

УДК 616.127-005.8+616.61+615.22

# Профилактика острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство: сравнение влияния розувастатина и аторвастатина (исследование «случай – контроль»)

А.В. Шумаков, А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, А.А. Степура, А.А. Скаржевский

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый коронарный синдром, острое повреждение почек, профилактика, статины

Регистрируемая частота развития острого повреждения почек (ОПП) у госпитализированных больных находится в пределах 3,2–50 % (в зависимости как от конкретной патологии, послужившей причиной госпитализации, так и от дефиниций, используемых при постановке диагноза) [7, 15]. Общепринятые критерии при постановке диагноза ОПП, в первую очередь, учитывают динамику показателей уровня креатинина и мочевины крови [13]. Неблагоприятное значение ОПП у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) состоит как в ухудшении клинического состояния в госпитальный период (вплоть до смертельного исхода), так и в высокой частоте трансформации ОПП в хроническую почечную недостаточность, и превышает неблагоприятный вклад в кратко- и долгосрочный (более 7 лет) прогноз таких факторов, как наличие у больного хронической почечной недостаточности в анамнезе и жизнеугрожающих аритмий/остановки сердца при поступлении [6, 8, 10]. Широкое внедрение в практику лечения ОКС рентгеноконтрастной коронароангиографии (КАГ) привело к значительному повышению частоты случаев контраст-индуцированного ОПП (вплоть до трети от всех случаев госпитального ОПП) [17, 18]. Обнадеживающие результа-

ты получены при оценке нефропротекторного потенциала превентивной (начатой в сроки 24–48 ч до проведения КАГ) статинотерапии у пациентов с ОПП [9, 12, 14, 19, 20]. Тем не менее, результаты других исследований не подтверждают предположение о значимом нефропротекторном эффекте статинотерапии у больных с ОКС [11].

Цель работы – провести ретроспективную сравнительную оценку влияния терапии розувастатином и аторвастатином, начатой в ближайшие (менее 120 мин) сроки до проведения коронарографии, на частоту развития острого повреждения почек на третьи сутки острого инфаркта миокарда, а также на клиническое течение госпитального периода заболевания.

## Материал и методы

В основу работы положены результаты ретроспективного анализа 254 случаев ОКС с elevацией сегмента ST, реализовавшихся в острый инфаркт миокарда (ОИМ) с зубцом Q (212 мужчин и 42 женщины) в возрасте 21–78 лет (в среднем  $54,3 \pm 0,7$  года), проходивших лечение и обследование в отделе реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им.

акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины и поступивших в первые 12 ч заболевания (в среднем через  $(3,9 \pm 0,3)$  ч от момента развития ангинозного приступа). Диагноз ОИМ устанавливали на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев, которые соответствовали рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ, Европейского общества кардиологов и нормативным документам МЗ Украины [1, 21].

Всем больным данной когорты при поступлении в стационар проводили КАГ и в последующем (при наличии показаний) – перкутанную коронарную ангиопластику и/или стентирование. В исследование не включали больных с хронической сердечной недостаточностью IIБ–III стадии, истинным кардиогенным шоком, тяжелой формой сахарного диабета (СД), гипертонической болезнью III стадии, выраженной почечной и печеночной недостаточностью, нарушениями в системе гемостаза.

Для всех больных имелись данные динамики уровня креатинина в сыворотке крови от исходного уровня до 3 сут. В качестве основной конечной точки учитывали случаи ОПП, определяемого как повышение уровня креатинина сыворотки крови на  $44 \text{ мкмоль/л}$  и более или увеличение уровня креатинина по сравнению с исходным на 25 % и более. Согласно данным критериям, развитие ОПП зарегистрировано у 40 (15,7 %) больных.

В дальнейшем с помощью автоматизированного алгоритма подбора сопоставимых пар случаев на основе статистического пакета Microsoft Excel из общей когорты были отобраны две группы пациентов (в соотношении 1:1), которым в ранние сроки заболевания (при поступлении в стационар, в среднем за 30 мин до начала КАГ) назначали статины: 23 пациента получали розувастатин в средней дозе ( $15,2 \pm 1,0$ ) мг/сут (1-я группа) и 23 пациента получали аторвастатин в средней дозе ( $37,8 \pm 3,4$ ) мг/сут (2-я группа). При автоматизированном отборе учитывали сопоставимость по 8 клиническим критериям (возраст, пол, масса тела, исходный уровень креатинина, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II, триметазидина, кверцетина, энтеросорбентов, блокаторов АДФ-рецепторов тромбоцитов). Приближение при сопоставлении количественных показателей составляло 1 сигму для вариационного ряда данного показателя в

исходной группе. Пару считали несопоставимой при несовпадении более чем трех признаков из вышеперечисленных (в среднем несовпадение составляло 0,6 признака на пару). При этом обязательными для совпадения в паре сопоставляемыми признаками являлись пол, возраст и масса тела больного, показатель креатинина на первые сутки заболевания и назначение энтеросорбента.

