеротических окклюзий коронарных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в Сургутском государственном университете на кафедре кардиологии на базе Бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры Окружной кардиологической диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» в период с 2009 по 2015 г.

Проведено проспективное рандомизированное исследование пациентов с реканализацией хронических окклюзий коронарных артерий.

Перед оперативной коррекцией за сутки всем пациентам назначался плавикс в нагрузочной дозе 300 мг и ацекардол 200 мг. После имплантации стента пациенты продолжили принимать двойную антиагрегантную терапию в течение 18 месяцев – ацекардол 100 мг в сутки и плавикс 75 мг в сутки. Пациентам основной группы за сутки до эндоваскулярной реваскуляризации также назначался аторвастатин в нагрузочной дозе 80 мг. В последующем пациенты продолжили принимать аторвастатин в дозе 20 мг пожизненно с коррекцией дозы амбулаторно.

Критерии включения в исследование: документированная по коронарографии хроническая окклюзия коронарных артерий; стабильная стенокардия напряжения I–III функционального класса (ФК); возраст от 30 до 65 лет; наличие жизнеспособного миокарда в зоне повреждения.

Критериями исключения явились: сахарный диабет; сердечная недостаточность высокого функционального класса (4 ФК по NYHA) со снижением фракции выброса менее 40 %; острый коронарный синдром менее чем за три месяца до поступления (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда); тяжелая почечная недостаточность (хроническая болезнь почек С3 и выше), печеночная недостаточность (тяжелой степени по Чайлд – Пью), дыхательная недостаточность (дыхательная недостаточность 3-й степени); исходно повышенные уровни тропонинов либо МВ КФК вследствие некардиальных причин.

Пациенты были поделены на две группы. В основную группу вошли 38 пациентов, которым за сутки до оперативного вмешательства назначалась нагрузочная доза аторвастатина 80 мг. В контрольную группу включены 44 пациента, которым до реканализации ХОКА аторвастатин в нагрузочной дозе не применялся.

На госпитальном этапе определяли тропонин I (Тн I) и МВ-фракцию креатинфосфокиназы (МВ-КФК) за одни сутки до операции, через 24 часа, один месяц и один год после операции. ЧКВ-ассоциированное повреждение миокарда диагностировали при уровне Тн I, более чем в 5 раз превышающего верхние границы референсных значений, и МВ-КФК, в 5 раз превышающей верхние границы референсных значений (согласно критериям ESC/ACCF/ANA/WHF от 2013 г.). Референсные значения лабораторных показателей: МВ-КФК менее 5 нг/мл, Тропонин I – менее 1 нг/мл (нормативы локальной лаборатории ОКД «ЦД и ССХ»).

Эхокардиография (ЭХОКГ) выполнялась трансторакальным методом при поступлении, через 24 часа, один и 12 месяцев после операции. Использовалась стандартная одномерная, а

также двумерная эхокардиография с определением линейных размеров и объема предсердий и желудочков в систолу и диастолу. Также применялся цветной доплеровский режим. Для оценки конечных результатов использовались следующие параметры: фракция выброса (ФВ), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО).

Оценка толерантности к физической нагрузке (ТФН) проводилась с помощью нагрузочной пробы – велоэргометрии (ВЭМ) при поступлении, через 24 часа, один и 12 месяцев после реваскуляризации. Проба выполнялась в первой половине дня в положении сидя. Минимальная нагрузка, с которой начинали пробу, 25 Вт. Далее использовался протокол со ступенчато возрастающей нагрузкой – 25 Вт на каждой ступени, длительностью каждой 3 мин. В течение всей пробы проводился непрерывный мониторинг основных показателей гемодинамики – частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления (АД). Для оценки конечных результатов использовалась только конечная мощность нагрузки.

