Влияние приема насыщающей дозы аторвастатина до выполнения чрескожного вмешательства на коронарных артериях на риск развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных с острым коронарным синдромом: результаты рандомизированного клинического исследования SECURE-PCI (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization)

Источник: *Berwanger O., Santucci E.V., de Barros e Silva P.G.M., et al.* Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. JAMA 2018;319:1331—1340. doi: 10.1001/jama.2018.2444.

ИМ — инфаркт миокарда
КА — коронарные артерии
ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ОКС — острый коронарный синдром
ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТОЗС — тяжелые осложнения заболевания сердца
ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях

Предпосылки к проведению исследования

Результаты крупных РКИ свидетельствовали об эффективности и безопасности применения статинов как для первичной, так и вторичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1—4]. Снижение частоты развития тяжелых осложнений ССЗ в основном объясняют снижением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в крови [4].

Результаты механистических исследований* позволили предположить, что нагрузочные дозы статинов у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) могут уменьшить выраженность реакций воспалительного каскада и способствовать стабилизации повреждений коронарных артерий (КА), которые подвержены разрыву [5, 6].

Ранее выполненные исследования и систематические обзоры были посвящены оценке эффектов применения насыщающих доз статинов до и после выполнения чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧВКА) [7—13]. Результаты таких исследований позволяли предположить возможность за счет применения насыщающих доз статинов в период выполнения ЧВКА снизить риск развития инфаркта миокарда (ИМ) [7—13], т.е. клинического исхода, который независимо связан с последующим увеличением смертности [14].

Эффекты применения нагрузочной дозы статинов у больных с ОКС остаются недостаточно изученными, так как данные о таких эффектах ограничиваются результатами исследований, в ходе выполнения которых развивалось небольшое число неблагоприятных исходов, а также применялись различные дозы статинов и схемы их назначения [12, 13].

Цель исследования

Оценить влияние применения насыщающих доз аторвастатина на риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ОКС в случае предполагаемого инвазивного вмешательства.

Структура исследования

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, выполненное в 53 исследовательских центрах Бразилии; продолжительность наблюдения 30 дней.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше с ОКС (ОКС с подъемом сегмента ST — ОКСпST или ОКС без подъема сегмента ST — ОКСбпST), у которых предполагалось инвазивное вмешательство в течение ближайших 7 дней. Главный критерий исключения: прием любого фибрата и любого статина в максимальной дозе в течение 24 ч, предшествующих приему нагрузочной дозы статина. Доза статина считалась максимальной при применении аторвастатина по 80 мг, розувастатина по 40 мг, симвастатина по 80 мг, правастатина по 40 мг и флувастатина по 80 мг.

Вмешательство

Рандомизацию выполняли с помощью автоматической системы с доступом в Интернет в течение 24 ч. Применяли блоковую рандомизацию с перемещенными блоками по 4 больных в каждом блоке, а также стратификацию в зависимости от исследовательского центра.

Больных в соотношении 1:1 распределяли в группу приема 2 нагрузочных доз аторвастатина по 80 мг или группу приема соответствующего плацебо.

Продолжительность периода до назначения исследуемого препарата варьировала в зависимости от типа ОКС. Больные с ОКСбпST первую дозу получали в период между 2 и 12 ч до выполнения ангиографии и ЧВКА. Больные с ОИМпST первую нагрузочную дозу получали как можно раньше до выполнения ЧВКА. В обоих случаях вторую дозу аторвастатина 80 мг или соответствующее плацебо назначали через 24 ч после приема первой дозы.

*Исследование или тест, предназначенный для анализа биологических или химических реакций, ответственных за наблюдаемый эффект или связанных с ним, и предоставление информации о молекулярных, клеточных или физиологических механизмах, посредством которых вещества оказывают влияние на живые клетки и организмы. (*Примеч. ред.)*

Выполнение коронарографии и ЧВКА (в случае приемлемости) строго рекомендовали в течение первых 48 ч у больных с ОКСбпST.

