

КОММЕНТАРИИ РЕЦЕНЗЕНТОВ

Медикаментозное сопровождение эндоваскулярного лечения пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий: есть ли место для статинов?

Ганюков В.И., Сумин А.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Благоприятное влияние высоких доз статинов на число перипроцедурных осложнений при плановых чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) продемонстрировано не только в отдельных исследованиях, но и в проведенных метаанализах [1,2]. Исследование Рагозиной А.С., опубликованное в настоящем номере журнала [3], посвящено дальнейшему изучению протективной роли статинов при ЧКВ. Несмотря на доказанное положительное влияние плейотропных эффектов статинов, их защитная роль при эндоваскулярном лечении пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий (ХОКА) мало изучена, что определяет интерес к обсуждаемой работе.

Следует отметить, что, несмотря на привлекательный и оригинальный дизайн исследования, в представленном виде оно, на наш взгляд, имеет ограничения и спорные вопросы, интересные для дискуссии.

Признаки периперационного повреждения миокарда или крупноочагового некроза миокарда при ЧКВ ХОКА встречается нечасто, по результатам ряда исследований. Patel V.G. с соавт. [4] на основе метаанализа 65 исследований, включивших 18061 ЧКВ ХОКА, сообщают о периперационном повреждении/трансмуральном (с зубцом Q) некрозе миокарда у 2,5%/0,2% больных. Более современный регистр 2097 операций ЧКВ ХОКА [5] зарегистрировал частоту инфаркта миокарда (ИМ) как осложнение вмешательства на уровне 0,9%. Возможно, такой результат основан на оригинальном подходе к оценке признаков периперационного повреждения с учетом только клинических и электрокардиографических (ЭКГ) признаков ишемии? Действительно, рутинное использование в качестве маркеров повреждения миокарда МВ-КФК и тропонина увеличивало вероятность диагностики периперационного повреждения/ИМ (до 8,6%/2,1% [6]) у больных, перенесших ЧКВ ХОКА. В 2012 году Европейским обществом кардиологов предложено «Третье универсальное определение инфаркта миокарда» [7], в котором связанный с проведением ЧКВ ИМ диагностируется при определении повышенного уровня тропонина свыше 5×99 перцентиль URL у пациентов с нормальным исходным уровнем, либо нарастания его титра на 20% и более от исходных значений (при исходно повышенном уровне). Однако пороговые уровни бессимптомного повышения уровня тропонина без признаков осложнений, которые сопровождаются ухудшением прогноза, пока точно не определены, и как правильно расценивать это повышение, неясно (о чем записано прямо в документе [7]). Как же относиться к повышению уровня тропонина? Например, в исследовании Lo N. с соавт. [6] повышение тропонина при реканализации ХОКА в 3, 10, и 20 раз от уровня нормального максимума клиники зарегистрировано в 61%, 43%, и 31% случаев, тем не менее, авторы диагноз ИМ выставили только 2,1% пациентов на основании дополнительного применения клинических критериев (боль в груди более 20 минут или дополнительный зубец Q на ЭКГ). В связи с этим диагностика по-

вышения уровня тропонина в группе контроля исследования Рагозиной А.С. [3] до 25% должна рассматриваться именно как повышение кардиоспецифических ферментов (не инфаркт/некроз миокарда), иначе такой результат вмешательства можно было охарактеризовать как ужасный и запретить операции в таком центре. Формально такой диагноз правомочен, но фактически (при отсутствии боли, ЭКГ признаков некроза, отсутствии дополнительных зон асинергии по ЭхоКГ в динамике) это представляется нелогичным.

Окклюзия коронарной артерии является основной причиной ИМ. Основным патофизиологическим механизмом окклюзии артерии без некроза миокарда является постепенное закрытие сосуда при хорошем коллатеральном кровотоке. Каждый раз, когда на КАГ регистрируется окклюзированная артерия, а пациент, ЭКГ и данные эхокардиографии не подтверждают наличие ИМ в анамнезе, это вызывает удивление. Тем не менее, в исследованиях, которые анализируют результаты ЧКВ ХОКА, концентрируются пациенты как раз с значимым объемом жизнеспособного миокарда, так как доказано, что именно в этих случаях реканализация может приносить не только клиническую, но и прогностическую пользу [8]. Поэтому число пациентов с ХОКА и без ИМ в анамнезе в таких исследованиях может быть большим. Действительно, обычно выборка больных с ХОКА и ИМ в анамнезе в таких наблюдениях достигает лишь 45-55% [5, 6]. В этой связи вызывает определенное удивление подборка пациентов, продемонстрированная в анализе Рагозиной А.С. [3]. Группа atorvastatina включала только 21% больных с ИМ в анамнезе, а группа контроля, несмотря на окклюзию коронарного сосуда, вообще не имела пациентов с перенесенным некрозом мышцы сердца. Такой факт, конечно, предполагает специальный отбор больных, который, несомненно, отличает исследование Рагозиной А.С. от аналогичных анализов ЧКВ при ХОКА, и, конечно, должен бы быть отражен в методологии, дизайне обсуждаемой работы.

На наш взгляд, в проведенном Рагозиной А.С. исследовании [3] имеется два основных ограничения.