За 15–20 мин до реканализации ХОКА всем пациентам внутримышечно вводили фентанил 0,005 % 2 мл, при необходимости – реланиум 0,5 % 2,0 мл. При проведении коронарографии применялся феморальный доступ по Сельдингеру с использованием интродьюсеров 6–8 F, методика М. Judkins. Выбор катетера осуществлялся хирургом в зависимости от анатомических особенностей корня аорты и отхождения основных ветвей. В качестве контрастного вещества использовался Ксенетикс-350. В течение всего исследования проводился непрерывный мониторинг гемодинамики: регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, уровень сатурации кислорода, АД на мониторе слежения за состоянием пациента. При анализе полученных изображений оценивались следующие показатели: тип кровоснабжения, диаметр и контуры коронарных артерий, степень стеноза и распространенность поражения. Для оценки кровотока в артерии с хронической окклюзией и эффекта от реваскуляризации применяли шкалу ТИМІ. Все коронарографии анализировались минимум двумя опытными специалистами независимо друг от друга. После выполнения коронарографии начиналась эндоваскулярная реваскуляризация по методу А. Gruentzig. После успешной реканализации ХОКА в обязательном порядке выполнялась контрольная коронарография. Если обнаруживалось неполное раскрытие стента, то выполнялась повторная дилатация баллона до полного расправления стента. Оценивалось количество имплантированных стентов, длина стентированного сег-

мента, пораженная коронарная артерия, а также средний балл по шкале SYNTAX.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS, версия 11. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. При сопоставлении количественных переменных применялись параметрические и непараметрические методы статистики (*t*-критерий Стьюдента, тест Манна – Уитни). При сравнении дихотомических переменных использовался критерий χ^2 . Количественные переменные представлены в таблицах в виде $M \pm SD$ (среднее значение \pm среднее квадратичное отклонение). Для оценки сопоставимости двух групп по критерию «Перенесенный инфаркт миокарда» проведен парциальный корреляционный анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изначально в исследование включено 100 пациентов (по 50 человек в каждой группе). Конечные результаты оценивались у 82 пациентов. Часть пациентов выбыла из исследования в связи с невозможностью пройти окклюзию ($n = 13$), часть больных ($n = 5$) – по причине утери контакта. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по месту его проведения. Всеми пациентами подписано информированное согласие. Сравнимые группы сопоставимы по возрасту, полу, стажу на Севере, тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН), сопутствующим заболеваниям (поражение брахиоцефальных артерий, гипертоническая болезнь, атеросклероз артерий нижних конечностей). В основной группе значимо больше пациентов с ожирением, 1-м функциональным классом стенокардии. В контрольной группе преобладали пациенты с курением в анамнезе и отмечалось значимо больше пациентов с перенесенным инфарктом миокарда. Основные клинические характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 1.

В табл. 2 отражены ангиографические характеристики пациентов.

При анализе характера поражения основных магистральных артерий у прооперированных больных выявлено, что в большинстве случаев в обеих группах преобладало поражение передней межжелудочковой ветви: в основной группе – у 21 пациента (55,3 %), в группе сравнения – у 22 пациентов (56,8 %). Поражение правой коронарной артерии в первой группе выявлено у 11 че-

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика обследованных больных			
Характеристика	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 44)	Достоверность p
Возраст, лет	54,6 ± 9,5	51,2 ± 6,4	> 0,05
Пол	Мужской	40 (90,9 %)	> 0,05
	Женский	9 (23,7 %)	4 (9,1 %)
Курение	10 (26,3 %)	43 (97,7 %)	< 0,05
Масса тела	88,8 ± 14,9	77,4 ± 8,6	< 0,05
ИМТ	30,2 ± 5,1	26,0 ± 2,0	< 0,05
Стаж на Севере	21,2 ± 13,6	19,7 ± 8,8	> 0,05
Класс стенокардии	1 ФК – 8 (21,1 %)	1 ФК – 0 (0 %)	< 0,05
	2 ФК – 10 (26,3 %)	2 ФК – 10 (22,7 %)	> 0,05
	3 ФК – 20 (52,6 %)	3 ФК – 34 (77,3 %)	
Класс ХСН по NYHA	1 ФК – 10 (26,3 %)	1 ФК – 10 (22,7 %)	> 0,05
	2 ФК – 18 (47,4 %)	2 ФК – 23 (52,3 %)	
	3 ФК – 10 (26,3 %)	3 ФК – 11 (25,0 %)	
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	Да – 19 (50 %)	Да – 34 (77 %)	< 0,05
	Нет – 19 (50 %)	Нет – 10 (23 %)	
Гипертония	37 (97,4 %)	44 (93,0 %)	> 0,05
Поражение БЦА	18 (47,4 %)	24 (54,5 %)	> 0,05
Атеросклероз артерий нижних конечностей	2 (5,6 %)	6 (13,6 %)	> 0,05
Нарушение ритма сердца	3 (7,9 %)	6 (13,6 %)	> 0,05

