

УДК 616.12-009.72+612.173.1]-085

Перипроцедурне пошкодження міокарда у хворих на стабільну стенокардію залежно від способу медикаментозної протекції

М.Ю. Соколов, В.Ю. Кобиляк, Ю.М. Соколов

*ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *черезшкірне коронарне втручання, кардіопротекція, розувастатин, триметазидин*

Незважаючи на безперечні успіхи медикаментозної терапії ішемічної хвороби серця (ІХС) [1–3], широке використання інтервенційних методів лікування різної судинної патології привело до активного розвитку черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) [4, 5]. Перкутанні втручання з відновлення прохідності вінцевих артерій (ВА) при атеросклерозі стали одним з найбільш популярних способів лікування ІХС [18]. Внутрішньосудинні втручання почалися з використання перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики, тобто з дилатації патологічної тканини всередині ВА за допомогою балона-катетера. Згодом у клінічну практику впровадили коронарне стентування – метод внутрішньосудинного протезування (установки металевого каркаса) ВА при різних патологічних змінах у структурі стінки судини.

Останнім часом увагу дослідників все більше привертають можливі пошкодження міокарда не тільки в результаті руйнування атеросклеротичної бляшки і локального тромбоутворення (інфаркт міокарда (ІМ) 1-го типу) [30]. Важливим чинником некротичних змін у міокарді може бути порушення балансу оксигенації кардіоміоцитів у результаті ендотеліальної дисфункції, коронарного спазму, тахі- або брадіаритмій, анемії, гіпотензії та гіпертензії (з гіпертрофією лівого шлуночка чи без неї) (ІМ 2-го типу) [30]. Окремо визначають ІМ під час ЧКВ і аортокоронарного шунтування (ІМ 4-го і

5-го типу) [30]. В оновлених (2012) міжнародних рекомендаціях з діагностики ІМ, підготовлених і затверджених об'єднаною робочою групою Європейського товариства кардіологів, Американської колегії кардіологів, Американської асоціації серця та Всесвітньої федерації серця (далі – рекомендації ESC/ACC/ANA/WHF) [30], в окрему категорію 4а виділено перипроцедурний ІМ під час проведення ЧКВ. Таким чином, обговорюють питання можливого пошкодження в результаті транзиторної ішемії (множинне роздування балонів, множинне стентування, вимушені пошкодження бічних гілок при біфуркаційному стентуванні тощо), яка практично не виявляється у вигляді клінічних симптомів або змін на ЕКГ.

Уперше в 2005 р. J. Herrmann [13] залежно від базового механізму розподілив ІМ під час проведення ЧКВ на дві категорії: 1-й тип (проксимальний) – розташований безпосередньо біля цільового ураження при ЧКВ, і 2-й тип (дистальний) – розташований дистальніше від місця ЧКВ (рис. 1). Основною причиною, яка призводить до розвитку проксимального типу перипроцедурного ІМ, є оклюзія бічної гілки. Дистальний тип спостерігають в 50–75 % випадків, а в його основі лежать такі механізми [7, 13]: феномен slow flow або no-reflow; структурна мікровазкулярна обструкція внаслідок дистальної мікроемболізації атеротромботичними масами або тромбоутворення; порушення колатерального

кровотоку, в основі якого лежить функціональний коронарний вазоспазм.

У пізніших дослідженнях окремі групи авторів виділяють 3-й тип перипроцедурного ІМ, для якого ідентифікувати механізм виникнення не вдалося [23].

D.W. Park та співавтори, використовуючи об'єднану базу даних 7 клінічних досліджень, в яких для відновлення кровообігу в ВА використовували стенти з лікарським антипроліферативним покриттям, проаналізували виживаність пацієнтів залежно від типу перипроцедурного ІМ. Серед 10 889 пацієнтів перипроцедурний ІМ розвинувся у 768 (7,1 %) осіб. У 60,3 % випадків спостерігали проксимальний тип, а 2-й та 3-й тип – відповідно у 18,0 і 21,7 %. Через 2 роки після ЧКВ смертність пацієнтів з перипроцедурним ІМ була вищою порівняно з когортою, в якій це ускладнення не розвинулося (3,5 проти 2,1 %). Залежно від типу ІМ частотний розподіл за смертністю був таким: 1-й тип – 2,8 %; 2-й тип – 6,1 %; 3-й тип – 3,1 %. Лише 2-й тип перипроцедурного ІМ був достовірно пов'язаний з підвищеним ризиком смертності (відношення ризиків 2,65; 95 % довірчий інтервал 1,77–3,96) [23].

Невеликий, проте достовірний ризик виникнення смерті в пацієнтів з перипроцедурним ІМ обумовлює пошук терапевтичних підходів, спрямованих на захист міокарда під час ЧКВ. Терапевтичні стратегії, які використовують у цьому контексті, можна розділити на три групи: запобігання розвитку оклюзії бічної гілки; запобігання розвитку дистальної емболізації і коагулопатій у мікросудинах; власне кардіопротекція, спрямована на прямий захист міокарда під час проведення ЧКВ.

Мета роботи – дослідити кардіопротекторний вплив статинів та їх комбінації із триметазидином на зменшення частоти перипроцедурного пошкодження міокарда під час проведення черезшкірного коронарного втручання.

Матеріал і методи

Для вивчення ефективності різних терапевтичних підходів щодо антиішемічного захисту міокарда під час ЧКВ провели проспективне відкрите рандомізоване клінічне дослідження. Після добровільного підписання інформованої згоди залучили 156 пацієнтів з хронічними виявами ІХС, планово госпіталізованих у відділення інтервенційної кардіології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в період 2012–2014 рр. При огляді й опитуванні у хворих виявили симптоми стенокардії напруження, які були підтверджені тестом з дозованим фізичним навантаженням на велоергометрі.

Усім хворим, залученим у дослідження, виконали ЧКВ (просту балонну ангіопластику або імплантовано стент). Попередня терапія статинами протягом 6 міс до госпіталізації також була обов'язковим критерієм залучення. Після з'ясування відповідності критеріям залучення/вилучення для остаточного аналізу в дослідження увійшло 139 пацієнтів. У 3 із 17 хворих, які не увійшли в дослідження, для відновлення кровотоку проведено аортокоронарне шунтування, а в 14 інших – лише діагностичну коронарографію.