Кроме того, группы были сопоставимы по частоте встречаемости СД, частоте исходной регистрации острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН). Группы были репрезентативны по отношению к исходной когорте (статистически значимо отличаясь от нее лишь исходными показателями центральной кардиогемодинамики). Клиническая характеристика больных исходной группы и групп сопоставления представлена в *табл. 1*.

Больные получали базисную терапию в соответствии с нормативными документами МЗ Украины [1] и современными рекомендациями, включающую  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, дезагреганты, антикоагулянты. С целью повышения устойчивости миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению в ранние сроки ОИМ части больным назначали мембранопротекторы (кверцетин, триметазидин). При наличии СД проводили антигипергликемическую терапию. Для профилактики желудочно-кишечных кровотечений больным с высоким риском назначали блокаторы протонной помпы. Нитраты, наркотические анальгетики, диуретики, антиаритмические препараты применяли в ходе лечения при появлении показаний к их назначению (рецидивирующая ангинозная боль, нарастание явлений левожелудочковой недостаточности, появление жизнеугрожающих нарушений ритма) в рекомендованных дозах. Характеристика терапии раннего периода ОИМ в исходной группе больных и группах сопоставления приведена в *табл. 2*.

Анализ данных о клиническом течении первых 7–10 сут ОИМ включал оценку частоты выявления у больных разных групп таких негеморрагических осложнений: персистирующей более 3 сут ОЛЖН, которую оценивали согласно классификации Т. Killip (при этом за наличие признака принимали ОЛЖН II класса и выше), формирование острой аневризмы ЛЖ по данным эхокардиографии, наличие у больного спустя более

Таблиця 1

Характеристика исходных данных больных с ОИМ, включенных в исследование

Показатель	Исходная группа (n=254)	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=23)
Возраст, годы	54,4±0,7	56,1±1,8	56,4±2,0
Рост, см	172,9±0,5	170,4±1,4	172,9±1,3
Масса тела, кг	83,4±0,8	77,3±1,9	81,7±2,3
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,8±0,3	26,5±0,6	27,1±0,6
Время от начала ОИМ до госпитализации, ч	3,9±0,2	3,6±0,4	3,7±0,6
Мужчины	212 (83,5 %)	19 (82,6 %)	19 (82,6 %)
Артериальная гипертензия	140 (55,1 %)	13 (56,5 %)	17 (73,9 %)
ХСН I–II стадии в анамнезе	30 (11,8 %)	5 (21,7 %)	2 (8,7 %)
Сахарный диабет	26 (10,4 %)	2 (8,7 %)	3 (13,6 %)
Курение	60 (23,6 %)	4 (17,4 %)	5 (21,7 %)
Перенесенный инфаркт миокарда	30 (11,8 %)	1 (4,3 %)	2 (8,7 %)
Стенокардия в анамнезе	68 (26,8 %)	7 (30,4 %)	7 (30,4 %)
Нестабильная стенокардия перед ОИМ	81 (31,9 %)	7 (30,4 %)	7 (30,4 %)
Передняя локализация ОИМ	154 (60,6 %)	11 (47,8 %)	15 (65,2 %)
Лабораторные и клинические показатели в 1-е сутки ОИМ			
ОЛЖН	72 (28,3 %)	4 (17,4 %)	3 (13,0 %)
Фибрилляция желудочков / желудочковая тахикардия	20 (7,9 %)	1 (4,3 %)	1 (4,3 %)
Желудочковая экстрасистолия (≥ II класс по В. Lown)	104 (40,9 %)	8 (34,8 %)	7 (30,4 %)
Креатинин, мкмоль/л	90,2±1,6	87,8±3,6	88,9±2,8
СКФ (СКД-ЕР), мл/ч	82,2±1,3	81,7±3,9	80,3±3,4
Гемоглобин, г/л	141,4±0,8	146,8±1,9	142,5±1,8
Лейкоциты, · 10 <sup>9</sup> /л	10,5±0,2	12,5±1,0	10,9±0,7
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,40±0,02	4,40±0,05	4,40±0,09
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	143,1±0,2	142,9±0,4	143,0±0,7
Общий билирубин, ммоль/л	14,2±0,5	16,5±1,8	13,9±1,0
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	52,2±3,3	45,9±9,9	46,2±5,7
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	70,0±6,5	52,2±6,8	55,0±8,8
Глюкоза, ммоль/л	7,8±0,2	8,1±0,4	7,3±0,3
Общий холестерин, ммоль/л	6,0±0,1	6,4±0,3	6,0±0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,1	1,7±0,2	1,4±0,2
Фракция выброса ЛЖ, %	47,3±0,6	50,2±2,5*	51,0±2,2*
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	59,1±1,2	51,2±2,1*	51,3±3,3*

**Примечание.** Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – в виде  $M \pm m$ . \* – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми в исходной группе ( $P < 0,05$ ). ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛЖ – левый желудочек; КДИ – конечнодиастолический индекс.