П р и м е ч а н и е. БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс.

людей (28,9 %), во второй группе также у 11 человек (25,0 %). Поражение огибающей ветви выявлено у шести человек (15,8 %) в основной группе и у восьми человек (18,2 %) в группе сравнения. В основной группе длина стентированного сегмента была больше по сравнению с таковой у пациентов из контрольной группы. Впрочем, количество стентов значимо не различалось. Средний балл по шкале SYNTAX был сопоставим в обеих группах.

Оценка эффективности нагрузочной дозы аторвастатина в 80 мг оценивалась по выявлению ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда. Критериями операционного повреждения миокарда служили ESC/ACCF/ANA/WHF 2013 г.

В качестве маркеров некроза миокарда использовались тропонин I и МВ-фракция креатинфосфокиназы.

Перед проведением операции не было выявлено повышения уровня тропонина I ни у кого из обследуемых в обеих группах. В основной группе пациентов через 24 часа после реканализации окклюзии у трех (7,9 %) больных отмечалось умеренное повышение уровня тропонинов, не достигающее диагностических критериев ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда. В контрольной группе у 11 (25,0 %) человек было определено диагностически значимое повышение уровня тропонина – в 5 раз и более, что соответствует критериям ЧКВ-ассоциированного по-

Т а б л и ц а 2

Ангиографическая характеристика обследованных больных			
Характеристика	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 44)	Достоверность p
Длина стентированного сегмента, мм	35,8 ± 16,3	27,7 ± 13,2	< 0,05
Количество стентов SYNTAX, баллы	1,4 ± 0,6	1,7 ± 0,7	> 0,05
Феномен No-reflow	13,0 ± 7,0	13,3 ± 6,4	> 0,05
	0 (0 %)	1 (2,3 %)	> 0,05
Реканализованная окклюзия			
ПМЖВ	21 (55,3 %)	25 (56,8 %)	> 0,05
ПКА	11 (28,9 %)	11 (25,0 %)	
ОВ	6 (15,8 %)	8 (18,2 %)	

П р и м е ч а н и е. ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; ОВ – огибающая ветвь.

Уровни кардиомаркеров у пациентов в контрольной и основной группах

Показатель	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 44)	Статистическая значимость p
До операции			
Тропонин I, нг/мл	0,41 ± 0,23	0,24 ± 0,14	> 0,05
МВ-КФК, нг/мл	3,26 ± 1,29	2,73 ± 1,30	> 0,05
Через 24 часа после операции			
Тропонин I, нг/мл	0,50 ± 0,35	5,38 ± 13,99	< 0,05
МВ-КФК, нг/мл	3,02 ± 1,42	7,55 ± 11,84	< 0,05
Через один месяц после операции			
Тропонин I, нг/мл	0,33 ± 0,21	0,25 ± 0,17	> 0,05
МВ-КФК, нг/мл	2,31 ± 1,24	4,09 ± 2,45	> 0,05
Через один год после операции			
Тропонин I, нг/мл	0,31 ± 0,22	0,32 ± 0,21	> 0,05
МВ-КФК, нг/мл	2,53 ± 1,56	2,61 ± 1,59	> 0,05

Примечание. МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы.

