

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ШКЛЯНКА ІНГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.127-005.4:[616.132:616.132.2]-

089.86-089.163/.168.1-085.272.4.-036.8

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.11 – Кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



І.В.Шклянка .

Науковий керівник:

Жарінов Олег Йосипович,
доктор медичних наук,
професор

Київ – 2018

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». - Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України;

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, 2018.

У дисертаційній роботі міститься рішення актуальної задачі сучасної кардіології – обґрунтування шляхів зменшення кількості післяопераційних ускладнень у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) після хірургічної реваскуляризації міокарда на підставі вивчення ефективності препаратів з групи статинів.

В існуючих настановах на сьогодні немає чіткості щодо дозування, термінів призначення або призупинення терапії статинами у пацієнтів, яким здійснюють операцію аортокоронарного шунтування (АКШ). Саме невизначеність цих аспектів є важливою причиною недостатнього використання цих препаратів у реальній клінічній практиці.

У дослідженні були проаналізовані дані, отримані при клініко-інструментальному обстеженні 155 хворих зі стабільною ІХС, послідовно відібраних для операції АКШ. Серед обстежених було 139 чоловіків (89,7 %) та 16 (10,3 %) жінок віком від 39 до 81 року, медіана віку - 62 (квартилі 55-67) роки. 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.

У дисертаційній роботі були використані загальноклінічні та лабораторні обстеження, електрокардіографія, трансторакальна ехокардіографія, дуплексне сканування сонних артерій, коронароангіографія, проспективне спостереження, статистичні методи обробки інформації.

Тривалість періоду спостереження за пацієнтами становила 12 місяців з моменту втручання. Не було отримано жодної інформації протягом 12 місяців після операції у трьох пацієнтів. Післяопераційні ускладнення діагностували протягом госпітального періоду (ранні ускладнення), а також оцінювали при плановому обстеженні пацієнтів протягом 12 місяців після операції (пізні ускладнення).

У проведеному нами дослідженні статини перед скеруванням в кардіохірургічний центр були призначені лише 54,2 % пацієнтів, причому в адекватних дозах – лише 11,0% від загальної кількості хворих. Хоча й порівнювальні групи пацієнтів, яким призначили і не призначили статини, не відрізнялися за переважною більшістю демографічних, клініко-інструментальних характеристик, супутніх хвороб і факторів ризику. Пацієнти, що відібрані для проведення реваскуляризації міокарда або скеровані для проведення коронаровентрикулографії, вже переносили раніше коронарні події (гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда (ІМ)) 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. Серед тих пацієнтів, кому були призначені статини при скеруванні, статини у високих дозах отримували лише 20,2% пацієнтів. Отже, є очевидна невідповідність призначених доз статинів існуючим рекомендаціям – близько 80% пацієнтів не отримували належної дози статинів перед скеруванням в кардіохірургічний центр.

Оцінюючи ефективність періопераційного застосування статинів у проведеному дослідженні, виявлено, що відсутність терапії статинами

асоціюється з більш частим виникненням післяопераційних ускладнень (післяопераційної фібриляції/ тріпотіння передсердь (ПОФП /ТП), гострого ІМ та гострої серцевої недостатності (СН)), порівняно з терапією статинами у помірних та високих дозах (73% проти 36% та 28% пацієнтів у клінічних групах, відповідно). Зазначимо, що у порівнюваних групах не було значущих відмінностей супутніх захворювань, які б могли загально вплинути на ризик виникнення післяопераційних ускладнень. Ключовим фактором формування відмінностей між порівнюваними групами щодо частоти післяопераційних ускладнень стали випадки ПОФП/ТП, яка як відомо, є найпоширенішим ускладненням кардіохірургічних втручань. Частота виникнення ПОФП/ТП була значно нижча в групі, що приймала помірну або низку дозу статинів та у групі високоінтенсивної терапії статинами протягом не менше тижня до операції, порівняно з групою, що не приймала статинів. Отже, у групі пацієнтів, які не приймали статинів, ПОФП/ТП виникла у 63% пацієнтів, при помірній та агресивній терапії статинами - у 23% та 17%, відповідно. Статистично значущих відмінностей між групами за до- та післяопераційними лабораторними показниками, а саме рівнями загального білірубіну, креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та печінкових проб не спостерігали. А отже, періопераційна терапія статинами, у тому числі призначення високих доз, виявилась безпечною.

У здійсненому нами дослідженні загально виникло 84 ранніх (протягом госпітального періоду) післяопераційних ускладнень, які були зареєстровані у 66 пацієнтів. Переважну більшість ранніх післяопераційних ускладнень (РПУ) (56%) в нашому дослідженні становили післяопераційні порушення ритму - випадки післяопераційної фібриляції-тріпотіння передсердь. Згідно з результатами проведеного уніваріантного регресійного аналізу з виникненням РПУ асоціювалися відсутність періопераційної терапії статинами, ступінь тяжкості цукрового діабету (ЦД), кількість імплантованих шунтів та ступінь гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). За даними мультиваріантного аналізу, ризик РПУ після АКШ був у 2,5 разу більший серед пацієнтів, які взагалі не приймали

статици у передопераційному періоді, порівняно з пацієнтами, які приймали статини у високих дозах упродовж ≥ 7 діб або у помірних/низьких дозах. У пацієнтів з ЦД важкого ступеня ризик РПУ був у 1,96 разу більший порівняно з пацієнтами з ЦД легкого ступеня. Отже, було доведено, що прийом статинів у високій дозі протягом ≥ 7 днів до операції дозволив зменшити ризик виникнення РПУ, зокрема ПОФП/ТП.