чем сутки от начала заболевания желудочковых аритмий (включая желудочковую экстрасистолию II класса по В. Lown и выше), наличие клинических проявлений миокардиальной ишемии (возобновление ангинозных болей в период после проведения реперфузионной терапии, развитие стойкой послеинфарктной стенокардии и/или рецидива инфаркта миокарда), а также других нелетальных негеморрагических осложнений (включавших, в частности, развитие

госпитальной пневмонии, внутрисердечного тромбоемболиоза, затяжного течения инфаркта миокарда, развитие острого перикардита, синдрома Дресслера). Случаи развития тромбоемболиоза легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения, разрывов миокарда/острой клапанной дисфункции в группах отсутствовали. В качестве геморрагических осложнений учитывали как случаи клинического кровотечения (из места пункции при проведе-

Таблица 2  
Медикаментозная терапия больных с ОИМ, включенных в исследование

Показатель	Исходная группа (n=254)	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=23)
Стентирование после КАГ	183 (72 %)	21 (91,3 %)	20 (87,0 %)
Бета-адреноблокаторы			
Внутривенные	58 (22,8 %)	6 (26,1 %)	5 (21,7 %)
Пероральные	249 (98 %)	21 (91,3 %)	23 (100 %)
Нитраты			
Внутривенные	113 (44,5 %)	5 (21,7 %)	7 (30,4 %)
Пероральные	98 (38,9 %)	5 (21,7 %)	5 (21,7 %)
Ингибиторы АПФ	210 (82,7 %)	18 (78,3 %)	22 (95,7 %)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	18 (7,1 %)	0	0
Дезагреганты			
Ацетилсалициловая кислота	226 (89 %)	20 (87,0 %)	19 (82,6 %)
Антагонисты АДФ-рецепторов, в т. ч. тикагрелор	234 (92,1 %)	22 (95,7 %)	22 (95,7 %)
в т. ч. тикагрелор	10 (3,9 %)	0	2 (8,7 %)
Статины	181 (71,3 %)	23 (100 %)	23 (100 %)
Нефракционированный гепарин	254 (100 %)	23 (100 %)	23 (100 %)
Низкомолекулярные гепарины	197 (77,6 %)	22 (95,7 %)	22 (95,7 %)
Антагонисты альдостерона	88 (34,6 %)	4 (17,4 %)	4 (17,4 %)
Диуретики	36 (14,2 %)	4 (17,4 %)	3 (13,0 %)
Мембранопротекторы	173 (68,1 %)	22 (95,7 %)*	21 (91,3 %)*
Триметазидин	103 (40,6 %)	10 (43,5 %)	12 (52,2 %)
Кверцетин внутривенно	130 (51,6 %)	20 (87,0 %)*	20 (87,0 %)*
Сахароснижающие препараты	22 (8,7 %)	2 (8,7 %)	2 (8,7 %)
Пероральные сорбенты	6 (2,4 %)	0	0

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми в исходной группе ( $P < 0,05$ ).

нии КАГ, при венопункции в течение госпитального периода, желудочно-кишечные), так и случаи снижения в динамике уровня гемоглобина на  $\geq 30$  г/л.

## Результаты и их обсуждение

Согласно данным серийного анализа уровня креатинина крови, у больных 1-й группы с несколько меньшей частотой (30,4 по сравнению с 56,5 % во 2-й группе;  $P=0,1$ ) отмечали повышение уровня креатинина от исходного, при этом у пациентов, у которых отмечено повышение уровня креатинина, средний процент повышения уровня креатинина от исходного был статистически значимо ниже, чем таковой у аналогичной категории больных 2-й группы (соответственно  $(18,5 \pm 2,3)$  и  $(28,7 \pm 4,3)$  %;  $P < 0,05$ ). Частота выявления ОПП у больных 1-й группы была также меньше, чем у пациентов 2-й группы (4,3 по сравнению с 26,1 %;  $P < 0,05$ ) (рис. 1).

