

Предикторы острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых чрескожных коронарных вмешательствах

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0003

© Е.О. Налесник, А.Н. Репин

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

Для цитирования: Налесник Елена Олеговна – ORCID 0000-0002-2665-9108. Репин Алексей Николаевич – ORCID 0000-0001-7123-0645. Предикторы острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых чрескожных коронарных вмешательствах. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):21–44. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0003.

Абстракт

Обоснование. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) широко используются для реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом. Несмотря на технические достижения и новые фармакологические методы лечения, после вмешательств часто наблюдается повышение сердечных биомаркеров. Патофизиология высвобождения кардиоспецифических ферментов (КСФ) после ЧКВ имеет многофакторную этиологию. Ранее была показана сильная связь между повышением уровня ферментов после процедуры и степенью поражения коронарного русла, ограничивающими поток осложнениями вмешательства, а также рядом исходных клинических характеристик пациентов. Однако мы не встретили работ, которые бы продемонстрировали вклад различных групп предикторов острого повреждения миокарда (ОПМ) в формирование уровней повышения КСФ при плановых ЧКВ, что позволило бы прогнозировать тяжесть и возможный механизм развития этого перипроцедурного осложнения.

Цель. Выявить предикторы ОПМ при плановых ЧКВ и определить их ассоциацию с уровнем перипроцедурного повышения КСФ.

Материалы и методы. В одноцентровое открытое проспективное когортное исследование включены 435 пациентов после плановых ЧКВ. В зависимости от уровня перипроцедурного повышения КСФ (МВ фракции креатинфосфокиназы и/или сердечного тропонина), пациенты были разделены на 4 подгруппы: без повышения КСФ выше 99 перцентиль URL (группа 0); с повышением КСФ >1 и $\leq 2 \times 99$ перцентиль URL (незначительное ОПМ), $>2 \times$ и $\leq 5 \times 99$ перцентиль URL (умеренное ОПМ), $>5 \times 99$ перцентиль URL (значимое ОПМ). При наличии дополнительных признаков новой потери жизнеспособного миокарда у пациентов со значительным ОПМ диагностировался ОИМ 4а типа. Для выявления предикторов ОПМ была проанализирована взаимосвязь уровня перипроцедурного повышения КСФ с исходными клинико-anamнестическими данными (факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующая патология, а также терапия, сопровождающая индексные ЧКВ), показателями лабораторных и инструментальных методов обследования (эхокардиография, ангиография), результатами генетического тестирования пациентов. Для определения ассоциации уровня повышения КСФ с предикторами использовали расчет относительного риска (RR) и ROC-анализ. Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты. Незначительное ОПМ диагностировано у 30,8% пациентов и было ассоциировано с коморбидной патологией (мультифокальным атеросклерозом, нарушением толерантности к глюкозе), сопутствующей терапией (дозы и режимы назначения антикоагулянтов, антиагрегантов, статинов, инфузия физиологического раствора), исходной функцией почек и ее изменением на фоне вмешательства, остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии, объемом индексного вмешательства и наличием тромбозов ранее установленных стентов, а также генетическим статусом пациентов, в частности полиморфизмом Met235Thr (rs699) гена ангиотензиногена (AGT). Умеренное ОПМ развилось у 6,4% пациентов и было ассоциировано с клиникой утяжеления функционального класса стенокардии до ЧКВ, ранее перенесенным мозговым инсультом, в/в инфузией физиологического раствора до и/или после ЧКВ, сложным типом целевого стеноза (тип С). Предикторными биомаркерами этого уровня ОПМ явились исходные значения HbA1c, липокалина-2 и цистатина С, а также перипроцедурное повышение липокалина-2. Значимое ОПМ было диагностировано у 3,2% больных, перенесших плановое ЧКВ, и было ассоциировано с сопутствующей обструктивной болезнью легких, клиникой утяжеления функционального класса стенокардии и стенозом ствола левой коронарной артерии более 50%. Наибольшие различия по количеству и характеру предикторов были выявлены для группы с незначительным ОПМ, в сравнении как с группой 0, так и с группой значимого ОПМ. Кроме того, значимое ОПМ отличалось по факторам формирования (предикторам) от группы с незначительным ОПМ существеннее, чем от группы 0, демонстрируя разные направления влияния факторов риска, связанных с фармакологическими стратегиями, такими как применение статинов и антикоагулянтов, что требует персонализированного подхода к их назначению.

Заключение. Различное сочетание предикторов, отражающее патогенез развития перипроцедурного ОПМ, определяет величину этого острого осложнения плановых ЧКВ и его прогностическое значение. Незначительное ОПМ ассоциировано в большей степени с коморбидными состояниями пациентов и сопутствующей терапией, умеренное ОПМ – с нарушением функции почек, сложностью индексного участка, а значимое ОПМ – с тяжелым поражением коронарного русла, присутствием процессов воспаления.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, перипроцедурное повреждение миокарда, острый инфаркт миокарда 4а типа, МВ фракция креатинфосфокиназы, сердечный тропонин, предикторы перипроцедурного повреждения миокарда, статины.

Predictors of acute periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary interventions

E.O. Nalesnik, A.N. Repin

«Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences», Tomsk, Russia

For citation: Nalesnik Elena Olegovna – ORCID 0000-0002-2665-9108. Repin Alexey Nikolaevich – ORCID 0000-0001-7123-0645. Predictors of acute periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary interventions. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;3(56):21–44. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0001

Abstract

Background. Percutaneous coronary intervention (PCI) is widely used for myocardial revascularization in patients with chronic coronary syndrome. Despite technical advances and new pharmacological treatments, increases in cardiac biomarkers are often observed after interventions. The after-PCI cardiospecific enzyme (CSE) release pathophysiology is multifactorial. Previous studies have shown strong association of postprocedural enzyme elevations with the degree of

coronary bed lesion, flow-limiting postprocedural complications, and a number of baseline clinical characteristics of patients. However, we have not encountered studies that would demonstrate the contribution of different groups of predictors that correspond to different pathogenesis of the development of acute periprocedural myocardial injury (PMI) in the formation of the level of increase in CSF during elective PCI.

Aim. To identify predictors of periprocedural myocardial injury during elective PCI and determine their association with the level of periprocedural increase in CSE.

Materials and methods. A single-center, open-label, prospective cohort study included 435 patients after elective PCI. Depending on the level of periprocedural increase in CSE (creatinase kinase-MB and/or cardiac troponin), patients were divided into 4 subgroups: without increase in CSE above the 99th percentile URL (group 0); with an increase in CSE >1 and $\leq 2x$ 99 percentile URL (minor PMI), $>2x$ and $\leq 5x$ 99 percentile URL (moderate PMI), $>5x$ 99 percentile URL (major PMI). In patients with major PMI in the presence of additional signs of new loss of viable myocardium, type 4a AMI was diagnosed. In order to identify predictors of PMI, the association of the level of periprocedural increase in CSE with initial clinical and anamnestic data, indicators of laboratory and instrumental examination methods (echocardiography, angiography), and the results of genetic testing of patients was analyzed. Clinical and anamnestic data included risk factors for the development of cardiovascular diseases, comorbidities, and drug therapy to accompany index PCI. We used relative risk (RR) calculations and ROC analysis to determine the association of the level of CSF elevation with predictors. A two-sided p value <0.05 was considered statistically significant.

Results. Minor PMI was diagnosed in 30.8% of patients and was associated with comorbid pathology (multifocal atherosclerosis, impaired glucose tolerance), concomitant therapy (doses and regimens of anticoagulants, antiplatelet agents, statins, saline infusion), initial renal function and its changes in periprocedural period, residual platelet reactivity during the dual antiplatelet therapy, the complexity of the index intervention and the presence of thrombosis of previously installed stents, as well as the genetic status of patients, in particular the Met235Thr (rs699) polymorphism of the angiotensinogen (AGT) gene. Moderate APM developed in 6.4% of patients and was associated with the before PCI functional class of angina worsening, a previous cerebral stroke, saline intravenous infusion before and/or after PCI, and a complex type of target stenosis (type C). The initial values of HbA1c, Lipocalin 2 and Cystatin C, as well as the periprocedural increase in Lipocalin 2 were predictive biomarkers of this level of PMI. Major PMI was diagnosed in 3.2% of patients who underwent elective PCI and was associated with concomitant obstructive pulmonary disease, the before PCI functional class of angina worsening and the more than 50% stenosis of the left main coronary artery. The greatest differences in the number and nature of predictors were identified for the group with minor PMI, both in comparison with the group group 0 and with the group of major PMI. In addition, major PMI differed in formation factors (predictors) from the group with minor PMI more significantly than from group 0, demonstrating a different direction of the influence of risk factors associated with pharmacological strategies, such as treatment with statins and anticoagulants, what demonstrates the necessity of personalized approach to their use.

Conclusion. Different predictors combinations, reflecting the pathogenesis of the periprocedural APM development, determine the magnitude of this acute complication of elective PCI and corresponding prognostic meaning. Minor APM is associated to a greater extent with the comorbid conditions of patients and with concomitant therapy, moderate APM is associated to a greater extent with impaired renal function and complexity of the index site, and major APM is associated to a greater extent with severe coronary bed lesion and the presence of inflammatory processes.

Keywords: coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, periprocedural myocardial injury, acute myocardial infarction type 4a, creatine kinase-MB, cardiac troponin, predictors of periprocedural myocardial injury, statins.

Поступила/Received: 28.02.2024

Рецензия получена/Review received: 03.04.2024

Принята в печать/Accepted: 01.07.2024

Список сокращений

АТФ	– аденозинтрифосфат	AKIN	– Acute Kidney Injury Network
АФК	– активная форма кислорода	AGT	– ангиотензиноген
ДААТ	– двойная антиагрегантная терапия	AUC	– площадь под кривой
зОПМ	– значимое острое повреждение миокарда	CI	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	CIII	– третий комплекс дыхательной цепи митохондрий
ИМ	– инфаркт миокарда	СК-МВ	– МВ фракция креатинкиназы
ИМТ	– индекс массы тела	CMVD	– коронарная микрососудистая дисфункция
КСФ	– кардиоспецифические ферменты	CoQ10	– коэнзим Q 10
ЛКА	– левая коронарная артерия	cTn	– сердечные тропонины
МФА	– мультифокальный атеросклероз	IL	– интерлейкин
НОПМ	– незначительное острое повреждение миокарда	ITGB3	– интегрин $\beta 3$
ОБВ	– окклюзия боковой ветви	GP	– гликопротеин
ОИМ	– острый инфаркт миокарда	HbA1c	– гликированный гемоглобин
ОПМ	– острое повреждение миокарда	KATP	– АТФ-чувствительные калиевые каналы
ОПП	– острое почечное повреждение	MPTP	– митохондриальная пора
уОПМ	– умеренное острое повреждение миокарда	OR	– отношение шансов
ХКС	– хронический коронарный синдром	RR	– относительный риск
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких	SAMS	– мышечные побочные эффекты статинов
ЧКВ	– чрескожные коронарные вмешательства	URL	– верхний референтный предел

Введение

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) широко используются для реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом (ХКС) [1]. Несмотря на то что технические достижения и новые фармакологические методы лечения позволили резко снизить количество осложнений ЧКВ, после вмешательства часто наблюдается повышение сердечных биомаркеров [2]. Прогностическая значимость такого повышения с точки зрения повторных сердечно-сосудистых событий и долгосрочной смертности все еще обсуждается. В частности, неясно, должно ли определение перипроцедурного инфаркта миокарда основываться на изолированном обнаружении повышенных биомаркеров или только при дополнительном наличии новой ишемии или документально подтвержденных ангиографических осложнений [3]. Споры также касаются типа измеряемых кардиоспецифических ферментов (КСФ),

будь то креатинкиназа-МВ (СК-МВ) или сердечные тропонины (сТн) [4].