вреждения миокарда. Через один месяц и один год ни у кого из пациентов основной и контрольной групп не отмечено значимого повышения уровня Тн I.

При оценке уровня МВ-КФК выявлено, что перед проведением операции не было зафиксировано повышения уровня МВ-КФК ни у кого из обследуемых в обеих группах. Через сутки после эндоваскулярной реваскуляризации в основной группе у трех (7,9 %) пациентов отмечалось повышение уровня МВ-КФК, не достигшее двух верхних границ нормы, в то время как в контрольной группе превышение уровня МВ-КФК

было отмечено у 16 (36,4 %) пациентов, в семи (18,4 %) случаях из которых верхний уровень был превышен в 2 раза и более. Через один месяц и один год ни у кого из пациентов основной группы не было отмечено значимого повышения уровня МВ-КФК. Основные результаты представлены в табл. 3.

При анализе полученных данных отмечено, что в основной группе значимых изменений концентрации уровня тропонина I не произошло. В контрольной же группе через 24 часа после операции отмечалось значимое превышение исходного уровня тропонина I, что свидетельствует о

Оценка систолической функции миокарда в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 44)	Статистическая значимость p
До операции			
ФВ, %	57,1 ± 10,8	57,0 ± 9,2	> 0,05
КСО, мл	55,2 ± 29,1	58,3 ± 28,6	> 0,05
КДО, мл	128,4 ± 28,4	131,3 ± 30,4	> 0,05
Через 24 часа после операции			
ФВ, %	57,3 ± 9,7	57,0 ± 8,2	> 0,05
КСО, мл	56,9 ± 31,5	60,4 ± 29,1	> 0,05
КДО, мл	128,2 ± 35,8	131,9 ± 32,4	> 0,05
Через один месяц после операции			
ФВ, %	59,6 ± 10,2	58,0 ± 8,2	> 0,05
КСО, мл	54,5 ± 29,8	58,5 ± 27,1	> 0,05
КДО, мл	126,4 ± 28,6	128,5 ± 27,7	> 0,05
Через один год после операции			
ФВ, %	60,7 ± 9,6	59,3 ± 7,8	> 0,05
КСО, мл	49,9 ± 24,0	54,5 ± 22,8	> 0,05
КДО, мл	118,0 ± 23,5	122,5 ± 23,5	> 0,05

Примечание. ФВ – фракция выброса; КСО – конечно-систолический объем; КДО – конечно-диастолический объем.

Оценка толерантности к физической нагрузке у пациентов с реканализацией хронических окклюзий коронарных артерий в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 44)	Статистическая значимость p
До операции			
ТФН, Вт	100,6 ± 26,3	95,4 ± 21,0	> 0,05
Через 24 часа после операции			
ТФН, Вт	105,2 ± 29,7	100,5 ± 21,2	> 0,05
Через один месяц после операции			
ТФН, Вт	113,8 ± 32,2	107,3 ± 19,1	> 0,05
Через один год после операции			
ТФН, Вт	121,7 ± 28,5	115,9 ± 29,5	> 0,05

П р и м е ч а н и е. ТФН – толерантность к физической нагрузке.

развитии ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда.

Также в основной группе не было выявлено значимой динамики уровня МВ-КФК в течение всего периода наблюдения. В контрольной группе через 24 часа после реваскуляризации отмечалось значимое повышение уровня МВ-КФК.

Исходный уровень ФВ, КДО и КСО статистически значимо не различался. Через 24 часа, один месяц и один год после эндоваскулярной реваскуляризации не было отмечено значимого изменения исследуемых параметров ни в одной из групп. В табл. 4 приведены основные результаты оценки систолической функции миокарда.

