

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»**

ШКЛЯНКА ІНГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.127-005.4:[616.132:616.132.2]-
089.86-089.163/.168.1-085.272.4.-036.8

**ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАТИНІВ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ
ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ ВИКОНАННІ ХІРУРГІЧНОЇ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДА**

14.01.11 – Кардіологія

Автореферат дисертації
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ.

Науковий керівник –

доктор медичних наук, професор **Жарінов Олег Йосипович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри функціональної діагностики, м. Київ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Малиновська Ірина Едмундівна**, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, провідний науковий співробітник відділу інфаркту міокарда та відновлювального лікування, м. Київ

доктор медичних наук, професор **Лизогуб Віктор Григорович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, завідувач кафедри внутрішньої медицини №4, м. Київ

Захист відбудеться «14» травня 2019 року о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий «___» _____ 2019 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

Деяк С. І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Операція аортокоронарного шунтування (АКШ) – найпоширеніший вид кардіохірургічного втручання. Переважна кількість операцій АКШ здійснюються у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). Поєднання перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) чи наявних симптомів стенокардії з підтвердженням під час коронарографії стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій свідчить про необхідність обов'язкового дотримання сучасних настанов щодо медикаментозного лікування стабільної ІХС при підготовці пацієнтів до хірургічної реваскуляризації міокарда (Kulik A. et al., 2015; Montalescot G. et al., 2013; Neumann F.-J. et al., 2018). Медикаментозне лікування таких пацієнтів обов'язково повинно включати призначення статинів (Мітченко О.І., Лутай М.І. та інші, 2016; Hillis L.D. et al., 2011; Kulik A. et al., 2015). Доцільність їх призначення у вказаній категорії хворих не залежить від показників ліпідного профілю. Утім, на відміну від післяопераційного застосування статинів, для якого існує велика доказова база (Bin C. et al., 2016; Venkatesan S et al., 2016; Philip F. et al., 2015), перед- і періопераційна терапія статинами лише останнім часом стала предметом контрольованих досліджень (Yuan X. et al., 2017; Curtis M. et al., 2017). Позитивний вплив пов'язують із протизапальним, антиоксидантним та антитромботичним ефектами статинів, їх здатністю поліпшувати функцію ендотелію та забезпечувати опосередковану антиішемічну дію за рахунок дилатації периферичних і коронарних судин (Sharma S. et al., 2018).

У науковій заяві експертів Американської асоціації серця (2015) вказано, що всі пацієнти, яким здійснюється АКШ, за відсутності протипоказань повинні приймати статини, починаючи з періоду підготовки до операції та з відновленням прийому цих препаратів у ранньому післяопераційному періоді. У згаданій публікації окремо вказано на доцільність високоінтенсивної терапії статинами (аторвастатин у дозі 40-80 мг або розувастатин у дозі 20-40 мг) у пацієнтів віком молодше 75 років (Kulik A. et al., 2015). З іншого боку, ці положення щодо застосування статинів при підготовці до операції АКШ переважно базуються на точці зору експертів. Саме відсутність у сучасних настановах та рекомендаціях чіткості щодо дозування, термінів призначення та/або призупинення терапії статинами у таких пацієнтів, є важливою причиною недостатнього використання цих препаратів у реальній клінічній практиці. Нерідкісною є ситуація, коли за кілька днів до втручання або при скеруванні в кардіохірургічну клініку препарати з групи статинів безпідставно відміняються, за аналогією з призупиненням прийому антитромбоцитарних препаратів.

Пошук шляхів зменшення ризику виникнення ранніх та пізніх ускладнень після операції АКШ є одним з пріоритетів сучасної кардіології. Для стратифікації ризику розвитку ускладнень розроблені різні моделі, які враховують вік, фактори ризику, супутні хвороби та анатомічні аспекти атеросклеротичного ураження коронарних судин. Але в існуючих шкалах майже не враховується медикаментозна терапія до операції. Відтак, існує необхідність в узагальненні існуючої інформації щодо аспектів практичного застосування та ефективності статинів для профілактики

ранніх ускладнень та пізніх подій після АКШ, а також покращення перебігу хвороби в післяопераційному періоді.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика «Оцінка ризику рецидивуючого перебігу та розробка шляхів профілактики пароксизмальних тахіаритмій при тривалому спостереженні» (номер державної реєстрації 0114U002466, роки виконання 2014- 2018). Автор був співвиконавцем зазначеної теми.

Мета і завдання дослідження - обґрунтування підходів до зменшення кількості серцево-судинних ускладнень після хірургічної реваскуляризації міокарда та покращення перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця на підставі вивчення ефективності періопераційного застосування статинів.

Для вирішення вказаної мети були поставлені такі **завдання дослідження**:

1. Вивчити практику застосування статинів у пацієнтів зі стабільною ІХС, скерованих для проведення коронарографії (КВГ) і/або аортокоронарного шунтування.

2. Встановити фактори, що можуть впливати на виникнення ранніх післяопераційних ускладнень хірургічної реваскуляризації міокарда у пацієнтів зі стабільною ІХС.

3. Оцінити відмінності частоти розвитку ранніх післяопераційних ускладнень залежно від прийому статинів у періопераційному періоді.

4. Проаналізувати особливості пізніх подій після операції АКШ при річному спостереженні.

5. Встановити предиктори виникнення пізніх подій у пацієнтів після АКШ.

Об'єкт дослідження: Профілактика ускладнень у пацієнтів зі стабільною ІХС при проведенні хірургічної реваскуляризації міокарда.

Предмет дослідження: Клініко-анамнестичні, лабораторні, ехокардіографічні критерії, які визначають перебіг і прогноз хвороби у пацієнтів при проведенні аортокоронарного шунтування, роль застосування препаратів з групи статинів при підготовці до втручання, у пері- і післяопераційному періодах.

Методи дослідження: загальноклінічне дослідження, електрокардіографія, ехокардіографія, лабораторні методи дослідження, коронаровентрикулографія, проспективне спостереження, статистичні методи обробки результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. У дослідженні доведено недостатнє призначення статинів пацієнтам в умовах реальної клінічної практики при скеруванні для проведення КВГ і / або АКШ.

Здійснена оцінка клініко-анамнестичних особливостей, ехокардіографічних, пері- та інтраопераційних, лабораторних показників пацієнтів, що впливають на виникнення ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень. Показано, що наявність цукрового діабету важкого ступеня та відсутність терапії статинами у періопераційному періоді виявилися незалежними предикторами виникнення ранніх післяопераційних ускладнень. Доведено зв'язок виникнення пізніх подій з гіршим

функціональним станом нирок при виписуванні зі стаціонару та відсутністю терапії статинами.

У роботі обґрунтована доцільність застосування високих доз статинів (аторвастатин ≥ 40 мг на добу або розувастатин ≥ 20 мг на добу) у періопераційному періоді (протягом ≥ 7 діб до планового оперативного втручання) з метою профілактики виникнення ранніх післяопераційних ускладнень, насамперед, післяопераційної фібриляції передсердь.

Наведені докази безпечності, а саме, відсутність підвищення маркерів печінкової та ниркової дисфункції при періопераційному призначенні високих доз статинів протягом ≥ 7 діб.

