

УДК 616.12-009.72-089.819.5

Динаміка рівня серцевого тропоніну I у хворих зі стабільною стенокардією після проведення планового перкутанного коронарного втручання залежно від способу медикаментозної кардіопротекції

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, три-метазидин*

Останнім часом увагу дослідників все більше привертає пошкодження міокарда під час перкутанного коронарного втручання (ПКВ). Підвищення маркерів некрозу міокарда, за різними даними, спостерігають у 5–65 % осіб після успішного проведення ПКВ [4, 19, 29], що свідчить про загибель кардіоміоцитів і згідно з оновленими у 2012 р. міжнародними рекомендаціями з діагностики інфаркту міокарда (ІМ) виділяється в окрему категорію – 4а, перипроцедурний ІМ [14]. Ще в ранніх дослідженнях продемонстровано, що у хворих з підвищеним рівнем серцевих тропонінів та МВ-фракції креатинфосфокінази після ПКВ спостерігають вищий ризик подальших серцево-судинних подій (смерть або ІМ), ніж у пацієнтів з нормальним чи зниженим рівнем цих показників [6, 7, 15, 22, 35].

ІМ цього типу виникає внаслідок таких інтрапроцедурних ускладнень під час ПКВ: феномен slow flow або no-reflow, структурна мікровазкулярна обструкція внаслідок дистальної мікроемболізації атеротромботичними масами або тромбозування, порушення колатерального кровотоку, в основі якого лежать функціональний коронарний вазоспазм, оксидантний стрес та запальна реакція в місці імплантації стента [13, 20].

Для корекції перипроцедурного пошкодження міокарда під час проведення ПКВ [10, 11, 34] запропоновано різні терапевтичні стратегії, про-

те найбільша доказова база на сьогодні наявна для попередньої терапії статинами.

У метааналізі Navarese (20 рандомізованих контрольованих випробувань, 8750 пацієнтів з гострим коронарним синдромом – ГКС) продемонстровано достовірно нижчу частоту виникнення ІМ через 30 днів після ПКВ у хворих з попередньою терапією статинами в навантажувальній дозі (відношення шансів (ВШ) 0,67; 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ) 0,53–0,84; $P=0,0007$) з тенденцією до зниження смертності ($P=0,06$) та критеріїв МАСЕ порівняно з групою, в якій терапію статинами не застосовували або використовували звичайні дози статинів. Характерно, що частота виявлення ІМ була помітно нижчою в разі проведення терапії статинами до ПКВ (ВШ 0,38; 95 % ДІ 0,24–0,59; $P<0,0001$), а не після процедури ($P=0,28$) [18].

G. Patti та співавтори провели метааналіз 13 рандомізованих досліджень ($n=3341$), в яких 1692 хворих застосовували статини в навантажувальній дозі, а 1649 – не отримували статинів або приймали статини в низьких дозах перед проведенням ПКВ. Первинними кінцевими точками були оцінка поширеності перипроцедурного ІМ, який визначався при зростанні концентрації МВ-фракції креатинфосфокінази більше ніж у 3 рази від верхнього референтного значення (ВРЗ), а також критеріїв МАСЕ через 30 днів після

ПКВ (смерть, спонтанний ІМ та госпіталізація з приводу реваскуляризації цільової судини). Поширеність перипроцедурного ІМ становила 7,0 % у групі хворих, які отримували статини в навантажувальній дозі, порівняно з 11,9 % у контрольній групі (що відповідає зниженню ризику на 56 % (ВШ 0,56; 95 % ДІ 0,44–0,71; $P=0,001$). Подібна тенденція зберігалася і в субаналізі як у хворих зі стабільною стенокардією з плановим ПКВ (7,5 проти 13,2 %; ВШ 0,52; 95 % ДІ 0,41–0,66; $P<0,00001$), так і в пацієнтів з ГКС, яким ПКВ проведено в ургентному порядку (5,9 проти 9,0 %; ВШ 0,64; 95 % ДІ 0,40–1,02; $P<0,06$). Також згідно з цим метааналізом, використання статинів у навантажувальній дозі перед проведенням ПКВ асоційоване зі зниженням частоти виявлення критеріїв MACE (7,4 проти 12,6 %, $P=0,001$) [3].