Одной из целей нашего исследования было оценить и сравнить уровень толерантности к физической нагрузке среди обследуемых пациентов. Для этого был использован метод велоэргометрии. При анализе динамики изменения уровня ТФН после оперативной коррекции в течение всего периода наблюдения не было отмечено значимого изменения исследуемых параметров ни в одной из групп. В табл. 5 приведены основные результаты оценки ТФН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование явилось продолжением темы ХОКА в современной литературе, и 100 % исследуемых поражений носили именно характер хронической окклюзии. Полученные нами результаты позволяют сделать вывод об эффективности и безопасности эндоваскулярной реваскуляризации

Особой проблемой при проведении ЧКВ у пациентов с ХОКА является развитие периперационного инфаркта миокарда в 10–40 % слу-

чаев [5, 8]. Учитывая негативное влияние операционного повреждения миокарда на ближайший и отдаленный прогноз, необходимо использование высокочувствительных и точных методов диагностики такого повреждения. В настоящее время доказано, что использование тропонина как маркера некроза миокарда является более чувствительным и специфичным методом для определения инфаркта миокарда, в том числе ЧКВ-ассоциированного [19].

В связи с этим в нашем исследовании измерение уровня МВ-КФК применялось в качестве дополнительного критерия, но для конечной оценки случаев периперационного повреждения миокарда использовался именно тропонин I. Это позволило оценить истинный уровень периперационного бессимптомного поражения миокарда.

Весьма интересным оказался тот факт, что процент выявленного нами операционного повреждения миокарда оказался достаточно высоким – 25 %. В то же время в других исследованиях этот показатель был ниже. Например, по данным метаанализа исследований с общей численностью 13 443 человека, полученных из базы данных Британского общества интервенционных сердечно-сосудистых вмешательств, Q-инфаркт миокарда у пациентов с реканализацией ХОКА выявлен всего в 0,42 % случаев [12]. Согласно данным другого метаанализа, в который вошло 65 исследований с общей численностью 18 061 пациент, частота ЧКВ-ассоциированного не-Q-инфаркта миокарда составляет 2,5 % (в данном случае имеется в виду бессимптомное повышение уровня кардиомаркеров), а Q-инфаркта миокарда – всего 0,2 %. Однако при углубленном анализе данных исследований выявлено, что часто-

та периперационного инфаркта миокарда варьирует от 0 до 19,4 %, причем авторы отмечают, что это, вероятно, связано с тем, что не во всех проанализированных исследованиях имело место рутинное измерение уровня тропонинов после выполненной реканализации (лишь в 7 % случаев). Во многих исследованиях в качестве основного маркера некроза миокарда использовался МВ-КФК, что могло привести к уменьшению истинного уровня операционного повреждения миокарда [1]. Таким образом, полученные нами данные не противоречат мировым данным и процент выявленного нами поражения согласуется с данными современных исследований в данной области

Учитывая столь частое возникновение такого осложнения, как периперационное повреждение миокарда, проводилось множество исследований, направленных на поиск оптимального и доступного средства по предотвращению этого осложнения. В настоящее время использование статинов у вышеуказанной категории пациентов вызывает все больший интерес. Кроме того, при анализе современной литературы было выяснено, что использование статинов именно при эндоваскулярной реваскуляризации ХОКА недостаточно изучено и недооценено, что стимулировало наш интерес в использовании этого широко доступного, распространенного и экономически выгодного средства.

В качестве примера протективного эффекта статинов можно привести исследование, выполненное L. Nafasi et al. Пациенты со стабильной ИБС, отобранные для проведения ЧКВ, были разделены на две группы: в первой группе была предписана нагрузочная доза аторвастатина (80 мг) перед операцией, во второй группе пациенты получили плацебо. В первой группе отмечалась достоверно более низкая частота периперационного инфаркта миокарда [17].

Полученные в указанном исследовании данные согласуются с результатами нашей работы: пациенты в основной группе, получившие нагрузочную дозу аторвастатина перед оперативной коррекцией, имели достоверно более низкий уровень маркеров некроза миокарда после ЧКВ, что свидетельствовало о меньшем уровне операционного повреждения миокарда и, следовательно, в будущем улучшало жизненный прогноз таких пациентов.