Больным, которые были рандомизированы и приняли первую дозу исследуемого препарата, но у которых в течение первых 24 ч не было выполнено ЧВКА, рекомендовали 2 тактики для последующего назначения исследуемых препаратов в зависимости от предполагаемого срока выполнения ЧВКА. В случае отсрочки ЧВКА более чем на 24 ч больные принимали дополнительную нагрузочную дозу исследуемого препарата до вмешательства. Однако, если ЧВКА не выполнялось после диагностической коронарографии, больные могли получить еще одну дозу аторвастатина 80 мг (или плацебо) по усмотрению исследователя (в соответствии с протоколом, в случае выявления атеросклероза КА по данным коронарографии рекомендовался прием второй насыщающей дозы). Во всех случаях считалось целесообразным применение медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям по лечению больных с ОКС.

Начиная с дня приема второй насыщающей дозы аторвастатина или плацебо в течение 30 дней после выполнения вмешательства в обеих группах больные должны были принимать аторвастатин по 40 мг в день. После 30-го дня использование статина и режим его применения выбирали по усмотрению исследователя в зависимости от местной практики.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: частота развития тяжелых осложнений заболевания сердца (ТОЗС), которые диагностировали при развитии таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от любой причины, ИМ, инсульт или незапланированная реваскуляризация миокарда в течение 30 дней после рандомизации.

Дополнительный показатель: отдельные компоненты основного показателя, а также смертность от осложнений ССЗ, частота развития тромбоза стента и выполнение реваскуляризации миокарда в области кровоснабженияКА, в которой выполнялось исходное вмешательство в течение 30 дней после рандомизации.

Основные результаты

Средний возраст включенных в исследование больных составлял 61,8±11,5 года; 25,9% — женщины. Диагнозы «острый ИМ с подъемом сегмента ST», «острый ИМ без подъема сегмента ST» и «нестабильная стенокардия» были установлены у 24,8, 60,7 и 14,5% больных соответственно. Тактика лечения состояла в выполнении ЧВКА, коронарного шунтирования и применении только лекарственной терапии у 64,7, 8 и 27,3% больных соответственно. Медиана продолжительности периода между госпитализацией и выполнением ЧВКА достигала 20 ч (межквартильный диапазон от 2 до 68 ч). В целом первую и вторую насыщающую дозу исследуемого препарата приняли 97,8 и 76,8% больных соответственно.

В группе больных, которым выполняли ЧВКА, у 98% был имплантирован стент, причем в обеих группах чаще был имплантирован голометаллический стент, а не стент с лекарственным покрытием. Доля дней, в течение которых больные в соответствии с протоколом на протяжении 30 дней принимали аторвастатин по 40 мг, в группе аторвастатина и группе плацебо достигала 85,1±34,1 и 87±32,1% соответственно.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель (частота развития ТОЗС), в течение 30 дней в группе аторвастатина и группе плацебо развились у 6,2 и 7,1% больных соответственно (абсолютное различие 0,85% при 95% ДИ от –0,70 до 2,41%; отношение риска 0,88 при 95% ДИ от 0,69 до 1,11; p=0,27).

В течение 30 дней после рандомизации в группе аторвастатина и группе плацебо ИМ развился у 2,9 и 3,7% больных соответственно (отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,57 до 1,11; p=0,18). Инсульт в обеих группах развился у 0,5% больных (отношение риска 0,92 при 95% ДИ от 0,39 до 2,16; p=0,85). В группе аторвастатина и группе плацебо умерли 3,2 и 3,3% больных соответственно (отношение риска 0,97 при 95% ДИ от 0,69 до 1,35; p=0,84).

По данным анализа в подгруппах больных в зависимости от определенных характеристик, не было отмечено статистически значимого взаимодействия за исключением подгруппы больных в зависимости от выполнения ЧВКА (p=0,02 для взаимодействия). Основной результат был устойчивым во всех подгруппах в отсутствие статистически значимого взаимодействия за исключением подгруппы больных, в которой выполнялось ЧВКА.