У проведеному нами обстеженні пацієнтів через 1 рік після операції загалом виникло 29 пізніх подій (3 випадки декомпенсації СН, 3 – вперше діагностованої ФП, 4 - гострого коронарного синдрому, 11 - зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) більше ніж на 10%, 2 - переходу ФП у постійну форму, 2 – розвитку гострого ІМ та 4 летальних випадки), що зафіксовані у 24 пацієнтів. Більшість зареєстрованих пізніх подій після операції АКШ (65%) припадало на випадки погіршення насосної функції лівого шлуночка, появи та прогресування ФП і/або СН. Пацієнти групи з пізніми подіями характеризувалися більш вираженими як доопераційними змінами структурно-функціонального стану міокарда: більшими показниками кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (КДО ЛШ) та кінцево-систолічного об'єму ЛШ (КСО ЛШ), нижчою ФВ ЛШ, більшим розміром лівого передсердя (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. Рівень креатиніну був вищий у групі з подіями, а також спостерігали тенденцію до меншого показника ШКФ у цій групі. Привертало увагу те, що порівнювані групи не відрізнялися за сумарною частотою виникнення ранніх післяопераційних ускладнень. Пацієнтам, що перенесли пізні події, частіше призначали антагоністи альдостерону і діуретики. У групі з пізніми подіями пацієнтам рідше призначали статини, незважаючи на відсутність підвищення маркерів печінкової дисфункції. За даними уніваріантного регресійного аналізу, з виникненням пізніх подій асоціювалися такі показники: ФП в анамнезі, більший розмір ЛП, гірший показник ШКФ при виписуванні зі стаціонару, більший індекс КДО при

виписуванні, нижча ФВ ЛШ при виписуванні, післяопераційне застосування антагоністів альдостерону, післяопераційне застосування петльових діуретиків, відсутність післяопераційної терапії статинами. За даними мультиваріантного аналізу, незалежними предикторами виникнення пізніх подій після операції АКШ виявилися гірший показник рШКФ при виписуванні зі стаціонару (відношення шансів (ВШ) 1,366 (95% довірчі інтервали (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); $p<0,001$). 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 операції АКШ

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

ANNOTATION

Shklianka I.V. The effectiveness of statins in patients with stable coronary heart disease during myocardium surgical revascularization – A professional scientific paper printed as manuscript.

The Dissertation for the Degree of the Candidate of Medical Sciences in 14.01.11 "Cardiology". - Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine;

State Institution “National Scientific Center “Institute of Cardiology named by academician M.D. Strazhesko” of the NAMS of Ukraine, Kyiv, 2018.

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.

In existing guidelines, there is currently no clarity regarding the dosage, timing or suspension of statin therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (CABG). The uncertainty of these aspects is an important reason for the inadequate use of these drugs in real clinical practice.

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.

The duration of the follow-up period was 12 months from the time of the operation. No information was received within 12 months after surgery in three patients. Postoperative complications were diagnosed during the hospital period (early complications), and also assessed during a planned examination of patients within 12 months after surgery (late events).

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 who were prescribed and not prescribed statins did not differ in most demographic, clinical and instrumental characteristics, concomitant diseases and risk factors. So there is a discrepancy between prescribed doses of statins with existing guidelines - about 80%

of patients did not receive adequate doses of statins before a referral cardiac centers. Patients who have been selected for revascularization of the myocardium or have been directed for coronaventriculography have already suffered coronary events (acute coronary syndrome, myocardial infarction (MI)), or had angina pectoris of low or moderate load. The indicated clinical features determine the very high risk of cardiovascular complications and mortality and are therefore an unconditional basis for the treatment of statins. Among those patients who were prescribed statin for guidance, high-dose statins were received in only 20.2% of patients. Consequently, there is an apparent discrepancy between prescribed statin doses and existing recommendations - about 80% of patients did not receive an adequate dose of statins prior to referral to a cardiac surgery center.

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 (POAF), acute myocardial infarction and acute heart failure) compared to statins in moderate and high doses (73% versus 36% and 28% of patients in clinical groups, respectively). It should be noted that in comparable groups there were no significant differences in the concomitant diseases that could generally affect the risk of postoperative complications. The key factor in the formation of differences between the groups compared to the frequency of postoperative complications were cases of POAF, which is known to be the most common complication of cardiac surgery. The incidence of POAF was significantly lower in the group receiving moderate or low-dose statin and in the high-intensity statin group for at least one week prior to surgery, compared with the non-statin group. In the group of patients who did not receive statins, postoperative atrial fibrillation/ flutter occurred in 63% of patients, with moderate and high doses of statins - 23% and 17%, respectively. Statistically significant differences between the groups in pre- and postoperative laboratory parameters (total bilirubin, creatinine, glomerular filtration rate (GFR) and liver tests) were not observed. Consequently, perioperative therapy with statins, including the appointment of high doses, was safe.

In our study, in total 84 early (during the hospital period) postoperative complications were registered in 66 patients. Most of the early complications (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 early postoperative complications. According to the multivariate analysis, the risk of early complications 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 early complications was 1.96 times higher than in patients with mild diabetes. Therefore, in order to reduce the risk of early complications, appropriate medical prescribing is necessary for patient planned for surgical revascularization.

The duration of the follow-up period was 12 months after surgery. In general, 29 late events (3 cases of heart failure, 3 - first diagnosed atrial fibrillation, 4 - acute coronary syndrome, 11 - left ventricular ejection fraction (LV EF) relative decrease more than 10%, 2 - formation of atrial fibrillation permanent form, 2 - acute myocardial infarction and 4 deaths) were diagnosed in 24 patients. The majority of registered late events (65%) after CABG were the cases of left ventricular pump function worsening, the appearance and progression of atrial fibrillation and / or heart failure. Patients with late events were more pronounced preoperative changes in the structural and functional state of the myocardium: higher rates of end-diastolic volume of left ventricular LV (EDV) and end-systolic volume of LV (ESV), left ventricular ejection fraction, larger left atrium (LA), significant systolic pressure in the pulmonary artery and postoperative changes, such as - EF LV was lower at discharge, and indicators of EDV and ESV were higher. The creatinine level was higher in the group with events, and there was also a tendency towards a lower GFR in this group. Attention was drawn to the fact that the comparable groups did not differ in the overall frequency of early postoperative complications. Patients undergoing later events were more likely to be prescribed aldosterone antagonists and