По результатам анализа доступной для нас литературы определено, что наиболее доказано проективное действие аторвастатина при профилактике осложнений после чрескожных коронарных вмешательств [16–18]. Обращает на себя внимание, что исследований, оценивающих эффективность предварительного применения атор-

вастатина у пациентов с реканализацией ХОКА, практически нет. В связи с этими фактами в нашем исследовании был выбран именно аторвастатин.

Также многих исследователей интересует оценка влияния реканализации ХОКА на показатели центральной гемодинамики, оцениваемой по данным ЭХОКГ. Положительное влияние успешной реканализации ХОКА на функциональное состояние миокарда показано в исследовании, выполненном Н. Takimura et al. Результаты исследования оказались следующими: в группе успешной реканализации через восемь месяцев после операции отмечалось значимое улучшение сократительной способности миокарда: увеличилась ФВ, сократился КСО, увеличился ударный объем. В то же время изменений показателей центральной гемодинамики по данным ЭХОКГ в группе с неуспешной реканализацией ХОКА не произошло [20].

В современной литературе приводятся данные, свидетельствующие о том, что реваскуляризация миокарда приводит к повышению ТФН [15, 21]. Однако данных по оценке ТФН у пациентов именно с реваскуляризацией ХОКА крайне мало. И вероятно, что в основе повышения ТФН у таких пациентов лежит улучшение систолической функции левого желудочка [21].

Вероятно, в основе такого влияния статинов лежат плеiotропные эффекты, основными из которых являются вазодилатирующий, коагуляционный, модуляция противовоспалительного ответа, антиишемический эффект, ассоциированный с улучшением функции эндотелия и увеличением выработки оксида азота, улучшение функции микроциркуляторного русла [16, 22, 23]. Одной из причин возникновения периперационной ишемии миокарда, приводящей к ухудшению сократительной способности, является повреждение микроциркуляторного русла [23, 24]. И в одном из исследований было выявлено, что в группе нагрузочной дозы аторвастатина уровень микроциркуляторной резистентности, так же как и уровень тропонина I, был значительно ниже по сравнению с группой контроля [24].

Согласно полученным нами данным, значимых изменений показателей систолической функции миокарда, так же как и повышения ТФН, не произошло. Показатели центральной гемодинамики и ТФН остались на прежнем уровне, значимо не различались как в основной, так и в контрольной группе. Безусловно, в указанных исследованиях более длительный период наблюдения. Кроме того, в указанные исследования включены пациенты со сниженной фракцией выброса, в том числе пациента с ФВ менее 40 %, что отличает их от нашего. Кроме того, вероятно от-

сутствие значимого прироста ФВ и изменения КДО и КСО, а также не произошло прироста ТФН по причине того, что у пациентов в анамнезе был субэндокардиальный ИМ, либо давность окклюзии была неизвестна и, вероятно, имелся второй механизм появления ХОКА – постепенный медленный рост атеросклеротической бляшки, и в результате значимого повреждения миокардиальной ткани не произошло.

ВЫВОДЫ

Таким образом, подводя итог вышеизложенному, нами сделаны следующие выводы:

1. Применение нагрузочной дозы atorvastatina в 80 мг перед реканализацией и стентированием ХОКА обладает протективным эффектом и позволяет снизить риск ЧКВ-ассоциированного повреждения миокарда, что выражается в отсутствии периоперационного повреждения инфаркта миокарда в основной группе.

2. Высокая доза atorvastatina не оказывает значимого влияния на показатели центральной гемодинамики в ближайшем и отдаленном периоде.