В группе больных (n=2710; 64,7% от общей популяции), которым выполняли ЧВКА, при применении аторвастатина и плацебо частота развития ТОЗС в течение 30 дней составляла 6 и 8,2% соответственно (отношение риска 0,72 при 95% ДИ от 0,54 до 0,96; p=0,02). В группе больных (n=1477; 35,2% от общей популяции), которым не выполняли ЧВКА, при применении аторвастатина и плацебо частота развития ТОЗС в течение 30 дней составляла 6,7 и 5% соответственно (отношение риска 1,36 при 95% ДИ от 0,89 до 2,09; p=0,15).

В ходе выполнения исследования в группе аторвастатина не было отмечено случаев развития рабдомиолиза или печеночной недостаточности. Концентрация креатинфосфокиназы и аминотрансфераз статистически значимо не различалась между группами.

Выводы

У больных с ОКС, у которых предполагается инвазивная тактика лечения с помощью ЧВКА, прием насыщающей дозы аторвастатина в период выполнения вмешательства не приводит к статистически значимому снижению частоты развития ТОЗС в течение 30 дней после рандомизации. Такие данные не подтверждают обоснованность применения приема насыщающей дозы аторвастатина в качестве стандартной тактики в специально не отобранной популяции больных с ОКС, у которых предполагается инвазивная тактика лечения.

Вопросы и комментарии

1. Каковы основные результаты данного исследования?

В ходе выполнения данного РКИ были получены результаты, свидетельствующие о том, что у больных с ОКС и предполагаемой инвазивной тактикой лечения прием насыщающей дозы аторвастатина по сравнению с плацебо не приводит к снижению частоты развития ТОЗС в течение 30 дней после рандомизации.

2. В чем состояли недостатки ранее выполненных исследований, посвященных оценке эффектов применения насыщающих доз статинов в период выполнения вмешательств на коронарных артериях?

Результаты небольших исследований позволяли предполагать, что прием насыщающей дозы статина в период выполнения вмешательства может уменьшать риск развития ИМ [7—13]. Обобщенные результаты опубликованных исследований свидетельствовали о снижении относительного риска развития ТОЗС на 44% в течение 30 дней в группе раннего применения высокой дозы статина [13]. Однако большинство данных было получено в исследованиях, включавших больных со стабильным течением коронарной болезни сердца, у которых выполняли плановые ЧВКА [12, 13]. Небольшое число больных с ОКС, включенных в такие исследования, а также небольшое абсолютное число неблагоприятных клинических исходов в исследованиях, выполненных ранее, не позволяло провести соответствующую оценку лечебного эффекта применения насыщающей дозы статинов в таких ситуациях [12, 13]. Следует отметить, что у больных с ОКС в исследованиях, выполненных ранее, преимущества применения насыщающей дозы статинов отмечались только в группах выполнения ЧВКА [12, 13].

3. Как различались эффекты применения насыщающей дозы в ходе выполнения исследования SECURE-PCI в подгруппе больных, у которых осуществляли ЧВКА, и подгруппе больных, у которых ЧВКА не проводили?

В ходе выполнения исследования SECURE-PCI в целом не удалось подтвердить эффективность применения насыщающей дозы аторвастатина для снижения риска развития ТОЗС течение 30 дней после развития ОКС. Однако в подгруппе больных, у которых выполняли ЧВКА, были получены данные, позволяющие предположить возможность статистически значимых преимуществ применения насыщающей дозы статина в период осуществления вмешательства. Учитывая, что снижение риска развития ТОЗС в ходе выполнения данного исследования отмечалось в ранние сроки и было связано с проведением ЧВКА, можно предположить, что механизм, обусловливающий такие эффекты, не связан со снижением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности.

4. Какие механизмы могут обусловливать эффекты нагрузочной дозы статинов в ранние сроки после выполнения ЧВКА?