В середине 1990-х годов впервые была признана значимая связь между перипроцедурным повышением СК-МВ и последующей смертностью [5]. Данные исследования EPIC (Оценка ингибирования рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов для предотвращения ишемических осложнений) подтвердили эти результаты, показав, что даже относительно небольшое повышение уровня СК-МВ связано с осложнениями, при этом чем выше повышение уровня СК-МВ, тем больше влияние на прогноз [6].

С появлением возможности измерений сТн, способных диагностировать меньший объем некроза миокарда, чем СК-МВ, было обнаружено, что по крайней мере у 50% пациентов, перенесших ЧКВ, было их перипроцедурное повышение [7]. Tricoci P. et al. [8] обнаружили, что риск смертности, связанный с повышением СК-МВ $\geq 3 \times 99$ перцентиль верхнего референтного предела (URL), достигался при повышении сТн примерно

до 60х99 перцентиль URL у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST. Доля пациентов, у которых повышение КСФ превышало эти пороговые значения, была сходной для обоих биомаркеров, что позволяет предположить, что степень повреждения миокарда может быть сопоставимой при этих пороговых значениях КСФ. Novack V. et al. [9] показали, что повышение сTn >20х99 перцентиль URL обеспечивает сопоставимый риск 1-летней смертности и такую же частоту острого повреждения миокарда (ОПМ), что и СК-МВ >3х99 перцентиль URL у пациентов с плановыми ЧКВ. Хотя порог эквивалентности сTn и СК-МВ различался в двух исследованиях, вероятно, из-за различной клинической картины в соответствующих популяциях (острый коронарный синдром по сравнению с плановыми пациентами), результаты сходны, показывая, что повышение как сTn, так и СК-МВ после ЧКВ связаны со смертностью, но пороговое значение для сTn намного выше, чем для СК-МВ.

Было проведено несколько исследований, в основном ретроспективных, для оценки связи повышения сTn после ЧКВ с отдаленным прогнозом, с очень противоречивыми результатами. Cavallini C. et al. [10] в проспективном исследовании показали, что изолированное повышение сTn имеет более сомнительную прогностическую значимость, в отличие от повышения СК-МВ. Авторы обнаружили, что только повышение СК-МВ, а не сTnI, было связано с увеличением смертности при среднем периоде наблюдения 2 года. Эти результаты были подтверждены при дальнейшем анализе, ограниченном пациентами с исходными нормальными значениями СК-МВ и сTnI и без подъема СК-МВ после ЧКВ [11]. Интересно, что повышение сTnI >0,45 нг/мл ассоциировалось с увеличением 2-летней смертности, однако эта связь не оставалась значимой после учета сопутствующих факторов риска (возраст, сахарный диабет, почечная недостаточность, заболевание периферических артерий, многососудистое поражение и фракция выброса левого желудочка) при многопараметрическом анализе.

Хотя ожидается, что более высокий риск смерти при ОПМ зависит от определенных значений увеличения сердечных биомаркеров (более высокие значения – худший прогноз), установление более высокого порога может привести к тому, что пациенты с легким или умеренным повышением КСФ, умирающие в отдаленный период после индексного вмешательства, будут упущены из виду. Таким образом, любое определение для прогнозирования краткосрочных и долгосрочных рисков смертности должно учитывать исследуемую популяцию пациентов, используемые определения ОПМ, продолжительность периода наблюдения и время оценки риска. Недавно опубликованное наше исследование [12] показало, что на основе ассоциации с отдаленными исходами перипроцедурное ОПМ можно

разделить на незначительное острое повреждение миокарда (нОПМ), при котором отсутствует ассоциация с отдаленными ишемическими осложнениями плановых ЧКВ; умеренное острое повреждение миокарда (уОПМ) – есть ассоциация с острыми ишемическими событиями в течение 3 лет после индексного планового ЧКВ; значимое или большое ОПМ (зОПМ) – ассоциация не только с отдаленными ишемическими событиями, но и со смертью от сердечно-сосудистых причин в течение 3 лет после индексного ЧКВ.

Клиническая важность диагностики зОПМ отражена в текущих руководствах, касающихся эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [3, 13]. Однако факт развития перипроцедурного уОПМ и нОПМ также имеет существенное клиническое значение. Так, нОПМ ассоциировано с несердечно-сосудистой смертью в отдаленный (5-летний) период после индексного ЧКВ, в частности ОПМ >1х99 перцентиль URL связано с вновь диагностированными злокачественными онкологическими заболеваниями в течение 5 лет после индексного ЧКВ (относительный риск (RR) 2,319; 95% доверительный интервал (CI) [1,248-4,310]; p=0,006), а уОПМ ассоциировано с клинически значимыми кровотечениями, а также тромбозом стентов (индексных и установленных при повторных вмешательствах) [12].

Следует отметить, что патофизиология высвобождения сердечных биомаркеров после ЧКВ имеет многофакторную этиологию [14]. Однако мы не встретили работ, которые бы продемонстрировали вклад различных групп предикторов (что соответствует различному патогенезу развития ОПМ) в формирование уровня повышения КСФ. Целью данного исследования было выявить предикторы ОПМ при плановых ЧКВ и определить их ассоциацию с уровнем перипроцедурного повышения КСФ (СК-МВ или сTn).

Материал и методы

Настоящее исследование одобрено Локальным этическим комитетом и выполнялось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Данные о последовательных пациентах, перенесших плановое ЧКВ, были отобраны в одном центре (отделение реабилитации НИИ кардиологии ТНИМЦ). Все пациенты дали информированное согласие. Перед вмешательством пациентам выполнено стандартное общеклиническое обследование для выявления показаний и противопоказаний для планового ЧКВ согласно текущим рекомендациям [15]. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели хроническую коронарную болезнь сердца с синдромом стабильной стенокардии напряжения на фоне гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Несмотря на проводимую оптимальную антиишемическую и антитромботическую терапию, у части пациентов (6,2%) имела

клиника утяжеления функционального класса стенокардии при нормальных значениях КСФ. Перед ЧКВ пациенты получали двойную антиагрегантную терапию (ДААТ), а именно аспирин в дозе 75–150 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут. При наличии резистентности к клопидогрелу по результатам исследования агрегации тромбоцитов в день вмешательства пациентам дополнительно назначалась нагрузочная доза клопидогрела (300–600 мг), либо клопидогрел заменялся на тикагрелор в дозе 180 мг/сут. Антикоагулянтная терапия во время ЧКВ проводилась нефракционированным гепарином. Для оценки влияния дозы статинов на развитие ОПМ эквивалентными считали: 20 мг симвастатина/10 мг аторвастатина/5 мг розувастатина (низкая доза статинов); 40 мг симвастатина/20 мг аторвастатина/10 мг розувастатина (умеренная доза); 40 мг аторвастатина/20 мг розувастатина (высокая доза); 80 мг аторвастатина/40 мг розувастатина (очень высокая доза статинов).

Заборы крови на почечные и сердечные биомаркеры (СК-МВ, сТnI, креатинин, липокалин-2, цистатин С) были выполнены исходно, через 12, 24, 48 часов после вмешательства. СК-МВ определялась на автоанализаторе Konelab 60i фотометрическим методом; сТnI, липокалин-2 и цистатин С человека – при помощи тест-систем ELISA (Biomerica, США). 99 перцентиль URL для сТnI составил 1,0 Нг/мл, для СК-МВ – 25 Ед/л. При повышении уровня КСФ (СК-МВ или TnI) выше 1х99 перцентиль URL в течение 48 часов после ЧКВ диагностировалось ОПМ. В зависимости от уровня повышения КСФ пациенты были разделены на 4 подгруппы: без повышения КСФ выше 99 перцентиль URL (группа 0); с повышением КСФ >1 и ≤2х99 перцентиль URL (группа 1, незначительное ОПМ, нОПМ), >2х и ≤5х99 перцентиль URL (группа 2, умеренное ОПМ, уОПМ), >5х99 перцентиль URL (группа 3, значимое ОПМ, зОПМ). При наличии дополнительных признаков новой потери жизнеспособного миокарда у пациентов со зОПМ диагностировался острый ИМ 4а типа (перипроцедурный) [3].

Кроме того, у пациентов забирали 1 мл венозной крови в вакутейнеры с этилендиаминтетрауксусной кислотой с целью проведения генетического исследования, для чего с помощью коммерческого набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) выделялась дезоксирибонуклеиновая кислота из лейкоцитов периферической крови. Затем методом полимеразной цепной реакции с использованием коммерческих наборов ООО НПФ «Литех» (Россия, <http://www.lytech.ru/>) и Thermo Fisher Scientific (США), включающего праймеры и необходимые для амплификации реактивы, определялись полиморфные варианты генов-кандидатов, имеющих ассоциацию с осложнениями и исходами ЧКВ по данным литературы, а именно: полиморфизм Met235Thr (rs699) в гене ангиотензиногена (AGT) человека, полиморфизм 1565 T>C (rs5918) гена

интегрин бета-3 (ITGB3), кодирующего тромбоцитарный рецептор к фибриногену.

Для выявления предикторов ОПМ была проанализирована взаимосвязь уровня перипроцедурного повышения КСФ с исходными клинико-анамнестическими данными (факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующая патология, а также терапия, сопровождающая индексные ЧКВ), показателями лабораторных и инструментальных методов обследования (эхокардиография, ангиография), результатами генетического тестирования пациентов.

Статистические расчеты были выполнены с помощью программ STATISTICA 10 и SPSS 17. Непрерывные переменные были представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение ($M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, min – минимальное абсолютное значение показателя, max – максимальное абсолютное значение показателя) или медианы (межквартильный размах) ($Me (Q_1-Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – нижний и верхний квартили) для нормального или асимметричного распределения соответственно. Тест Уилка-Шапиро проводился для определения нормальности распределения непрерывных переменных. Критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis) использовали для сравнения количественных переменных в исследуемых группах. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий хи-квадрат с поправкой на непрерывность, а также точный критерий Фишера для пропорций. Для определения вероятности повышения КСФ в зависимости от наличия качественного предиктора использовали расчет относительного риска (RR) при помощи таблиц сопряженности с представлением значения границ 95% доверительного интервала (CI). Способность количественных переменных предсказывать возникновение перипроцедурного ОПМ была проверена с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), 95% доверительных интервалов и точек отсечения (Cut point) при максимальной диагностической эффективности. Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

В исследование были включены 435 пациентов, из которых у 259 (59,5%) человек не было выявлено перипроцедурного ОПМ (группа 0). Группу 1 (нОПМ) составили 134 человека (30,8%), группу 2 (уОПМ) – 28 (6,4%), группу 3 (зОПМ) – 14 пациентов (3,2%).

Исходная характеристика пациентов, сопутствующей терапии и выполненных эндоваскулярных вмешательств в зависимости от уровня перипроцедурного повышения КСФ представлена в таблицах 1–3.