3. Нагрузочная доза atorvastatina не оказывает значимого влияния на толерантность к физической нагрузке в ближайшем и отдаленном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

- Patel V., Brayton K., Tamayo A. et al. Incidence of angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted metaanalysis of 18,061 patients from 65 studies // *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovascular. Interven.* 2013. Vol. 6. P. 128–136.
- Fefer P., Knudtson M.L., Cheema A.N., Galbraith P.D., Oshero A.B., Yalonetsky S., Gannot S., Samuel M., Weisbrod M., Bierstone D., Sparkes J.D., Wright G.A., Strauss B.H. Current Perspectives on Coronary Chronic Total Occlusions The Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry // *Am. Coll. Cardiol. Found.* 2012. Vol. 59, N 11.
- Råmunddal T., Hoebbers L., Omerovic E., Henriques P.J., Christian D. et al. Prognostic impact of chronic total occlusion in ischemic heart disease – A report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry // *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovascular. Interven.* 2016. August. Vol. 9. Iss.15. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.04.031.
- Hoebbers L., Råmunddal T., Henriques J.P., Albertsson P., Angerås O., Matejka G., Odenstedt J., Petursson P. Prognostic impact of chronic total occlusion in ischemic heart disease and different age categories – A report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. Iss.18, Suppl. 1. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1124.
- Jang W.J., Yang J.H., Choi S.-H., Song Y.B., Hahn J.-Y., Choi J.-H., Kim W.S., Lee Y.T., Gwon H.-C. Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With Coronary Chronic Total Occlusion and Well-Developed Collateral Circulation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 8, N 2.
- Maeremans J., Walsh S., Knaapen P., Spratt J.C., Avran A., Hanratty C.G., Faurie B., Agostoni P., Bressollette E., Kayaert P., Bagnall A.J., Egred M., Smith D., Chase A., McEntegart M.B., Smith W., Harcombe A., Kelly P., Irving J., Smith E.J., Strange J.W., Dens J. The Hybrid Algorithm for Treating Chronic Total Occlusions in Europe. The RECHARGE Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 68, N 18.
- Morino Y., Abe M., Morimoto T. et al. J-CTO Registry Investigators. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool // *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovascular. Interven.* 2011. Vol. 4. P. 213–221.
- Lo N., Michael T., Moin D., Patel V.G., Alomar M., Papayannis A., Cipher D., Abdullah S.M., Banerjee S., Brilakis E.S. Periprocedural Myocardial Injury in Chronic Total Occlusion Percutaneous Interventions. A Systematic Cardiac Biomarker Evaluation Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 7, N 1.
- Миронова О.Ю. Инфаркт миокарда типа 4a // *Терапевт. архив.* 2014. № 9.
- Gao Y., Jia Z.-M., Sun Y.-J., Zhang Z.-H., Ren L.-N., Qi G.-X. Effect of high-dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in female patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // *Chin. Med. J.* 2012. Vol. 125, N 13. P. 2250–2254.
- Zhang Q., Hu J., Yang Z.K. et al. Correlates and outcomes related to periprocedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion: Results from a prospective, single center PCI registry // *Catheteriz. Cardiovascular. Interven.* 2016. Mar. Vol. 87. Suppl. 1. P. 616–623.
- Ehtisham M. Chronic Total Occlusion Revascularization Achilles' Heel or Golden Opportunity for PCI? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64, N 3.
- Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R. et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Apr 3. Vol. 39, N 7. P. 1151–1158.
- Kirschbaum S.W., Baks T., Sianos G., Krestin G.P., Serruys P.W., Feyter P.J., van Geuns R.J. Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions // *Am. J. Cardiol.* 2008. Jan 15. Vol. 101, N 2. P. 179–185.
- Чубко Н.Ю. Результаты нагрузочной пробы после стентирования по поводу однососудистого поражения венечных артерий // *Ukr. Cardiol. J.* 2006. Т. 23, № 10.
- Lu C., Jia H., Wang Z. High-dose atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, N 41. P. 70356–70365. DOI: 10.18632/oncotarget.19701.