Анализ клинического течения госпитального периода ОИМ (рис. 2) показал, что у больных 1-й группы частота выявления геморрагических осложнений была несколько ниже, чем у пациентов 2-й группы (4,3 по сравнению с 21,7 %;

$P < 0,1$ ). Количество негеморрагических осложнений, связанных с текущим ОИМ, у больных 1-й группы было также статистически значимо меньше (17,4 по сравнению с 43,5 % у пациентов 2-й группы;  $P < 0,05$ ). Таким образом, количество больных с осложненным течением госпитального периода ОИМ было статистически значимо

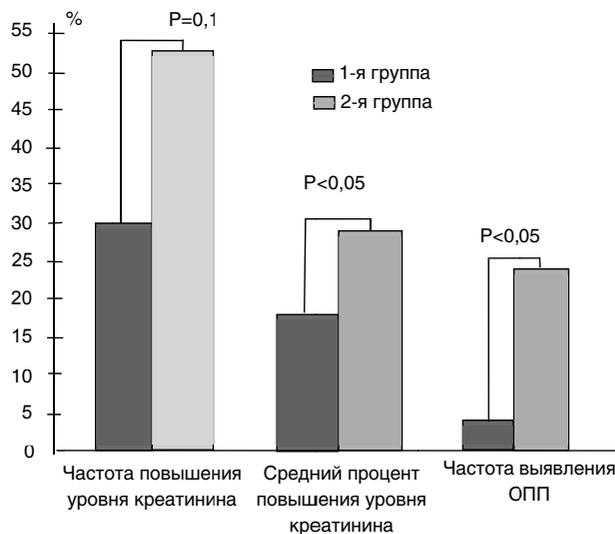


Рис. 1. Динамика почечной функции у больных исследуемых групп по данным серийного анализа уровня креатинина крови.

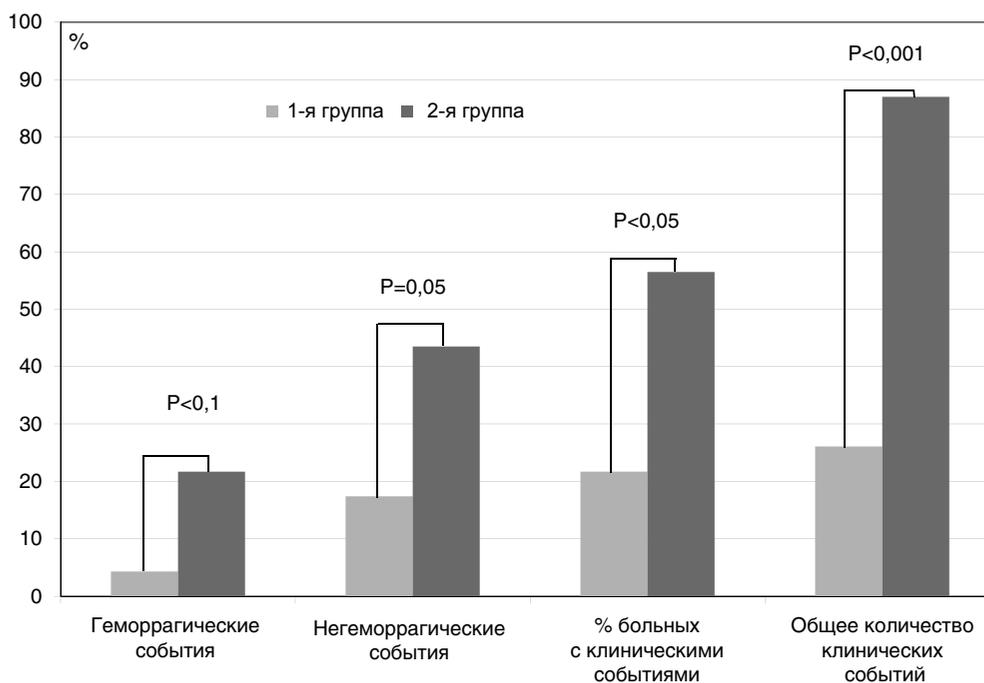


Рис. 2. Течение госпитального периода у больных исследуемых групп.

ниже в 1-й группе (21,7 по сравнению с 56,5 % во 2-й группе;  $P<0,05$ ), как и кумулятивное количество клинических событий госпитального периода (26,1 по сравнению с 87,0 % во 2-й группе;  $P<0,001$ ). Среди негеморрагических осложнений, связанных с текущим ОИМ, наибольшее отличие в группах наблюдали по частоте выявления персистирующих желудочковых нарушений ритма по типу желудочковой экстрасистолии II класса по В. Low и выше (8,7 % в 1-й группе по сравнению с 30,4 % во 2-й группе;  $P<0,1$ ). Различия по остальным видам клинических событий не достигли самостоятельной статистической значимости (табл. 3).