Критерії вилучення: наявність у хворого нестабільної стенокардії та гострого ІМ; госпіталізація з приводу рестенозичного ураження ВА; перенесене за 30 днів до дослідження гостре

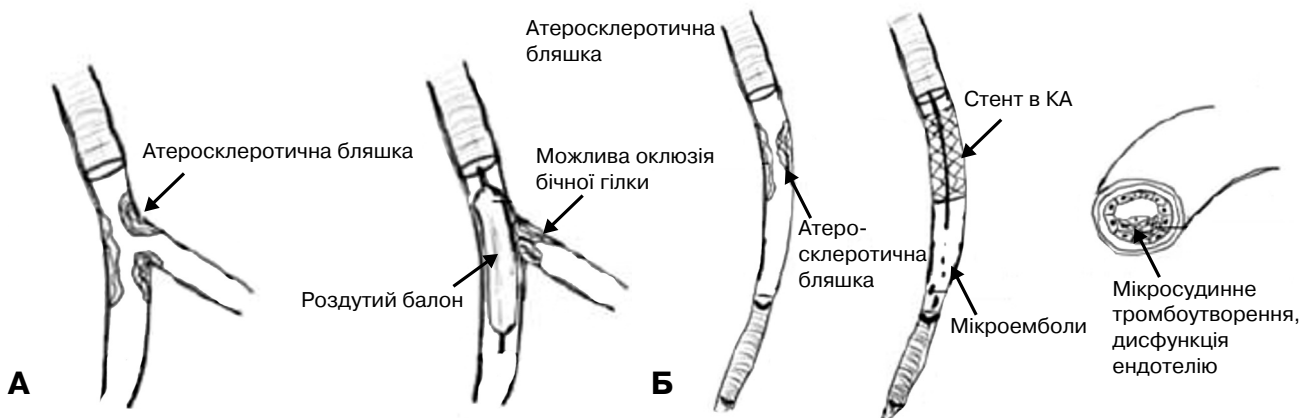


Рис. 1. Типи перипроцедурного ІМ (А – проксимальний, Б – дистальний тип) [13].

порушення мозкового кровообігу (ГПМК); наявність прогресивної ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв з використанням формули MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study); рецидивні шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі; підвищення активності печінкових трансамінз в 3 рази порівняно з верхнім референтним значенням; наявність вираженої анемії (рівень гемоглобіну < 70 г/л); індивідуальна непереносність йодовмісних речовин.

Залежно від проведеної терапевтичної корекції, спрямованої на зниження пошкодження міокарда під час ЧКВ, усі обстежені пацієнти були рандомізовані на групи (рис. 2).

Група А (контрольна, n=35) – хворі з ураженням ВА, яким до початку процедури ЧКВ було проведено стандартне антиангінальне лікування, що передбачало антиагрегантну терапію препаратами ацетилсаліцилової кислоти (АСК), нітрати короткої та пролонгованої дії, β-адреноблокатори й гіпотензивну терапію для тих пацієнтів, яким вона була показана. Також усім хворим за 24 год до ЧКВ було призначено клопідогрель у дозі 300 мг.

Група Б (група розувастатину, n=36) – хворі з ураженням ВА, що приймали стандартну терапію і яким за 24 год до процедури ЧКВ додатково призначено ударну дозу розувастатину – 40 мг.

Група В (група розувастатину та триметазидину, n=36) – хворі з ураженням ВА, що приймали стандартну терапію і яким, окрім ударної дози розувастатину, додатково призначали препарат з вираженим метаболічним ефектом – триметазидин у дозі 140 мг за 24 год до ЧКВ.

Група Г (група триметазидину, n=32) – хворі з ураженням ВА, що приймали стандартну терапію і яким додатково призначали лише триметазидин у дозі 140 мг за 24 год до ЧКВ.

Первинною кінцевою точкою дослідження була оцінка частоти перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 та 24 год після ЧКВ.

Перипроцедурний ІМ у хворих констатували, керуючись рекомендаціями ESC/ACC/ANA/WHF, – третє універсальне визначення ІМ [30]. Згідно з цими рекомендаціями ІМ діагностують у пацієнтів, які мали початково нормальну концентрацію серцевих тропонінів (≤ 99-го перцентилу верхнього референтного значення (ВРЗ)), при підвищенні їх рівня більш ніж у 5 разів протягом 48 год після проведення процедури ЧКВ у поєднанні з однією або кількома ознаками: ознаки тривалої ішемії (загруднинний біль ≥ 20 хв); зміни сегмента ST або новий патологічний зубець Q на ЕКГ; ангіографічні дані (порушення прохідності судин, феномен no-reflow, емболія); результати візуалізаційних методів дослідження (виявлення нових зон нежиттєздатного міокарда або порушення руху його стінок).

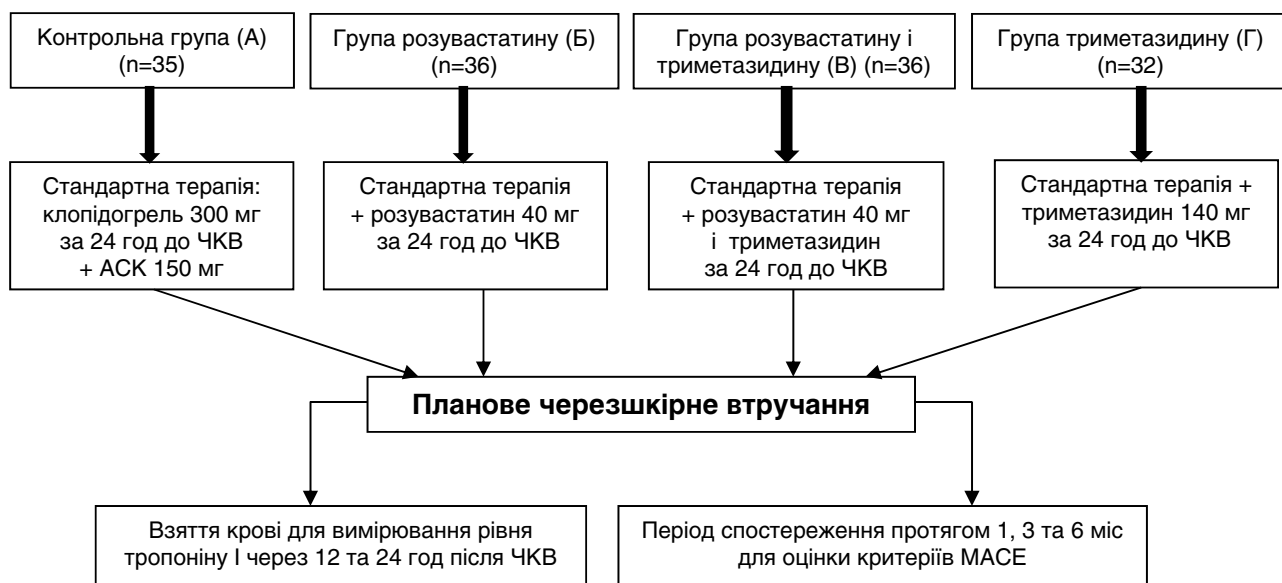


Рис. 2. Дизайн дослідження.