Доведено, що високоінтенсивна терапія статинами протягом року після планового АКШ дозволяє зменшити ризик виникнення пізніх подій.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі доведено необхідність призначення високоінтенсивної терапії статинами (аторвастатин ≥ 40 мг/добу або розувастатин ≥ 20 мг/добу) принаймні протягом 7 днів перед плановим АКШ для запобігання виникненню ранніх післяопераційних ускладнень.

Обґрунтована доцільність та безпечність призначення статинів у високих дозах принаймні протягом року після операції АКШ для попередження виникнення пізніх подій.

Показано, що фонове лікування препаратами з групи статинів повинно продовжуватися при скеруванні пацієнтів із стабільною ІХС на планову коронарографію.

Отримані дані дають змогу вдосконалити підходи до медикаментозного лікування пацієнтів зі стабільною ІХС при підготовці та тривалому веденні пацієнтів після АКШ, а також можуть бути використані при розробці та вдосконаленні існуючих узгоджених настанов.

Впровадження результатів дослідження у практику. Основні положення і результати даного дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України при проведенні теоретичних і практичних занять з курсантами, аспірантами та клінічними ординаторами, у клінічну практику в консультативно-діагностичному поліклінічному відділенні №1 для дорослих ДУ «Інститут серця МОЗ України», кафедрі терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, у практичну діяльність кардіохірургічного відділення КУ «Обласної клінічної лікарні імені О.Ф.Гербачевського» Житомирської обласної ради та інфарктного відділення Філії «Центр охорони здоров'я» Львівської клінічної лікарні на залізничному транспорті. Впровадження підтверджено відповідними актами.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок здобувача в наукову роботу полягав у визначенні актуальності роботи, самостійному пошуку літературних джерел та аналізу літературних даних. Сумісно з науковим керівником автор сформулювала мету та завдання дослідження. Дисертант самостійно провела відбір хворих, які приймали участь у дослідженні, отримала документовані відомості про подальшу долю хворих та кінцеві точки спостереження та створила базу даних пацієнтів. Автор брала участь у клініко-інструментальному обстеженні хворих,

власноруч провела ЕхоКГ, ЕКГ частині хворих. Висновки були сформульовані разом з науковим керівником. Матеріали роботи були оформлені автором у вигляді статей та тез наукових доповідей. Дисертантка робила усні доповіді на міжнародних і національних наукових конгресах. Здобувачем написаний і повністю оформлений текст дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей на VIII конференції Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (19 квітня 2018 р., м. Київ), 86-му Конгресі Європейського товариства атеросклерозу (5-8 травня 2018р., м. Лісабон, Португалія), XIX Національному конгресі кардіологів (26-28 вересня 2018р, м. Київ),

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні співробітників кафедр функціональної діагностики, кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій, анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України 31 жовтня 2018 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з яких 6 статей - у виданнях, що внесені до переліку фахових видань України і входять до міжнародних наукометричних баз та 3 тези доповідей в збірках матеріалів конгресів і конференцій (1 з них – на Європейському конгресі з атеросклерозу).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 173 сторінках машинописного тексту, складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 26 таблицями та 9 рисунками. Список використаних джерел містить 154 найменувань, з них 21 кирилицею та 133 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Робота базується на результатах комплексного обстеження 155 пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, у тому числі 139 чоловіків і 16 жінок у віці від 39 до 81 року, медіана віку - 62 (квартилі 55-67) роки.

У 151 пацієнта була виявлена стабільна стенокардія напруги (14 - II, 122 - III, 15- IV функціонального класу за класифікацією Канадського кардіоваскулярного товариства), у 125 - перенесений раніше інфаркт міокарда (ІМ), у 14 – перенесене гостре порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака. У 142 обстежених була діагностована гіпертонічна хвороба. У 39 пацієнтів виявили цукровий діабет 2-го типу (в тому числі у 6 – інсулінозалежний). У всіх 155 пацієнтів зафіксували ознаки хронічної серцевої недостатності (СН) (серед них у 9 - І, 140 - ІА і 6 - ІБ стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка). Стентування коронарних артерій раніше здійснювалося у 21 пацієнта. Фібриляція передсердь виявлена у 8 хворих, з них у 2 – пароксизмальна форма, у 4 – персистентна та у 2 – постійна.

Передопераційне обстеження включало опитування, огляд, вимірювання АТ, реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях, ехокардіографію, ультразвукове дослідження

органів черевної порожнини та позаочеревинного простору, щитовидної залози, дуплексне сканування магістральних артерій, лабораторні дослідження, коронарографію. Лабораторні методи обстеження включали визначення рівнів печінкових ферментів, креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), визначення рівнів С-реактивного білку (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α).

Ехокардіографічне обстеження виконували на ультразвуковому сканері Philips iE 33 (США). Оцінка морфофункціонального стану міокарда включала визначення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ, товщини задньої стінки ЛШ, міжшлуночкової перегородки, індексу маси міокарда ЛШ, розміру лівого передсердя, ступеня вираженості клапанної регургітації. У 96 (61,9%) пацієнтів здійснювали діагностичну коронарографію за допомогою двопланової рентгенівської ангіографічної системи з плоскими детекторами Ахіом Artis dBC (Siemens, Німеччина); 59 (38,1%) пацієнтів були скеровані в клініку для виконання АКШ за даними КВГ, раніше здійсненої в інших лікувальних закладах.

Усім 155 пацієнтам виконали ізольоване АКШ. У 10 пацієнтів встановлено 1 шунт, у 35 - 2 шунти, у 94 - 3 шунти, у 14 - 4 шунти та у 2 - 5 шунтів. Пластику ЛШ здійснювали у 26 пацієнтів. У 134 пацієнтів реваскуляризацію міокарда було проведено з використанням штучного кровообігу. Перетискання аорти здійснювалося у 126 хворих, медіана тривалості перетискання аорти становила 18 (квартилі 14-23) хвилин.

У дослідження не включали пацієнтів з упродовж перших 28 днів після перенесених гострих коронарних синдромів, таких, що планувалися на комбіновані операції (АКШ у поєднанні з протезуванням клапанів серця), а також з будь-якими станами, що унеможлилювали проведення реваскуляризації міокарда.

Для реалізації поставлених завдань досліджувану когорту послідовно відібраних пацієнтів з ІХС поділили на дві групи залежно від включення статинів у перелік лікарських призначень: ті, яким призначили статини при скеруванні в кардіохірургічний центр для здійснення КВГ або АКШ ($n = 84$ (54%)) та ті, які не отримували статини на момент звернення ($n=71$ (46%)). Інтенсивність терапії статинами оцінювали згідно наукової заяви АНА 2015 року. Високоінтенсивну терапію статинами (аторвастатин ≥ 40 мг або розувастатин ≥ 20 мг) при скеруванні отримували 17 пацієнтів (20,2% усіх призначень статинів), помірно інтенсивну (симвастатин 40 мг, аторвастатин ≥ 20 і менше 40 мг, розувастатин ≥ 10 і менше 20 мг) – 45 пацієнтів (53,6 %), низькі дози статинів були призначені 22 пацієнту (26,2%).