Согласно данным серийного анализа липидного спектра, через 7–10 сут ОИМ у пациентов 1-й группы отмечали более выраженное снижение проатерогенного потенциала плазмы крови по сравнению с больными 2-й группы ( $P<0,05$ ), преимущественно за счет более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП ( $P<0,1$ ). Снижение уровня общего холестерина в динамике наблюдения было сопоставимо в обеих группах (табл. 4).

Таким образом, в данной работе получены данные о более низкой частоте развития ОПП у больных с ОКС с элевацией сегмента ST на фоне лечения розувастатином (по сравнению с терапией аторвастатином), при условии назначения

Таблица 3  
Частота негеморрагических осложнений, связанных с ОИМ, у больных исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=23)
Возвратная ишемия / рецидив ИМ	1 (4,3 %)	3 (13 %)
Острая аневризма ЛЖ	1 (4,3 %)	1 (4,3 %)
Желудочковая экстрасистолия (II класс по В. Low и выше)	2 (8,7 %)	7 (30,4 %)
Другие	2 (8,7 %)	4 (17,4 %)

препарата в короткие (в среднем 30 мин) сроки перед введением рентгеноконтрастных агентов (РКА). Основные механизмы повреждающего действия наиболее распространенных на сегодняшний день неионных РКА связаны с прямым хемотаксическим действием агента на эндотелий клубочков и канальцев почек, с повреждением почек за счет гиперосмолярности РКА, а также за счет высвобождения в процессе экспозиции РКА в тубулярной системе почек значительного количества как свободных радикалов, обладающих повреждающим провоспалительным и проапоптотическим действием на канальцевый эндотелий, так и местных медиаторов вазоконстрикции (в частности эндотелина) [4]. Кроме того, вазоконстрикция и последующая ишемия мозгового вещества почек, усугубляю-

Таблиця 4  
Динамика липидного спектра у больних исследуемых групп

Показатель	1-е сутки		Через 7–10 сут	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Общий холестерин, ммоль/л	6,4±0,4	6,0±0,3	4,9±0,3	5,1±0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,1	1,3±0,03	1,3±0,1	1,3±0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,5	3,5±0,4	2,4±0,1	3,2±0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,2	1,4±0,2	1,4±0,2	1,5±0,2
Коэффициент атерогенности	2,3±0,4	2,9±0,3	1,7±0,2	2,7±0,2*

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми в 1-й группе через 7–10 сут ( $P<0,05$ ). ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

щие процесс ОПП, могут быть также обусловлены прямым воздействием РКА и свободных радикалов на эндотелий почечных сосудов. Эти токсические воздействия значительно усиливаются по мере реабсорбции воды из первичной мочи и повышения концентрации РКА (вплоть до 144-кратной по сравнению с концентрацией в крови). При снижении объема выделяемой клубочками первичной мочи и при снижении рН мочи этот концентрационный показатель еще более возрастает. Наиболее уязвимым к прямому токсическому воздействию РКА/свободных радикалов, к снижению рН мочи и к ишемии, вследствие развития вазоконстрикции, является восходящая часть петли Генле (особенно дистальные ее отделы, где концентрация РКА уже приближается к таковой во вторичной моче, а соотношение между потребностью в кислороде и его доставкой у клеток эндотелия наиболее высокое). Более того, эти компоненты патологического процесса могут оказывать взаимопотенцирующее действие. Так, есть основания полагать, что в условиях снижения рН мочи значительно усиливается повреждающее действие свободных радикалов, независимо от их концентрации в просвете канальца [22]. Но, хотя экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности увеличения рН мочи путем назначения бикарбоната натрия в плане уменьшения частоты и выраженности ОПП после введения РКА [2, 5], в рандомизированных клинических исследованиях, посвященных этому вопросу, получены противоречивые результаты [3]. Это дает основание полагать, что методы нефропротекции, основанные на увеличении рН в восходящей части петли Генле, нуждаются в пересмотре и оптимизации [4, 16].

На данный момент существуют как клинические, так и экспериментальные данные о протективном влиянии статинов на почечную функ-

цию после введения РКА. Так, в исследовании NAPLES II оценивали *in vitro* профилактические эффекты статинотерапии для предупреждения развития апоптоза почечных клеток после контакта с РКА и выявили статистически значимое уменьшение частоты апоптотических проявлений в случае предварительной обработки клеток аторвастатином [20].

Важную информацию для понимания возможных механизмов профилактического действия статинов в отношении контраст-индуцированного ОПП дают также результаты анализа динамики С-реактивного протеина (С-РП) после введения РКА на фоне проводимой терапии в исследовании ARMYDA-CIN [19]. В частности у пациентов, у которых наблюдали развитие ОПП после введения контраста, отмечали статистически значимые более высокие значения С-РП на вторые сутки (22,5 по сравнению с 9 мг/л в группе без ОПП;  $P<0,01$ ). В то же время, терапия аторвастатином статистически значимо снижала уровень С-РП на вторые сутки, причем более значимое снижение отмечали в подгруппе больных без ОПП ( $P<0,02$ ).