17. Nafasi L., Rahmani R., Shafiee A., Salari A., Abdollahi A., Meysamie A. Can a high reloading dose of atorvastatin prior to percutaneous coronary intervention reduce periprocedural myocardial infarction? // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Mar. Vol. 30, N 3. P. 381–386.
18. Zemánek D., Branny M., Martinkovičová L., Hájek P., Malý M., Tesař D., Tomašov P., Veselka J. Effect of seven-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term statin therapy. A randomized study // *Int. J. Cardiol.* 2013. Oct 3. Vol. 168, N 3. P. 2494–2497.
19. Prasad A., Herrmann J. Myocardial Infarction Due to Percutaneous Coronary Intervention // *New Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 453–464.
20. Takimura H., Muramatsu T., Tsukahara R., Ito Y., Sakai T., Ishimori H., Hirano K., Nakano M., Yamawaki M., Araki M., Saiseikai. Efficacy on cardiac function in percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions analyzed by echocardiography // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32 (Abst. Suppl.). P. 831.
21. Петренко И.В. Повышение эффективности реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий: дис. ... канд. мед. наук. Сургут: Сургут. гос. ун-т, 2010.
22. Sotirios Tsimikas. High-Dose Statins Prior to Percutaneous Coronary Intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54, N 23.
23. Fujii K., Katsumi D., Akahori H., Iwasaku T., Fukunaga M., Eguchi A., Sawada H., Asutani M., Lee-Kawabata M., Tsujino T., Ohyanagi M., Masuyama T. The Impact of Pravastatin Pre-Treatment on Periprocedural Microcirculatory Damage in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention // *J. Am. Coll. Cardiol: Cardiovascular. Intervent.* Vol. 4, Iss. 5.
24. He G., Tan W. High-dose atorvastatin pretreatment could diminishes microvascular impairment in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention // *J. Geriatric Cardiol.* 2013. Dec. Vol. 10 (4). P. 355–360.

ATORVASTATIN LOADING DOSE BEFORE INTRACORONARY INTERVENTION PROVIDES PROTECTIVE EFFECT IN PATIENTS WITH CHRONIC ATHEROSCLEROTIC TOTAL OCCLUSION OF CORONARY ARTERIES

A.S. Ragozina¹, I.V. Petrenko^{1,2}, I.A. Urvantseva^{1,2}, S.I. Pavlov², K.Yu. Nikolaev³

¹ *Khanty-Mansi Autonomous Region – Ugra District Cardiodispensary «Centre of Diagnosis and Cardiovascular Surgery» 628403, Surgut, Lenin av., 69/1*

² *State-financed Organization Khanty-Mansi Autonomous Region – Ugra Surgut State University 628412, Surgut, Lenin av., 1*

³ *Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Objective. To analyze the protective effect of atorvastatin loading dose on the reduction of myocardial injury associated with percutaneous coronary intervention, left ventricular systolic function and exercise tolerance in patients with endovascular recanalization of chronic atherosclerotic total occlusions. **Methods.** 82 patients underwent recanalization. The patients in the main group ($n = 38$) received a loading dose of atorvastatin 80 mg before surgery. Patients in control group ($n = 44$) received 20 mg of atorvastatin. In both groups Troponin I, CF fraction of creatine phosphokinase were measured, echocardiography and veloergometer test were performed prior to surgery, 24 hours, 1 month, 1 year after the surgery. **Results.** There was no difference in Troponin I and CF fraction of creatine phosphokinase initial levels. In 24 hours in the main group in 3 patients (7,9 %) there was discovered moderate troponin I rising. In the control group there were 11 (25 %) patients with increasing in troponin I level in 5 and more times. CF fraction of creatine phosphokinase in control group was increased in 3 (7,9 %) patients, in the control group this parameter was increased in 16 (36,4 %) patients. In 1 month and 1 year Troponin I and CF fraction of creatine phosphokinase level was normal in the both groups. There were no statistically significant changes in echocardiography parameters or exercise tolerance during the all follow-up period. **Conclusion.** Atorvastatin loading dose has a protective effect and prevents periprocedural myocardial injury. At the same time it doesn't influence on central hemodynamics parameters measured by echocardiography.

Keywords: atorvastatin, chronic total occlusions, endovascular revascularization, protective effect, perioperative damage, echocardiography.

Статья поступила 10 сентября 2018 г.,
принята в печать 17 октября 2018 г.