diuretics. In a group with late events, patients were less likely to receive statins, despite the lack of elevation of markers of liver dysfunction. According to a univariate regression analysis, the following indicators were associated with the occurrence of late events: atrial fibrillation in history, larger left atrium size, lower 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 late events 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.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв 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, Міхалєв 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, Міхалєв 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, Міхалєв 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, Тодуров 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, Тодуров БМ, Жаринов ОИ, Епанчинцева ОА, Надорак ОП, Швець ІВ, Шклянка ІВ. Пароксизмальна фибрилляция предсердий в ранние сроки после операции аортокоронарного шунтирования. 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).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ ПРИ ВИКОНАНІ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ (Огляд літератури).....	25
1.1 Реваскуляризація міокарда як ефективний метод хірургічного лікування ішемічної хвороби серця.....	25
1.2 Реваскуляризація міокарда і системне запалення.....	26
1.3 Історія відкриття статинів. Плейотропні ефекти статинів. Побічні дії статинів. Механізми дії статинів при операції АКШ.....	32
1.4 Перед- і періопераційне застосування статинів.....	36
1.5 Післяопераційне застосування статинів.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	48
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	48
2.2. Методи дослідження.....	56
2.2.1. Загальноклінічне обстеження пацієнтів.....	56
2.2.2. Трансторакальна ехокардіографія.....	57
2.2.3. Дуплексне сканування сонних артерій.....	58
2.2.4. Лабораторні методи дослідження.....	58
2.2.5. Коронарографія.....	59
2.2.6. Хірургічна ревааскуляризації.....	60

	14
2.3. Статистична обробка результатів.....	62
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ СКЕРУВАННІ ДЛЯ АНГІОГРАФІЇ АБО АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ.....	65
3.1 Частота призначення та дозування статинів у реальній клінічній практиці перед скеруванням для проведення КВГ та/ або АКШ.....	66
3.2 Клінічні особливості пацієнтів, скерованих для проведення КВГ та/ або АКШ.....	68
Висновки до розділу 3.....	77
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ.....	78
4.1. Порівняльна характеристика пацієнтів в залежності від призначеної дозы статинів у періопераційному періоді.....	80
4.2. Вплив різних доз статинів на перебіг раннього післяопераційного періоду.....	82
Висновки до розділу 4.....	93
РОЗДІЛ 5. ПРЕДИКТОРИ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ.....	95
5.1. Предиктори виникнення ранніх післяопераційних ускладнень.....	96
5.2. Предиктори виникнення пізніх подій при 1-річному спостереженні.	111
Висновки до розділу 5.....	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	132

	15
ВИСНОВКИ.....	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	146
ДОДАТКИ.....	165

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

СРБ – С-реактивний білок

ВСТУП

Актуальність теми. Операція аортокоронарного шунтування (АКШ) – найпоширеніший вид кардіохірургічного втручання. Переважна кількість операцій АКШ здійснюються у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). Щороку в світі виконують понад 1 500 000 операцій АКШ, з них тільки в США – близько 400 000 [1]. За даними Асоціації серцево-судинних хірургів, в Україні за рік виконують більше 20 000 операцій на серці. 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 [2, 3, 4]. Медикаментозне лікування таких пацієнтів обов’язково повинно включати призначення статинів [2, 5, 6]. 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 [7, 8, 9], перед- і періопераційна терапія статинами лише останнім часом стала предметом контрольованих досліджень [10,11]. За даними метааналізу (n = 223010) 12 ретроспективних та 3 проспективних досліджень, статини статистично значуще знизили ризик смерті від серцево-судинних причин у післяопераційний період на 59 % при виконанні кардіохірургічних втручань та на 44 % – позасерцевих операцій [12]. Очевидно, призначення статинів у періопераційний період може мати сприятливі наслідки навіть у пацієнтів, які почали їх прийом за 1–4 тижні до планового втручання [13]. Цей 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[14].

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. Крім того, на думку авторів, призначення статинів не рекомендується переривати до або після АКШ, якщо немає побічних ефектів цих препаратів [2]. 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 пацієнтів, яким здійснюють операцію АКШ, 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 кардіохірургії та кардіології. Для стратифікації ризику розвитку ускладнень розроблені різні моделі, які враховують вік, фактори ризику, супутні хвороби та анатомічні аспекти атеросклеротичного ураження коронарних судин. У клінічній практиці найчастіше використовуються шкали стратифікації ризику реваскуляризації міокарда в короткотривалому (протягом госпітального періоду або протягом 30 днів після операції АКШ) і в довготривалому (більше 1 року) періодах спостереження, зокрема, EuroSCORE II (оцінка госпітальної летальності) та STS Score (оцінка летальності та ускладнень у госпітальному періоді та протягом 30 днів після операції) [15, 16]. Але в існуючих шкалах майже не враховується медикаментозна терапія до операції. Наприклад, у шкалі STS Score беруть до уваги лише попереднє призначення інотропних препаратів, а у шкалі ASCERT CABG (з метою оцінки смертності протягом більше двох років після операції) – застосування імуносупресивної терапії протягом 30 днів до

операції [17, 18]. На подальший перебіг і прогноз хвороби у післяопераційних пацієнтів впливають не лише виникнення оклюзій шунтів і коронарних подій, але й процеси ремоделювання лівого шлуночка, прогресування чи поява серцевої недостатності, виникнення та перебіг аритмій серця. А це, насамперед, позначається на тривалому медикаментозному веденні пацієнтів після операції АКШ.

Відтак, існує необхідність в узагальненні існуючої інформації щодо аспектів практичного застосування та ефективності статинів для профілактики ранніх ускладнень та пізніх подій після хірургічної реваскуляризації міокарда, 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 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 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 ім.М.І.Пирогова, у практичну діяльність кардіохірургічного відділення КУ «Обласної клінічної лікарні ім. О.Ф.Гербачевського» Житомирської обласної ради та інфарктного відділення Філії «Центр охорони здоров'я» Львівської клінічної лікарні на залізничному транспорті. Впровадження підтверджено відповідними актами.