Таблиця 1

Антропометричні параметри та клініко-анамнестична характеристика обстежуваних хворих

Показник	Група А (n=35)	Група Б (n=36)	Група В (n=36)	Група Г (n=32)	P
Вік, роки, M±SE	65,29±1,40	61,67±1,70	61,86±1,43	62,28±1,67	0,316
Чоловіки, n (%)	91,4 (32 %)	77,8 (28 %)	86,1 (31 %)	84,4 (27 %)	0,451
Ожиріння, n (%)	40 (14 %)	27,8 (10 %)	33,3 (12 %)	31,2 (10 %)	0,738
Індекс маси тіла, кг/м ² , M±SE	30,10±0,65	29,48±0,48	29,28±0,68	28,56±0,68	0,405
Маса тіла, кг, M±SE	91,48±2,06	86,97±1,24	88,91±2,42	84,84±2,13	0,129
ЦД, n (%)	17,1 (6 %)	25 (9 %)	22,2 (8 %)	18,8 (6 %)	0,851
Тривалість ЦД, роки, M±SE	8,83±1,66	6,70±1,57	8,00±1,06	9,00±3,78	0,831
ІМ в анамнезі, n (%)	51,4 (18 %)	52,8 (19 %)	63,9 (23 %)	68,8 (22 %)	0,389
Гіпертонічна хвороба, n (%)	97,1 (34 %)	91,7 (33 %)	97,2 (35 %)	96,9 (31 %)	0,593
ГПМК, n (%)	14,3 (5 %)	8,3 (3 %)	8,3 (3 %)	6,2 (2 %)	0,692
Куріння, n (%)	28,6 (10 %)	22,2 (8 %)	22,2 (8 %)	40,6 (13 %)	0,293
Тривалість куріння, роки, M±SE	25,80±2,37	33,5±2,8	25,38±2,85	33,00±3,38	0,126
Порушення ритму, n (%)	34,3 (12 %)	30,6 (11 %)	19,4 (7 %)	25 (8 %)	0,521

Примітка. Для оцінки відмінності кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) та його непараметричний аналог – Н-тест Крускала – Уолліса. Для аналізу якісних змінних застосовували критерій χ^2 . ЦД – цукровий діабет.

Якщо після проведення ЧКВ у пацієнта з початково нормальною концентрацією тропоніну I його вміст перевищує 0,35 нг/мл у 5 разів або більше або якщо його вміст перевищує 0,35 нг/мл у 5 разів, але немає ознак ішемії, змін при проведенні ангіографії або інших візуалізаційних досліджень, слід використовувати термін «перипроцедурне пошкодження міокарда».

Порогові значення рівня серцевих тропонінів залежать від методу дослідження. Оптимальна точність (коефіцієнт варіації, КВ) 99-го процентилю ВРЗ для кожного способу дослідження повинна бути $\leq 10\%$. Така точність дозволяє виявити навіть найменші коливання показників, а використання методів менш точних (КВ $> 10\%$, КВ $> 20\%$) утруднює виявлення змін або робить його неможливим [6, 31, 32].

У нашому дослідженні визначали рівень тропоніну I за допомогою реактивів виробництва Siemens Stratus CS. Згідно з рекомендаціями виробника нормальні референтні значення для концентрації тропоніну I в плазмі крові лежать у діапазоні 0,03–0,07 нг/мл, а КВ для 99-го процентилю ВРЗ становить 10 % [12]. Отже, перипроцедурний ІМ констатували за наявності зазначених вище ішемічних ознак (рекомендації ESC/ACC/АНА/WHF) та підвищенні рівня тропоніну I понад 0,35 нг/мл, за відсутності ознак ішемії діагностували перипроцедурне пошкодження міокарда.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакета програм SPSS

версії 20.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни представлено у вигляді середньої величини та стандартної похибки середньої величини (M±SE), якісні – у вигляді відсотків. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова – Смірнова. Для оцінки відмінності двох кількісних показників використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, а для трьох та більше – однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) та його непараметричний аналог – Н-тест Крускала – Уолліса. При аналізі якісних змінних застосовували критерій χ^2 . Відмінності між порівнюваними групами вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Щоб порівняти результати ефективності терапевтичних підходів для зменшення перипроцедурного пошкодження міокарда під час ЧКВ, необхідно оцінити вихідні параметри всіх груп (як клінічні, так і ангіографічні). Антропометричні дані та клініко-анамнестичні характеристики хворих представлено в табл. 1.

Досліджувані групи були однотипними за віком та статтю, достовірної різниці за цим показником не виявили. Найбільшим середній вік пацієнтів був у контрольній групі – (65,29±1,40) року. У хворих, яким проводили терапевтичну корекцію, цей параметр був майже

Таблиця 2
Поширення ураження вінцевих артерій залежно від їх локалізації (%)

Локалізація ураження	Група А (n=35)	Група Б (n=36)	Група В (n=36)	Група Г (n=32)	Р
ПМШГ ЛВА, %	48,6	38,9	52,8	62,5	0,271
ОГ ЛВА, %	14,3	16,7	5,6	9,4	0,457
ПВА, %	11,4	25,0	22,2	12,5	0,346
Багатосудинне ураження, %	25,7	19,4	19,4	15,6	0,776

Примітка. ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ЛВА – ліва вінцева артерія; ОГ – огинальна гілка; ПВА – права вінцева артерія.