Таблица 1. Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Мужчины, n/%	215/83	116/86,6	22/78,6	14 / 100	0,099
Возраст, годы, M±SD	57,9±8,4	58,7±8,7	59,9±10	57,4±9,1	0,16
ИМТ, Ме (Q ₁ -Q ₃)	29 (25,95-31,7)	28,3 (25,7-31,7)	28,6 (25,7-32,5)	27,2 (25,8-27,8)	0,026
ОТ, Ме (Q ₁ -Q ₃)	99 (90-107)	98,5 (92-107)	99,5 (95,75- 110)	94 (90-99)	0,24
Курит(л), n/%	188/72,6	97/72,4	19/67,9	13/92,9	0,26
Отягощенная наследственность по ССЗ, n/%	120/46,7	58/44,3	13/48,15	7/50	0,95
Стаж ИБС, годы, Ме (Q ₁ -Q ₃)	2 (0,5-6)	2 (1-6)	1 (0,75-5,5)	0,75 (0,5-1,5)	0,079
ПИКС, n/%	190/73,4	89/66,4	18/64,3	12/85,7	0,23
Клиника повышения функционального класса стенокардии	10/3,9	7/5,2	4/14,3	6/42,9	0,000
АГ, n/%	234/90,35	120/89,55	25/89,3	12/85,7	0,95
СД, n/%	58/22,4	21/15,7	5/17,9	5/35,7	0,21
НТГ, n/%	37/14,3	30/22,4	4/14,3	2/14,34	0,23
ОНМК (ТИА), n/%	16/6,2	11/8,2	5/17,9	0/0	0,097
ФП, n/%	44/17	18/13,4	5/17,9	5/35,7	0,19
СКФ (СКД-EPI) ≤ 60 мл/мин/1,73 м ² исх, n/%	21/8,2	10/7,6	2/7,1	0/0	0,54
Онкология в анамнезе, n/%	18/6,95	10/7,5	1/3,6	1/7,1	0,89
ХОБЛ, n/%	28/10,8	16/11,9	5/17,9	5/35,7	0,039
ЯБ желудка и ДПК, n/%	68/26,4	38/28,4	3/10,7	5/35,7	0,16
ВБ вен нижних конечностей, n/%	32/12,4	10/7,5	3/10,7	4/28,6	0,094
ИК Charlson, M±SD _(min-max) * Ме (Q ₁ -Q ₃)	3,3±1,6 (0-9) 3 (2-4)	3,3±1,8 (0-10) 3 (2-4)	3,2±1,7 (1-7) 3 (2-4,5)	3,5±2,3 (1-8) 3 (1-6)	0,87
ХСН (NYHA), n/%					
1 ФК	160/61,8	90/67,2	19/67,9	10/71,4	0,30
2 ФК	91/35,1	39/29,1	6/21,4	4/28,6	
3 ФК	8/3,1	5/3,7	3/10,7	0/0	
Предшествующая реваскуляризация миокарда,					
- Да, n/%	77/29,7	48/35,8	6/21,4	3/21,4	0,32
- ЧКВ	59/22,8	37/27,6	5/17,9	2/14,3	
- АКШ-МКШ	23/8,9	13/9,7	3/10,7	1/7,1	
МФА, n/%					
- Да, n/%	51/19,7	32/23,9	7/25	2/14,3	0,66
- сонные	34/13,1	32/23,9	3/10,7	2/14,3	0,041
- бедренные	31/12	13/9,7	3/10,7	2/14,3	0,89
- почечные	6/2,3	3/2,2	1/3,6	0/0	0,84

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; МС – метаболический синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФП – фибрилляция предсердий; СКФ (СКД-EPI) – скорость клубочковой фильтрации, оцененная с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБ – язвенная болезнь; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ВБ – варикозная болезнь; ИК Charlson – индекс коморбидности Чарлсона; ХСН (NYHA) – стадии хронической сердечной недостаточности по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; ФК – функциональный класс; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; МКШ – маммарокоронарное шунтирование; МФА – мультифокальный атеросклероз.

Таблица 2. Медикаментозное лечение на момент выполнения индексного ЧКВ

Показатель	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Доза аспирина, мг, M±SD	104,3±39,8	102,4±38,5	104,5±30,5	83,9±33,4	0,25
Тикагрелор, n/%	18/6,95	19/14,2	5/17,9	3/21,4	0,081
иАПФ, n/%	172/66,4	82/61,2	17/60,7	9/64,3	0,74
БРА, n/%	31/12,1	21/15,8	4/14,3	3/21,4	0,62
БАБ, n/%	215/83	112/83,6	20/71,4	13/92,9	0,31
БКК, n/%	80/30,9	41/30,6	8/28,6	1/7,1	0,20
Сахароснижающая терапия, n/%	49/18,9	14/10,45	4/14,3	3/21,4	0,15
Метформин, n/%	39/15,1	7/5,2	3/10,7	2/14,3	0,024
Антикоагулянты в день вмешательства (дополнительно к болюсу гепарина)	146/56,4	58/43,3	16/57,1	12/85,7	0,004
Инфузия гепарина в/в после ЧКВ, n/%	128/49,4	49/36,6	12/42,9	9/64,3	0,045
ЧКВ на фоне приема статинов	225/86,9	127/94,8	26/92,9	10/71,4	0,015
Статины, n/%					0,024
– нет	34/13,1	7/5,2	2/7,1	4/28,6	Гр 0 vs 1 для розувастатина p=0,0005
– флювастатин	1/0,4	1/0,75	0/0	0/0	
– симвастатин	43/16,6	13/9,7	3/10,7	1/7,1	
– аторвастатин	142/54,8	73/54,5	17/60,7	6/42,9	
– розувастатин	39/15,1	40/29,85	6/21,4	3/21,4	
Доза статина во время ЧКВ, n/%					0,000
– нет	34/13,1	7/5,2	2/7,1	4/28,6	Гр 0 vs 1: – для низкой дозы p=0,019 – для очень высокой дозы p=0,000
– низкая	64/24,7	19/14,2	4/14,3	1/7,1	
– умеренная	96/37,1	41/30,6	11/39,3	3/21,4	
– высокая	26/10	16/11,9	2/7,1	1/7,1	
– очень высокая	39/15,1	51/38,1	9/32,1	5/35,7	
Суточная доза статина (эквивалентная аторвастатину), мг, M±SD, Me (Q ₁ –Q ₃)	25,8±25,1 20 (10-40)	42,6±30,8 25 (20-80)	37,7±30,9 20 (20-80)	36,4±35,4 20 (0-80)	0,000
Нагрузочная доза статина, n/%	39/15,1	51/38,1	9/32,1	5/35,7	0,000
Длительная в/в инфузия физиологического раствора, n/%	148/57,1	53/39,55	10/35,7	5/35,7	0,002
Преднизолон в/в болюс 30 мг однократно, n/%	47/18,15	20/14,9	1/3,6	2/14,3	0,14
Триметазидин, n/%	23/8,9	8/6	0/0	0/0	0,055

Примечания: vs (versus) – против, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; БАБ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; в/в инфузия – внутривенная инфузия.

Таблица 3. Характеристика поражения коронарного русла и выполненных ЧКВ

Показатель	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Число пораженных бассейнов коронарных артерий, n/%					0,74
– 1	75/29	31/23,1	8/28,6	2/14,3	
– 2	91/35,1	50/37,3	8/28,6	6/42,9	
– 3	93/35,9	53/39,55	12/42,9	6/42,9	
Пораженные коронарные артерии (стенозы $\geq 50\%$), n/%					
– ствол ЛКА	12/4,6	5/3,7	1/3,6	4/28,6	0,03
– ПНА	200/77,2	103/76,9	22/78,6	11/78,6	0,99
– ОА	152/58,7	89/66,4	20/71,4	8/57,1	0,31
– ПКА	177/68,3	94/70,15	16/57,1	13/92,9	0,083
ХТО, n/%	115/44,4	51/38,1	14/50	7/50	0,50
Рестенозы ранее установленных стентов, n/%	20/7,75	11/8,3	3/10,7	0/0	0,45
Окклюзии ранее установленных стентов, n/%	3/1,2	7/5,2	0/0	0/0	0,055
Окклюзии шунтов, n/%	19/7,3	6/4,5	2/7,1	1/7,1	0,72
Сосуд-мишень, n/%					
– ствол ЛКА	5/1,9	5/3,7	0/0	1/7,1	0,34
– ПНА и ее ветви	128/49,4	64/47,8	13/46,4	6/42,9	0,95
– ОА и ее ветви	82/31,7	47/35,1	13/46,4	3/21,4	0,31
– ПКА и ее ветви	112/43,2	65/48,5	11/39,3	9/64,3	0,33
Вмешательство на ХТО, n/%	70/27	27/20,15	7/25	6/42,9	0,21
Index SYNTAX исходно, $M \pm SD_{(min-max)}^*$ Me (Q_1-Q_3)	12,3 \pm 8,15 (1–40) 10 (6,5–16,5)	13 \pm 8,8 (0–54) 11 (8–16)	14,5 \pm 7,3 (4–29,5) 14,25 (9–17,5)	16,75 \pm 9,55 (4–38,5) 15,5 (11–21)	0,056
Типы целевых стенозов, n/%					
– B1	56/15,4	28/13,7	1/2,3	2/10,5	0,23
– B2	102/28	50/24,5	7/16,3	3/15,8	
– C	206/56,6	126/61,8	35/81,4	14/73,7	
Количество установленных стентов при индексном ЧКВ $M \pm SD_{(min-max)}^*$ Me (Q_1-Q_3)	1,46 \pm 1,71 (0–4) 1 (1–2)	1,56 \pm 0,80 (0–5) 1 (1–2)	1,71 \pm 0,81 (1–4) 1 (1–2)	1,79 \pm 0,97 (1–4) 1,5 (1–2)	0,17
Диаметр индексного стента, мм, $M \pm SD$, Me (Q_1-Q_3)	3,14 \pm 0,29 3 (3–3)	3,17 \pm 0,34 3 (3–3,5)	3,12 \pm 0,28 3 (3–3,125)	3,27 \pm 0,32 3,125 (3–3,5)	0,17
Длина индексного стента, мм, $M \pm SD_{(min-max)}^*$ Me (Q_1-Q_3)	31,4 \pm 15,2 (12–92) 28 (22–38)	34,1 \pm 14,95 (12–96) 30 (23–38)	38,1 \pm 22,6 (16–107) 30 (24–39)	42,3 \pm 21,5 (18–80) 34 (24–68)	0,017
Индексные стенты, n/%					$\geq 0,10$
– СЛП	321/86	181/86,6	43/87,8	19/76	
– ГМС	52/14	28/13,4	6/12,2	6/24	

Показатель	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Поколение индексных СЛП, n/%					
– 1	46/14,3	16/8,8	0/0	0/0	0,19
– 2	221/68,8	125/69,1	31/72,1	10/52,6	
– 3	54/16,8	40/22,1	12/27,9	9/47,4	
Риск КИН по R.Mehran, баллы, M±SD	4,3±2,5	3,9±2,5	4,9±3,3	3,8±2	0,19
Объем контраста, мл, Me (Q ₁ –Q ₃)	250 (200–300)	250 (200–300)	275 (200–350)	225 (150–300)	0,39
Объем контраста/СКФ Me (Q ₁ –Q ₃)	2,8 (2,2–3,9)	2,8 (2,15–3,98)	3,6 (2,1–4,6)	2,7 (2,2–3,9)	0,45
Артериальный доступ					
– бедренный	228/88	110/82,1	24/85,7	1/78,6	0,37
– лучевой	31/12	24/17,9	4/14,3	3/21,4	
Полная реваскуляризация, n/%	157/60,85	72/53,7	16/57,1	7/50	0,52

Примечания: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ХТО – хроническая тотальная окклюзия; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент; КИН – контрастированная нефропатия.

Мы видим, что исходно пациенты исследуемых групп существенно различаются по величине индекса массы тела (ИМТ), частоте утяжеления функционального класса стенокардии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и мультифокального атеросклероза (МФА), а именно стенозов в артериях дуги аорты $\geq 50\%$. Кроме того, сопровождающая медикаментозная терапия была ассоциирована с величиной повышения КСФ при плановых ЧКВ, а именно такими группами препаратов, как статины, антикоагулянты, сахароснижающие средства, цитопротекторы, а также

дополнительное назначение в день вмешательства в/в инфузии гепарина, физиологического раствора. Из анатомических характеристик поражения коронарных артерий наибольшие различия были выявлены в частоте поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА), а из процедурных – в длине установленных стентов во время индексного вмешательства с наибольшими значениями в группе зОПМ (группа 3).

Документированные острые перипроцедурные осложнения плановых ЧКВ представлены в таблице 4.