Для вивчення ефективності та безпеки призначення статинів у періопераційному періоді ретроспективно обстежено 155 хворих. Залежно від особливостей застосування статинів у періопераційному періоді усі пацієнти були ретроспективно поділені на три групи: перша – не отримували статинів принаймні протягом тижня до операції ($n = 30$), друга – приймали статини у помірних/ низьких дозах ($n = 107$), третя – приймали статини у високих дозах протягом не менше ніж одного тижня до операції ($n = 18$). Пацієнтів, що приймали високоінтенсивну терапію статинами упродовж менше 7 днів до дня операції, включали у другу групу. Серед пацієнтів другої групи симвастатин приймали 38 (35,5%) пацієнтів,

аторвастатин – 47 (43,9%) та розувастатин – 22 (20,6%), у третій групі аторвастатин приймали 7 (38,9%) та розувастатин – 11 (61,1%). У всіх випадках пацієнти, які отримували препарати з групи статинів, приймали їх останню дозу за 24 години до реваскуляризації міокарда.

Для вивчення предикторів виникнення ранніх післяопераційних ускладнень (РПУ) пацієнти ретроспективно були поділені на дві групи: з ускладненнями протягом госпітального періоду (n=66) і без ускладнень (n=89). РПУ вважали випадки виникнення післяопераційної фібриляції і/або тріпотіння передсердь (ПОФП/ТП) – 47 пацієнтів, гострого пошкодження нирок - 14, гострої післяопераційної енцефалопатії – 7, гострих порушень мозкового кровообігу / транзиторних ішемічних атак (ГПМК/ТІА) - 4, гострої серцевої недостатності (СН) - 4, кровотечі, при якій була потрібна реторакотомія – 4, ІМ - один, гострої дихальної недостатності - один, значущої блокади з імплантацією штучного водія ритму (ШВР) - один та пневмонії - один випадок. У цьому дослідженні ПОФП/ТП визначали як пароксизми ФП/ТП, що виникли вперше після операції, та не враховували випадки, коли епізоди ФП або ТП реєструвалися до операції. Летальних випадків упродовж госпітального періоду у включених в дослідження пацієнтів не було.

Для вивчення результатів АКШ протягом перших 12 місяців після операції та виявлення факторів, що сприяють виникненню подій у віддаленому післяопераційному періоді обстежено 152 пацієнти. Реєстрували усі події, загрозливі для життя, а також ті, які спричинили потребу в госпіталізації, зокрема, випадки ІМ, ГПМК, декомпенсації СН. Крім того, враховували випадки зниження ФВ ЛШ більш ніж на 10%, наявність епізодів ФП, яка виникла вперше, і трансформації пароксизмальної або персистентної форми ФП у постійну.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 13.3 (StatSoft, Inc.), SPSS v. 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) і MedCalc v. 18.2.1 (MedCalc Software bvba). Розподіл якісних показників (номінальних чи порядкових дискретних) був представлений у вигляді абсолютної та відносної частоти виявлення. Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Shapiro-Wilk. З огляду на те, що розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, їх порівняння у двох незалежних вибірках здійснювали за допомогою U-критерію Mann-Whitney, у трьох – за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Kruskal-Wallis з наступними парними зіставленнями за допомогою U-критерію Mann-Whitney. Для визначення незалежних предикторів ранніх та пізніх здійснювали уніваріантний та покроковий мультіваріантний логістичний регресійний аналіз. Ступінь зв'язку факторних ознак з клінічним наслідком оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ), для якого визначали 95% ДІ. Рівнем статистичної значущості вважали $p < 0,05$ (з урахуванням поправки Bonferroni).

Результати дослідження. Призначення статинів при скеруванні на КВГ і/або АКШ та в періопераційному періоді. Групи пацієнтів, яким на момент скерування в клініку призначили та не призначили статини, не мали значущих відмінностей за віком, статевою структурою, антропометричними даними, частотою виявлення

супутньої патології, ехокардіографічними показниками, даними дуплексного сканування екстракраніальних артерій. Відсутність терапії статинами асоціювалася з вищими рівнями загального холестерину порівняно з групою пацієнтів, які приймали статини (4,8 ммоль/л проти 4,2 ммоль/л, $p = 0,016$, відповідно) та вищим рівнем інтерлейкіну-6 (4,4 пг/мл проти 3,1 пг/мл, $p = 0,022$, відповідно). З іншого боку, порівнювані групи не відрізнялися за вмістом СРБ та ФНП- α , втім, в обох групах рівень прозапального ФНП- α перевищував пороговий рівень 8,1 пг/мл. Рівень печінкових ферментів (АЛТ і АСТ) в обох групах був подібним та не перевищував діапазону нормальних значень. За показниками ураження коронарних артерій за даними КВГ порівнювані групи не мали значущих відмінностей.

Окрім застосування статинів, медикаментозне лікування пацієнтів в обох групах загалом узгоджувалося з діючими рекомендаціями та клінічними характеристиками обстежених. Переважна більшість пацієнтів, відібраних для операції АКШ або скерованих для проведення КВГ, вже перенесли раніше коронарні події або мали стенокардію низьких чи помірних навантажень. Вказані клінічні особливості визначають дуже високий ризик виникнення серцево-судинних ускладнень та смертності і є, відтак, безумовною підставою для терапії статинами. Незважаючи на це, у нашій когорті статини були призначені лише 54,2 % пацієнтів, причому в адекватних дозах – лише 11,0% від загальної кількості хворих. Отримані дані свідчать про існуючу невідповідність клінічних характеристик та реального застосування статинів у пацієнтів зі стабільною ІХС, скерованих для ангіографії і/або хірургічної реваскуляризації. Неможливо виключити того, що в деяких випадках замість переходу на високоінтенсивну терапію статинами ці препарати були відмінені перед скеруванням на планову АКШ за аналогією з призупиненням прийому антитромботичних засобів. Причини цього – у відсутності узгоджених протоколів медикаментозної підготовки пацієнтів до АКШ, а також недостатній інформованості лікарів щодо здатності статинів модифікувати результати реваскуляризаційних втручань.

При порівнянні характеристик пацієнтів залежно від періопераційного застосування статинів обстежені групи (без статинів, низькі/помірні дози, а також високі дози ≥ 7 днів до втручання) не відрізнялися за основними демографічними показниками та частотою виявлення супутніх захворювань. Стабільна стенокардія напруги відмічалась частіше у першій групі, порівняно з третьою (100% проти 83%, відповідно, $p < 0,001$). Також у першій групі більша кількість пацієнтів мала III та IV функціональні класи стенокардії ($p = 0,005$). Водночас, у порівнюваних групах не було значущих відмінностей супутніх захворювань, які б могли вплинути на ризик виникнення післяопераційних ускладнень. Рівень ІЛ-6 був вищий у першій групі, порівняно з групами лікування статинами в помірних і високих дозах (відповідно, 10,2 пг/мл проти 3,4 пг/мл і 3,5 пг/мл, $p_{1-2} = 0,002$, $p_{1-3} = 0,017$), причому цей показник у групі пацієнтів, які не отримували статинів, перевищував пороговий рівень 5,9 пг/мл. За даними ехокардіографії, показник ФВ ЛШ (медіана, квартилі) у групі пацієнтів, які не приймали статинів, був дещо нижчим, ніж у другій і третій групах (відповідно, 40 (34-58)%, 51 (41-57)% і 53 (44-60)%, $p = 0,092$). Порівнювані групи не мали значущих відмінностей за вираженістю ураження коронарних артерій за даними КВГ, кількістю встановлених шунтів, тривалістю штучного кровообігу та

тривалістю перетискання аорти під час операції. Тривалість перебування у відділенні реанімації частіше перевищувала три доби у групі пацієнтів без періопераційного застосування статинів ($p=0,011$).