R. Merla та співавтори проаналізували дані 9 рандомізованих клінічних досліджень за участю 4751 пацієнта. Згідно з результатами цього метааналізу у хворих, які приймали попередню терапію статинами, частота виникнення перипроцедурного ІМ становила 9 %, що було достовірно частіше, ніж у контрольній групі – 17,5 % (ВШ 0,45; 95 % ДІ 0,33–0,62; $P<0,01$) [16]. G.R. Mood та співавтори за період спостереження тривалістю 22,4 міс відзначили, що в пацієнтів ($n=3941$), які попередньо застосовували терапію статинами, частота виникнення перипроцедурного пошкодження міокарда, а також критеріїв MACE була на 43 % меншою, ніж у осіб контрольної групи [17].

Мета роботи – дослідити динаміку рівня серцевого тропоніну I у хворих зі стабільною стенокардією після проведення планового черезшкірного коронарного втручання залежно від способу медикаментозної кардіопротекції.

Матеріал і методи

Для вивчення ефективності різних терапевтичних підходів щодо антиішемічного захисту міокарда під час ПКВ провели проспективне відкрите рандомізоване клінічне дослідження. Після добровільного підписання інформованої згоди залучили 156 пацієнтів із виявами хронічної ішемічної хвороби серця, 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, підтверджені тестом із дозованим фізичним навантаженням на велоергометрі.

Усім хворим, залученим у дослідження, виконано черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику та/або імплантовано стент. Після аналізу критеріїв 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.

Залежно від проведеної терапевтичної корекції обстежені пацієнти були рандомізовані на групи (рис. 1).

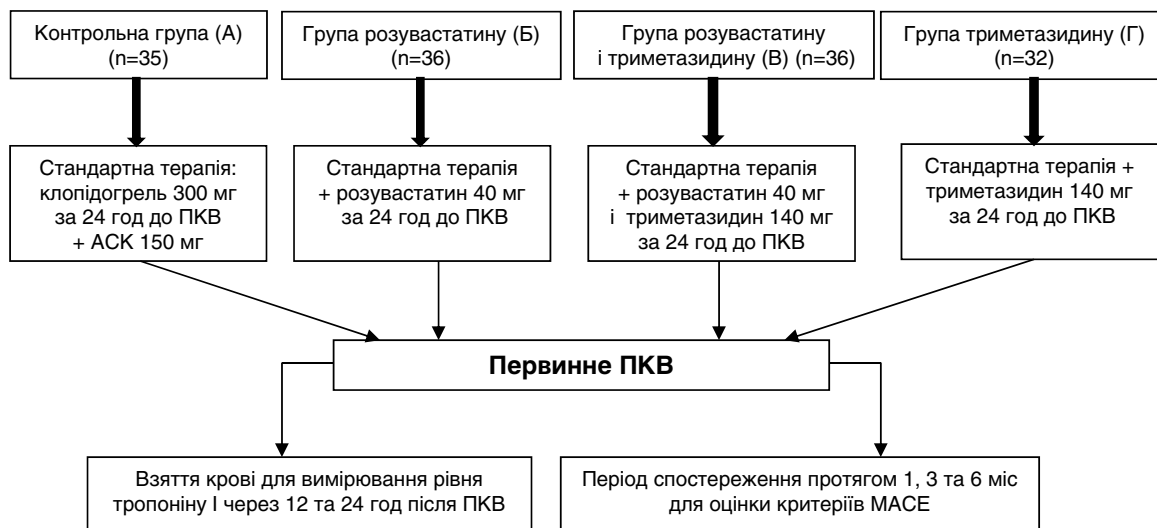


Рис. 1. Дизайн дослідження.

Група А (контрольна, n=35) – хворі з ураженням вінцевих артерій (ВА), яким до початку процедури ПКВ проведено стандартне лікування (антиагрегантна терапія препаратами ацетилсаліцилової кислоти, нітрати короткої та пролонгованої дії, β -адреноблокатори й гіпотензивна терапія для тих пацієнтів, яким вона була показана). Також усім хворим за 24 год до ПКВ 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 ПКВ додатково призначено розувастатин у навантажувальній дозі – 40 мг.

Група В (група розувастатину та триметазидину, n=36) – хворі з ураженням ВА, що приймали стандартну терапію і яким, окрім розувастатину в навантажувальній дозі, додатково призначали триметазидин у дозі 140 мг за 24 год до ПКВ.

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 ПКВ.

Рівень тропоніну I визначали за допомогою реактивів виробництва Siemens Stratus CS. Згідно з рекомендаціями виробника нормальні референтні значення для концентрації тропоніну I в плазмі крові лежать в діапазоні 0,03–0,07 нг/мл, а коефіцієнт варіації (КВ) для 99-го перцентилю ВРЗ становить 10 % [31]. Порогові значення рівня тропоніну I залежать від методу дослідження. Оптимальна точність, тобто КВ, 99-го перцентилю ВРЗ для кожного способу дослідження повинна бути ≤ 10 %. Така точність дозволяє виявити навіть найменші коливання показників, а використання менш точних методів (КВ >10 %, КВ >20 %) утруднює або унеможливає виявлення змін [2, 32, 33].