Таблица 4. Документированные острые перипроцедурные осложнения плановых ЧКВ

Показатель, n/%	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Пересечение боковой ветви	21/8,1	13/9,7	4/14,3	2/14,3	0,63
Острый тромбоз индексного стента	0/0	1/0,75	2/7,14	0/0	0,022
Диссекция интимы	6/2,3	3/2,2	2/7,14	2/14,3	0,16
Неудачные попытки вмешательства	12/4,6	5/3,7	2/7,14	0/0	0,72
Ложная аневризма в месте артериального доступа	2/0,8	3/2,2	0/0	0/0	0,49
Кровотечение из места пункции артерии (клинически не значимое)	16/6,2	9/6,7	5/17,9	0/0	0,11

Показатель, n/%	Группа 0 n=259	Группа 1 n=134	Группа 2 n=28	Группа 3 n=14	p
Нарушения ритма сердца	12/4,6	8/6	2/7,14	1/7,14	0,89
Аллергические реакции	13/5	7/5,2	3/10,7	0/0	0,41
Повышение АД	14/5,4	5/3,7	2/7,14	1/7,14	0,81
Гипотония	14/5,4	5/3,7	3/10,7	1/7,14	0,49
КИ-ОПП ≥ 26 мкмоль/л (1 стадия ОПП по AKIN)	30/12,4	20/12,5	10/38,5	1/7,7	0,015

Примечания: АД – артериальное давление; КИ-ОПП – контрастиндуцированная нефропатия; ОПП – острое повреждение почек; AKIN – Acute Kidney Injury Network.

Нами были выявлены существенные различия в частоте острого тромбоза индексного стента и острого почечного повреждения (ОПП) с преобладанием этих перипроцедурных осложнений в группе с уОПМ. Если случаи острого тромбоза индексного стента и диссекции интимы индексного сосуда в нашем исследовании были единичными, а документирование пересечения боковых ветвей при плановых ЧКВ не всегда полным, то достаточная выявляемость 1 стадии ОПП по критериям AKIN

[16] после планового ЧКВ позволила включить это острое осложнение вмешательства в последующий анализ поиска предикторов ОПМ.

Далее нами был выполнен однофакторный анализ для оценки предикторного значения всех представленных клинико-анамнестических, анатомических, процедурных факторов в отношении развития ОПМ как осложнения планового ЧКВ (табл. 5, 6).

Таблица 5. Предикторы острого повреждения миокарда при плановых ЧКВ в зависимости от уровня перипроцедурного повышения КСФ (группа сравнения – группа 0)

	Относительный риск (RR)	Доверительный интервал (CI)	Стандартная ошибка RR (S)	p
ОПМ > 1 и $\leq 2 \times 99$ перцентиль URL (гр 1 vs гр 0)				
Стеноз сонных артерий более 50%	1,554	[1,156–2,090]	0,151	0,007
Нарушение толерантности к глюкозе	1,404	[1,030–1,913]	0,158	0,043
Сахароснижающая терапия	0,611	[0,377–0,991]	0,247	0,03
Метформин	0,416	[0,207–0,834]	0,355	0,007
Антикоагулянты в день процедуры (дополнительно к перипроцедурному болюсу гепарина)	0,707	[0,535–0,934]	0,142	0,014
В/в инфузия гепарина после ЧКВ	0,703	[0,526–0,940]	0,148	0,015
Тикагрелор	1,590	[1,123–2,251]	0,177	0,02
ЧКВ на фоне приема статинов	2,113	[1,061–4,208]	0,351	0,024
Розувастатин	1,691	[1,284–2,228]	0,141	0,0005
Низкие дозы статинов	0,617	[0,405–0,940]	0,215	0,019
Высокие дозы статинов	1,956	[1,501–2,548]	0,135	0,000
Очень высокие дозы статинов	2,069	[1,599–2,676]	0,131	0,000
В/в инфузия физиологического раствора в день ЧКВ (3–6 ч до и/или 6 ч после)	0,625	[0,470–0,830]	0,145	0,001
Исходная СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м ²	0,636	[0,466–0,868]	0,159	0,003

	Относительный риск (RR)	Доверительный интервал (CI)	Стандартная ошибка RR (S)	P
Исходная СКФ 60–89 мл/мин/1,73м ² (легкое снижение)	1,550	[1,160–2,071]	0,148	0,002
СКФ ≥90 мл/мин/1,73м ² в постпроцедурный период	0,531	[0,325–0,865]	0,249	0,005
СКФ 45–59 мл/мин/1,73м ² в постпроцедурный период (умеренное снижение)	1,528	[1,107–2,110]	0,165	0,019
Отсутствие реакции на ингибиторы рецепторов P2Y ₁₂ на фоне ДААТ по данным агрегатограммы	1,614	[1,125–2,314]	0,184	0,022
Хорошая реакция на аспирин по данным агрегатограммы с эпинефрином	0,448	[0,245–0,821]	0,309	0,004
Окклюзии ранее установленных стентов	2,111	[1,373–3,245]	0,219	0,035
Один установленный стент при индексном вмешательстве	0,756	[0,575–0,995]	0,140	0,046
Присутствие генотипа МТ полиморфизма Met235Thr (rs699) гена AGT	0,567	[0,353–0,909]	0,241	0,0125
ОПМ >2х и ≤5х99 перцентиль URL (гр 2 vs гр 0)				
Исходно клиника повышения функционального класса стенокардии	3,250	[1,305–8,091]	0,465	0,037
ОНМК в анамнезе	2,754	[1,166–6,501]	0,438	0,041
В/в инфузия физиологического раствора в день ЧКВ (до и/или после)	0,454	[0,217–0,948]	0,376	0,049
СКФ 45–59 мл/мин/1,73м ² в постпроцедурный период (умеренное снижение)	3,306	[1,567–6,974]	0,381	0,005
СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м ² в постпроцедурный период	2,891	[1,399–5,974]	0,370	0,0085
КИ-ОПП (1 стадия ОПП по критериям АКIN)	3,563	[1,743–7,284]	0,365	0,0016
Тип С целевого стеноза	3,013	[1,435–6,330]	0,379	0,003
ОПМ >5х99 перцентиль URL (гр 3 vs гр 0)				
Исходно клиника повышения функционального класса стенокардии	12,047	[4,752– 0,541]	0,475	0,000
ХОБЛ	4,040	[1,441–1,328]	0,526	0,017
Поражение ствола ЛКА ≥50%	6,425	[2,262–18,247]	0,533	0,0056

Примечания: vs (versus) – против; СД – сахарный диабет; ССП – сахароснижающие препараты; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; АДФ – аденозиндифосфат; AGT – ангиотензиноген; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛКА – левая коронарная артерия.

Таблица 6. Предикторы умеренного и большого острого повреждения миокарда относительно незначительного повышения КСФ при плановых ЧКВ (группа сравнения – группа 1)

	Относительный риск (RR)	Доверительный интервал (CI)	Стандартная ошибка RR (S)	P
ОПМ >2х и ≤5х99 перцентиль URL (гр 2 vs гр 1)				
Тип С целевого стеноза	2,337	[1,135–4,811]	0,368	0,023
КИ-ОПП (1 стадия ОПП по критериям AKIN)	2,604	[1,316–5,152]	0,348	0,015
ОПМ >5х99 перцентиль URL (гр 3 vs гр 1)				
Исходно клиника повышения функционального класса стенокардии	7,788	[3,190–19,013]	0,455	0,000
Фибрилляция предсердий	3,019	[1,112–8,197]	0,510	0,044
ХОБЛ	3,360	[1,247–9,051]	0,506	0,03
ВБ вен нижних конечностей	3,800	[1,370–10,543]	0,521	0,029
Антикоагулянты в день процедуры (дополнительно к перипроцедурному болюсу гепарина)	6,686	[1,550–28,840]	0,746	0,002
ЧКВ на фоне приема статинов	0,201	[0,075–0,537]	0,502	0,011
Поражение ствола ЛКА ≥50%	6,178	[2,405–15,869]	0,481	0,0049
Присутствие генотипа ТТ полиморфизма 1565 Т>С (rs5918) гена <i>ITGB3</i> , кодирующего тромбоцитарный рецептор к фибриногену	0,322	[0,127–0,815]	0,474	0,028

Примечания: vs (versus) – против; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВБ – варикозная болезнь вен нижних конечностей; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА – левая коронарная артерия; *ITGB3* – интегрин бета-3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIa).

В сравнении с группой пациентов без перипроцедурного повышения КСФ (группа 0) нОПМ ассоциировано с коморбидной патологией (мультифокальным атеросклерозом, нарушением толерантности к глюкозе), медикаментозной терапией (выполнение вмешательства на фоне антикоагулянтов, различных антиагрегантов, статинов, длительной инфузии физиологического раствора), исходной функцией почек и ее изменением на фоне вмешательства, остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне ДААТ, объемом индексного вмешательства и наличием тромботических осложнений в области ранее установленных стентов, а также генетическим статусом пациентов, в частности полиморфизмом Met235Thr (rs699) гена *AGT*. Умеренное ОПМ ассоциировано с утяжелением функционального класса стенокардии, ранее перенесенным мозговым инсультом, развитием перипроцедурного ОПП, в/в инфузией физиологического раствора в течение 3–6 часов до и/или 6–12 часов после ЧКВ, сложным типом целевого стеноза (тип С). Значимое ОПМ было

ассоциировано с сопутствующей ХОБЛ, исходным повышением функционального класса стенокардии и стенозом ствола ЛКА более 50%.

Наибольшие различия по количеству и характеру предикторов были выявлены для группы с нОПМ в сравнении как с группой без повышения КСФ (группа 0), так и с группой зОПМ. Важно, что группа зОПМ отличалась по факторам формирования (предикторам) от группы с нОПМ существеннее, чем от группы 0. Этими факторами, не считая общих, таких как ХОБЛ, утяжеление класса стенокардии и стеноз ствола ЛКА более 50%, явились сопутствующие варикозная болезнь вен нижних конечностей, фибрилляция предсердий, дополнительное назначение антикоагулянтов в стационаре. Факторами, снижающими риск развития зОПМ в сравнении с нОПМ, явились выполнение ЧКВ на фоне приема статинов и присутствие генотипа ТТ полиморфизма 1565 Т>С (rs5918) гена *ITGB3*, кодирующего тромбоцитарный рецептор к фибриногену.

Таблица 7. Количественные предикторы острого повреждения миокарда при плановых ЧКВ в зависимости от уровня перипроцедурного повышения КСФ по результатам ROC-анализа

Переменные	Площадь под кривой (AUC)	Пороговое значение	p	Чувствительность	Специфичность
Предикторы умеренного ОПМ в сравнении с группой без ОПМ (гр 2 vs гр 0)					
Липокалин-2 исходно, нг/мл	0,801	25,83	0,019	0,630	0,971
Повышение липокалина-2 в постпроцедурный период, %	0,810	20,52	0,016	0,643	0,978
Цистатин С исходно, нг/мл	0,719	961,4	0,026	0,537	0,901
НbA1c исходно, %	0,820	5,45	0,003	0,703	0,937
Предикторы умеренного ОПМ в сравнении с группой незначительного ОПМ (гр 2 vs гр 1)					
Липокалин-2 исходно, нг/мл	0,763	36,78	0,036	0,561	0,965
Повышение липокалина-2 в постпроцедурный период, %	0,817	23,11	0,011	0,660	0,974
НbA1c исходно, %	0,719	5,25	0,05	0,541	0,898
Предикторы большого ОПМ в сравнении с группой незначительного ОПМ (гр 3 vs гр 1)					
Эозинофилы в крови исходно, %	0,703	2,1	0,013	0,538	0,867
Общий фибриноген в крови исходно, г/л	0,740	3,17	0,003	0,620	0,860
НbA1c исходно, %	0,792	5,95	0,055	0,633	0,950

Примечания: ОПМ – острое повреждение миокарда; vs (versus) – против; НbA1c – гликированный гемоглобин.