ідентичний ($P=0,316$). Понад 77 % кожної обстеженої групи представлено чоловіками ($P=0,451$). Максимальну частку (91,4 %) чоловіків відзначено в контрольній групі (див. табл. 1).

Не спостерігали достовірної різниці між середнім значенням маси тіла та ІМТ. Усі групи були репрезентативними за частотою виявлення ЦД та його тривалістю (див. табл. 1).

При подальшому аналізі анамнестичних характеристик використовували дані про наявність або відсутність ІМ в анамнезі у хворих до проведення ЧКВ. Цей показник впливає на прогноз захворювання і у випадку достовірних відмінностей між досліджуваними групами може незалежно вплинути на кінцеві точки дослідження. Однак у контрольній групі й у групах медикаментозної терапії не виявили достовірних відмінностей щодо ІМ із зубцем Q в анамнезі ($P=0,389$). Отже, наявність ІМ із зубцем Q в анамнезі у всіх групах мала однаковий вплив на прогноз захворювання, а обстежувані групи можна вважати порівнянними за цим показником (див. табл. 1).

Достовірної різниці щодо кількості хворих з порушеннями ритму за типом фібриляції передсердь або шлуночкової екстрасистолії в групах не виявлено ($P=0,521$). У всіх групах у понад 95 % хворих реєстрували гіпертонічну хворобу ($P=0,593$).

ГПМК за ішемічним типом в анамнезі відзначено у 15,3 % осіб контрольної групи та зіставної кількості пацієнтів у групах медикаментозної корекції ($P=0,692$; див. табл. 1).

Отже, за основними антропометричними показниками та клініко-анамнестичними характеристиками сформовані групи достовірно не відрізнялися, тому можна вважати, що вони однотипні.

Ангіографічні характеристики пацієнтів представлено в табл. 2. Загальна кількість уражених сегментів, в яких проведено корекцію в процесі лікування, становить 210. При цьому

розподіл ураження за локалізацією в епікардіальних артеріях достовірно не відрізнявся в групах спостереження. У більшості пацієнтів виявили ураження різних сегментів ПМШГ ЛВА, що найчастіше й обумовлювало клінічні вияви захворювання. Цей показник у контрольній групі становив 48,6 %, у групах Б, В і Г – відповідно 38,9; 52,8 і 62,5 % ($P=0,271$).

Наступною за поширеністю атеросклерозу є ПВА, в якій уражені сегменти траплялися в групі А в 11,4 % випадків, в групах Б, В і Г – відповідно у 25,0; 22,2 і 12,5 % хворих ($P=0,346$).

Рідше реєстрували ураження ОГ ЛВА. В більшості випадків вона була частиною багатосудинного ураження ВА. У контрольній групі ураження ОГ ЛВА відзначено в 14,3 % пацієнтів, а групах Б, В і Г – відповідно у 16,7; 5,6 і 9,4 % хворих ($P=0,457$).

Багатосудинне ураження ВА визначається за наявністю гемодинамічно значущого ураження як мінімум у двох ВА. Цей тип ураження спостерігали у 25,7 % осіб контрольної групи та в 19,4; 19,4 та 15,6 % хворих групах Б, В і Г відповідно ($P=0,776$; рис. 3, 4).

Таким чином, незважаючи на різний кількісний склад обстежуваних груп, за основними ангіографічними характеристиками, кількістю стентів, які використовували для ревазуляризації та їх технічними параметрами групи є порівнянними та однотипними (див. табл. 2).

На рис. 5А представлено поширеність перипроцедурного пошкодження міокарда після ЧКВ залежно від способу його медикаментозної корекції. Виявили достовірну різницю за частотою виявлення підвищеного рівня тропоніну I понад 0,35 нг/мл через 12 год після ЧКВ між всіма обстежуваними групами ($P=0,034$). Найвищий ступінь поширення перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год констатовано в контрольній групі (37,1 %), що було достовірно вище порівняно з групами розувастатину ($P=0,024$) та комбінованої терапії ($P=0,010$). У