Подано заявку на деклараційний патент України на корисну модель «Спосіб профілактики виникнення ранніх ускладнень у пацієнтів після аортокоронарного шунтування залежно від періопераційної медикаментозної терапії».

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. Дисертанткою самостійно проводився відбір хворих, які приймали участь у дослідженні, отримані документовані відомості про подальшу долю хворих та кінцеві точки спостереження та створена база даних пацієнтів. Автор власноруч провела ЕхоКГ, ЕКГ частині обстежених. 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, кафедри кардіохірургії, рентгенодоваскулярних та екстракорпоральних технологій, кафедри 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 найменування, з них 21 кирилицею та 133 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЯ МІОКАРДА ЯК ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Найпоширенішою причиною стабільної ішемічної хвороби серця є стенозуючий атеросклероз коронарних артерій. Основними сучасними методами відновлення кровопостачання міокарда є черезшкірні транслюмінальні коронарні втручання (ЧТКВ) і операція аортокоронарного шунтування. Вибір того чи іншого виду реваскуляризаційних втручань у пацієнтів із стабільними формами ІХС найбільше залежить від анатомічних особливостей атеросклеротичного ураження коронарних артерій та функціонального стану міокарда. У випадку локальних звужень коронарних артерій з метою покращення якості життя пацієнтів переважно використовують ендovasкулярні втручання. Натомість, при багатосудинних ураженнях, зокрема, у пацієнтів із зниженою функцією лівого шлуночка є підстави для виконання АКШ як найефективнішого засобу покращення прогнозу виживання хворих [4].

Вперше процедуру АКШ здійснив У. Мастард в 1953 році за допомогою накладання каротидно-коронарного анастомозу. В 1958 році У. Лонгмайр в якості матеріалу для аутоартеріального шунта вперше використав внутрішню грудну артерію, а М. де Бейки і Е. Гаррет в 1964 році - аутовену. Перша в світі планова операція АКШ була проведена в 1962 році. Д. Сабістоном з використанням аутовенозного кондуїту та без підключення пацієнта до апарату штучного кровообігу. Через кілька років, в 1964 році Колесов В.І. виконав декілька успішних операцій такого роду, але вже з використанням внутрішньої грудної артерії, але також без штучного кровообігу. В подальшому на підставі великої кількості як нерандомізованих, так і рандомізованих досліджень було доведено високу ефективність АКШ у лікуванні хворих з вираженим атеросклерозом коронарних артерій і ця операція отримала широке розповсюдження.

На сьогодні операція АКШ є одним з найпоширеніших видів втручання у сучасній кардіохірургічній клініці. Щорічно в світі виконується більше 1 500 000 операцій АКШ, з них тільки в США - близько 400 000 [1]. За даними Асоціації серцево-судинних хірургів, в Україні виконують більше 20 000 операцій на серці [19]. Лікування пацієнтів із стабільною ІХС, у тому числі тих, яким виконують реваскуляризаційні втручання, передбачає обов'язковість застосування препаратів із групи статинів [2, 6]. Доцільність їх призначення у вказаній категорії хворих не залежить від показників ліпідного профілю [20]. Втім, на відміну від післяопераційного застосування статинів, для якого існує обширна доказова база [7, 21, 22], перед- і періопераційна терапія статинами лише останнім часом стала предметом контрольованих досліджень [11,23].

1.2. РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЯ МІОКАРДА І СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ

Запалення – визнаний фактор патогенезу атеросклерозу та його клінічних проявів, у тому числі гострих коронарних синдромів та стабільної ІХС. Роль маркерів запалення в оцінці тяжкості перебігу хвороби та прогнозуванні її виходів показана при різних формах ІХС [24, 25, 26]. У плацебо-контрольованому мегадослідженні JUPITER переконливо доведено, з одного боку, значення С-реактивного білку (С-РБ), як маркера ризику, а з іншого – роль протизапальних ефектів статинів у первинній профілактиці серцево-судинних подій [27]. Результати ряду досліджень дали підстави для використання маркерів запалення з метою оцінки пошкодження міокарда та прогнозування подальшого перебігу ІХС у пацієнтів, яким здійснювали операцію АКШ [28].

Пошкодження міокарда при виконанні операції АКШ зумовлює у перші дні після втручання підвищення рівня маркерів запалення, вираженість якого, у свою чергу, може визначати ризик виникнення післяопераційних ускладнень. Формуванню системного запального процесу при виконанні переважної більшості операцій АКШ сприяє використання екстракорпоральних технологій. Штучний кровообіг асоціюється з масивним надходженням у кровоплин

медіаторів запалення, таких як цитокіни, комплемент, фактори росту, гормони, оксид азоту, тощо [29, 30, 31, 32]. Вивільнення цитокінів може бути безпосереднім наслідком контакту крові зі штучними поверхнями, нефізіологічності перфузії, механічної травми формених елементів крові та її гепаринізації, ішемічно-реперфузійного пошкодження, централізації кровообігу, а також власне хірургічної травми, зміни температури тіла та вивільнення ендотоксинів [33, 34]. Встановлено, що важкість запального процесу тісно пов'язана з імовірністю розвитку післяопераційних ускладнень, таких як неврологічні порушення, імуносупресія, вторинні дисфункції тромбоцитів, кровотечі, ниркова та легенева недостатність, післяопераційна фібриляція передсердь [35].