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 ($M \pm SE$), якісні – у вигляді відсотків. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновібірковий тест Колмогорова – Смірнова. Для оцінки різниці двох кількісних показників використовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок, а для трьох і більше – однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) та його непараметричний аналог – Н-тест

Крускала – Уолліса. При аналізі якісних змінних застосовували критерій χ^2 . Різницю показників між групами вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Щоб порівняти результати ефективності терапевтичних підходів для зменшення перипроцедурного пошкодження міокарда під час ПКВ, 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 цими показниками не виявили. Найбільшим середнім вік пацієнтів був у контрольній групі – ($65,29 \pm 1,40$) року. У хворих, яким проводили терапевтичну корекцію, цей параметр був майже 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 індексом маси тіла. 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 ПКВ. Цей показник впливає на прогноз захворювання і у випадку достовірної різниці між групами може мати незалежний вплив на кінцеві точки дослідження. Однак у контрольній групі й у групах медикаментозної терапії не виявили достовірної різниці 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 % пацієнтів реєстрували гіпертонічну хворобу ($P=0,593$).

ГПМК за ішемічним типом в анамнезі відзначено у 15,3 % осіб контрольної групи та у зістав-

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)	Р
Вік, роки, М±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 , М±SE	30,10±0,65	29,48±0,48	29,28±0,68	28,56±0,68	0,405
Маса тіла, кг, М±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, М±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, М±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 різниці 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; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

Таблиця 2

Поширення ураження вінцевих артерій за локалізацією (%)

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. Вірогідність різниці між групами розраховано з використанням критерію χ^2 . ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ЛВА – ліва вінцева артерія; ОГ – обвідна гілка; ПВА – права вінцева артерія.

ної 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 в групі А виявлено 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 у 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 у групах Б, В і Г відповідно (P=0,776).

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

Не виявлено достовірної різниці щодо рівня тропоніну I в сироватці крові у пацієнтів, в яких не спостерігали перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год після ПКВ, незалежно від методу медикаментозної корекції (P=0,347).

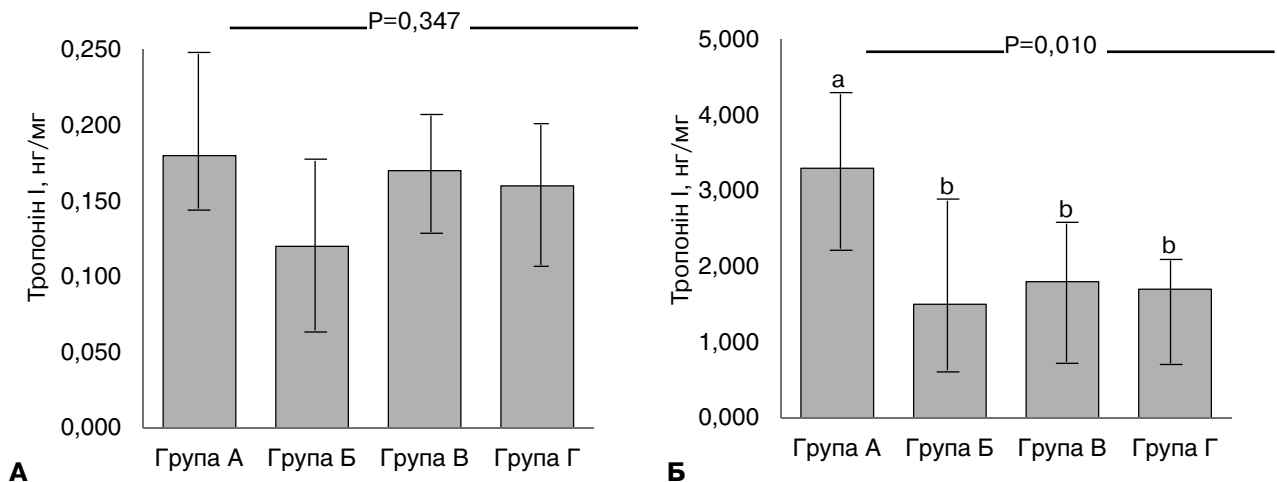


Рис. 2. Рівень тропоніну I у сироватці крові хворих без перипроцедурного пошкодження міокарда (А) та з пошкодженням (Б) через 12 год після ПКВ. Достовірність різниці між групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA), при виявленні різниці для парних порівнянь використано апостеріорний тест за Тьюкі. Середні значення у стовпчиках з літерою b достовірно не відрізняються.