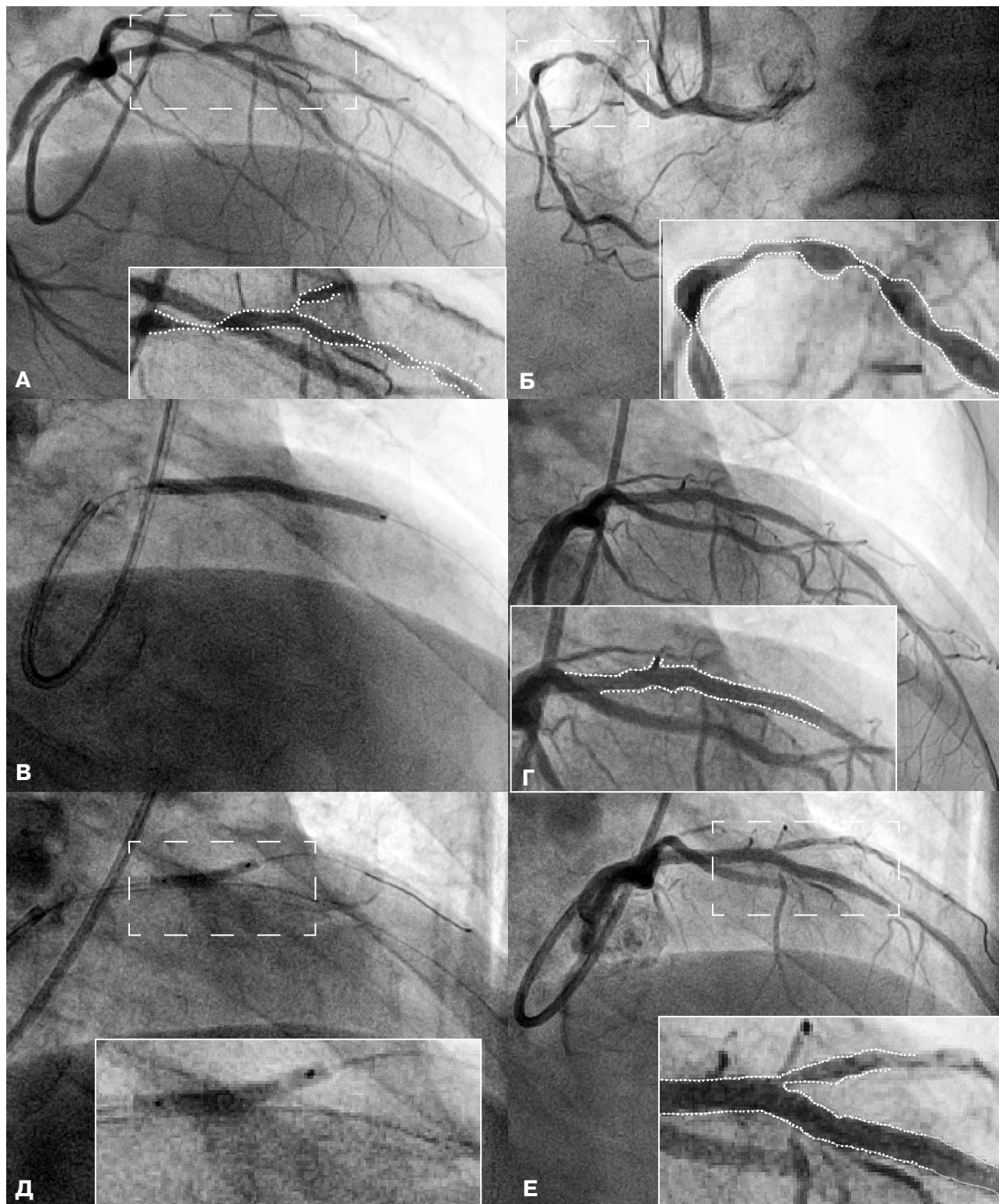


Рис. 3. Коронарограма пацієнта з множинним і багатосудинним ураженням вінцевих артерій. А – множинне ураження ПМШГ ЛВА, зокрема біфуркаційні пошкодження устя великої діагональної гілки артерії; Б – множинне ураження ПВА в проксимальному відділі; В – момент імплантації стента в ПМШГ ЛВА; Г – відновлений кровотік у ПМШГ ЛВА, але тимчасова оклюзія першої діагональної гілки артерії; Д – проведення додаткової ангіопластики в усті і проксимальному відділі тимчасово оклюзованої діагональної гілки; Е – повністю відновлений кровотік у місце раніше оклюзованої гілки ПМЖГ під час проведення стентування.

хворих, в яких для корекції перипроцедурного пошкодження міокарда використовували лише триметазидин (група Г), частота виникнення цього ускладнення становила 25,0 %, що було недостовірно нижче, ніж у контрольній групі ($P=0,282$), проте спостерігали тенденцію до її зростання порівняно з іншими інтервенційними групами: $P=0,254$ – для групи Б та $P=0,134$ для групи В. Не відзначено достовірної різниці щодо частоти виявлення підвищеного рівня тропоніну І між групами комбінованого лікування та розувастатину. Поширеність перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год після ЧКВ була практично однаковою в групах Б і В, проте найнижчий її рівень відзначено у хворих, яким призначали комбінацію розувастатину з триметазидином, – 11,1 %. Отже, отримані дані підтверджують наявність протекторного антиішемічного ефекту щодо захисту міокарда під час ЧКВ як для розувастатину, так і для його комбінації з триметазидином. Також варто відзначити, що триметазидин без комбінації з ударною дозою статину (група Г) не забезпечує достатнього захисту міокарда під час ЧКВ, порівняно з іншими інтервенційними групами. Цей факт підтверджується також відсутністю достовірної різниці щодо поширеності перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год між контрольною та групою триметазидину (група Г).

Через 24 год після ЧКВ також спостерігали достовірну різницю щодо поширеності перипро-

цедурного пошкодження міокарда між всіма групами ($P=0,001$; *рис. 5Б*). У динаміці спостереження за хворими порівняно з даними, отриманими через 12 год, спостерігається тенденційне зростання частоти виявлення підвищеного рівня тропоніну І у контрольній групі до 45,7 % ($P=0,602$) та відповідно в групі триметазидину (група Г) до 37,5 % ($P=0,545$). Достовірної різниці між цими групами, як і через 12 год після ЧКВ, також не відзначено ($P=0,496$). У групі розувастатину (група Б) та комбінованого лікування (група В) через 24 год після ЧКВ поширеність перипроцедурного пошкодження міокарда була ідентичною і становила 11,1 %, що було достовірно нижче, ніж у контрольній групі ($P=0,001$) та в групі Г ($P=0,062$), де використовували для медикаментозної корекції лише триметазидин.

Однак при аналізі абсолютних показників рівнів тропонінів крові в пацієнтів з перипроцедурним пошкодженням міокарда внесок кожної з кардіопротекторних методик змінився. Для аналізу використали лабораторні дані тільки тих пацієнтів, у яких зафіксовано пошкодження міокарда різного ступеня (*рис. 6*). Середнє значення рівня тропоніну І у хворих із підтвердженим перипроцедурним пошкодженням міокарда після ЧКВ достовірно відрізнялося між групами пацієнтів ($P=0,009$). Згідно з отриманими нами результатами середнє значення для тропоніну І у контрольній групі становило ($3,263 \pm 0,380$) нг/мл, що практично в 2,5–3 рази перевищувало