Предиктори виникнення ранніх післяопераційних ускладнень. Загалом, РПУ виникли у 66 (42,6%) пацієнтів (табл. 1). Найчастішим ускладненням була ПОФП/ТП, що виникла у 47 (30,3%) хворих.

Таблиця 1

Ранні післяопераційні ускладнення у порівнюваних групах

Показник		Без статинів n=30	Помірні дози n=107	Високі дози n=18	p
Кількість пацієнтів з ускладненнями, n (%)		22 (73,3)	39 (36,4)	5 (27,8)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}=0,018$
Кількість післяопераційних ускладнень, n (%)	Не було ^z	8 ^a (26,7)	68 ^b (63,6)	13 ^b (72,2)	<0,001*
	1	13 (43,3)	33 (30,8)	4 (22,2)	
	2 ^z	7 ^a (23,3)	6 ^b (5,6)	1 ^{a, b} (5,6)	
	3 ^z	2 ^a (6,7)	0 ^b	0 ^{a, b}	
Післяопераційна ФП/ТП, n (%)		19 (63,3)	25 (23,4)	3 (16,7)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,011$
Імплантація ШВР, n (%)		1 (3,3)	0	0	НЗ
ТІА/інсульт, n (%)		1 (3,3)	3 (2,8)	0	НЗ
Гостра післяопераційна енцефалопатія, n (%)		2 (6,7)	2 (1,8)	3 (16,7)	0,016*/**
Гостра СН, n (%)		4 (13,3 [#])	0 ^{##}	0 ^{###}	$p_{1-2}=0,025$
ІМ, n (%)		1 (3,3)	0	0	НЗ
Гостре пошкодження нирок, n (%)		3 (10,0)	11 (10,3)	0	НЗ
Гостра ДН, n (%)		1 (3,3)	0	0	НЗ
Кровотеча, n (%)		1 (3,3)	3 (2,8)	0	НЗ

Примітки: * – результат нестійкий; ** – частота виявлення гострої післяопераційної енцефалопатії в об'єднаній групі [1+2] проти 3: 4/137 (3%) проти 3/18 (17%), відповідно ($p_{ТКФ}=0,035$), ТКФ – точний критерій Фішера; [#] – 95% ДІ (4-28%); ^{##} – 95% ДІ для відносної частоти виявлення (0-2%); ^{###} – 95% ДІ для відносної частоти виявлення (0-10%); ^z – Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики); ^{a, b} – Кожна літера позначає підгрупи у групах, де немає статистично значущих відмінностей у частоті виявлення ознаки при $p<0,05$

Відсутність періопераційної терапії статинами асоціювалася з частішим виникненням післяопераційних ускладнень порівняно з терапією статинами у помірних та високих дозах (73%, 36%, 28% відповідно; $p_{1-2}=0,003$, $p_{1-3}=0,018$). Також у першій групі пацієнтів частіше спостерігали два або три ускладнення в одного хворого. Ключовим фактором формування відмінностей між порівнюваними групами щодо частоти післяопераційних ускладнень стали випадки ПОФП – найпоширенішого ускладнення кардіохірургічних втручань. Частота виникнення

ПОФП/ТП було значно нижча у другій і третій групах, порівняно з першою групою ($p_{1-2}<0,001$ та $p_{1-3}=0,011$). Гостре пошкодження нирок відмічалось з однаковою частотою у групах пацієнтів, які не приймали статини (10%) та приймали статини у помірних дозах (10%), а у групі високоінтенсивної терапії таких випадків не зафіксовано. Це може свідчити про те, що прийом статинів в нашому дослідженні не асоціювався з ризиком виникнення післяопераційної ниркової недостатності. Лікування статинами не впливало на рівні загального білірубину, креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації та печінкових проб.

З метою встановлення предикторів виникнення РПУ після АКШ 155 пацієнтів ретроспективно поділили на групи без ($n=89$) і з ($n=66$) РПУ. Ці групи не відрізнялися значуще за віком, статевою структурою та частотою виявлення супутніх хвороб. У пацієнтів з РПУ індекс маси тіла (ІМТ) був більший ніж у пацієнтів без ускладнень (відповідно 29,2 (27,2-32,1) $\text{кг}/\text{м}^2$ проти 28,0 (24,9-30,5) $\text{кг}/\text{м}^2$, $p=0,019$). Важку форму ЦД спостерігали частіше у пацієнтів з ускладненим перебігом післяопераційного періоду ($p=0,025$), хоча значущої відмінності між групами щодо наявності ЦД не було. Зауважимо, що в групі з ускладненнями зареєстрували вищий показник ІЛ-6, який втім не перевищував пороговий рівень 5,9 $\text{пг}/\text{мл}$ (4,1 (3,1-9,0) $\text{пг}/\text{мл}$ проти 3,2 (2,0-5,1) $\text{пг}/\text{мл}$, $p=0,044$). З іншого боку, порівнювані групи не відрізнялися за показниками СРБ та ФНП- α . Але в обох групах медіана рівня прозапального ФНП- α перевищувала пороговий рівень 8,1 $\text{пг}/\text{мл}$. За даними ехокардіографічного дослідження, у групі РПУ спостерігали значуще більший показник маси міокарда (ММ) ЛШ, індексованої за зростом^{2,7} (47,9 (41,8-63,1) $\text{г}/\text{м}^{2,7}$ проти 43,6 (36,5-55,2) $\text{г}/\text{м}^{2,7}$ відповідно, $p=0,008$). Крім того, спостерігали тенденцію до більшого розміру лівого передсердя у групі з ускладненим перебігом післяопераційного періоду (4,3 (4,2-4,6) см проти 4,2 (4,0-4,5) см, відповідно, $p=0,068$). Збільшений розмір ЛП є визнаним фактором ризику виникнення ФП, а переважну більшість ускладнень становили саме випадки ПОФП/ТП. Загалом, групи пацієнтів суттєво не відрізнялися за призначенням передопераційної медикаментозної терапії. Важливою відмінністю між групами була більша частка хворих, що приймали статини у групі без РПУ (91% проти 70%, $p<0,001$) (рис. 1).

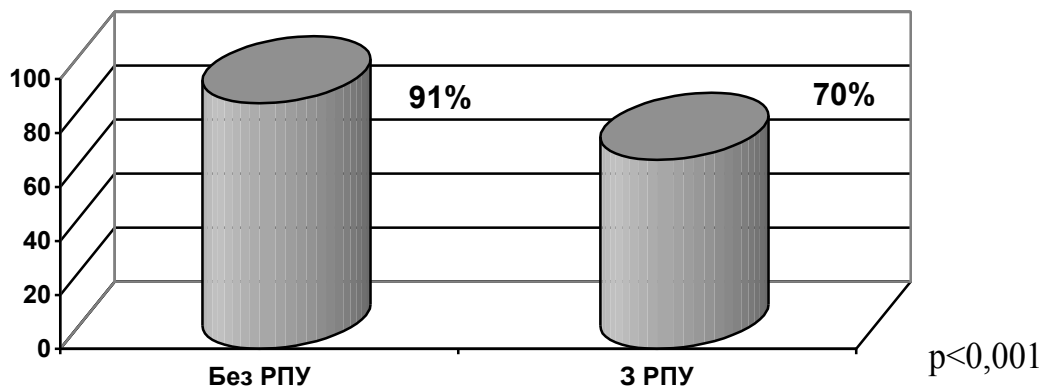


Рис. 1. Частка пацієнтів, що приймали статини у періопераційному періоді у групах з і без РПУ.