Максимальне його значення виявлено в контрольній групі – (0,181±0,031) нг/мл, а в групах, в яких проводили медикаментозну корекцію, спрямовану на захист міокарда, цей показник становив (0,114±0,024); (0,166±0,024) і (0,154±0,030) нг/мл відповідно для груп Б, В і Г (рис. 2А).

Середній рівень тропоніну I у хворих із підтвердженим перипроцедурним пошкодженням міокарда через 12 год після ПКВ достовірно відрізнявся між групами пацієнтів (P=0,010). У контрольній групі цей показник становив (3,263±0,380) нг/мл, що практично в 2,5–3 рази

перевищувало його рівень у пацієнтів решти груп (рис. 2Б). З використанням апостеріорного тесту Тьюкі для парних міжгрупових порівнянь виявили достовірну різницю за рівнем тропоніну I між контрольною та всіма іншими групами (див. рис. 2Б). Між групами, в яких проводили медикаментозну корекцію, різниця цього показника була недостовірною (див. рис. 2Б).

На рис. 3 представлено рівень тропоніну I через 24 год після ПКВ. На відміну від змін цього показника через 12 год після ПКВ, виявлено достовірну різницю між концентрацією тропоніну I у пацієнтів без перипроцедурного пошко-

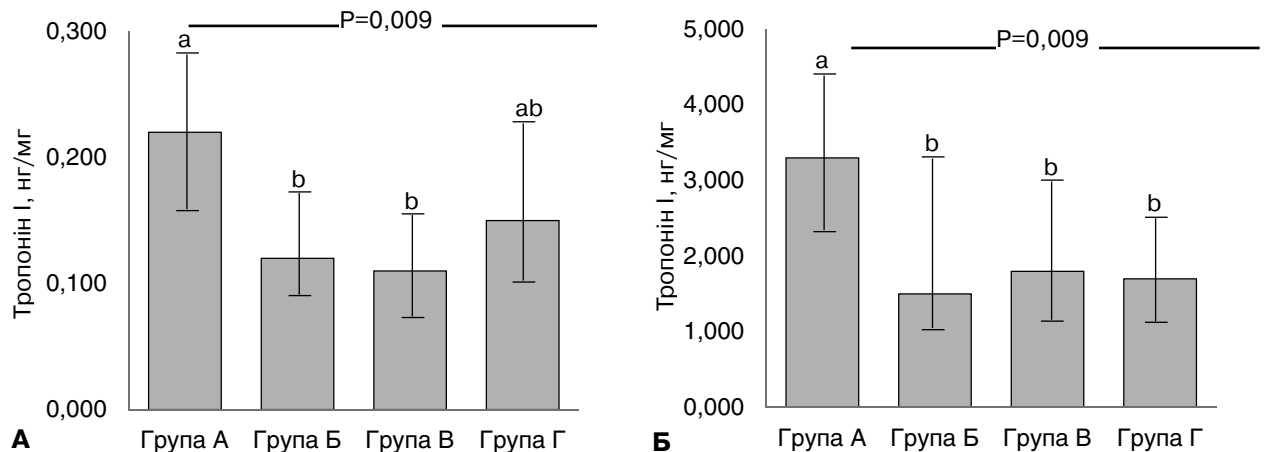


Рис. 3. Рівень тропоніну I у сироватці крові хворих без перипроцедурного пошкодження міокарда (А) та з пошкодженням (Б) через 24 год після ПКВ. Достовірність різниці між групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA), при виявленні різниці для парних порівнянь використано апостеріорний тест за Тьюкі. Середні значення у стовпчиках з літерою b достовірно не відрізняються.

дження міокарда через 24 год після втручання ($P=0,009$). Найвищий рівень тропоніну I діагностовано в контрольній групі – $(0,222 \pm 0,037)$ нг/мл, що практично вдвічі перевищувало відповідне значення в групі розувастатину ($P=0,019$) та комбінованого лікування ($P=0,017$) (рис. 3А). У хворих, в яких для медикаментозної корекції перипроцедурного пошкодження використовували триметазидин (група Г), рівень тропоніну I в сироватці крові становив $(0,151 \pm 0,037)$ нг/мл, що достовірно не відрізнялося від інших груп обстеження (див. рис. 3А).