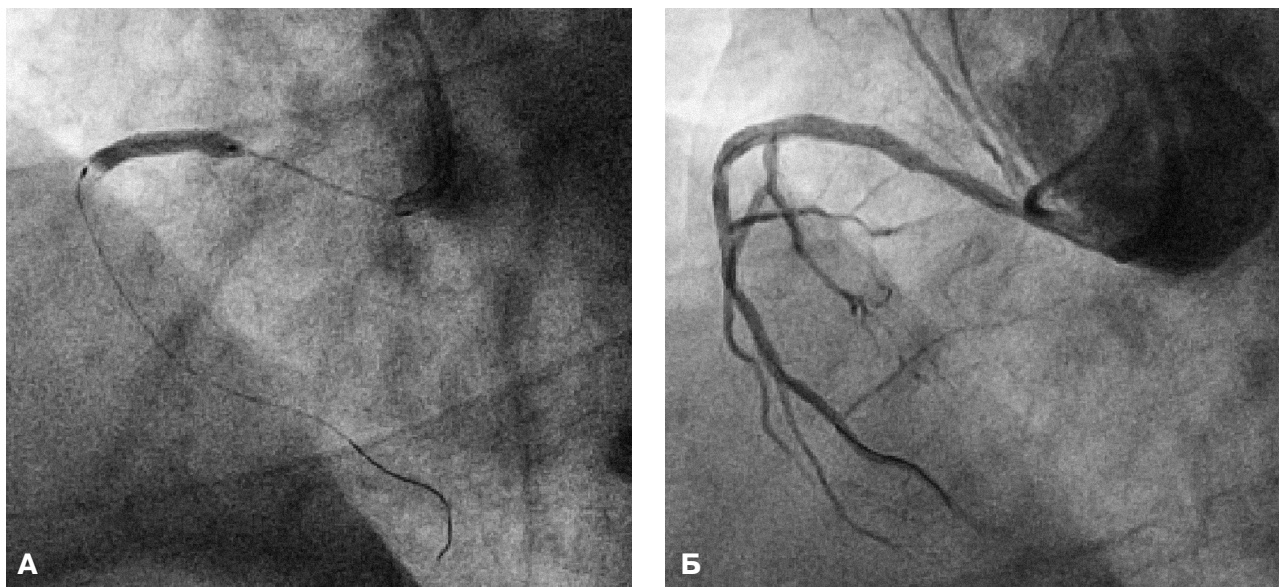


Рис. 4. Коронарограма пацієнта з множинним і багатосудинним ураженням вінцевих артерій: А – момент імплантації стента в проксимальний сегмент ПВА; Б – результат відновлення коронарного кровотоку після стентування ПВА.

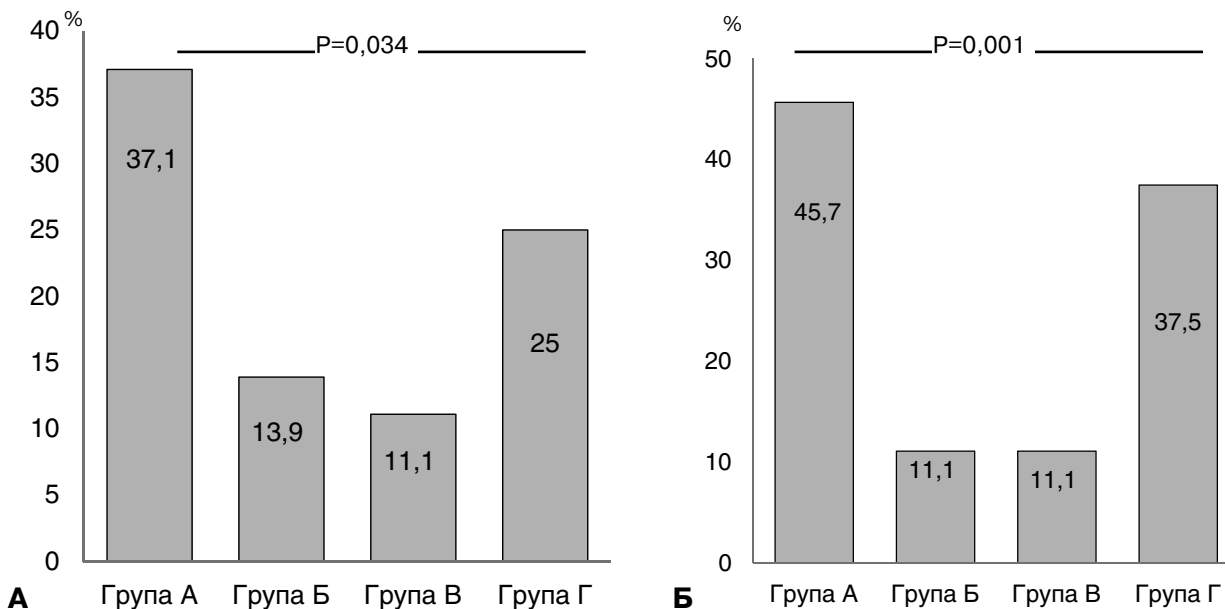


Рис. 5. Поширеність перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год (А) і через 24 год (Б) після ЧКВ в обстежуваних групах хворих. Достовірність різниці між групами розрахована з використанням критерію χ^2 .

його рівень у пацієнтів тих груп, в яких інтервенційні втручання проводили на тлі медикаментозної кардіопротекції (див. рис. 6). З використанням апостеріорного тесту Тьюкі для попарних міжгрупових порівнянь виявили достовірну різницю за рівнем тропоніну I між контрольною та всіма досліджуваними групами (див. рис. 6). Між групами, в яких проводили медикаментозну корекцію, різниця цього показника була не достовірною (див. рис. 6).

Кардіопротекторний ефект статинів, який у нашому дослідженні виявляється зниженням перипроцедурного пошкодження міокарда під час ЧКВ, обумовлений наявністю в цього класу препаратів, окрім основної ліпідознижувальної дії, інших плейотропних ефектів – поліпшення ендотеліальної функції, зниження оксидантного стресу, зменшення адгезії тромбоцитів, а також підвищення стабільності атеросклеротичної бляшки [19, 26]. Найважливішою сигнальною молекулою, через яку опосередковується кардіопротекторний ефект статинів, є оксид азоту (NO). Експериментальні дослідження продемонстрували, що статини стабілізують мРНК та призводять до зростання експресії ендотеліальної синтази NO (eNOS) тим самим підвищуючи синтез NO [16, 17, 29]. Безпосередній механізм, через який статини активують NO-сигнальний каскад, залишається предметом дискусії, проте найбільш вірогідним кандидатом є РІЗК-Акт-

eNOS сигнальний шлях [8]. Дослідження, в якому аторвастатин вводили до початку реперфузії міокарда, продемонструвало зменшення на 50 % розміру ІМ на моделі ізолюваного серця в мишей. Цей протекторний ефект був опосеред-