Наслідком будь-якого пошкодження тканин, у тому числі після операції АКШ, є системна нейроендокринна та метаболічна «гострофазова» відповідь. Критерієм важкості запальної реакції є ступінь підвищення вмісту білків плазми: фібриногену, протромбіну, церулоплазміну, феритину, трансферину, гаптоглобіну, С-РБ та інших. Їх рівень зростає більш ніж на 25% протягом 7 діб після ушкодження тканин [36]. Цитокіни, які є медіаторами запалення, ділять на кілька груп: інтерлейкіни (фактори взаємодії між лейкоцитами), інтерферони (цитокіни з противірусною активністю), фактори некрозу пухлин (ФНП) (цитокіни з цитотоксичною активністю), колонієстимулюючі фактори, гемопоетичні цитокіни. Інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор пригнічення лейкемії та онкостатин М вважаються основними індукторами синтезу гострофазових білків, тоді як інтерлейкін-1 (ІЛ-1) і ФНП – допоміжними. Показано, що інтерлейкін-6 відіграє головну роль в індукції синтезу печінкою С-РБ [31, 37].

Прозапальні цитокіни синтезуються різними клітинами: фібробластами, ендотеліальними та епітеліальними клітинами, але їх основними джерелами вважаються активовані макрофаги і Т-лімфоцити. Швидкості збільшення і зниження концентрації та максимальні рівні гострофазових білків при запаленні можуть мати відмінності. Зазвичай, чим швидше підвищується

концентрація того чи іншого білку, тим швидше відбувається його подальше зниження. Наприклад, рівень С-РБ істотно підвищується вже через 6-8 годин після пошкодження, досягає максимуму через 48 годин, а потім знижується, причому період напіввиведення складає 48 годин [28].

Основні прозапальні цитокіни, які беруть участь у розвитку гострої запальної реакції після АКШ, це інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), ФНП- α , ІЛ-6, інтерлейкін-8 (ІЛ-8) та моноцитарний хемотаксичний фактор-1 (МСР-1) [38]. Причому ІЛ-1 β та ФНП- α вважають цитокінами ранньої відповіді, що негайно виробляються макрофагами на місці інфекції або травми. Натомість, основним протизапальним цитокіном, що вивільнюється під час кардіохірургічних втручань, є інтерлейкін-10 (ІЛ-10). Він пригнічує синтез прозапальних цитокінів та індукує продукцію рецепторів – антагоністів ІЛ-1, які зменшують вивільнення ІЛ-1. Основними продуцентами ІЛ-1 є моноцити, макрофаги, а також В-лімфоцити [39]. Рівень прозапальних цитокінів збільшується під час і після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу з очікуваним досягненням найвищої концентрації у термін від 12 до 24 годин після закінчення АКШ [29].

Доведено, що після втручань на відкритому серці підвищується вміст у крові ФНП- α , прозапальних інтерлейкінів ІЛ-6 і ІЛ-8, комплементів С3а, С5а, а їх рівень корелює з деякими післяопераційними ускладненнями. Крім того, вивільнюються багато інших вазоактивних медіаторів, у тому числі ендотелін, гістамін, простациклін і брадикінін [40, 41]. Концентрація цих цитокінів збільшується у 10-100 разів порівняно з вихідним рівнем. Найвищі рівні досягаються у термін від 4 до 12 годин після закінчення АКШ, а далі вони поступово знижуються протягом 48-72 годин після операції [40]. У ранньому післяопераційному періоді можливе виникнення поліорганної недостатності різного ступеня з залученням легень, нирок, центральної нервової системи та шлунково-кишкового тракту. Вона може бути частково пов'язана з інтенсивним

впливом вивільнених вазоактивних молекул, використанням штучного кровообігу, гіпотензією та мікроемболією.

У здійснених до цього часу дослідженнях в якості маркерів ризику післяопераційних ускладнень після кардіохірургічних операцій, у тому числі АКШ, найбільше використовували С-РБ, ІЛ-6 і ФНП- α . Важливо, що С-РБ виявився більш інформативним для прогнозування ризику виникнення та перебігу ІХС, ніж ліпідні фактори ризику [42]. Початкові стадії атеросклерозу асоціюються з млявоперебігаючим запаленням, від якого в свою чергу залежить ризик виникнення гострого інфаркту міокарда, мозкового інсульту, раптової серцевої смерті в осіб без серцево-судинних хвороб [42]. При підвищенні С-РБ більше ніж на 3 мг/л під час гострого коронарного синдрому серцево-судинні ускладнення виникають в чотири рази частіше [43], а в осіб з рівнем С-РБ більше 3,8 мг/дл у 4 рази частіше виникає стенокардія напруги [42].

Підвищений рівень hs-СРБ (високочутливого С-РБ) перед операцією АКШ асоціюється із збільшенням ризику ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів із стабільною ІХС. Зокрема, показник С-РБ більше 3 мг/л до операції АКШ пов'язаний з п'ятиразовим збільшенням ризику ускладнень [43, 44]. Імовірно, рівень hs-СРБ корелює також з ризиком ускладнень після ендovasкулярного лікування ІХС. Адже лише у 12% пацієнтів з рестенозом коронарних артерій після проведеної раніше коронарної ангіопластики та стентування рівень hs-СРБ був менше 5 мг/л. Натомість, у всіх хворих з рівнем hs-СРБ більше 9 мг/л спостерігали рестеноз коронарних артерій [45, 46].

Найкраще вивченим серед усіх відомих цитокінів – можливих предикторів несприятливого перебігу ІХС, – вважають ІЛ-6 [47]. Це прозапальний цитокін, який продукується моноцитами, макрофагами, лімфоцитами, фібробластами та клітинами ендотелію. Біологічні ефекти ІЛ-6 нагадують такі ІЛ-1 і ФНП- α . Перш за все, це участь у реалізації імунної запальної реакції. Відомо, що ІЛ-6 сприяє загостренню хронічних запальних процесів та переходу гострих у хронічні. Виділяючись дещо пізніше, ніж ІЛ-1 і

ФНП- α , ІЛ-6 пригнічує їх утворення (вони, навпаки, стимулюють його виділення) і тому відноситься до цитокінів, що завершують розвиток запальної реакції [31].