У групі з ускладненнями більшим був відсоток пацієнтів, яким імплантували 4 або 5 шунтів ($p=0,041$). Тривалість перетискання аорти була більшою у пацієнтів з ускладненим перебігом післяопераційного періоду (20 (15-25) хв проти 17 (13-23) хв, $p=0,049$). Також у цій групі тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії частіше перевищувала три доби ($p=0,002$) (табл. 2).

Таблиця 2

Передопераційний прийом статинів та деякі інтраопераційні показники у порівнюваних групах

Показники		Без РПУ (n=89)	3 РПУ (n=66)	p
Періопераційний прийом статинів, n (%)	Не приймали ^z	8 (9)	20 (30,3)	0,003
	Низькі/помірні дози ^z	68 (76,4)	40 (60,6)	
	Високі дози ≥ 7 днів	13 (14,6)	6 (9,1)	
Кількість шунтів, n (%)	1	7 (7,9)	3 (4,5)	0,041
	2	20 (22,5)	15 (22,8)	
	3	58 (65,1)	36 (54,5)	
	(4-5) ^z	4 (4,5)	12 (18,2)	
Пластика ЛШ, n (%)		19 (21,3)	7 (10,6)	0,086*
Тривалість штучного кровообігу, хв		84 (68-99) n=76	91 (72-103) n=58	НЗ
Тривалість перетискання аорти, хв		17 (13-23) n=72	20 (15-25) n=54	0,049
Тривалість перебування у реанімації, діб		2 (2-2)	2 (2-3)	<0,001

Примітки: * – статистична значущість точного критерію Фішера; ^z – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики)

В уніваріантному регресійному аналізі з виникненням РПУ значуще або на рівні тенденції асоціювалися періопераційний прийом статинів (ВШ 0,384(95%ДІ 0,202-0,731); $p=0,004$), ступінь тяжкості ЦД (ВШ 1,412(95%ДІ 1,042-1,913); $p=0,026$), ступінь збільшення ММ ЛШ/зріст (ВШ 1,389(95%ДІ 1,043-1,851); $p=0,025$) та кількість імплантованих шунтів (загалом) (ВШ 1,487(95%ДІ 0,938-2,356); $p=0,091$). За даними мультиваріантного аналізу, незалежними предикторами виникнення РПУ після ізольованого АКШ, виявились періопераційний прийом статинів (ВШ 0,399 (95%ДІ 0,208-0,764); $p=0,006$) та ступінь тяжкості ЦД (ВШ 1,377(95%ДІ 1,006-1,884); $p=0,046$) (рис. 2).

Відтак, пацієнти, які у періопераційному періоді приймали статини у високих дозах упродовж ≥ 7 діб або у низьких/середніх дозах мали ризик виникнення ранніх післяопераційних ускладнень після ревазуляризації міокарда у 2,5 разу нижчий за такий порівняно з пацієнтами, в яких передопераційна фармакотерапія взагалі не включала ці препарати. Крім того, ризик РПУ у пацієнтів з ЦД важкого ступеня в 1,4 разу більший за такий в осіб з ЦД середнього ступеня тяжкості, та в 1,96 разу більший за такий у пацієнтів з ЦД легкого ступеня.

Предиктори виникнення пізніх подій після АКШ. Загалом, протягом річного спостереження виникло 29 пізніх подій у 24 пацієнтів. У 128 пацієнтів пізні події не

були зареєстровані. За час спостереження зареєстровано 3 випадки декомпенсації СН, 3 – вперше діагностованої ФП, 4 - гострого коронарного синдрому (у двох випадках проведено ургентне стентування коронарних артерій), 2 випадки виникнення гострого ІМ, 11 - зниження ФВ ЛШ більше ніж на 10%, 2 - переходу ФП у постійну форму. Померли 4 пацієнти. Причинами їх смерті були ГПМК, пухлина головного мозку, декомпенсація СН і раптова коронарна смерть. У 4 пацієнтів були зареєстровані дві та більше несприятливі події, що були кінцевими точками дослідження. У 9 пацієнтів ускладнення виникали і в ранньому, і в пізньому періодах, тобто більше ніж у третини пацієнтів з пізніми подіями раніше були зареєстровані ранні. У нашому дослідженні пізні події проявлялись не лише випадками оклюзій коронарних артерій та/або шунтів (ІМ або нестабільної стенокардії), але й випадками серцевої недостатності, порушеннями ритму та зниженням ФВЛШ.

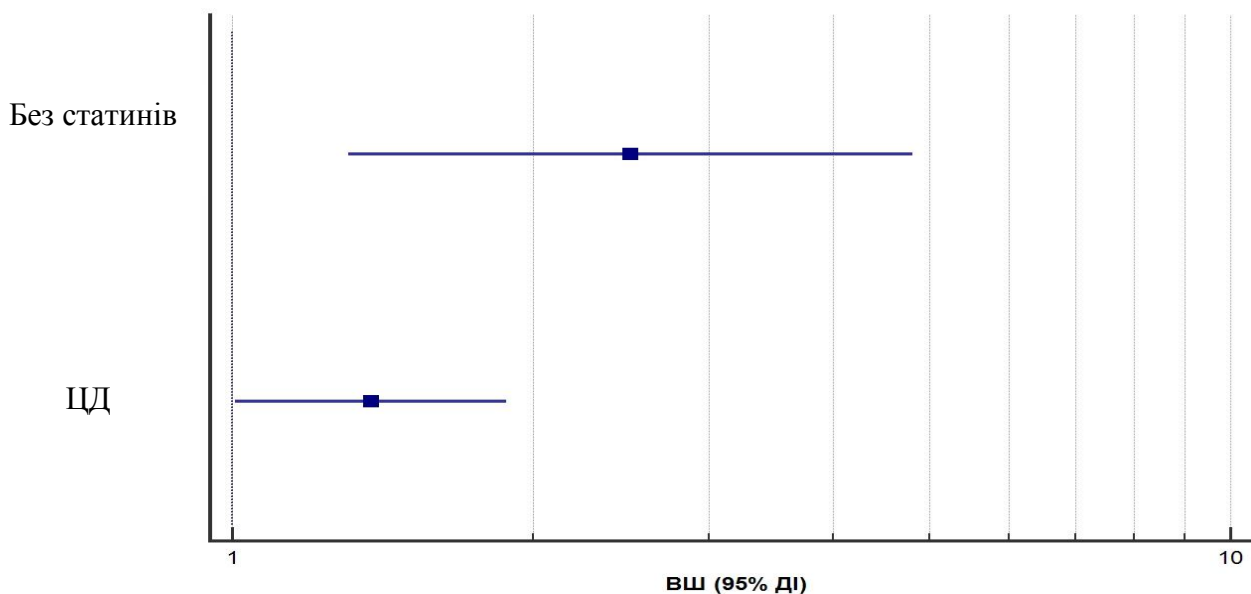


Рис. 2. Мультиваріантний аналіз предикторів виникнення РПУ.