Результаты механистических исследований свидетельствовали о том, что статины оказывают существенное плейотропное действие, которое может развиваться в ранние сроки после начала их применения [5, 6]. Такие эффекты включают регуляцию образования оксида азота, снижение активности металлопротеиназ и снижение концентрации провоспалительных биомаркеров в крови [5, 6, 15]. В ходе выполнения исследования CANTOS [16] были получены данные о снижении частоты развития тяжелых осложнений ССЗ у больных с коронарной болезнью сердца за счет применения противовоспалительной терапии. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что преимущества применения статинов могут быть обусловлены не только их гиполипидемическим действием. Учитывая, что ЧВКА может приводить как к локальным, так и эмболическим осложнениям, а также увеличению активности воспаления и нестабильности атеросклеротической бляшки [17, 18], такие дополнительные эффекты статинов могут обусловливать снижение риска развития неблагоприятных клинических исходов, особенно в группе больных, у которых выполняют вмешательства на КА. Несмотря на то что снижение риска развития ТОЗС выявлялось только в ходе анализа в подгруппе больных, у которых выполняли ЧВКА, такие данные позволяют предположить, что применение насыщающей дозы статинов может влиять на риск развития осложнений заболевания, обусловленного атеросклерозом у больных с ОКС, леченных с помощью ЧВКА, особенно в случае ОИМпST. Однако необходимо подтверждение таких данных в ходе выполнения других исследований.

5. Каковы оптимальные сроки применения статинов у больных с ОКС?

В соответствии с современными клиническими рекомендациями применение высокой дозы статина считается обоснованным у больных с ОКС [1, 3]. Однако оптимальные сроки начала применения статинов у больных с ОКС остаются неопределенными. Это обусловлено тем, что в ходе выполнения регистров и реализации программ по улучшению качества лечения больных с ОКС в качестве основного показателя степени соблюдения клинических рекомендаций оценивали частоту применения статинов при выписке из стационара [1, 3]. Таким образом, результаты исследования SECURE-PCI могут способствовать назначению статинов в очень ранние сроки после развития ОКС, особенно у больных с ОИМпST, у которых применяют инвазивную тактику лечения.

6. Как могут повлиять результаты исследования SECURE-PCI на тактику применения статинов в клинической практике?

По мнению авторов данного исследования, учитывая, что после 48 ч в обеих группах больные принимали одну и ту же дозу аторвастатина, но более раннее начало приема статина было безопасным и, вероятно, обусловливало определенные преимущества в подгруппе больных, у которых выполнялось ЧВКА, использование насыщающей дозы статина в клинической практике представляется обоснованным, особенно в тех стационарах, где статины не применяют в течение первых 24—48 ч после развития ОКС. В связи с этим следует еще раз напомнить, что в ходе выполнения исследования SECURE-PCI в подгруппе больных с ОИМпST, у которых выполнялось первичное ЧВКА и незадолго до вмешательства применялась насыщающая доза статина, прием 80 мг аторвастатина по сравнению с плацебо до и после ЧВКА сопровождался статистически значимым снижением частоты развития ТОЗС в течение 30 дней наблюдения. Такое раннее назначение статинов до выполнения первичного ЧВКА не считается обоснованным в соответствии с современными клиническими рекомендациями, основанными на доказанных фактах, так что полученные в исследовании SECURE-PCI данные могут помочь в принятии клинического решения о применении статинов в такой клинической ситуации.

7. Какие недостатки данного исследования можно отметить?

Данное исследование, по мнению его авторов, имеет ряд ограничений.