У роботі Ohashi Y. (2006) виявлено зворотний зв'язок ІЛ-6 з показником фракції викиду лівого шлуночка, оціненої через 6 місяців після інфаркту міокарда [48]. Натомість, рівень ІЛ-6 був прямо пов'язаний з показниками колатерального коронарного кровообігу та перфузією міокарда [49]. Одночасне підвищення рівнів ІЛ-6 та С-РБ асоціювалося з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема нестабільної стенокардії, декомпенсації серцевої недостатності, повторного інфаркту міокарда, інсульту та смерті [50].

Рівень ІЛ-6 обов'язково зростає під час АКШ, досягаючи свого піку через 6 годин після операції. Підвищення рівня ІЛ-6 до 100 пг/мл через 6 годин після АКШ корелює зі зниженням скоротливості міокарда, погіршенням стану гемодинаміки, що веде у підсумку до формування серцевої недостатності [51].

Підвищення рівня ФНП- α асоціюється з нестабільністю атеросклеротичної бляшки, може бути маркером наявності гострого коронарного синдрому, у тому числі в пацієнтів із серцевою недостатністю. Встановлено, що концентрація ФНП- α вище в атеросклеротичних бляшках, ніж у незмінній судинній стінці, особливо у «запалених» бляшках [52]. ФНП- α переважно продукується моноцитами / макрофагами, клітинами ендотелію і пінистими клітинами. За спектром клітин-мішеней і біологічних ефектів ФНП- α нагадує ІЛ-1 та ІЛ-6. Підвищений рівень ФНП- α поєднується з розладами гемодинаміки, зокрема, зниженням скоротливості міокарда, зменшенням хвилинного об'єму крові, а також підвищенням проникності капілярів і цитотоксичним ефектом.

Останнім часом у низці досліджень оцінювали пери- і післяопераційні фактори, які можуть впливати на рівень маркерів запалення при проведенні АКШ. Було встановлено, зокрема, що перетискання аорти є незалежним предиктором підвищення рівня цитокінів після операції, а рівні ФНП- α , ІЛ -6 і

ІЛ-8 корелюють з тривалістю післяопераційної ішемії міокарда [53]. Рівні запальних медіаторів, у тому числі ІЛ-6, ІЛ-8 і фактору некрозу пухлин, значно зростали і досягали свого піку у період від 2 до 4 год після операції АКШ. Зокрема, рівень ІЛ-6 збільшився у 15-20 разів, рівень ІЛ-8 – у 10-15 разів, натомість, рівень ФНП- α збільшився в 4-5 рази від вихідного [30]. В іншому дослідженні рівень ФНП- α підвищувався на 3 день після операції АКШ, досягав своєї піку на 5 день та поступово зменшувався на 7 день [54].

Виділенням цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6) супроводжується також післяішемічна реперфузія міокарда [55]. Фінські дослідники обстежили 20 пацієнтів, яким виконували операцію АКШ. Рівні ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, та ІЛ-10 вимірювали перед анестезією, на 5 хвилині, через 1, 4 та 20 годин після реперфузії. Рівень ІЛ-6 підвищувався з кожним вимірюванням, досягаючи пікового значення через 4 години після реперфузії. Рівень ІЛ-8 також підвищився на 5 хвилині, але залишився стабільним через 1 годину та через 4 години після реперфузії. Показник ІЛ-10 зростав на 5 хвилині та досягнув піку через 1 годину. Жодних зв'язків між тривалістю перетискання аорти та рівнем цитокінів в цьому дослідженні не було встановлено [41].

У проспективному дослідженні з участю 90 пацієнтів з ІХС, яким виконували АКШ, визначали рівень С-РБ та ФНП. Було встановлено, що рівень С-РБ значно підвищився після АКШ, але не було значущих відмінностей показників С-РБ та ФНП- α залежно від використання штучного кровообігу під час операції [56].

Отже, системне запалення відіграє важливу роль у прогресуванні атеросклеротичної бляшки та її дестабілізації, що в свою чергу може призводити до виникнення серцево-судинних ускладнень. Підвищений рівень високочутливого С-РБ перед операцією АКШ, а також ФНП- α , прозапальних інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-8 у післяопераційному періоді може поєднуватися із збільшенням ризику післяопераційних ускладнень [57].

1.3. ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ СТАТИНІВ. ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ СТАТИНІВ. ПОБІЧНІ ДІЇ СТАТИНІВ. МЕХАНІЗМ ДІЇ СТАТИНІВ

Статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутаріл-коензим А-редуктази) - найбільш ефективна та добре вивчена група гіполіпідемічних препаратів, які радикально змінили підхід до первинної та вторинної профілактики атеросклерозу. Історія статинів починається з 70 років XX століття, коли був відкритий новий клас антибіотиків - монокалінів, здатних пригнічувати синтез холестерину (ХС) в печінці, пізніше вони отримали назву статинів. Першими представниками цього класу, які отримали широке клінічне розповсюдження, стали препарати грибів («природні» статини) - овастатин, симвастатин, правастатин. Перший інгібітор ГМГ-КоА-редуктази - компактин був виділений у 1976 році групою японських дослідників на чолі з Akira Endo з продуктів життєдіяльності грибів *Penicillium citrinum* [58, 59]. Компактин не отримав застосування в клінічній практиці, проте дослідження для пошуку інших статинів не припинялись. У 1980 році з грибкового мікроорганізму *Aspergillus terreus* був виділений потужний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази мевінолін, який в подальшому отримав назву ловастатин, та почав застосовуватись у клінічній практиці з 1987 року. В подальшому були синтезовані синтетичні статини - флувастатин, церивастатин, аторвастатину та розувастатин. Але у зв'язку з виявленими при застосуванні церивастатину побічних ефектів, наприкінці 1990-х років його виробництво було припинено.

На сьогодні механізм дії статинів добре вивчений. Вони гальмують активність ферменту ГМГ-КоА-редуктази, який перетворює ацетил коензим А в мевалонат, тобто переривають першу ланку в ланцюжку синтезу холестерину: ацетил коензим А > мевалонат > 5 пірофосфомевалонат > ізопектілпірофосфат > 3,3-діметілпірофосфат > геранілпірофосфат > фарнезілпірофосфат > сквален > ланостерол > холестерин.