При порівнянні ретроспективно виділених груп з і без пізніх подій виявлено, що у групі з подіями кількість пацієнтів з фібриляцією передсердь була значуще більшою ($p=0,022$), а також вихідний доопераційний показник ШКФ був нижчий ($66,4 (52,3-74,6)$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ проти $70,7 (57,3-81,7)$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$, $p=0,088$). Пацієнти групи з подіями характеризувалися більш вираженими доопераційними змінами структурно-функціонального стану міокарда: більшими показниками КДО ЛШ та КСО ЛШ, нижчою ФВ ЛШ, більшим розміром ЛП, значуще більшим систолічним тиском у легеневій артерії, так і післяопераційними змінами - ФВ ЛШ при виписуванні була нижчою, а показники КДО та КСО були більшими (табл. 3).

Рівень креатиніну наприкінці періоду госпітального спостереження був вищий у групі з подіями ($p=0,039$), а також спостерігали тенденцію до меншого показника ШКФ у цій групі ($p=0,060$). Привертало увагу те, що порівнювані групи не відрізнялися за сумарною частотою виникнення РПУ, серед яких домінували випадки ПОФП/ТП. Медикаментозна терапія у післяопераційному періоді, загалом, не відрізнялася в досліджуваних групах. Пацієнтам, що перенесли пізні події,

частіше призначали антагоністи альдостерону і діуретики ($p=0,051$ та $p=0,007$, відповідно), що могло непрямо свідчити про більшу вираженість у них ознак СН. У групі з пізніми подіями пацієнти рідше приймали статини ($p<0,001$), незважаючи на відсутність підвищення маркерів печінкової дисфункції. Причому у групі без ускладнень статини приймали 116 (90,6%) пацієнтів.

Таблиця 3

Ехокардіографічні та лабораторні показники (медіана, квартилі) до операції та наприкінці періоду госпітального спостереження у пацієнтів з і без пізніх подій

Показники	Без подій (n =128)	З подіями (n =24)	p
ЛП/ППТ, см/м ²	2,1 (2,0-2,3)	2,2 (2,1-2,4)	0,037
КСО ЛШ до операції, см ³	63 (45-96)	87 (62-141)	0,013
КДО ЛШ до операції, см ³	131 (108-165)	153 (123-207)	0,023
ФВ ЛШ до операції, %	51 (41-59)	40 (33-54)	0,023
рШКФ при виписуванні, мл/хв/1,73 м ²	61 (52-74)	55 (44-68)	0,060
Креатинін при виписуванні, мкмоль/л	110 (92-128)	120 (104-143)	0,039
КДО ЛШ при виписуванні, см ³	120 (100-148)	135 (119-177)	0,008
Індекс КДО при виписуванні, см ³ /м ²	59,1 (51,2-70,8)	70,4 (58,7-84,8)	0,004
ФВ ЛШ при виписуванні, %	53 (45-58)	47 (37-56)	0,033

За даними уніваріантного регресійного аналізу, з виникненням пізніх подій значуще асоціювалися: ФП в анамнезі (ВШ 2,555 (95% ДІ 1,226-5,321); $p=0,012$); більший розмір ЛП (ВШ 2,196 (95% ДІ 1,286-3,748); $p=0,004$); гірший показник рШКФ при виписуванні зі стаціонару (ВШ 1,366 (95% ДІ 1,048-1,779); $p=0,021$); більший індекс КДО при виписуванні (ВШ 1,417 (95% ДІ 1,120-1,792); $p=0,004$); нижча ФВ ЛШ при виписуванні (ВШ 1,523 (95% ДІ 1,011-2,295); $p=0,044$); післяопераційне застосування петльових діуретиків (ВШ 2,080 (95% ДІ 1,180-3,664); $p=0,011$); післяопераційне застосування антагоністів альдостерону (ВШ 1,558 (95% ДІ 0,989- 2,455); $p=0,056$); відсутність післяопераційної терапії статинами (ВШ 5,550 (95% ДІ 2,231-13,808); $p<0,001$). За даними мультіваріантного аналізу, найбільш значущими предикторами клінічних наслідків упродовж річного спостереження після ізольованого АКШ, виявилися гірший показник рШКФ при виписуванні зі стаціонару (ВШ 1,366 (95% ДІ 1,007-1,853); $p=0,045$); післяопераційне застосування петльових діуретиків (ВШ 2,186 (95% ДІ 1,187-4,024); $p=0,012$) та відсутність післяопераційної терапії статинами (ВШ 6,236 (95% ДІ 2,313-16,809); $p<0,001$) (рис. 3).

Було встановлено, що ризик пізніх подій після АКШ є у 6,24 разу вищий серед осіб, які взагалі не приймали статинів, порівняно з особами, що приймали статини упродовж року після операції. Водночас, ризик виникнення пізніх подій після АКШ у пацієнта з рШКФ (на момент виписування зі стаціонару), наприклад, 50 мл/хв/1,73 м², у 1,37 разу більший за такий у випадку рШКФ 60 мл/хв/1,73 м².

Незалежним предиктором виникнення пізніх подій виявилось також застосування петльових діуретиків. Призначення цієї групи препаратів було обумовлене наявністю відповідних показань (найчастіше – серцевої недостатності); втім, отримані дані можуть свідчити проти рутинного тривалого застосування діуретиків. Загалом, ретроспективний характер поділу пацієнтів на групи та відсутність рандомізації не дозволяють зробити категоричний висновок про негативний вплив петльових діуретиків.

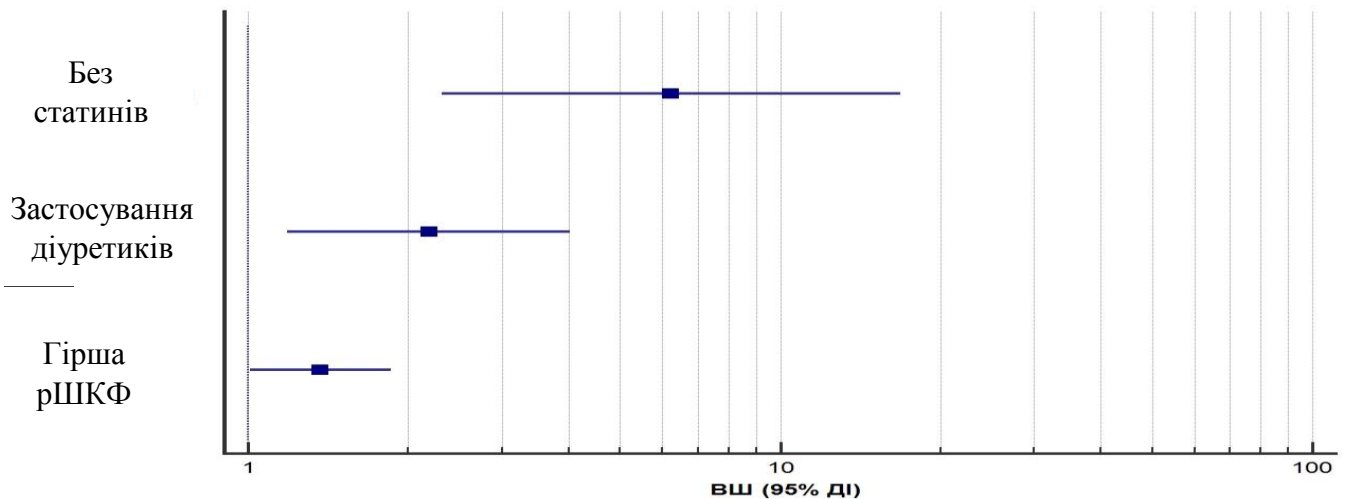


Рис. 3. Мультиваріантний аналіз предикторів виникнення пізніх подій.