Подібну тенденцію відзначено і у пацієнтів з перипроцедурним пошкодженням міокарда через 24 год після ПКВ (рис. 3Б). У хворих контрольної групи рівень тропоніну I становив у середньому $(3,437 \pm 0,490)$ нг/мл. На відміну від пацієнтів без перипроцедурного пошкодження міокарда, рівень тропоніну I був достовірно (в 2,5–3 рази) нижчим в усіх групах, в яких застосовували медикаментозну корекцію (групи Б, В і Г), порівняно з показником контрольної групи (див. рис. 3Б). Між групами Б, В і Г різниця цього показника була недостовірною.

Незважаючи на аналогічні показники частоти виявлення перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 та 24 год після ПКВ, а також відсутність достовірної різниці між середніми значеннями рівня тропоніну I у сироватці крові для груп Б і В, найбільш ефективним терапевтичним підходом, спрямованим на захист міокарда під час інтервенційного втручання, є викорис-

тання комбінації розувастатину та триметазидину в навантажувальній дозі, оскільки лише для цієї групи констатовано зниження рівня тропоніну I у динаміці після ПКВ на $(0,062 \pm 0,050)$ нг/мл (рис. 4).

У групі хворих, в яких для медикаментозної корекції використовували лише розувастатин у навантажувальній дозі, рівень тропоніну I залишився стабільним через 24 год порівняно з даними, отриманими через 12 год після ПКВ. На відміну від груп Б і В, в яких спостерігали позитивну або стабільну динаміку рівня тропоніну I, в контрольній групі і групі Г констатували поступове зростання вмісту тропоніну I відповідно на $(0,263 \pm 0,202)$ та $(0,117 \pm 0,040)$ нг/мл через 24 год порівняно з даними, отриманими через 12 год, що свідчить про негативну динаміку, подальше прогресування перипроцедурного пошкодження міокарда і недостатній терапевтичний потенціал цих медичних підходів.

Кардіопротекторний ефект статинів, окрім основної ліпідознижувальної дії, обумовлений наявністю інших плейотропних ефектів (поліпшення ендотеліальної функції, зниження оксидантного стресу, зменшення адгезії тромбоцитів, а також підвищення стабільності атеросклеротичної бляшки) [25, 30].

Значне збільшення рівня маркерів хронічної системної запальної відповіді діагностують після проведення ПКВ, але воно менш виражене в пацієнтів, які отримували високі дози статинів. Цей протизапальний ефект описано для різних представників класу статинів. Зокрема, J. Xinwei та співавтори виявили збільшення рівнів високоселективного С-реактивного білка, Р-селектину та ICAM-1 через 24 год після ПКВ порівняно з вихідними значеннями ($P < 0,001$), але в пацієнтів, які отримували симвастатин у високих дозах (80 мг), порівняно з хворими, які застосовували препарат у низьких дозах (20 мг), ступінь вираження запальної відповіді був достовірно нижчим ($P < 0,001$) [5]. Отримані результати узгоджуються з дослідженнями ефективності терапії іншими статинами, зокрема розувастатином [9, 26].

У дослідженні ARMYDA-CAM визначали рівень прозапальних молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1) та Е-селектину в периферичній крові за 7 днів до проведення ПКВ, у день рандомізації, а також безпосередньо після ПКВ та через 8 і 24 год. Не виявлено достовірної різниці щодо цих показників до рандомізації. Проте попере-

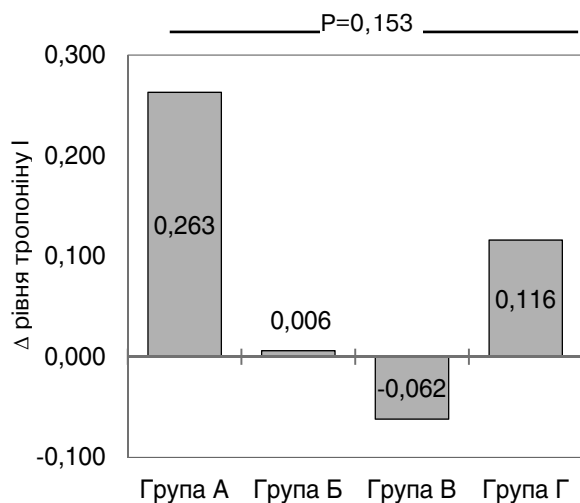


Рис. 4. Зміна рівня тропоніну I через 24 год після ПКВ порівняно з даними через 12 год після ПКВ. Достовірність різниці між групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA).