Але, крім гіполіпідемічної дії статини також мають багато інших терапевтичних властивостей, не пов'язаних з їх основою дією, зокрема, протизапальний, антитромботичний, судинорозширюючий, антиаритмічний та

імунодепресивний ефекти. Це так звані «плейотропні», тобто додаткові ефекти препаратів, що не залежать від їх основного механізму дії.

Найбільш значимими побічними діями статинотерапії є гіперферментемія печінкових трансаміназ і рабдоміоліз, але як правило, статини добре переносяться пацієнтами кардіохірургічного профілю та небажані явища виникають досить рідко. Всього лише у 1% хворих, які приймають статини, рівень трансаміназ може підвищуватися більш ніж у 3 рази, причому цей ефект дозозалежний. Якщо спостерігається така реакція, застосування препарату повинно бути припинено до нормалізації трансаміназ і поліпшення клінічного стану пацієнта [60].

Існують припущення, що фонове застосування статинів насамперед дає змогу запобігти післяопераційним ускладненням, зумовленим інтенсивною системною запальною реакцією, зокрема, порушенням серцевого ритму [61, 62]. У підсумку периопераційна терапія статинами може виявитися важливою не лише для зниження рівня атерогенних ліпідів, а й насамперед для модифікації клінічного перебігу післяопераційного періоду, покращення прогнозу та подальшої якості життя хворих [63].

Застосування статинів при виконанні операції АКШ має різні підґрунтя. Серед неліпідних властивостей необхідно відзначити протизапальний, антитромботичний, судинорозширюючий, антиаритмічний та імунодепресивний ефекти, які виявляються у статинів при проведенні реваскуляризації міокарда [14]. Гальмування активації окисно-відновлювальних реакцій після реваскуляризації міокарда є одним з пояснень можливого зниження частоти післяопераційних ускладнень: фібриляції передсердь (ФП), гострої серцевої недостатності та, відтак, зменшення тривалості госпіталізації [64]. «Гострі» ефекти статинів у високих дозах у період перед кардіохірургічним втручанням насамперед пов'язують з їх вазопротекторною дією [65]. За даними різних авторів, застосування статинів під час підготовки хворого до оперативного лікування зменшує ризик розвитку

гострого коронарного синдрому та периопераційну летальність на 30-42% порівняно з пацієнтами, які не приймали статини [13, 23].

Мета-аналіз застосування статинів перед операцією АКШ, що включав близько 3000 пацієнтів, виявив значні переваги передопераційного призначення статинів у зниженні ранньої післяопераційної смертності, частоти виникнення фібриляції передсердь та інсульту [13, 23]. Відтак, на думку більшості експертів, терапія статинами повинна тривати до моменту операції АКШ і продовжуватися в післяопераційному періоді.

Зниження рівня С-реактивного білку (С-РБ) на фоні застосування аторвастатину в дослідженнях REVERSAL і PROVE IT-TIMI 22 свідчило про протизапальну дію цього препарату [22, 66, 67, 68]. Здатність передопераційної терапії статинами пригнічувати системну запальну відповідь може мати особливе значення при використанні штучного кровообігу [69, 70, 71]. Вважають також, що статини можуть перешкоджати адгезії та активації лімфоцитів, зв'язуючись з функціональним лімфоцитарним антигеном 1-го типу і, відтак, обмежувати запальну реакцію [72]. Підвищений рівень С-РБ може бути одним з аргументів щодо доцільності застосування, а його зниження – критерієм ефективності статинів [73].

При використанні штучного кровообігу знижується кількість тромбоцитів, що пов'язано з їх руйнуванням та агрегацією, а також розведенням крові. У подальшому спостерігається виражене збільшення числа тромбоцитів, а у 20-30% пацієнтів виникає післяопераційний тромбоцитоз, коли кількість тромбоцитів перевищує 400 тисяч на 1 мкл, що в свою чергу може призводити до тромботичних ускладнень (таких як ішемія чи інфаркт міокарда, оклюзія венозних шунтів). Антитромботичний ефект симвастатину в дозі 20 мг на добу був підтверджений при застосуванні протягом 4 тижнів перед операцією АКШ [74].

Основною точкою прикладання передопераційної терапії статинами є зони анастомозів коронарних артерій та шунтів. Біологічний стан

трансплантатів, які використовуються для шунтування, як артеріальних, так і венозних, змінюється як під час проведення операції (а саме, при їх виділенні), так і після неї, коли судини піддаються незвичайним для них гемодинамічним навантаженням [75]. Все це пришвидшує розвиток і прогресування атеросклерозу, а в деяких випадках може призводити і до тромботичної оклюзії. Основним механізмом, що лежать в основі цих ускладнень, є пошкодження ендотелію, що в свою чергу викликає адгезію тромбоцитів, активацію тканинного фактора, відкладення фібрину, зниження синтезу оксиду азоту та тканинного активатора плазміногену. Зворотний процес - реендотелізація відбувається за рахунок проліферації та міграції сусідніх ендотеліальних клітин. Тобто, внаслідок посиленої проліферації гладком'язових клітин з утворенням атеросклеротичних бляшок у венозних шунтах і тромбоутворенням, пов'язаного з пошкодженням ендотелію, можуть виникати пізні оклюзії шунтів. Доведено, що статини здатні пригнічувати проліферацію гладком'язових клітин та міоцитів, що попереджує прогресування атеросклерозу в судинній стінці [76, 77, 78]

З огляду на відсутність прямих електрофізіологічних ефектів статинів механізм їх можливої антиаритмічної дії тривало залишався незрозумілим. Здатність статинів попереджувати післяопераційну ФП переважно пояснюють антиоксидантним ефектом, стабілізацією мембран клітин міокарда, захистом від ішемії міокарда та протизапальним ефектом [79, 80]. Крім того, статини регулюють активність ренін-ангіотензинової системи, що дає змогу впливати на ремоделювання і фіброз міокарда передсердь [81]. У післяопераційному періоді статини можуть також знижувати надмірну активність симпатичної нервової системи, здатну сприяти формуванню аритмій [82, 83]. Урешті-решт, «гострі» ефекти статинів у високих дозах перед кардіохірургічним втручанням пов'язують з їх безпосередньою вазопротекторною дією [65].