Тем не менее, несмотря на наличие данных, свидетельствующих как в пользу розувастатина, так и в пользу аторвастатина, можно рассматривать несколько теоретических предпосылок для большей эффективности розувастатина именно в контексте данной работы, основной нюанс которой заключается в сроках, необходимых препарату (и/или его активным метаболитам) для достижения эффективных концентраций в капиллярной и клубочково-канальцевой системах почек. Можно предположить, что, поскольку плейотропные эффекты статинотерапии не связаны напрямую с достижением липидоснижающего эффекта, то и сроки их проявления для различных аспектов их действия могут существенно отличаться. Если принять во внимание

сроки введения РКА от момента приема статина, то предположительные сроки накопления в первичной моче максимальных концентраций РКА – примерно спустя 3–4 ч от начала статинотерапии, и, соответственно, сроки для реализации нефропротекторных эффектов статинов были достаточно сжатыми. И, тем не менее, вероятность достижения сколько-нибудь значимого нефропротекторного эффекта таким путем нельзя исключить. В связи с этим надо отметить следующее: несмотря на то, что пик концентрации аторвастатина в плазме крови достигается через 2 ч после приема дозы препарата (то есть, в среднем на 3 ч раньше, чем у розувастатина), биодоступность последнего на 67 % выше в связи со значительно менее выраженным эффектом первого прохождения через печень и отсутствием метаболизма системой цитохрома P450.

Еще одно важное отличие розувастатина состоит в том, что связыванию с белками подвергается 90 % препарата, и, соответственно, с мочой уже при первом прохождении через почки происходит экскреция 10 % от циркулирующего в крови лекарства (в то время как для аторвастатина показатель связывания с белками достигает 98 %, а экскреции с мочой подвергается лишь 2 % препарата). Логично предположить также, что более медленное достижение пиковой концентрации в крови для розувастатина отчасти объясняется тем, что большая (по сравнению с аторвастатином) часть препарата, поступающего из кишечника в кровоток, сразу же элиминируется из кровотока через почки.

Все это позволяет допустить существование эффекта (противовоспалительного, антиапоптотического), оказываемого препаратом непосредственно в зоне повреждающего действия РКА на эндотелий почечных канальцев (в частности – в дистальном отделе восходящей части петли Генле). И в этом аспекте применение с целью нефропротекции статина, концентрация которого в первичной моче будет нарастать быстрее, может быть более эффективным (что в целом и подтверждается результатами данного анализа).

По результатам данной работы, терапия розувастатином была ассоциирована с меньшим количеством неблагоприятных клинических событий в госпитальный период заболевания по сравнению с терапией аторвастатином. Косвенное подтверждение этому можно найти в результатах исследования PRATO-ACS [14].

Принципиальное отличие заключается в том, что в нашей работе вместо контрольной группы анализировали группу применения аторвастатина, в которой статинотерапия была начата не на 5-е сутки ОКС, а в те же сроки, что и в группе розувастатина. На данный момент можно лишь предположить, что позитивное влияние на клиническое течение ОКС терапии розувастатином не ограничено только более выраженным нефропротекторным эффектом этого препарата [9].

В качестве ограничений данного исследования следует в первую очередь отметить его ретроспективность, которая до известной степени компенсируется применением субъективно-независимого автоматизированного алгоритма подбора сопоставимых пар «случай – контроль». Кроме того, в исследование включены больные, принимавшие не максимальные рекомендованные для ОКС дозы статинов (также не проводили учет конкретных производителей сравниваемых препаратов розувастатина и аторвастатина), что может влиять на выраженность плеiotропных (через которые, по-видимому, реализуется нефропротекторное действие) и липидоснижающих эффектов препаратов в ранние сроки ОКС. Возможное влияние на лабораторные показатели почечной функции сопутствующего лечения (в первую очередь – препаратов группы антагонистов альдостерона и ингибиторов АПФ) было максимально учтено при формировании протокола работы алгоритма подбора сопоставимых пар. Тем не менее, полученные результаты нуждаются в дальнейшей верификации в проспективном исследовании с привлечением большего числа пациентов.

Таким образом, различные статины могут иметь разную эффективность в предупреждении развития ОПП, ассоциированного с ОКС и введением РКА. Выявлено, что при назначении за 30 мин до проведения КАГ у больных с ОКС с элевацией сегмента ST в первые 3–6 ч от начала заболевания использование розувастатина имеет преимущество перед аторвастатином в предупреждении развития ОПП на третьи сутки лечения и улучшает клиническое течение ОИМ. Настоящие данные требуют дальнейшего изучения в проспективном исследовании с привлечением большего количества пациентов.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и проект исследования – А.Ш., А.П.; сбор материала – А.Ш.,*

Я.Л., А.Ст., А.Ск.; статистическая обработка данных – А.Ш., А.Ст., А.Ск.; написание статьи – А.Ш.; редактирование текста – А.П., Я.Л.