Первое: анализируемые группы достоверно отличались по числу больных с ИМ в анамнезе. Группа atorvastatina содержит большее число больных с перенесенными ИМ, чем группа контроля (21% против 0% соответственно, $p < 0,05$). В связи с этим можно предположить, что группа лечения имеет большее число лиц с нежизнеспособным миокардом в зоне окклюзированного сосуда. То есть в зоне целевого сосуда, на котором производилось ЧКВ ХОКА, в группе лечения у достоверно большего числа больных был рубец. Это подтверждается достоверно большим числом лиц с минимальным классом стенокардии в группе atorvastatina (ФК стенокардии 1, был у 21% против 0% соответственно, $p < 0,05$). Логично, что реканализация сосуда, ведущего к рубцу (группа лечения), обладает меньшей вероятностью развития постоперационного ИМ, чем в группе пациентов, у которых в зоне хронической окклюзии рубца нет (группа контроля). Таким образом, на частоту развития периперационного инфаркта могло повлиять не предварительное назначение atorvastatina, а разница в количестве рубцовой ткани в зоне вмешательства в группах.

Поскольку исходно группы были сопоставимы по ряду

показателей, неизбежно возникает вопрос: за счет чего происходило повышение уровня кардиомаркёров – из-за приема статинов или из-за этих различий? В работе был проведен парциальный корреляционный анализ по критерию «перенесённый инфаркт миокарда», где в качестве контрольной переменной использовалась переменная «Ранее перенесённый инфаркт миокарда», и по результатам парциального анализа корреляция сохранялась. Однако таким образом проанализирован только один из параметров, по которым различались группы в исследовании, что не может быть достаточным для ответа на данный вопрос. Этот вопрос можно было бы снять, проведя множественный регрессионный анализ с выявлением независимых предикторов повышения кардиомаркёров после ЧКВ ХОКА, но, к сожалению, такой анализ в статье не проведен.

Второе: отсутствие детального ангиографического анализа окклюзированного сегмента в группах. Анатомические характеристики в исследовании представлены только локализацией ХОКА и уровнем SYNTAX score в группах. Повлиять на различие в числе постоперационного ИМ могли: средняя протяженность окклюзированного сегмента (чем протяженнее сегмент, тем больше вероятность дислокации атероматозных масс и повреждение большего числа боковых сосудов); тип кровоснабжения миокарда (например, вовлеченность в кровоснабжение окклюзированной правой коронарной артерии, при левом типе кровоснабжения меньшего объема миокарда, может снизить вероятность постоперационного некроза); средний диаметр окклюзированного сосуда (сосуд большего диаметра кровоснабжает большую массу мышцы сердца и может чаще обеспечить более высокий уровень кардиоспецифических ферментов при ишемии во вре-

мя операции, чем сосуд меньшего диаметра); средняя степень выраженности коллатерального кровотока к окклюзированному сосуду (окклюзированный сегмент сосуда и миокард, кровоснабжаемый им, при ЧКВ более защищены при хорошем коллатеральном кровотоке к нему, чем в его отсутствии или при минимальном характере коллатерального потока), вовлеченность в окклюзированный сегмент боковой ветви (боковая ветвь непосредственно перед началом окклюзии кровоснабжает жизнеспособный миокард, и нарушение циркуляции крови в ней с высокой вероятностью ведет к повреждению миокарда). Зависимость вероятности периоперационного ИМ от ангиографических характеристик доказана [9, 10]. Так, Kim J. с соавт. [10] показали прямую корреляцию между окклюзией боковой ветви и высокого уровня Japаn-CTO score (комбинация ряда анатомических параметров окклюзии [11]) с вероятностью развития периоперационного ИМ. Все ангиографические характеристики должны быть сопоставимы в группах, но такой анализ не представлен.

Таким образом, для получения достоверного результата, подтверждающего протективную роль аторвастатина в группе больных, подвергшихся ЧКВ ХОКА, крайне важным является проведение анализа в полностью сопоставимых группах больных как по клиническим характеристикам, так и по ангиографическим, анатомическим параметрам окклюзированного сегмента. В ином случае несопоставимый характер групп исследования может привести к ложному результату. Высказанные комментарии не умаляют актуальность, высокий уровень проведенного анализа и его результаты, а лишь нацеливают авторов на проведение дополнительной оценки для получения больших аргументов в пользу сформулированных выводов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Wang L, Peng P, Zhang O, Xu X, Yang S, Zhao Y, Zhou Y. High-dose statin pretreatment decreases periprocedural myocardial infarction and cardiovascular events in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of twenty-four randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(12):e113352. doi: 10.1371/journal.pone.0113352. eCollection 2014.
2. Lu C, Jia H, Wang Z. High-dose atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention. *Oncotarget*. 2017;8(41):70356-70365. doi: 10.18632/oncotarget.19701.
3. Рагозина А.С. Оценка уровня кардиомаркёров и функционального состояния миокарда у пациентов с реканализацией хронических окклюзий коронарных артерий при применении нагрузочных доз аторвастатина. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(1): 29-37.
4. Patel VG, 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 Intv* 2013;6:128-36.
5. Danek B.A., Karatasakis A., Tajti P., et al. Incidence, Treatment, and Outcomes of Coronary Perforation During Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2017;120:1285-1292.
6. Lo N., Michael T.T., Moin D., Patel V.G., Alomar M., Papayannis A., Copher D., Abdullah S.M., Banerjee S., Brilakis E.S. Periprocedural Myocardial Injury in Chronic Total Occlusion Percutaneous Interventions A Systematic Cardiac Biomarker Evaluation Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 7(1): 47-54.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Glob Heart*. 2012 Dec;7(4):275-95.
8. Allman KC, Shaw LJ, 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;39(7):1151-8.
9. Zhang Q, Hu J, Yang ZK, 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. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016 Mar;87 Suppl 1:616-23.
10. Kim J., Kim B, Kim S, et al. Incidence, predicting factors, and clinical outcomes of periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in the era of new-generation drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;1-9.
11. 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 Intv* 2011;4:213-21.