дня терапія аторвастатином порівняно з плацебо приводить до достовірного зменшення концентрації ICAM-1 та E-селектину відразу після ПКВ та через 8 і 24 год, що поліпшує функцію ендотелію [21, 23].

Незалежно від ліпідознижувальної дії, статини володіють прямим антитромботичним ефектом, який виявляється зниженням експресії CD40L та опосередкованого цим лігандом синтезу протромбінового фрагмента F1+2, а також можуть викликати стабілізацію атеросклеротичної бляшки внаслідок зниження секреції матричних металопротеїназ [28].

D. Liang та співавтори провели рандомізоване контрольоване дослідження для вивчення антиоксидантного ефекту навантажувальної дози (40 мг) розувастатину у хворих з ГКС для захисту міокарда під час ПКВ. У дослідження залучено 143 пацієнтів, частина з яких отримувала розувастатин у навантажувальній дозі (40 мг за 4 год до ПКВ), інші приймали препарат у звичайній дозі (10 мг за 4 год до ПКВ). Виявлено достовірно нижчий рівень тропоніну I через 24 та 72 год після ПКВ (відповідно $(0,046 \pm 0,007)$ проти $(0,055 \pm 0,002)$ нг/мл ($P=0,015$) та $(0,027 \pm 0,006)$ проти $(0,041 \pm 0,006)$ нг/мл ($P=0,026$)) у хворих, які застосовували статин у навантажувальній дозі. Аналіз віддалених результатів показав поліпшення ехокардіографічних показників та достовірно нижчу частоту виявлення критеріїв MACE ($P=0,0428$) через 6 міс після ПКВ, у пацієнтів, які приймали розувастатин у навантажувальній дозі. Цей кардіопротекторний ефект обумовлений, на думку авторів, антиоксидантною активністю препарату, оскільки через 24 і 72 год після ПКВ реєструють достовірно нижчі рівні малонового діальдегіду та активних форм кисню з паралельним підвищенням активності супероксиддисмутази у хворих, яким призначали розувастатин у навантажувальній дозі [1].

Протизапальна дія, поліпшення антиоксидантного статусу, коронарного кровообігу на мікроциркулярному рівні та ендотеліальної функції паралельно зі зменшенням мікроемболізації – основні плейотропні ефекти, які обумовлюють кардіопротекторний дозозалежний вплив статинів.

У рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 266 пацієнтів використання навантажувальної дози (60 мг) триметазидину за 30 хв до ПКВ приводило до достовірного зниження рівня тропоніну I після втручання [24].

Y.D. Chen та співавтори відзначили, що введення триметазидину в дозі 20 мг тричі на добу протягом (5 ± 2) доби до коронарографії з подальшою навантажувальною дозою (60 мг) за 30 хв до ПКВ зумовлює достовірно меншу кількість нападів стенокардії (0 проти 25,5 %, $P < 0,001$) під час процедури та вищу фракцію викиду лівого шлуночка за даними ехокардіографії через 4 тиж ($P=0,03$) порівняно з контрольною групою [12].

В іншому дослідженні призначення триметазидину в дозі 70 мг/добу в когорті пацієнтів із ЦД за 72 год до ПКВ приводить до достовірного зниження рівня тропоніну I через 6; 12 та 24 год після процедури (всі $P < 0,001$) [27].

Таким чином, найбільш ефективним терапевтичним підходом, спрямованим на захист міокарда під час інтервенційного втручання, є використання комбінації розувастатину та триметазидину в навантажувальній дозі, оскільки лише у пацієнтів цієї групи констатовано зниження рівня тропоніну I у динаміці після ПКВ. Згідно з отриманими нами результатами, а також даними літератури, додавання до терапії статинами триметазидину в навантажувальній дозі посилює плейотропні ефекти статинів, що виявляється максимальною кардіопротекторною дією під час проведення ПКВ.

Література

1. Anti-oxidative stress effect of loading-dose rosuvastatin prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a prospective randomized controlled clinical trial / D. Liang, Q. Zhang, H. Yang [et al.] // Clin. Drug Investig. – 2014. – Vol. 34, N 11. – P. 773–781.
2. Apple F.S. IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays / F.S. Apple, P.O. Collinson // Clin. Chem. – 2012. – Vol. 58, N 1. – P. 54–61.
3. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies / G. Patti, C. Cannon, S.A. Murphy [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 1622–1632.
4. 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 / G. Sardella, L. Lucisano, M. Mancone [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168, N 4. – P. 3715–3720.
5. Comparison of usefulness of simvastatin 20 mg versus 80 mg in preventing contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / J. Xinwei, F. Xianghua, Z. Jing [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 104, N 4. – P. 519–524.
6. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention. Identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy /

- S.G. Ellis, D. Chew, A. Chan [et al.] // *Circulation*.– 2002.– Vol. 106, N 10.– P. 1205–1210.
7. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention. A device-specific analysis of 7147 patients / G.W. Stone, R. Mehran, G. Dangas [et al.] // *Circulation*.– 2001.– Vol. 104, N 6.– P. 642–647.
8. Dinitrophenol, cyclosporin A, and trimetazidine modulate preconditioning in the isolated rat heart: support for a mitochondrial role in cardioprotection / J. Minners, E.J. van den Bos, D.M. Yellon // *Cardiovasc Res*.– 2000.– Vol. 47, N 1.– P. 68–73.
9. Effect of a single high loading dose of rosuvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes / Z. Wang, H. Dai, M. Xing [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*– 2013.– Vol. 18, N 4.– P. 327–333.
10. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the ESPRIT trial / J.C. Blankenship, G. Tasissa, C. O'Shea [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2001.– Vol. 38, N 3.– P. 653–658.
11. EPISTENT Investigators. Randomized controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of abciximab // *Lancet*.– 1998.– Vol. 352, N 9122.– P. 85–90.
12. Evaluation of the myocardial protection of trimetazidine during percutaneous coronary intervention: a multi-center randomized and controlled clinical study / Y.D. Chen, L. K. Zhao, F. Tian [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*.– 2010.– Vol. 49, N 6.– P. 473–476.
13. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update / J. Herrmann // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26, N 23.– P. 2493–2519.
14. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33, N 20.– P. 2551–2567.
15. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting / J. F. Saucedo, R. Mehran, G. Dangas [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2000.– Vol. 35, N 5.– P. 1134–1141.
16. Meta-analysis of published reports on the effect of statin treatment before percutaneous coronary intervention on periprocedural myonecrosis / R. Merla, N.K. Reddy, F.W. Wang [et al.] // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 100, N 5.– P. 772–776.
17. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention / G.R. Mood, A.A. Bavry, H. Roukoz, D.L. Bhatt // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 100, N 6.– P. 919–923.
18. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / E.P. Navarese, M. Kowalewski, F. Andreotti [et al.] // *Am. J. Cardiol.*– 2014.– Vol. 113, N 10.– P. 1753–1764.
19. Myonecrosis after revascularization procedures / R.M. Califf, A.E. Abdelmeguid, R.E. Kunitz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1998.– Vol. 31, N 2.– P. 241–251.
20. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection / G.G. Babu, J.M. Walker, D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *Eur. Heart J.*– 2011. Vol. 32, N 1.– P. 23–31.
21. Procedural myocardial protection by short-term atorvastatin load is related to lower levels of adhesion molecules after PCI in patients with ACS. results from the ARMYDA-ACS CAMs sub-study / L. Gatto, G. Patti, M. Chello [et al.] // *Giornale Ital. Cardiologia*.– 2009.– Vol. 10.– P. 159.
22. Prognostic implication of cardiac troponin T increase following stent implantation / J. Herrmann, C. von Birgelen, M. Haude [et al.] // *Heart*.– 2002.– Vol. 87, N 6.– P. 549–553.
23. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy / G. Patti, M. Chello, V. Pasceri [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48, N 8.– P. 1560–1566.
24. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention / L. Bonello, P. Sbragia, N. Amabile [et al.] // *Heart*.– 2007.– Vol. 93, N 1.– P. 703–707.
25. Ray K.K. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes / K.K. Ray, C.P. Cannon // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46, N 8.– P. 1425–1433.
26. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions / A.W. Chan, D.L. Bhatt, D.P. Chew [et al.] // *Circulation*.– 2003.– Vol. 107, N. 13.– P. 1750–1756.
27. Shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention / M. Shehata // *Am. J. Cardiol.*– 2014.– Vol. 114, N 3.– P. 389–394.
28. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients / V. Sanguigni, P. Pignatelli, L. Lenti [et al.] // *Circulation*.– 2005.– Vol. 111, N 4.– P. 412–419.
29. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions / A.E. Abdelmeguid, E.J. Topol, P.L. Whitlow [et al.] // *Circulation*.– 1996. Vol. 94, N 7.– P. 1528–1536.
30. Statins and cardioprotection – more than just lipid lowering? / A. Ludman, V. Venugopal, D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *Pharmacol. Ther.*– 2009.– Vol. 122, N 1.– P. 30–43.
31. Stratus CS cardiac troponin I method: performance characteristics including imprecision at low concentrations / R.H. Christenson, D.R. Cervelli, R.S. Bauer, M. Gordon // *Clin. Biochem.*– 2004.– Vol. 37, N 8.– P. 679–683.
32. 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 / K. Thygesen, J. Mair, E. Giannitsis [et al.] // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33, N 16.– P. 2001–2006.
33. 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 / K. Thygesen, J. Mair, H. Katus [et al.] // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31, N 18.– P. 2197–2204.
34. The duration of pretreatment with ticlopidine prior to stenting is associated with the risk of procedure-related non-Q-wave myocardial infarction / S.R. Steinhubl, M.S. Lauer, D.P. Mukherjer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1998.– Vol. 32, N 5.– P. 1366–1370.
35. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention / M.J. Ricciardi, C.J. Davidson, G. Gubernikoff [et al.] // *Am. Heart J.*– 2003.– Vol. 145, N 3.– P. 522–528.