## Литература

Наказ Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» // Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування» / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– К.: Моріон, 2016.– С. 34–40.

1. Barlak A., Akar H., Yenicieroglu Y. et al. Effect of sodium bicarbonate in an experimental model of radiocontrast nephropathy // *Renal Failure.*– 2010.– Vol.32 (8).– P. 992–999.
2. Briguori C., Airolidi F., D'Andrea D. et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies // *Circulation.*– 2007.– Vol. 115.– P.1211–1217.
3. Burgess W., Walker P. Mechanisms of Contrast-Induced Nephropathy Reduction for Saline (NaCl) and Sodium Bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) // *BioMed. Research International.*– 2014.– Vol. 1.– P.1-6.
4. Caulfield J.L., Singh S.P., Wishnok J.S. et al. Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions // *J. Biological Chemistry.*– 1996.– Vol. 271 (42).– P. 25859–25863.
5. Cooper D., Claes D., Goldstein S. et al. Follow-Up Renal Assessment of Injury Long-Term After Acute Kidney Injury (FRAIL-AKI) // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*– 2016.– Vol. 11 (1).– P. 21–29.
6. Fang Y., Ding X., Zhong Y. et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population // *Blood Purif.*– 2010.– Vol. 30 (2).– P. 120–126.
7. Farhan S., Vogel B., Tentzeris I. et al. Contrast induced acute kidney injury in acute coronary syndrome patients: a single centre experience // *Eur. Heart J.: Acute Cardiovascular Care.*– 2016.– Vol. 5 (1).– P. 55–61.
8. Han Y., Zhu G., Han L. et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63 (1).– P. 62–70.
9. Heung M., Chawla L. Acute kidney injury: gateway to chronic kidney disease // *Nephron. Clin. Pract.*– 2014.– Vol. 127 (1–4).– P. 30–34.

10. Jo S.H., Koo B.K., Park J.S. et al. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial – a randomized controlled study // *Am. Heart J.*– 2008.– Vol. 155.– P. 499.
11. Khosravi A., Dolatkah M., Hashemi H., Rostami Z. Preventive Effect of Atorvastatin (80 mg) on Contrast-Induced Nephropathy After Angiography in High-Risk Patients: Double-Blind Randomized Clinical Trial // *Nephrourol. Mon.*– 2016.– Vol. 8 (3).– P. e29574.
12. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights // *J. Inj. Violence. Res.*– 2016.– Vol. 1.– P. 58–62.
13. Leoncini M., Toso A., Maioli M. et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome) // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63 (1).– P. 71–79.
14. Long T.E., Sigurdsson M.I., Indridason O.S. et al. Epidemiology of acute kidney injury in a tertiary care university hospital according to the RIFLE criteria // *Laeknabladid.*– 2013.– Vol. 99 (11).– P. 499–503.
15. Markota D., Markota I., Starčević B. et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with Na/K citrate // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34 (30) – P. 2362–2367.
16. McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 51 (15).– P. 1419–1428.
17. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency // *Am. J. Kidney Dis.*– 2002.– Vol. 39.– P. 930–936.
18. Patti G., Ricottini E., Nusca A. et al. Short-term, high-dose atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty – contrast-induced nephropathy]) trial // *Am. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 108 (1).– P. 1–7.
19. Quintavalle C., Fiore D., De Micco F. et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 3008–3016.
20. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2569–2619.
21. Storch D., Abele D., Portner H.-O. The effect of hydrogen peroxide on isolated body wall of the lugworm *Arenicola marina* (L.) at different extracellular pH levels // *Comparative Biochemistry and Physiology C Toxicology and Pharmacology.*– 2001.– Vol. 128 (2).– P. 391–399.

Надійшла 7.12.2016 р.

## Профілактика гострого пошкодження нирок у хворих з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST, які перенесли черезшкірне коронарне втручання: порівняння впливу розувастатину й аторвастатину (дослідження «випадок – контроль»)

О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай, А.О. Степура, О.А. Скаржевський

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

**Мета роботи** – провести ретроспективну порівняльну оцінку впливу терапії розувастатином і аторвастатином, розпочатої в найближчі (менше 120 хв) терміни до проведення коронароангіографії (КАГ), на частоту розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) на третю добу гострого інфаркту міокарда (ГКС), а також на клінічний перебіг госпітального періоду захворювання.