Для оценки ассоциации количественных предикторов с величиной ОПМ нами был выполнен ROC-анализ. Результаты этого анализа при получении моделей хорошего качества представлены в табл. 7.

Таким образом, ROC-анализ продемонстрировал хорошее и очень хорошее качество моделей (с AUC $\geq 0,700$) в отношении количественных предикторов развития уОПМ и зОПМ относительно групп без ОПМ и нОПМ (группы 2 vs 0, 2 vs 1 и 3 vs 1). Было показано, что исходный уровень гликированного гемоглобина (НbA1c) обладал существенным прогностическим значением для развития уОПМ и зОПМ. Исходные уровни и динамика в постпроцедурный период почечных биомаркеров (липокалина-2, цистатина С) были ассоциированы с развитием уОПМ, а для развития зОПМ предикторами служили исходные значения эозинофилов и общего фибриногена в крови.

Обсуждение полученных результатов

Выявленные нами факторы, определяющие патогенез и величину ОПМ как осложнения планового ЧКВ, можно разделить на следующие группы:

1. Исходные клинические и лабораторные характеристики пациентов (клиника прогрессирования стенокардии при отсутствии исходного повышения КСФ, ИМТ, исходная функция почек и ее изменение на фоне вмешательства, остаточная реактивность тромбоцитов на фоне ДААТ). Предикторными биомаркерами этой группы факторов явились: исходные показатели НbA1c, фибриногена, липокалина-2 и цистатина С, перипроцедурное повышение липокалина-2.
2. Коморбидные заболевания пациентов, такие как ХОБЛ, стенозы сонных артерий $\geq 50\%$, нарушение толерантности к глюкозе,

- перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения.
3. Генетические особенности пациентов (в частности, полиморфизм Met235Thr (rs699) гена AGT, а также полиморфизм 1565 T>C (rs5918) гена ITGB3, кодирующего тромбоцитарный рецептор к фибриногену).
 4. Анатомические характеристики поражения коронарного русла (стеноз ствола ЛКА более 50%, сложный тип целевого стеноза – тип С).
 5. Процедурные факторы, а именно объем выполненного вмешательства (количество и длина установленных стентов).
 6. Острые перипроцедурные осложнения (окклюзия индексных стентов, острое почечное повреждение).
 7. Сопутствующая терапия, на фоне которой было выполнено плановое ЧКВ (антикоагулянты, антиагреганты, статины, сахароснижающие препараты, в/в инфузия физиологического раствора, гепарина – при условии получения всеми пациентами ДААТ).

Эти данные согласуются с опубликованными ранее работами, где также различают анатомические, процедурные и клинические предикторы ОПМ. Согласно этим авторам, окклюзия боковых ветвей (ОБВ), многососудистое поражение, бифуркационные и протяженные поражения, количество имплантированных стентов, поражение левой передней нисходящей артерии или поражение ствола ЛКА часто связаны с возникновением ОПМ. Это осложнение чаще развивается у пациентов пожилого возраста, женского пола, с сахарным диабетом и нарушением функции почек. Сообщалось также, что ряд особенностей пациентов, характеристики поражений и перипроцедурные факторы независимо связаны с возникновением перипроцедурного ИМ 4а типа после ЧКВ [2, 13, 14, 17].

Во время ЧКВ могут возникать ангиографически очевидные осложнения, такие как ОБВ, ограничивающая кровоток диссекция коронарной артерии, дистальная эмболизация компонентами бляшки, включая тромбы, тромбоциты или атеросклеротические остатки, интрапроцедурный тромбоз стента, нарушение коллатерального кровотока и феномен slow-/no-reflow [18]. Все эти состояния могут привести к повреждению миокарда, которое обнаруживается по повышению уровня сердечных биомаркеров [14]. Процедурными факторами, независимо связанными с возникновением повреждения миокарда и ИМ 4а типа после ЧКВ, являются использование более длинных и/или больших стентов [17], количество имплантированных стентов (отношение шансов (OR) 1,5; CI [1,1–2,3] для количества имплантированных стентов ≥ 3) [2], многососудистое ЧКВ [19], сложные процедуры, такие как ретроградный доступ при хронической тотальной окклюзии [20] или использование ротационной атерэктомии [19].

Такие процедуры обычно требуют многократного надувания баллона при имплантации стента, при этом каждое воздействие несет риск дистальной эмболизации, расслоения коронарных артерий или окклюзии боковых ветвей.

В ряде работ было показано, что высвобождение сTn после планового ЧКВ в значительной степени коррелирует со сложностью поражения и степенью поражения коронарных артерий, измеряемыми с помощью Syntax score [21], предполагая, что перипроцедурное повышение сTn может быть просто маркером исходного риска, атеросклеротической нагрузки и сложности процедуры. Характеристики поражения, которые независимо связаны с повреждением миокарда и ИМ 4а типа после ЧКВ включают многососудистые поражения [22], поражение ствола левой коронарной артерии [23] и бифуркационные поражения [24].

Согласно основополагающему обзору Hertrmann J. [25] патофизиологию перипроцедурного острого инфаркта миокарда (ОИМ) можно разделить на две категории. Проксимальные ИМ 4а типа возникают в непосредственной близости от целевого поражения и чаще всего являются результатом ОБВ. Дистальные перипроцедурные ОИМ возникают в дистальной зоне перфузии целевой коронарной артерии и в основном являются результатом микроэмболизации и микрососудистой обструкции. Из этих двух наиболее распространенным является дистальный перипроцедурный ОИМ [26]. ОБВ в первую очередь является результатом физических манипуляций с артериями, следовательно, предикторы ОБВ связаны с физическими свойствами поражения, локализацией и типом стента [27]. ОБВ возникает вторично вследствие компрессии бляшкой и механического выпрямления сосуда, что, в свою очередь, вызывает обструкцию просвета соседних боковых ветвей либо за счет смещения атеросклеротических бляшек в место отхождения боковой ветви, либо за счет изменения угла отхождения боковой ветви [27]. Таким образом, проксимальные ИМ 4а типа в значительной степени являются результатом физических манипуляций с бляшками, ведущих к окклюзии сосудов, при этом роль воспаления ограничена.

Дистальная эмболизация содержимым бляшек с последующей обструкцией микрососудов является основной причиной перипроцедурного ОИМ [26], и, в отличие от проксимального перипроцедурного ОИМ, появляется все больше доказательств, подтверждающих существенную роль воспаления в его патогенезе. Механическое разрушение атеросклеротической бляшки способствует эмболизации материалом бляшки, в частности агрегатами тромбоцитов, кристаллами холестерина, лейкоцитами и клеточным детритом. Этот материал перемещается вниз по коронарному руслу и способствует обструкции микрососудов через комбинацию физической окклюзии артерии, местной активации тромбоцитов, вазоспазма, окислительного стресса

и воспаления. Этот каскад обычно проявляется ангиографически как no-reflow в коронарных артериях (уменьшение постпроцедурного кровотока в миокарде) и/или биохимически как повышение постпроцедурных сердечных ферментов. Коронарный no-reflow является проявлением гипоперфузии миокарда при вмешательствах на эпикардиальных коронарных артериях и является частой причиной перипроцедурного ОИМ [28].

Позднее было показано, что внутрисосудистая визуализация коронарных артерий может помочь в прогнозировании риска перипроцедурного ОИМ путем характеристики состава бляшек и выявления поражений с высоким риском атеротромботической эмболизации [29, 30]. Проспективное исследование с участием пациентов со стабильной стенокардией [31] продемонстрировало положительную линейную зависимость объема некротического ядра с максимальным повышением уровня СК-МВ после процедуры ЧКВ. Некротическое ядро атеромы содержит хрупкую ткань и провоспалительный мусор, такой как кристаллы холестерина, пенистые клетки и микрокальцинаты [32]. В совокупности эти визуализирующие исследования позволяют предположить, что локальное и системное воспаление может предрасполагать к перипроцедурным осложнениям, повышая ломкость бляшек и, следовательно, риск микроэмболизации. Таким образом, повышенное предпроцедурное воспаление связано с более высокой частотой краткосрочных и долгосрочных осложнений ЧКВ [33].

В последнее время все большее внимание привлекает концепция об активации при ЧКВ нескольких путей, ведущих к коронарной микрососудистой дисфункции (CMVD) с сопутствующими неблагоприятными клиническими исходами [34]. В настоящее время CMVD определяется как нарушение реакции коронарного микрососудистого кровотока на сосудорасширяющие стимулы, которое может возникать как следствие ЧКВ [34] и коррелирует с повреждением миокарда [35], однако основные механизмы этой ассоциации продолжают изучаться.

Связанными с пациентом факторами, независимо ассоциированными с повреждением миокарда и ИМ 4а типа после ЧКВ, являются возраст [17], почечная недостаточность [24], повышение кардиальных биомаркеров перед процедурой [24] и застойная сердечная недостаточность [19]. Кроме того, в ряде работ обнаружено, что некоторые фармакологические стратегии снижают ОПМ, включая статины, антитромботические препараты и антиагреганты. Первая демонстрация положительного эффекта антитромботической терапии для снижения ОПМ была получена при использовании внутривенных ингибиторов гликопротеина (GP) IIb/IIIa, особенно абциксимаба, Fab-фрагмента химерного моноклонального антитела человека и мыши. Исследование EPISTENT показало, что использование этого препарата снижает

перипроцедурное повышение уровня СК-МВ и, возможно, смертность после стентирования [36]. Однако использование ингибиторов GP IIb/IIIa с годами постепенно снижается из-за их склонности к увеличению кровотечения и растущего использования сильнодействующих ингибиторов рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂.

Двойная антитромботическая терапия с адекватной предварительной нагрузкой привела к значительному снижению ОПМ. Нагрузочная доза 600 мг клопидогрела не менее чем за 2 часа до вмешательства снижает ОПМ на 20% по сравнению с плацебо [37]. Недавно эти доказательства были дополнены результатами исследования ALPHEUS, направленного на оценку того, превосходит ли тикагрелор, мощный нетиенопиридиновый ингибитор P2Y₁₂, клопидогрел в снижении ОПМ у пациентов с ХКС, подвергающихся плановому ЧКВ высокого риска. В этом исследовании не удалось выявить существенной разницы между двумя фармакологическими методами лечения, несмотря на более высокий уровень ингибирования тромбоцитов, достигаемый при применении тикагрелора, по сравнению с клопидогрелом. Тикагрелор не превосходил клопидогрел в уменьшении комбинированного первичного исхода перипроцедурного инфаркта миокарда или большого повреждения миокарда (OR 0,97; 95% CI [0,80–1,17]; p=0,75), не вызывал увеличение количества больших кровотечений (OR 2,51; 95% CI [0,48–13,0], p=0,29), но увеличивал частоту малых кровотечений в течение 30 дней после вмешательства (OR 1,54; 95% CI [1,12–2,11], p=0,0070) [23]. Сходные данные у пациентов с ХКС наблюдались при применении прасугрела по сравнению с клопидогрелом в исследовании SASSICAIA, которое, однако, не имело достаточной мощности, чтобы показать какие-либо различия между этими двумя препаратами [38]. Возможно, мощное ингибирование рецепторов P2Y₁₂, необходимое для снижения частоты тромботических осложнений ЧКВ у пациентов с ОКС, вовсе не обязательно у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Результаты исследования ALPHEUS, показывающие, что ранние ишемические события после планового ЧКВ не улучшаются за счет более эффективного ингибирования P2Y₁₂, чем достигнутое с помощью клопидогрела, могут отражать патогенетические механизмы, не связанные с тромбоцитами [39].