Певними обмеженнями дослідження були ретроспективний характер поділу пацієнтів на групи, відмінності медикаментозного лікування залежно від клініко-функціональних особливостей обстежених пацієнтів та виникнення РПУ, а також неможливість систематичної оцінки прихильності до лікування. Варто зважати також на те, що деякі особливості ведення пацієнтів, зокрема, відсутність тривалої терапії статинами та недостатні дозування цих препаратів у частини пацієнтів відображають проблеми реальної клінічної практики. Втім, встановлені при багатофакторному аналізі предиктори пізніх післяопераційних подій патогенетично обґрунтовані та забезпечують важливу додаткову інформацію про пріоритети тривалого ведення пацієнтів після АКШ.

ВИСНОВКИ

У дослідженні міститься нове рішення актуальної задачі сучасної кардіології – обґрунтування підходів до зменшення кількості ранніх серцево-судинних ускладнень хірургічної ревазуляризації міокарда та покращення перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця на підставі вивчення ефективності препаратів з групи статинів.

1. У клінічній практиці статини перед скеруванням для проведення ангіографії або АКШ були призначені лише 54,2% пацієнтів, незважаючи на те, що переважна більшість пацієнтів вже переносили раніше коронарні події або мали стенокардію низьких чи помірних навантажень. Інтенсивну терапію статинами приймали 11% пацієнтів.

2. Прийом статинів у високій дозі протягом ≥ 7 днів до операції дозволив зменшити ризик виникнення РПУ у 2,5 разу порівняно з відсутністю терапії статинами. Наявність важкого ступеня ЦД підвищує ризик виникнення РПУ в 1,4 разу порівняно з наявністю ЦД середнього ступеня та в 1,96 разу порівняно з наявністю ЦД легкого ступеня.

3. Відсутність періопераційної терапії статинами асоціювалась з частішим виникненням РПУ, ніж при призначенні помірної та високої дози статинів (73% проти 36% та 28% пацієнтів у клінічних групах, відповідно), насамперед, за рахунок зменшення частоти післяопераційної фібриляції передсердь (63% проти 23% та 17%, відповідно).

4. Переважна більшість, 19 (65%) з 29 зареєстрованих пізніх подій після операції АКШ припадає на випадки погіршення насосної функції лівого шлуночка, появи та прогресування фібриляції передсердь і/або серцевої недостатності.

5. Ризик пізніх подій після АКШ у 6,24 разу більший у пацієнтів, які не приймали статини через рік після АКШ, порівняно з особами, що застосовували ці препарати. Гірший функціональний стан нирок при виписуванні зі стаціонару (ВШ 1,366 (95% ДІ 1,007-1,853); $p=0,045$) та призначення петльових діуретиків (ВШ 2,186 (95% ДІ 1,187-4,024); $p=0,012$) також виявилися незалежними предикторами виникнення пізніх подій після операції АКШ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При підготовці до планового аортокоронарного шунтування обов'язковою є високоінтенсивна терапія статинами (аторвастатин 40-80 мг на добу або розувастатин 20- 40 мг на добу) принаймні протягом 7 днів, у тому числі дня напередодні втручання, з продовженням прийому у вказаних дозах, починаючи з наступного дня після втручання, з метою попередження розвитку ранніх післяопераційних ускладнень, насамперед - післяопераційної фібриляції передсердь.

2. Фонове лікування препаратами статинами повинно продовжуватися при скеруванні пацієнтів із стабільною ІХС на планову коронарографію.

3. Застосування аторвастатину в дозі 40 мг на добу або розувастатину 20 мг на добу показане принаймні протягом року після операції АКШ для попередження виникнення пізніх ішемічних подій, прогресування дисфункції міокарда і серцевої недостатності.

4. Моніторинг і корекція дисфункції нирок мають важливе значення для профілактики серцево-судинних подій протягом року після операції АКШ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалев КО, Єпанчінцева ОА. Клінічні характеристики та застосування статинів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при скеруванні для виконання ангіографії або аортокоронарного шунтування. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2017;(4):С.20–30. *(Здобувачем проведено аналіз джерел літератури, підготовку статті до друку,*

брала участь у клініко-лабораторному та інструментальному обстеженні хворих, статистичній обробці матеріалу).

2. Жарінов ОЙ, Шклянка ІВ, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Клінічне застосування статинів при виконанні аортокоронарного шунтування. Укр. кардіол. журн. 2017;(4):108–116. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, статистичну обробку матеріалу, підготовку статті до друку, брала участь у клініко-лабораторному та інструментальному обстеженні хворих).*

3. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалев КО, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Ефективність та безпечність періопераційного застосування статинів при проведенні аортокоронарного шунтування. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2018;(1):14–24. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, підготовка статті до друку, брала участь у клініко-лабораторному та інструментальному обстеженні пацієнтів, статистичній обробці матеріалу).*

4. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалев КО, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Предиктори виникнення ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Укр. кардіол. журн. 2018;(6):32–44. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, брала участь у клініко-лабораторному та інструментальному обстеженні пацієнтів, аналізі і статистичній обробці матеріалу, підготовці статті до друку).*

5. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалев КО, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Предиктори виникнення пізніх ускладнень після аортокоронарного шунтування у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2018;(4):5–16. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовка статті до друку, брала участь у клініко-лабораторному та інструментальному обстеженні пацієнтів, аналізі і статистичній обробці матеріалу).*

6. Жарінов ОЙ, Єпанчінцева ОА, Шклянка ІВ, Курченко АІ, Тодуров БМ. Маркери запалення до і після аортокоронарного шунтування та ефективність статинів. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2016;(1):5–12. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, підготовку статті до друку).*

7. Тодуров БМ, Жарінов ОЙ, Єпанчінцева ОА, Надорак ОП, Борхаленко ЮА, Понич НВ, Швець ІВ, Шклянка ІВ. Пароксизмальна фібриляція передсердь у ранні терміни після операції аорто-коронарного шунтування. Укр. кардіол. журн. 2012;(3):50–54. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, підготовку статті до друку).*

8. Тодуров БМ, Жарінов ОЙ, Єпанчінцева ОА, Борхаленко ЮА, Надорак ОП, Швець ІВ, Понич НВ, Шклянка ІВ. Фібриляція передсердь після операції аорто-коронарного шунтуванням. Щорічник наукових праць Асоціації серцево – судинних хірургів. 2012;(20): 498 – 501. *(Здобувач брала участь в проведенні аналізу джерел літератури, підготовці статті до друку).*

9. Shklianka IV, Zharinov OJ, Mikhaliev KO, Yepanchintseva OA. Perioperative statins prevent early complications of the surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease. Atherosclerosis. 2018;(275):e84. *(Дисертантом проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистична обробка, написання тез).*

10. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпанчінцева ОА, Годуров БМ. Ранні ускладнення після аортокоронарного шунтування: предиктори та періопераційна медикаментозна терапія. Укр. кардіол. журн. 2018;(Дод.1, Матеріали ХІХ Нац. конгр. кардіологів України; 2018 Верес 26–28; Київ):74. *(Дисертантом проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, написання тез).*

11. Борхаленко ЮА, Годуров БМ, Жаринов ОИ, Єпанчинцева ОА, Надорак ОП, Швець ІВ, Шклянка ІВ. Пароксизмальна фібриляція предсердий в ранні терміни після операції аортокоронарного шунтування. Бюллетень НЦССХ А.Н. Бакулева РАМН. 2012;13(6):79. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, узагальнення та формулювання висновків,брала участь в оформленні тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

Шклянка І.В. Ефективність статинів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при виконанні хірургічної реваскуляризації міокарда. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія». - ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, 2019.