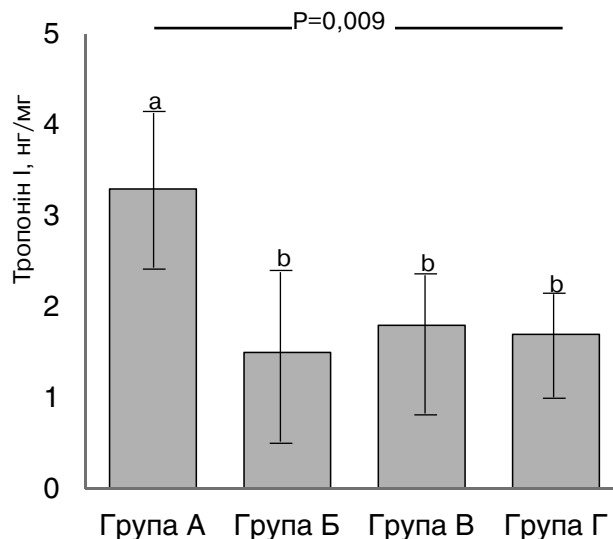


Рис. 6. Рівень тропоніну I в сироватці крові хворих з перипроцедурним пошкодженням міокарда. Достовірність різниці між групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA), при виявленні різниці для попарних порівнянь використано апостеріорний тест за Тьюкі. Різниця показників достовірна для груп Б, В і Г порівняно з групою А; середні значення у стовпчиках з літерою b достовірно не відрізняються.

кований активацією PI3K-Akt-eNOS сигнального шляху і нівелювався веденням інгібітора PI3K та в мишей з нокаутованим геном eNOS [8].

М.А. Hernandez-Presa та співавтори продемонстрували наявність у статинів потужного протизапального ефекту [14], який обумовлений зниженням формування мевалонату, а в подальшому ізопреноїдів (Ras, Rho та Rab) [15], які є критичними протеїнами в запальному каскаді, що активується ядерним фактором транскрипції κ B. Продемонстровано, що розувастатин, інгібуючи ізопренулювання, блокує транслокацію Rho A до плазматичної мембрани, збільшуючи співвідношення «цитозоль – мембрана» в кардіоцітатах, і цим самим забезпечує зменшення розміру ІМ [11].

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших клінічних рандомізованих досліджень (ARMYDA, NAPLES II, ROMA, ROMA II), в яких попередня терапія аторвастатином або розувастатином знижує частоту перипроцедурного ІМ у хворих з плановим ЧКВ [10, 24, 27, 28] або в пацієнтів з гострим коронарним синдромом, яким ЧКВ проведено в ургентному порядку [25, 33], порівняно з контрольною групою.

Кардіопротекторний ефект попередньої терапії статинами щодо зниження перипроцедурного пошкодження міокарда під час ЧКВ підтверджується в нещодавно опублікованих метааналізах. R. Merla та співавтори проаналізували 9 рандомізованих клінічних досліджень ($n=4751$). Згідно з результатами цього метааналізу у хворих з попередньою терапією статинами частота перипроцедурного ІМ становила 9 %, що було достовірно вище порівняно з контрольною групою – 17,5 % (відносний ризик 0,45; 95 % довірчий інтервал 0,33–0,62; $P<0,01$) [20]. У метааналізі G.R. Mood та співавторів відзначено зниження на 43 % перипроцедурного пошкодження міокарда, а також критеріїв MACE у період спостереження тривалістю 22,4 міс у 3941 пацієнта з попередньою терапією статинами порівняно з контрольною групою [22].

Вивчення можливого застосування первинно антиангінального препарату триметазидину як кардіопротектора під час ЧКВ обумовлене його додатковим терапевтичним впливом, спрямованим на ішемічне прекодиціювання. В основі його кардіопротекторного механізму лежить модуляція мітохондріального гомеостазу [21]. У рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 266 пацієнтів використання

ударної дози (60 мг) триметазидину за 30 хв до ЧКВ приводило до достовірного постпроцедурного зниження рівня тропоніну I [9]. У нашому дослідженні рівні тропоніну I у пацієнтів групи триметазидину, в яких виявлено пошкодження міокарда, були достовірно ($P<0,001$) нижчими, ніж у групі контролю (без специфічної кардіопротекції) (див. рис. 6).

Висновки

1. Аналіз поширеності перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 і 24 год показав наявність кардіопротекторного антиішемічного ефекту щодо захисту міокарда під час черезшкірного коронарного втручання як для монотерапії розувастатином, так і для його комбінації з триметазидином, порівняно з іншими обстежуваними групами.

2. Ізольоване використання триметазидину пов'язано з достовірним зниженням абсолютних показників тропоніну I тільки в групах пацієнтів з ознаками пошкодження міокарда під час проведення черезшкірного коронарного втручання.

Література

- Амосова К.М. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Журнал АМНУ.– 2000.– Т. 6, № 3.– С. 506–517.
- Амосова К.М., Захарова В.І., Ткачук Л.С. та ін. Мікросудинна стенокардія: фактори ризику, особливості клінічного перебігу, коронарний резерв, функція ендотелію і вміст кальцію в вінцевих артеріях // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 3.– С. 46–50.
- Коркушко О.В., Лишнева В.Ю. Микрососудистая ишемия миокарда – современный взгляд на проблему // Укр. кардіол. журн.– 2004.– № 1.– С. 64–71.
- Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Фуркало С.Н. та ін. Непосредственные и отдаленные результаты интервенционных вмешательств у больных с ишемической болезнью сердца и сниженной сократительной способностью миокарда // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 4.– С. 28–33.
- Фуркало С.Н., Никульников П.И., Хасянова И.В. та ін. Непосредственные результаты эндоваскулярного лечения мультифокального атеросклероза // Укр. кардіол. журн.– 2007.– № 4.– С. 13–17.
- Apple F.S., Collinson P.O. IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays // Clin. Chem.– 2012.– Vol. 58 (1).– P. 54–61.
- Babu G.G., Walker J.M., Yellon D.M., Hausenloy D.J. Periprocedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection // Eur. Heart J.– 2011.– Vol. 32 (1).– P. 23–31.
- Bell R.M., Yellon D.M. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway // J. Am. Coll. Cardiol.– 2003.– Vol. 41 (3).– P. 508–515.
- Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention // Heart.– 2007.– Vol. 93 (1).– P. 703–707.