В настоящее время широко описаны положительные плейотропные влияния тикагрелора при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда [40, 41]. Однако в представляемой нами работе показано, что выполнение ЧКВ на фоне приема тикагрелора повышает риск развития нОПМ (RR 1,590; 95% CI [1,123–2,251]; p=0,02). Вполне возможно, что незначительное увеличение КСФ после ЧКВ на фоне назначения тикагрелора в нашем исследовании может просто отражать исходный риск, атеросклеротическое бремя, сложность процедуры

и состояние резистентности к антиагрегантам, а также ещё не до конца изученные механизмы потенциальной вазоконстрикции, вызванной тикагрелор-опосредованным аденозинтрифосфатом (АТФ), стимулирующим пуринергические рецепторы (P2R) на гладкомышечных клетках при поврежденном эндотелии на фоне выраженных кардиометаболических заболеваний, так как хорошо известно, что после своего высвобождения АТФ играет фундаментальную роль в регулировании кровотока и тканевой перфузии посредством активации пуринергических рецепторов в сосудистой сети [42].

Ряд исследований показал, что назначение статинов перед эндоваскулярным вмешательством может снизить частоту ЧКВ-связанного ОИМ по сравнению с отсутствием лечения [43]. Положительное действие статинов, вероятно, опосредовано противовоспалительным действием, а не их гиполипидемическими эффектами, о чем свидетельствует их более высокая эффективность у пациентов с повышенным уровнем вч-С-реактивного белка [44]. Применение перед ЧКВ высоких доз статинов (аторвастатин 80 мг, розувастатин 40 мг) полезно для снижения частоты осложнений, связанных с ЧКВ, как показано в нескольких исследованиях, в том числе рандомизированных контролируемых [45–47] и в метаанализе [48].

Однако польза нагрузочных доз статинов при плановых ЧКВ у стабильных пациентов не столь однозначна. Целью рандомизированного исследования Veselka J. et al. [49] было изучение влияния двухдневной терапии аторвастатином перед ЧКВ на отдаленные клинические результаты. Двести пациентов со стабильной стенокардией, ранее не получавших статины, направленных на ЧКВ, были включены в исследование и рандомизированы (соотношение 1:1) на двухдневное предварительное лечение аторвастатином в дозе 80 мг/день и последующее ЧКВ (группа аторвастатина) или немедленное ЧКВ (контрольная группа). В регистровую группу вошли 182 пациента, длительно получавших терапию статинами, направленных на немедленное ЧКВ в тот же период, что и рандомизированные пациенты. Медиана периода наблюдения составила 45 месяцев. Авторы сравнили частоту ИМ или смерти в течение длительного периода наблюдения. Между тремя группами не было выявлено существенных различий по большинству клинических характеристик и ранних результатов. Частота смерти/ИМ составила 11,4%, 12,9% и 13,8% в группах, принимавших аторвастатин, контрольной и регистровой группах соответственно. При многофакторном анализе только возраст пациентов (OR 1,04, 95% CI [1,02–1,07], $p < 0,001$) был идентифицирован как значимый предиктор смерти или ИМ во время наблюдения. Эти результаты позволили предположить, что 2-дневная терапия высокими дозами аторвастатина перед ЧКВ не повлияла на возникновение

перипроцедурального ИМ или отдаленные клинические исходы.

В исследовании ALPACS [50], включившем корейскую и китайскую популяцию пациентов, ранее не принимавших статины, сравнили дополнительные нагрузочные дозы аторвастатина 80 мг за 12 часов и 40 мг за 2 часа перед ЧКВ с контрольной группой пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 40 мг/сут. Авторы не выявили положительного эффекта дополнительной нагрузки аторвастатином. Апостериорный анализ показал, что через 8 часов после ЧКВ у 3,82% группы с нагрузкой аторвастатином и 7,22% группы без нагрузки наблюдался постпроцедурный диапазон СК-МВ, в 3 раза превышающий верхний предел нормы ($p = 0,27$), а через 24 ч после ЧКВ этот показатель составил 7,64% против 9,47% ($p = 1,0$). Профиль безопасности показал, что высокие дозы аторвастатина (40 мг) в срок до 1 месяца в сочетании с обычным лечением относительно безопасны и хорошо переносятся.

Однако в последние годы появляется все больше публикаций, посвященных непереносимости статинов, связанной с мышечными побочными эффектами (SAMS) [51, 52]. Было предложено множество молекулярных механизмов для объяснения мышечных жалоб, вызванных статинами, включая нарушение гомеостаза кальция, снижение пренилирования белка и снижение синтеза коэнзима Q10 (CoQ10) [53]. Показано, что помимо воздействия на CoQ10 ключевую роль в этих осложнениях статинотерапии играет митохондриальная дисфункция. Было продемонстрировано, что лактоны статина, образующиеся при воздействии на них печеночных ферментов и способствующие выведению статинов с желчью, ингибируют третий комплекс дыхательной цепи митохондрий (СIII) [54]. Наблюдаемое ингибирование СIII и связанное с ним снижение продукции митохондриального АТФ можно наблюдать у пациентов с тяжелыми побочными эффектами на мышцы, вызванными статинами [54]. В то время как неблагоприятному воздействию статинов на скелетные мышцы уделяется много внимания, о влиянии на сердечную мышцу известно сравнительно мало. Недавно было описано отрицательное влияние статинов на митохондриальную функцию кардиомиоцитов *in vitro* и *in vivo* (т.е. на мышцах) [55], но клинических наблюдений до сих пор не сообщалось.

Наоборот, широко известно, что статины благотворно влияют на функцию кардиомиоцитов и метаболическую активность [56]. Эти эффекты опосредованы ингибированием белков Rho, снижением апоптоза и увеличением доступности оксида азота преимущественно за счет статин-индуцированного ингибирования пути мевалоната, основного пути синтеза холестерина [57]. Было доказано, что при инфаркте миокарда статины уменьшают размер инфаркта через мевалонатный путь у крыс и мышей [58, 59]. Кроме того, ингибирование пути

мевалоната статинами также приводит к дифференцировке фибробластов в миофибробласты, что рассматривается как ключевой процесс улучшения сердечного фиброза [60]. Одновременно повышенное высвобождение интерлейкина (IL)-10 способствует улучшению постинфарктного ремоделирования *in vitro* и у крыс [61]. Стимуляция других цитокинов, включая IL-33 и IL-1, связана с антигипертрофическими и антиапоптотическими эффектами статинов в кардиомиоцитах человека [62]. Подобные противовоспалительные и антиапоптотические эффекты связаны с инактивацией пути толл-подобные рецепторы-4/белок NF- κ B (TLR-4/NF- κ B), который при согласованном действии на дендритные клетки приводит к подавлению воспаления, фиброза и апоптоза *in vitro* [63]. Наконец, розувастатин предотвращает перипроцедуральный инфаркт миокарда как *in vitro*, так и *in vivo* посредством ингибирования воспалительной NLRP3, молекулярной платформы, запускающей активацию воспалительных каспаз [64].

Помимо целевых эффектов на пути мевалоната, статины также оказывают благоприятное воздействие посредством различных нецелевых механизмов, влияющих на ионный гомеостаз миокарда. Недавно было продемонстрировано, что розувастатин модулирует каскад альфа-адренергических сигналов в кардиомиоцитах крысы, что приводит к снижению токов кальция L-типа и снижению скорости сокращения и расслабления [65]. Помимо передачи сигналов кальция, статины также благотворно влияют на внутриклеточный уровень калия. Наибольшее внимание было уделено воздействию на АТФ-чувствительные калиевые (КАТФ) каналы, которые необходимы для клеточной защиты во время метаболического стресса. Снижение экспрессии КАТФ-каналов в присутствии холестерина напрямую зависит от холестерин-снижающего действия статинов *in vitro* [66]. Кроме того, КАТФ-каналы играют ключевую роль в механизме закрытия поры перехода митохондриальной проницаемости (МРТР). Закрытие МРТР является способом защиты миокарда от ишемии/реперфузионного повреждения и может регулироваться статинами [67].

При наличии благотворного воздействия статинов на сердце, важно понять механизмы, лежащие в основе возможных нежелательных субклинических эффектов. Godoy J.C. et al. было описано неблагоприятное влияние аторвастатина на функцию кардиомиоцитов. Авторами было показано, что в культуре неонатальных миоцитов сердечного желудочка, а также *in vivo* у мышей ингибирование передачи сигналов Akt/mTOR аторвастатином нарушает ультраструктуру митохондрий кардиомиоцитов [55]. Белок mTOR –жизненно важный регулятор клеточных процессов, включая сохранение целостности и функции сердечно-сосудистой системы в стрессовых условиях, а также адаптацию к механическим, ишемическим и воз-

растным повреждениям миокарда [68]. Описана дифференциальная регуляция mTOR посредством продукции митохондриальных активных форм кислорода (АФК) [69]. Показано, что низкие уровни АФК активируют этот путь [69], тогда как уровни АФК от высоких до умеренных могут приводить к изменениям в ультраструктуре сердечных митохондрий и ингибированию mTOR [55]. Кроме того, разница между статинами в ингибирующей активности против mTOR может быть связана с их разной способностью проникать в клетки вследствие разной липофильности [70]. Было показано, что липофильные статины, такие как ловастатин и симвастатин, значительно повышали смертность у кардиомиопатических хомячков и усиливали поражение миокарда у собак с ишемией [71].

Таким образом, митохондрии не только играют ключевую роль в неблагоприятных воздействиях статинов на скелетные мышцы, но также, по-видимому, участвуют в неблагоприятном воздействии статинов на сердечную функцию человека [72, 73]. Помимо негативного влияния митохондриальной дисфункции на окислительно-восстановительный статус клеток, снижение продукции селенопротеинов, которое зависит от мевалонатного пути их биосинтеза, может еще больше ухудшить эту ситуацию [74].

Хотя статины, по-видимому, не оказывают клинически значимого негативного воздействия на сердце, одновременное назначение статинов с другими препаратами или воздействиями, нарушающими или напрягающими функцию митохондрий, может сместить это воздействие в сторону клинических проявлений, поскольку может привести к аддитивному влиянию на функцию сердца. Например, применение аторвастатина усиливало неблагоприятные сердечные эффекты альфа-адренергического агониста изопротеренола, которые характеризовались усилением эндотелиальной дисфункции, индукцией окислительного стресса и усилением воспалительных и апоптотических путей у крыс [75]. У людей без диагноза ишемической болезни сердца статины значительно усиливали высвобождение сердечных тропонинов после умеренных физических упражнений [76]. Кроме того, пожилые люди могут подвергаться большему риску митохондриальной токсичности лекарств, включая статины, поскольку с возрастом содержание и функция митохондрий снижаются [77]. Наконец, основное заболевание сердца может повлиять на функцию митохондрий и подвергнуть этих пациентов риску побочных эффектов статинов. В недавней работе по оценке возможных побочных эффектов статинов на сердце обсуждалась идея о том, что статины могут быть токсичными для митохондрий, что приводит к нарушению выработки АТФ и утяжелению сердечной недостаточности [78]. Авторы предположили, что не только дозировка, но и просаркопенические свойства статинов

(т.е. стимуляция мышечной атрофии) также определяют благоприятность или вредное воздействие статинов на сердечную недостаточность, поскольку эти механизмы демонстрируют высокое молекулярное сходство с саркопенией, наблюдаемой при сердечной недостаточности [78].