У дисертаційній роботі міститься рішення актуальної задачі сучасної кардіології – обґрунтування шляхів зменшення кількості післяопераційних ускладнень у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця після хірургічної реваскуляризації міокарда на підставі вивчення ефективності препаратів з групи статинів. У дисертаційній роботі були використані загальноклінічні та лабораторні обстеження, електрокардіографія, трансторакальна ехокардіографія, дуплексне сканування сонних артерій, коронароангіографія, проспективне спостереження, статистичні методи обробки інформації.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, аортокоронарне шунтування, статини, ранні післяопераційні ускладнення, пізні події, предиктори.

АННОТАЦИЯ

Шклянка И.В. Эффективность статинов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при выполнении хирургической реваскуляризации миокарда. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 «Кардиология». - ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, 2019.

В диссертационной работе содержится решение актуальной задачи современной кардиологии - обоснование путей уменьшения количества послеоперационных осложнений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда на основании изучения эффективности препаратов из группы статинов. В диссертационной работе были

использованы общеклинические и лабораторные исследования, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, дуплексное сканирование сонных артерий, коронароангиография, проспективное наблюдение, статистические методы обработки информации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, статины, ранние послеоперационные осложнения, поздние события, предикторы.

ANNOTATION

Shklianka I.V. The effectiveness of statins in patients with stable coronary heart disease during myocardium surgical revascularization – Qualifying scientific work on the right of manuscript.

Dissertation for scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.11 "Cardiology", State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named by academician M.D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation presents the solution of the actual problem of modern cardiology – argumentation the reducing ways of postoperative complications in patients with stable coronary heart disease after surgical revascularization based on the study of the effectiveness of drugs from the group of statins.

The study includes the data from 155 patients with stable coronary heart disease consecutively selected for isolated coronary artery bypass graft surgery (CABG). The median age of the patients was 62 (quartiles 55-67) years. This included 139 men (89.7%) and 16 (10.3%) women. The study did not include patients during the first 28 days after acute coronary syndromes and those scheduled for combined operations (CABG in combination with valve replacement surgery).

The following materials were used in this dissertation: general clinical and laboratory examinations, the results of electrocardiography and transthoracic echocardiography, ultrasound examination of carotid arteries, coronary angiography, prospective observation and statistical information.

In our study statins before a referral in cardiac surgery center, were prescribed only 54.2% of patients, in adequate doses were prescribed only 11.0% of the total number of patients. Although the comparative groups of patients did not differ in most demographic, clinical and instrumental characteristics, concomitant diseases and risk factors.

Evaluating the efficacy of perioperative use of statins in the study, it was found that the absence of statin therapy was associated with more frequent postoperative complications (postoperative atrial fibrillation (AF), acute myocardial infarction (MI) and acute heart failure) compared to statins in moderate and high doses (73% versus 36% and 28% of patients in clinical groups, respectively). In the group of patients who did not receive statins, postoperative AF/ flutter occurred in 63% of patients, with moderate and high doses of statins - 23% and 17%, respectively. Perioperative therapy with statins, including high doses, was safe.

In our study, in total 84 early postoperative complications (EPOC) (during the hospital period) were registered in 66 patients. Most of the EPOC (56%) were the cases of postoperative atrial fibrillation- flutter. According to the results of a univariate regression

analysis the absence of perioperative statins therapy, the degree of diabetes mellitus, the number of implanted shunts and the degree of left ventricular hypertrophy were associated with the occurrence of EPOC. According to the multivariate analysis, the risk of EPOC after CABG was 2.5 times higher among patients who did not take statins in the perioperative period, compared to patients who received moderate or high-intensity statins for ≥ 7 days. In patients with severe diabetes, the risk of EPOC was 1.96 times higher than in patients with mild diabetes.

The duration of the follow-up period was 12 months after surgery. In general, 29 late events (LE) (3 cases of heart failure, 3 - first diagnosed AF, 4 - acute coronary syndrome, 11 - left ventricular ejection fraction (LV EF) relative decrease more than 10%, 2 - formation of AF permanent form, 2 - acute MI and 4 deaths) were diagnosed in 24 patients. The majority of registered LE (65%) after CABG were the cases of left ventricular pump function worsening, the appearance and progression of AF and / or heart failure. According to a univariate regression analysis, the following indicators were associated with the occurrence of LE: AF in history, larger left atrium size, lower glomerular filtration rate (GFR) for discharge, higher end-diastolic volume index for discharge, lower LV EF for discharge, post-operative use of aldosterone antagonists and loop diuretics, absence of statin therapy. According to the multivariate analysis, the independent predictors of LE after CABG were the worst GFR at discharge (OR 1,366 (95% CI 1,007-1,853), $p = 0.045$), postoperative use of loop diuretics (OR 2,186 (95% CI 1,187-4,024), $p = 0.012$) and the absence of postoperative statin therapy (OR 6,236 (95% CI 2,313-16,809), $p < 0.001$).

Key words: coronary heart disease, coronary artery bypass graft surgery, statins, early postoperative complications, late events, predictors.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
 АКШ - аортокоронарне шунтування
 БАБ – бета-адреноблокатори
 ВШ-відношення шансів
 ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
 ДІ- довірчий інтервал
 ЕКГ - електрокардіографія
 ЕхоКГ – ехокардіографія
 ІЛ-6 – інтерлейкін - 6
 ІМ – інфаркт міокарда
 ІМТ– індекс маси тіла
 ІХС – ішемічна хвороба серця
 КВГ - коронаровентрикулографія
 КДО – кінцевий діастолічний об'єм
 КСО – кінцевий систолічний об'єм
 ЛКА – ліва коронарна артерія
 ЛП – ліве передсердя
 ЛШ – лівий шлуночок
 МК – мітральний клапан

ММ ЛШ – маса міокарда ЛШ
ПОФП– післяопераційна фібриляція передсердь
ПОТП– післяопераційне тріпотіння передсердь
ППТ- площа поверхні тіла
РПУ – ранні післяопераційні ускладнення
СН – серцева недостатність
ТІА – транзиторна ішемічна атака
ТП – тріпотіння передсердь
ФВ – фракція викиду
ФК – функціональний клас
ФНП- α –фактор некрозу пухлин - α
ФП – фібриляція передсердь
ХС– холестерин
ХСН - хронічна серцева недостатність
ЦД – цукровий діабет
ШК – штучний кровообіг
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
СРБ – С-реактивний білок

**Підписано до друку 09.04.2019 р. Формат 60x90 1/16.
Папір офсетний. Умовн. др. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Друк різнограф. Тираж 100 прим. Зам. № 1104/02.**

**Надруковано ФОП Гузік О.М.
Податковий номер №2705814113
м. Київ, вул. Б. Гаврилишина, 16
Тел.: 338-16-61.**