Динамика уровня сердечного тропонина I у больных со стабильной стенокардией после проведения планового перкутанного коронарного вмешательства в зависимости от способа медикаментозной кардиопротекции

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

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – исследовать динамику уровня сердечного тропонина I у больных со стабильной стенокардией после проведения планового перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) в зависимости от способа медикаментозной кардиопротекции.

Материал и методы. В проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование включили пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения. Анализ выполнили у 139 лиц, рандомизированных на группы: А (контрольная) – больные, которым до начала процедуры ПКВ проведено стандартное лечение и за 24 ч до ПКВ назначен клопидогрель в дозе 300 мг; Б – пациенты, которые принимали стандартную терапию и которым за 24 ч до ПКВ дополнительно назначен розувастатин в нагрузочной дозе (40 мг); В – больные, принимавшие стандартную терапию и которым, кроме розувастатина в нагрузочной дозе, дополнительно назначали триметазидин в дозе 140 мг за 24 ч до ПКВ; Г – пациенты, принимавшие стандартную терапию и которым дополнительно назначали только триметазидин в дозе 140 мг за 24 ч до ПКВ.

Результаты. Не обнаружено достоверных различий уровня тропонина I в сыворотке крови у пациентов без перипроцедурного повреждения миокарда через 12 ч после ПКВ независимо от способа медикаментозной коррекции ($P=0,347$). У больных с подтвержденным перипроцедурным повреждением миокарда через 12 ч ($P=0,010$) и 24 ч ($P=0,009$) после ПКВ уровень тропонина I достоверно отличался между группами пациентов.

Выводы. Несмотря на отсутствие достоверных различий между уровнем тропонина I в сыворотке крови для групп терапии статинами и комбинированного лечения, наиболее эффективным терапевтическим подходом, направленным на защиту миокарда во время интервенционного вмешательства, является использование комбинации розувастатина в ударной дозе и триметазидина, поскольку только у пациентов этой группы констатировано снижение уровня тропонина I в динамике после ПКВ на $(0,062 \pm 0,050)$ нг/мл.

Ключевые слова: перкутанное коронарное вмешательство, кардиопротекция, розувастатин, триметазидин.

Cardiac troponin I dynamics in patients with stable angina pectoris after elective percutaneous coronary intervention depending on 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

The aim – to compare the dynamics of the cardiac troponin I in patients with stable angina after elective percutaneous coronary intervention (PCI) depending on method of drug cardioprotection.

Material and methods. The prospective, open-label randomized clinical study included 139 patients with chronic ischemic heart disease and stable angina. They were randomized into the following groups: A (control) receiving standard treatment and clopidogrel 300 mg before percutaneous coronary intervention (PCI); B – receiving rosuvastatin in the loading dose (40 mg) 24 h before PCI; C – receiving rosuvastatin and trimetazidine 140 mg 24 h before PCI; D – receiving only trimetazidine 140 mg in addition to standard treatment.

Results. We found no statistically significant differences of the troponin I levels at 12 hours post-PCI in patients without periprocedural myocardial injury among all study groups ($P=0.347$). Patients with confirmed periprocedural myocardial injury 12 hours ($P=0.010$) and 24 hours post-PCI ($P=0.009$) had significantly different troponin I serum levels in all groups of patients.

Conclusions. At the same time, the mean serum level troponin I did not significantly differ in the interventional group of reload statin and combined therapy. Only in the group receiving combination of bolus rosuvastatin and trimetazidine, we observed reduction of serum troponin I values by 0.062 ± 0.05 ng/ml after PCI.

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