Во-первых, популяция больных с ОКС, которая была включена в исследование, не была однородной. Так, в ис-

следование включали и больных, у которых не было выполнено ЧВКА, так как представлялось важным включение в исследование больных до получения информации об анатомических характеристиках КА, что позволяло назначать исследуемый препарат до какого-либо вмешательства на КА. Однако, учитывая, что в отсутствие ЧВКА преимущества применения насыщающей дозы статина менее вероятны, таким протоколом исследования можно объяснить отсутствие статистически значимого влияния применения насыщающих доз аторвастатина в целом во всей изученной популяции. В дальнейшем могут быть получены результаты исследований, в которые будут включены только больные, у которых выполняют ЧВКА; эти данные будут отличаться от данных, полученных в исследовании SECURE-PCI.

Во-вторых, несмотря на то что анализ в подгруппе больных, у которых выполнялось ЧВКА, был запланированным, результаты такого анализа следует интерпретировать с осторожностью, а сам анализ следует считать поисковым. Кроме того, несмотря на то что результаты анализа чувствительности были сходными с результатами основного анализа, наличие систематической ошибки нельзя полностью исключить при анализе в подгруппах больных в зависимости от характеристик, полученных после рандомизации.

В-третьих, у 3% больных, включенных в данное исследование, диагноз ОКС не был подтвержден. Следует, однако, отметить, что результаты анализа чувствительности, в который не включали данные о больных без ОКС, не отличались от результатов основного анализа.

В-четвертых, реальная частота развития неблагоприятных исходов была меньше предполагаемой при расчете объема выборки (на основании результатов ранее выполненных РКИ). Несколько факторов, включая использование расширенных критериев включения по сравнению с другими исследованиями, которые привели к тому, что примерно у 30% больных не выполнялось ЧВКА, а также использование более современных и специфичных критериев для подтверждения ИМ, развившегося в период выполнения вмешательства, могли, по крайней мере отчасти, обусловливать меньшую по сравнению с предполагаемой частоту развития неблагоприятных исходов в ходе выполнения исследования SECURE-PCI.

8. Как можно коротко сформулировать основные результаты исследования SECURE-PCI?

У больных с ОКС и предполагаемой инвазивной тактикой лечения с помощью ЧВКА применение насыщающей дозы аторвастатина не приводит к снижению частоты развития ТОЗС в течение 30 дней наблюдения. Такие данные не позволяют считать обоснованным назначение насыщающей дозы аторвастатина в качестве стандартной тактики у всех больных с ОКС, у которых предполагается инвазивная тактика лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., et al*; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 pt B):2889—2934.
2. *Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64 (24):e139—e228.
3. *O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al;* American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;127:e362—e425.
4. *Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al.;* Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670—1681.
5. *Rosenson R.S., Tangney C.C.* Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. JAMA 1998;279:1643—1650.
6. *Wang C.Y., Liu P.Y., Liao J.K.* Pleiotropiceffectsof statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. Trends Mol Med 2008;14:37—44.
7. *Pasceri V., Patti G., Nusca A., et al;* ARMYDA Investigators. 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;110:674—678.
8. *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;49:1272—1278.
9. *Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V., et al.* Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. J Am Coll Cardiol 2009;54:558—565.
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;54:2157—2163.
11. *Kim J.S., Kim J., Choi D., et al.* Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. JACC Cardiovasc Interv 2010;3:332—339.
12. *Winchester D.E., Wen X., Xie L., Bavry A.A.* Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2010;56:1099—1109.
13. *Patti G., Cannon C.P., Murphy S.A., et al.* Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. Circulation 2011;123:1622—1632.
14. *Cavallini C., Savonitto S., Violini R., et al;* Italian Atherosclerosis, Thorombosis, and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology-GISE Investigators. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. Eur Heart J 2005;26:1494—1498.
15. *Nohria A., Prsic A., Liu P.Y., et al.* Statins inhibit rho kinase activity in patients with atherosclerosis. Atherosclerosis 2009;205:517—521.
16. *Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al.;* CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017;377:1119—1131.
17. *Lansky A.J., Stone G.W.* Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. Circ Cardiovasc Interv 2010;3:602—610.
18. *Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al.;* Writing Group on the Joint ESC/ ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction; ESC Committee for Practice Guidelines. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33:2551—2567.