10. Briguori C., Visconti 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 // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 54 (23).– P. 2157–2163.
11. Bulhak A., Roy J., Hedin A. et al. Cardioprotective effect of rosuvastatin in vivo is dependent on inhibition of geranylgeranyl pyrophosphate and altered RhoA membrane translocation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.– 2007.– Vol. 292, N 6.– P. 3158–3163.
12. Christenson R.H., Cervelli D.R., Bauer R.S., Gordon M. Stratus CS cardiac troponin I method: performance characteristics including imprecision at low concentrations // Clin. Biochem.– 2004.– Vol. 37 (8).– P. 679–683.
13. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26 (23).– P. 2493–2519.
14. Hernandez-Presa M.A., Ortego M., Tunon J. et al. Simvastatin reduces NF-kappa B activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet // J. Cardiovasc Res.– 2003.– Vol. 57 (1).– P. 168–177.
15. Istvan E.S. Structural mechanism for statin inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase // Am. Heart J.– 2002.– Vol. 144 (6).– P. 27–32.
16. Laufs U., LaFata V., Liao J. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase // J. Biol. Chem.– 1997.– Vol. 272 (50).– P. 31725–31729.
17. Laufs U., Plutzky J., LaFata V., Liao J. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors // Circulation.– 1998.– Vol. 97 (12).– P. 1129–1135.
18. Lenzen J., Boersma E., Bertrand M.E. et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26.– P. 1169–1179.
19. Ludman A., Venugopal V., Yellon D.M., Hausenloy D.J. Statins and cardioprotection – more than just lipid lowering? // Pharmacol Ther.– 2009.– Vol. 122 (1).– P. 30–43.
20. Merla R., Reddy N.K., Wang F.W. et al. Meta-analysis of published reports on the effect of statin treatment before percutaneous coronary intervention on periprocedural myonecrosis // Am. J. Cardiol.– 2007.– Vol. 100 (5).– P. 772–776.
21. Minners J., van den Bos E.J., Yellon D.M. Dinitrophenol, cyclosporin A, and trimetazidine modulate preconditioning in the isolated rat heart: support for a mitochondrial role in cardioprotection // Cardiovasc. Res.– 2000.– Vol. 47 (1).– P. 68–73.
22. Mood G.R., Bavry A.A., Roukoz A., Bhatt D.L. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol.– 2007.– Vol. 100 (6).– P. 919–923.
23. Park D.W., Kim Y.H., Yun S.C., Ahn J.M. Impact of the angiographic mechanisms underlying periprocedural myocardial infarction after drug-eluting stent implantation // Am. J. Cardiol.– 2014.– Vol. 113 (7).– P. 1105–1110.
24. Pasceri V., Patti G., Nusca A. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study // Circulation.– 2004.– Vol. 110 (6).– P. 674–678.
25. 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 // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 49 (12).– P. 1272–1278.
26. Ray K.K., Cannon C.P. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 46 (8).– P. 1425–1433.
27. Sardella G., Conti G., Donahue M. et al. Rosuvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of myocardial periprocedural necrosis: the ROMA trial // Catheter Cardiovasc Interv.– 2013.– Vol. 81 (1).– P. 36–43.
28. 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.– Vol. 168 (4).– P. 3715–3720.
29. Scialia R., Gooszen M.E., Jones S.P. et al. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice // Circulation.– 2001.– Vol. 103 (21).– P. 2598–2603.
30. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33 (20).– P. 2551–2567.
31. Thygesen K., Mair J., Giannitsis M. et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33 (16).– P. 2001–2006.
32. Thygesen K., Mair J., Katus H. et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31, N 18.– P. 2197–2204.
33. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K. et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome // Int. J. Cardiol.– 2009.– Vol. 137, N 3.– P. 246–251.

Надійшла 02.02.2015 р.

Перипроцедурне повреждение миокарда у больных со стабильной стенокардией в зависимости от способа медикаментозной протекции

М.Ю. Соколов, В.Ю. Кобыляк, Ю.Н. Соколов

ГУ «Національний научний центр «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН України»,
Київ

Несмотря на успехи медикаментозной терапии ишемической болезни сердца, высокая эффективность интервенционных методов лечения в настоящее время не вызывает сомнения. Однако много споров возникает по защите миокарда от возможного повреждения при проведении плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Цель работы – изучить кардиопротекторное влияние статинов и их комбинации с триметазидином на уменьшение частоты перипроцедурного повреждения миокарда во время проведения ЧКВ.

Результаты. В группе применения розувастатина и комбинированного лечения через 24 ч после ЧКВ распространенность перипроцедурного повреждения миокарда составила 11,1 %, что было достоверно ниже, чем в

контрольної групі (до 45,7 %; $P=0,001$) і в групі, в якій використовували для медикаментозної корекції тільки триметазидин (37,5 %; $P=0,062$).

Висновки. Аналіз розповсющеності перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 ч і 24 ч показав наявність кардіопротекторного антиішемічного ефекта по захисті міокарда при ЧКВ як для монотерапії розувастатином, так і для його комбінації з триметазидином, по порівнянню з іншими групами пацієнтів. Ізолированне використання триметазидина пов'язано з достовірним ($P<0,001$) зниженням рівня тропоніна I тільки в групах пацієнтів з ознаками пошкодження міокарда во время проведення ЧКВ.

Ключові слова: чрескожне коронарне втручання, кардіопротекція, розувастатин, триметазидин.

Periprocedural myocardial damage in patients with stable angina, depending on the method of drug cardioprotection

M.Yu. Sokolov, V.Yu. Kobyljak, Yu.M. Sokolov

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Despite success of optimal medical therapy for coronary heart disease, currently there is no doubt regarding efficiency of interventional procedures. However, much controversy exists for myocardial protection regarding possible damage during elective percutaneous coronary intervention (PCI).

The aim – to investigate the effects of rosuvastatin and trimetazidine (in combination or separately) as cardioprotective agents during planned PCI.

Results. Under rosuvastatin (group B) and combined treatment (group C) 24 hours after PCI periprocedural myocardial damage incidence was 11.1 %, which was significantly lower than in the control group (45.7 %, $P=0.001$) and group D (37.5 %, $P=0.062$), which received only trimetazidine for medical correction.

Conclusion. Summarizing on the prevalence of periprocedural myocardial injury after 12 and 24 hours, we noted anti-ischemic cardioprotective effects during PCI only for rosuvastatin or its combination with trimetazidine, compared with other groups studied. Isolated use of trimetazidine was associated with a significant decrease in absolute levels of TnI only in groups of patients with evidence of myocardial injury during PCI.

Key words: percutaneous coronary intervention, cardioprotection, rosuvastatin, trimetazidine.