**Матеріал і методи.** У ретроспективний аналіз залучено 254 пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST. Усім проводили КАГ з подальшими ангіопластиком/стендуванням за наявності показань. З цієї когорти за допомогою автоматизованого алгоритму зіставлення (з урахуванням 8 клінічних ознак) відібрано 23 пари хворих (23 пацієнти, що отримували розувастатин, і 23 пацієнти, що отримували аторвастатин у відповідних дозах на додаток до базисної терапії).

**Результати.** Під час аналізу динаміки рівня креатиніну в сироватці крові від вихідного рівня до 3-ї доби, встановлено, що ГПН (підвищення креатиніну сироватки крові на 44 мкмоль/л та більше або зростання рівня креатиніну на 25 % та більше порівняно з початковим) розвинулася в 4,3 % пацієнтів, що приймали розувастатин, та у 26,1 % хворих, що приймали аторвастатин ( $P < 0,05$ ). Сукупний показник частоти побічних ефектів, що асоціюються з основним захворюванням (рецидивна ішемія / інфаркт міокарда, гостра аневризма лівого шлуночка, пізні шлуночкові аритмії тощо) і геморагічних подій за 2-гу–10-ту добу лікування становив 21,7 % у хворих, що отримували розувастатин, і 56,5 % у хворих, що отримували аторвастатин ( $P < 0,05$ ).

**Висновки.** Різні статини можуть мати різну ефективність у запобіганні розвитку ГПН, що асоціюється з ГКС і введенням рентгеноконтрастних агентів. Призначення розувастатину в терміни менш ніж за 12 год до проведення КАГ у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST порівняно з терапією аторвастатином асоційоване з меншою частотою розвитку ГПН і поліпшенням клінічного перебігу основного захворювання. Ці результати потребують подальшого вивчення в проспективному дослідженні із залученням більшої кількості пацієнтів.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, гостре пошкодження нирок, профілактика, статини.

### Prevention of acute kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin and rosuvastatin in «case – control» study

O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutay, A.O. Stepura, O.A. Skarzhewskiy

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

**The aim** – to perform retrospective comparison of the effects of rosuvastatin and atorvastatin started during prompt (less than 120 min) terms before coronary angiography, upon rate of the acute kidney injury (AKI) at the 3rd day of acute myocardial infarction, and upon hospital clinical course of the disease.

**Materials and methods.** The retrospective cohort of 254 patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) was studied. All patients underwent PCI (angiography alone, or followed by angioplastic/stenting) and had serial serum creatinine data. AKI (determined as rise in serum creatinine  $\geq 44 \mu\text{mol/l}$  or  $\geq 25 \%$  rise in creatinine over baseline) was present in 40 cases (15.7 %). Then all cases were brought to the automated case-match-control pairing algorithm. Two matched groups of patients were elected: 23 pts were treated with rosuvastatin (R-group) and 23 pts were treated with atorvastatin (A-group). Cases were matched by clinical criteria, including: age, gender, weight, baseline creatinine level, prescription of some drugs, which could affect serum creatinine levels (ACE inhibitors, intestinal adsorbents, trimetazidine, quercetin, ADP-receptors blockers). Groups were similar in terms of statin dosage ( $15.2 \pm 1.0 \text{ mg QD}$  in R-group and  $37.8 \pm 3.4 \text{ mg QD}$  in A-group), diabetes mellitus history, rate of left ventricular heart failure (LVHF) at baseline. Patients with severe congestive heart failure, nephropathy, anemia and systemic hypotension/shock at baseline were excluded.

**Results.** Mean baseline serum creatinine level was  $87.8 \pm 3.6 \mu\text{mol/l}$  in R-group and  $88.9 \pm 2.8 \mu\text{mol/l}$  in A-group ( $P > 0.1$ ). Incremental dynamics of the serum creatinine level was observed in 30.4 % and 56.5 % pts of R-group and A-group, respectively (mean  $18.5 \pm 2.3 \%$  vs  $28.7 \pm 4.3 \%$  of increase, respectively,  $P < 0.05$ ). Rate of AKI incidence was 4.3 % in R-group and 26.1 % in A-group ( $P < 0.05$ ). The cumulative rate of 2–10 day STEMI-related adverse events (recurrent ischemia/MI, acute LV aneurysm, late ventricular arrhythmias) and hemorrhagic events was 21.7 % in R-group and 56.5 % in A-group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion.** Although recent data shows the preventive effect of contemporary statin treatment on AKI development in STEMI patients after coronary angiography, our data suggest that different statins may not have the same impact in this regard. Data about superiority of rosuvastatin over atorvastatin in prevention of AKI and related worsening of STEMI clinical course requires further investigation including larger number of patients in a prospective trial.

**Key words:** acute coronary syndrome, acute kidney injury, prevention, statins.