Нами показано, что прием статинов существенно снижает риск развития зОПМ относительно группы пациентов с нОПМ (RR 0,201; 95% CI [0,075–0,537]; $p=0,011$). При этом выполнение планового ЧКВ на фоне приема высоких и очень

высоких доз статинов почти в два раза повышает относительный риск развития нОПМ (RR 2,069; 95% CI [1,599–2,676]; $p=0,000$), а низкие дозы статинов существенно снижают этот риск (RR 0,617; 95% CI [0,405–0,940]; $p=0,019$). Важно понимать, что само по себе нОПМ не ассоциировано с неблагоприятными ишемическими событиями после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [12], однако ассоциировано с отдаленной несердечно-сосудистой смертностью и онкологическими заболеваниями,

Таблица 8. Фенотипы групп пациентов с острым перипроцедурным повреждением миокарда при плановых ЧКВ в зависимости от уровня повышения сердечных биомаркеров

Фенотип ОПМ	Группы патогенетических факторов	Предикторы ОПМ	Группа сравнения	Влияние на риск ОПМ	
Незначительное ОПМ (нОПМ) – >1 и $\leq 2 \times 99$ перцентиль URL, ассоциировано с несердечно-сосудистой смертностью, онкологическими заболеваниями	Клиническое течение ИБС	Окклюзии ранее установленных стентов	Без ОПМ	↑	
	Генетические особенности пациентов	Присутствие генотипа МТ полиморфизма Met235Thr (rs699) гена AGT	Без ОПМ	↓	
	Коморбидная патология	Атеросклероз сонных артерий более 50%	Без ОПМ	↑	
		Нарушение толерантности к глюкозе	Без ОПМ	↑	
	Функция почек	Исходная нормальная СКФ	Без ОПМ	↓	
		Исходное легкое снижение СКФ	Без ОПМ	↑	
		Нормальная СКФ в постпроцедурный период	Без ОПМ	↓	
		Умеренное снижение СКФ в постпроцедурный период	Без ОПМ	↑	
	Фармакологическая стратегия сопровождения ЧКВ	Дополнительное назначение антикоагулянтов к перипроцедурному болюсу в день ЧКВ (в частности, в/в инфузия гепарина)	Без ОПМ	↓	
		Прием сахароснижающих препаратов	Без ОПМ	↓	
			Прием статинов: – малые дозы; – большие дозы; – очень большие дозы	Без ОПМ	↑ ↓ ↑ ↑
			Инфузия физиологического раствора	Без ОПМ	↓
		Тикагрелор	Без ОПМ	↑	
	Остаточная реактивность тромбоцитов на фоне ДААТ	Отсутствие реакции на ингибиторы рецепторов P2Y ₁₂ по данным агрегатограммы с АДФ, выполненной в день ЧКВ	Без ОПМ	↑	
		Хорошая реакция на аспирин по данным агрегатограммы с эпинефрином	Без ОПМ	↓	
	Особенности вмешательства	Один установленный стент при индексном вмешательстве	Без ОПМ	↓	

Фенотип ОПМ	Группы патогенетических факторов	Предикторы ОПМ	Группа сравнения	Влияние на риск ОПМ
Умеренное ОПМ (уОПМ) – >2х и ≤5х99 перцентиль URL, ассоциировано с отдаленными ишемическими событиями, кровотечениями	Клиническое течение ИБС	Клиника прогрессирования стенокардии	Без ОПМ	↑
	Коморбидная патология	ОНМК в анамнезе	Без ОПМ	↑
	Фармакологическая стратегия сопровождения ЧКВ	В/в инфузия физиологического раствора	Без ОПМ	↓
	Функция почек	Снижение СКФ (умеренное и значимое) в постпроцедурный период	Без ОПМ	↑
	Острые осложнения ЧКВ	КИ-ОПП (1 стадия ОПП по критериям AKIN)	Без ОПМ	↑
	Особенности вмешательства	Тип С целевого стеноза	Без ОПМ	↑
Значимое ОПМ (зОПМ) – >5х99 перцентиль URL, ассоциировано с отдаленными ишемическими событиями, смертью от сердечно-сосудистых осложнений	Клиническое течение ИБС	Клиника прогрессирования стенокардии	Без ОПМ НОПМ	↑ ↑
		Поражение ствола ЛКА ≥50%	Без ОПМ НОПМ	↑ ↑
	Генетические особенности пациентов	Присутствие генотипа ТТ полиморфизма 1565 Т>С (rs5918) гена ITGB3	НОПМ	↓
	Коморбидная патология	Фибрилляция предсердий	НОПМ	↑
		ХОБЛ	Без ОПМ НОПМ	↑ ↑
		ВБ вен нижних конечностей	НОПМ	↑
	Фармакологическая стратегия сопровождения ЧКВ	Антикоагулянты в день процедуры (дополнительно к перипроцедурному болюсу гепарина)	НОПМ	↑
		Прием статинов	НОПМ	↓

что имеет важное прогностическое значение. Возможно, именно подбор индивидуальной дозы статина является ключом к оптимизации его эффектов на миокард, в том числе и при плановых ЧКВ. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уязвимые группы, включая пожилых людей, пациентов с хронической сердечной недостаточностью, коморбидной патологией, которые могут быть более восприимчивы (в частности из-за нарушения функции митохондрий) к побочным эффектам статинов. Эти данные могут помочь в разработке более персонализированного лечения статинами.

Таким образом, на основе представленного исследования можно резюмировать, что различное сочетание предикторов ОПМ отражает патогенез развития этого перипроцедурного осложнения плановых ЧКВ, определяет его величину и прогностическое значение (табл. 8).

Выводы

Незначительное ОПМ (повышение КСФ >1 и ≤2х99 перцентиль URL) составляет наибольшую по количеству подгруппу пациентов и является фенотипом, зависящим в основном от генетических особенностей и коморбидности пациентов, фармакологической стратегии сопровождения плановых ЧКВ. Умеренное ОПМ (>2х и ≤5х99 перцентиль URL) является фенотипом, преимущественно ассоциированным со сложностью поражения целевого участка, состоянием и уязвимостью функции почек. Большое ОПМ (>5х99 перцентиль URL) является фенотипом, связанным с тяжелым поражением коронарного русла пациента, присутствием процессов воспаления.

Наибольшие различия по количеству и характеру предикторов, в том числе и генетических, были выявлены для группы НОПМ (группа 1) в сравнении

как с группой без повышения КСФ (группа 0), так и с группой зОПМ (группа 3). При этом зОПМ (группа 3) отличается по факторам формирования от группы 1 существенно, чем от группы 0 с разным направлением влияния факторов риска, связанных с фармакологической стратегией сопровождения плановых ЧКВ (применение статинов, антикоагулянтов), что требует персонализированного подхода к их назначению.

Поскольку в специальных рандомизированных контролируемых исследованиях не удалось продемонстрировать преимущества использования сильнодействующих ингибиторов P2Y12 для предотвращения риска перипроцедурного ИМ, основное внимание следует уделить предварительному выявлению факторов риска ОПМ при плановых ЧКВ, чтобы оптимизировать показания к вмешательству, внедрить превентивные стратегии и обеспечить адекватный постпроцедурный мониторинг.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Финансирование

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Source of financing

The authors declare the absence of external funding for the study and publication of the article.

Список литературы / References

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa070829.
2. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, Kerneis M, Yan Y, Overtchouk P, et al.; ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J.* 2018;39(13):1100-1109. doi: 10.1093/eurheartj/ehx799.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
4. Wang HY, Xu B, Dou K, Guan C, Song L, Huang Y, et al. Implications of Periprocedural Myocardial Biomarker Elevations and Commonly Used MI Definitions After Left Main PCI. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(15):1623-1634. doi: 10.1016/j.jcin.2021.05.006.
5. Abdelmeguid AE, Ellis SG, Sapp SK, Whitlow PL, Topol EJ. Defining the appropriate threshold of creatine kinase elevation after percutaneous coronary interventions. *Am Heart J.* 1996;131(6):1097-1105. doi: 10.1016/s0002-8703(96)90083-6.
6. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tchong JE, Ellis SG, Kleiman NS, et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. *JAMA.* 1997;78(6):479-484. doi: 10.1001/jama.278.6.479.
7. Lim CC, van Gaal WJ, Testa L, Cuculi F, Arnold JR, Karamitsos T, et al. With the "universal definition," measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):653-661. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.058.
8. Tricoci P, Leonardi S, White J, White HD, Armstrong PW, Montalescot G, et al. Cardiac troponin after percutaneous coronary intervention and 1-year mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome using systematic evaluation of biomarker trends. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):242-251. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.043.
9. Novack V, Pencina M, Cohen DJ, Kleiman NS, Yen CH, Saucedo JF, et al. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med.* 2012;172(6):502-508. doi: 10.1001/archinternmed.2011.2275.
10. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, et al.; Italian 'Atherosclerosis, Thrombosis, 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(15):1494-1498. doi: 10.1093/eurheartj/ehi173.
11. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, Arraiz G, Violini R, Olivari Z, et al.; Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology - GISE Investigators. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):431-435. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957712.

12. Nalesnik EO, Repin AN. Frequency and Prognostic Value of Acute Periprocedural Myocardial Injury in Elective Percutaneous Coronary Interventions. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2024;14(1):38-51. In Russian. (Налесник Е.О., Репин А.Н. Частота и прогностическое значение острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых чрескожных коронарных вмешательствах. *Архив внутренней медицины*. 2024;14(1):38-51). doi: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-38-51.
13. Bulluck H, Paradies V, Barbato E, Baumbach A, Butker HE, Capodanno D, et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2021;42:2630-2642. doi: 10.1093/eurheartj/ehab271.
14. Park D, Kim Y, Yun S, Ahn J, Lee J, Kim W, et al. Frequency, causes, predictors, and clinical significance of periprocedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2013;34:1662-1669. doi: 10.1093/eurheartj/ehb048.
15. Akchurin RS, Alekyan BG, Aronov DM, Belenkov YuN, Boytsov SA, Boldueva SA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. In Russian. (Акчурин Р.С., Алекян Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076). doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):179-184. doi: 10.1159/000339789.
17. Silvain J, Zeitouni M, Paradies V, Zheng HL, Ndrepepa G, Cavallini C, et al. Procedural myocardial injury, infarction and mortality in patients undergoing elective PCI: a pooled analysis of patient-level data. *Eur Heart J*. 2021;42:323-334. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa885.
18. Prasad A, Ribal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR. Significance of Periprocedural Myonecrosis on Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circulation: Cardiovas Int*. 2008;1:10-19. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.765610.
19. Feldman DN, Minutello RM, Bergman G, Moussa I, Wong SC. Relation of Troponin I Levels Following Nonemergent Percutaneous Coronary Intervention to Short- and Long Term Outcomes. *Am J Cardiol*. 2009;104:1210-1215. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.032.
20. Di Serafino L, Borgia F, Maeremans J, Pyxaras SA, De Bruyne B, Wijns W, et al. Periprocedural Myocardial Injury and Long-Term Clinical Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions of Coronary Chronic Total Occlusion. *J Inw Cardiol*. 2016;28:410-414.
21. Abu Sharar H, Helfert S, Vafaie M, Pleger ST, Chorianopoulos E, Bekeredjian R, et al. Identification of patients at higher risk for myocardial injury following elective coronary artery intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96:578-585. doi: 10.1002/ccd.28549.
22. Chen Z, Yang H, Chen Y, Ma J, Qian J, Ge J. Impact of multivessel therapy to the risk of periprocedural myocardial injury after elective coronary intervention: exploratory study. *BMC Cardiovasc Dis*. 2017;17:69. doi: 10.1186/s12872-017-0501-x.
23. Silvain J, Lattuca B, Beygui F, Rangü G, Motovska Z, Dillinger JG, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2020;396:1737-1744. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32236-4.
24. Koskinas KC, Ndrepepa G, Røber L, Karagiannis A, Kufner S, Zanchin T, et al. Prognostic Impact of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):e006752. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006752.
25. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2493-519. doi: 10.1093/eurheartj/ehi455.
26. Patel VG, Brayton KM, Mintz GS, Maehara A, Banerjee S, Brilakis ES. Intracoronary and noninvasive imaging for prediction of distal embolization and periprocedural myocardial infarction during native coronary artery percutaneous intervention. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):1102-1114. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000448.
27. Popma JJ, Mauri L, O'Shaughnessy C, Overlie P, McLaurin B, Almonacid A, et al. Frequency and clinical consequences associated with sidebranch occlusion during stent implantation using zotarolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):133-139. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.832048.
28. Chan W, Stub D, Clark DJ, Ajani AE, Andrianopoulos N, Brennan AL, et al.; Melbourne Interventional Group Investigators. Usefulness of transient and persistent no reflow to predict adverse clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109(4):478-485. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.09.037.
29. Otsuka K, Shimada K, Ishikawa H, Nakamura H, Katayama H, Takeda H, et al. Usefulness of pre- and post-stent optical frequency domain imaging findings in the prediction of periprocedural cardiac troponin elevation in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2020;35:451-462. doi: 10.1007/s00380-019-01512-z.
30. Stone GW, Maehara A, Muller JE, Rizik DG, Shunk KA, Ben-Yebuda O, et al. Plaque Characterization to Inform the Prediction and Prevention of Periprocedural Myocardial Infarction during Percutaneous Coronary Intervention: The CANARY Trial (Coronary Assessment by Near-infrared of Atherosclerotic Rupture-prone Yellow). *JACC: Cardiovasc Interv*. 2015;8:927-936. doi: 10.1016/j.jcin.2015.01.032.
31. Buse D, von Birgelen C, Zhou XY, Schmermund A, Philipp S, Sack S, et al. Impact of atherosclerotic plaque composition on coronary microembolization during percutaneous coronary interventions. *Basic Res Cardiol*. 2008;103(6):587-597. doi: 10.1007/s00395-008-0745-9.

32. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013;22(6):399-411. doi: 10.1016/j.hlc.2013.03.001.
33. Bibek SB, Xie Y, Gao JJ, Wang Z, Wang JF, Geng DF. Role of pre-procedural C-reactive protein level in the prediction of major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of longitudinal studies. *Inflammation.* 2015;38(1):159-169. doi: 10.1007/s10753-014-0018-8.
34. Padro T, Manfredini O, Bugiardini R, Canty J, Genko E, De Luca G, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):741-755. doi: 10.1093/cvr/cvaa003.
35. Scarsini R, De Maria GL, Borlotti A, Kotronias RA, Langrish JP, Lucking AJ, et al. Incremental Value of Coronary Microcirculation Resistive Reserve Ratio in Predicting the Extent of Myocardial Infarction in Patients with STEMI. Insights from the Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) Study. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(12):1148-1155. doi: 10.1016/j.carrev.2019.01.022.
36. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet.* 1999;354(9195):2019-2024. doi: 10.1016/s0140-6736(99)10018-7.
37. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Angiolillo DJ, Valgimigli M, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007;100:1199-1206. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.05.048.
38. Mehilli J, Baquet M, Hochholzer W, Mayer K, Tesche C, Aradi D, et al. Randomized Comparison of Intensified and Standard P2Y12-Receptor-Inhibition Before Elective Percutaneous Coronary Intervention: The SASSICAIA Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(6):e008649. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008649.
39. Landi A, De Servi S. Time-dependent impact of Ticagrelor and Prasugrel on infarct size: Looking beyond antiplatelet effect. *Int J Cardiol.* 2020;318:26. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.039.
40. Huang B, Qian Y, Xie S, Ye X, Chen H, Chen Z, et al. Ticagrelor inhibits the NLRP3 inflammasome to protect against inflammatory disease independent of the P2Y12 signaling pathway. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(5):1278-1289. doi: 10.1038/s41423-020-0444-5.
41. Cesarini D, Muraca I, Berteotti M, Gori AM, Sorrentino A, Bertelli A, et al. Pathophysiological and Molecular Basis of the Side Effects of Ticagrelor: Lessons from a Case Report. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10844. doi: 10.3390/ijms241310844.
42. Wernly B, Erlinge D, Pernow J, Zhou Z. Ticagrelor: a cardiometabolic drug targeting erythrocyte-mediated purinergic signaling? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(1):H90-H94. doi: 10.1152/ajpheart.00570.2020.
43. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. 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. doi: 10.1161/01.CIR.0000137828.06205.87.
44. Pickard JMJ, Butker HE, Crimi G, Davidson B, Davidson SM, Dutka D, et al. Remote ischemic conditioning: from experimental observation to clinical application: report from the 8th Biennial Hatter Cardiovascular Institute Workshop. *Basic Res Cardiol.* 2015;110:453. doi: 10.1007/s00395-014-0453-6.
45. Sardella G, Lucisano L, Mancone M, Conti G, Calcagno S, Stio RE, et al. Comparison of high reloading Rosuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. The ROMA II trial. *Int J Cardiol.* 2013;168:3715-3720. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.017.
46. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli 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. *JACC.* 2009;54:2157-2163. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.005.
47. Vershinina EO, Repin AN, Salmnikova ES. Loading doses of statins before elective percutaneous coronary interventions. *Heart: a magazine for medical practitioners.* 2016;3(89):181-191. In Russian. (Вершинина Е.О., Репин А.Н., Сальникова Е.С. Нагрузочные дозы статинов при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;3(89):181-191). doi: 10.18087/rbj.2016.3.2181.
48. Pan Y, Tan Y, Li B, Li X. Efficacy of high-dose rosuvastatin preloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of fourteen randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2015;14:97. doi: 10.1186/s12944-015-0095-1.
49. Veselka J, Zemčonek D, Hájek P, Malá M, Adlová R, Martinkovicová L, et al. Effect of two-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention: a single-center, prospective, and randomized study. *Am J Cardiol.* 2009;104(5):630-633. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.048.
50. Jang Y, Zhu J, Ge J, Kim YJ, Ji C, Lam W. Preloading with atorvastatin before percutaneous coronary intervention in statin-naïve Asian patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A randomized study. *J Cardiol.* 2014;63(5):335-343. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.09.012.
51. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11:1-23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807.
52. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol.* 2016;32:S35-65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003.

53. Nikolic D, Banach M, Chianetta R, Luzzu LM, Pantea Stoian A, Diaconu CC, et al. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(5):601-615. doi: 10.1080/14740338.2020.1747431.
54. Schirris TJ, Renkema GH, Ritschel T, Voermans NC, Bilos A, van Engelen BG, et al. Statin-Induced Myopathy Is Associated with Mitochondrial Complex III Inhibition. *Cell Metab.* 2015;22(3):399-407. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.002.
55. Godoy JC, Niesman IR, Busija AR, Kassan A, Schilling JM, Schwarz A, et al. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. *FASEB J.* 2019;33(1):1209-1225. doi: 10.1096/fj.201800876R.
56. Cianflone E, Cappelletta D, Mancuso T, Sabatino J, Marino F, Scalise M, et al. Statins Stimulate New Myocyte Formation After Myocardial Infarction by Activating Growth and Differentiation of the Endogenous Cardiac Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7927. doi: 10.3390/ijms21217927.
57. Xu H, Shen Y, Liang C, Wang H, Huang J, Xue P, et al. Inhibition of the mevalonate pathway improves myocardial fibrosis. *Exp Ther Med.* 2021;21(3):224. doi: 10.3892/etm.2021.9655.
58. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
59. Cheng C, Liu XB, Bi SJ, Lu QH, Zhang J. Inhibition of Rho-kinase is involved in the therapeutic effects of atorvastatin in heart ischemia/reperfusion. *Exp Ther Med.* 2020;20(4):3147-3153. doi: 10.3892/etm.2020.9070.
60. Emelyanova L, Sra A, Schmuck EG, Raval AN, Downey FX, Jahangir A, et al. Impact of statins on cellular respiration and de-differentiation of myofibroblasts in human failing hearts. *ESC Heart Fail.* 2019;6(5):1027-1040. doi: 10.1002/ehf2.12509.
61. Stumpf C, Petzi S, Seybold K, Wasmeier G, Arnold M, Raaz D, et al. Atorvastatin enhances interleukin-10 levels and improves cardiac function in rats after acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2009;116(1):45-52. doi: 10.1042/CS20080042.
62. Pentz R, Kaun C, Thaler B, Stojkovic S, Lenz M, Krychtiuk KA, et al. Cardioprotective cytokine interleukin-33 is up-regulated by statins in human cardiac tissue. *J Cell Mol Med.* 2018;22(12):6122-6133. doi: 10.1111/jcmm.13891.
63. Wang Q, Chen Z, Guo J, Peng X, Zheng Z, Chen H, et al. Atorvastatin-induced tolerogenic dendritic cells improve cardiac remodeling by suppressing TLR-4/NF- κ B activation after myocardial infarction. *Inflamm Res.* 2023;72(1):13-25. doi: 10.1007/s00011-022-01654-3.
64. Chen A, Chen Z, Zhou Y, Wu Y, Xia Y, Lu D, et al. Rosuvastatin protects against coronary microembolization-induced cardiac injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Cell Death Dis.* 2021;12(1):78. doi: 10.1038/s41419-021-03389-1.
65. Ozturk N, Uslu S, Mercan T, Erkan O, Ozdemir S. Rosuvastatin Reduces L-Type Ca²⁺ Current and Alters Contractile Function in Cardiac Myocytes via Modulation of β -Adrenergic Receptor Signaling. *Cardiovasc Toxicol.* 2021;21(5):422-431. doi: 10.1007/s12012-021-09642-5.
66. Geiger R, Fatima N, Schooley JF Jr, Smyth JT, Haigney MC, Flagg TP. Novel cholesterol-dependent regulation of cardiac KATP subunit expression revealed using histone deacetylase inhibitors. *Physiol Rep.* 2021;8(24):e14675. doi: 10.14814/phy2.14675.
67. Rossello X, Yellon DM. The RISK pathway and beyond. *Basic Res Cardiol.* 2017;113(1):2. doi: 10.1007/s00395-017-0662-x.
68. Sciarretta S, Forte M, Frati G, Sadoshima J. New Insights Into the Role of mTOR Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2018;122(3):489-505. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311147.
69. Groenewoud MJ, Zwartkruis FJ. Rheb and mammalian target of rapamycin in mitochondrial homeostasis. *Open Biol.* 2013;3(12):130185. doi: 10.1098/rsob.130185.
70. Irwin JC, Fenning AS, Vella RK. Statins with different lipophilic indices exert distinct effects on skeletal, cardiac and vascular smooth muscle. *Life Sci.* 2020;242:117225. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117225.
71. Mörz W, Siekmeier R, Möller HM, Wieland H, Gross W, Olbrich HG. Effects of lovastatin and pravastatin on the survival of hamsters with inherited cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2000;5(4):275-9. doi: 10.1054/JCPT.2000.16695.
72. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, Ogusbi Y, Hama R, Kobayashi T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(2):189-99. doi: 10.1586/17512433.2015.1011125.
73. McMurray JJ, Dunselman P, Wedel H, Cleland JG, Lindberg M, Hjalmarson A, et al.; CORONA Study Group. Coenzyme Q10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(15):1196-1204. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.075.
74. Moosmann B, Bebl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet.* 2004;363(9412):892-894. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15739-5.
75. Attalla DM, Ahmed LA, Zaki HF, Khattab MM. Paradoxical effects of atorvastatin in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: Role of oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2018;104:542-549. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.005.
76. Enb S, Nurkoz SG, Sezenüz B, Cingirt M, Gölbağar İ, Abacı A. Impact of statin use on high sensitive troponin T levels with moderate exercise. *Acta Cardiol.* 2019;74(5):380-385. doi: 10.1080/00015385.2018.1510801.
77. Will Y, Shields JE, Wallace KB. Drug-Induced Mitochondrial Toxicity in the Geriatric Population: Challenges and Future Directions. *Biology (Basel).* 2019;8(2):32. doi: 10.3390/biology8020032.
78. Bielecka-Dabrowa A, Fabis J, Mikhailidis DP, von Haebling S, Sabekkar A, Rysz J, et al. Proscaropenic Effects of Statins May Limit Their Effectiveness in Patients with Heart Failure. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(4):331-353. doi: 10.1016/j.tips.2018.02.003.