Ще однією з причин розвитку післяопераційних ускладнень, зокрема епізодів ішемії міокарда, є схильність як шунтів так і коронарних артерій до спазму. Існують дані, що статини можуть використовуватись для профілактики

вазоконстрикції, адже здатні збільшувати синтез оксиду азоту, який має вазодилатуючі властивості [84].

Загалом, дані експериментальних досліджень свідчать про наявність різноманітних неліпідних ефектів статинів, які створюють підґрунтя для їх застосування при підготовці до хірургічної реваскуляризації міокарда та в післяопераційному періоді. Завдяки протизапальним механізмам дії препарати з групи статинів можуть зменшити ймовірність ранніх післяопераційних ускладнень, сповільнити прогресування атеросклерозу у венозних шунтах та зменшити потребу в повторній реваскуляризації.

1.4. ПЕРЕД- ТА ПЕРІОПЕРАЦІЙНЕ ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ

Ефективність статинів при виконанні операції АКШ переважно оцінювали за їх впливом на «жорсткі» кінцеві точки в мета-аналізах і ретроспективних аналізах окремих підгруп великих контрольованих досліджень. Зокрема, у проспективному дослідженні McSPI Epidemiology II за участю 5436 пацієнтів застосування статинів під час підготовки до операції АКШ зменшило рівень периопераційної летальності порівняно з пацієнтами, які не приймали статини (0,3% проти 1,4%; $P < 0,03$). Крім того, вказаний мета-аналіз виявив здатність статинів зменшувати частоту післяопераційної ФП та інсульту. Натомість, припинення статинотерапії після операції асоціювалося зі збільшенням смертності від усіх причин порівняно з продовженням прийому статинів (2,64% проти 0,60%; $p < 0,01$) та збільшенням серцевої смертності (відповідно 1,91% проти 0,45%; $p < 0,01$) [23].

Існує чимало ретроспективних спостережень, які дозволяють оцінити можливий ефект фонового застосування статинів перед реваскуляризаційними втручаннями. У контрольованому дослідженні з участю 123 пацієнтів оцінювали вплив застосування симвастатину за 4 тижні до операції АКШ та протягом 1 року після операції. Через 1 рік була проведена повторна коронарографія. У пацієнтів, які отримували статини, нижчим був ризик

виникнення інфаркту міокарда ($p=0,03$) та оклюзії венозного шунта ($p=0,02$) [74].

В іншому ретроспективному аналізі 323 пацієнтів, з яких 104 приймали і 219 не приймали статини, досліджували вплив терапії аторвастатином, симвастатином, правастатином та ловастатином у дозі 10-20 мг на ранні (протягом 60 днів) та пізні (протягом 1 року) ускладнення (гострий інфаркт міокарда, смерть, нестабільна стенокардія, інсульт, виникнення аритмій, серцева недостатність). Передопераційна терапія статинами було пов'язана зі зменшенням частоти виникнення нестабільної стенокардії на 11% протягом 60 днів і на 3% протягом 1 року після АКШ; частота виникнення аритмій зменшилась, відповідно, на 26% і 12 %. За відсутності подальшої терапії статинами частота виникнення інфаркту міокарда і смерті через 60 днів становила 0,4% і 3,7 %, через рік - відповідно 1,4% і 3,7%; натомість, при прийомі статинів цих випадків не зареєстрували [85].

У мета-аналізі 19 досліджень (3 рандомізованих і 16 ретроспективних), що включав 31 725 хворих з кардіохірургічними втручаннями, 54,2 % пацієнтів отримували терапію статинами до операції. Ця терапія знижувала абсолютний ризик смертності від усіх причин протягом 30 днів на 1,5 % і відносний – на 40 % ($p < 0,0001$) [86]. За підрахунками авторів, призначення статинів перед операцією 67 хворим дозволяло запобігти одному випадку смерті. Натомість, в іншому мета-аналізі 23 контрольованих рандомізованих досліджень з участю 5102 пацієнтів доопераційний прийом статинів не забезпечував захисту від післяопераційної ФП, інфаркту міокарда та інсульту. Більше того, терапія статинами асоціювалася з більшим ризиком виникнення післяопераційної ниркової недостатності – 23,8% пацієнтів при застосуванні статинів порівняно з 19,9% при прийомі плацебо. Відтак, залишаються відкритими питання щодо доцільності призначення статинів перед операцією у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, оптимальної дози та тривалості застосування препаратів [87, 88].

У 2015 р. опубліковані результати Кокранівського огляду результатів призначення статинів до операції АКШ [89]. Огляд базувався на рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), кінцевою точкою яких була смертність у період госпіталізації або протягом 30 днів після операції. Для аналізу було відібрано 15 рандомізованих досліджень з участю 2138 пацієнтів віком старше 18 років, серед яких 50,1% приймали статини. У цих дослідженнях застосовували симвастатин у добовій дозі 20 мг (3 РКД), аторвастатин 20 або 40 мг (11 РКД), розувастатин 20 мг (1 РКД), флувастатин 80 мг (1 РКД) і правастатин 40 мг (1 РКД). У 5 РКД контрольна група включала пацієнтів, які не приймали статини перед операцією, а в решті досліджень – тих, які отримували плацебо. Переважно пацієнтам виконували операцію АКШ, причому в двох РКД – без використання штучного кровообігу, а в 4 РКД – комбіновані операції (АКШ з протезуванням клапанів) з використанням штучного кровообігу. З огляду на малу кількість випадків смерті (4 випадки у групах терапії статинами та 2 - у контрольних групах), проаналізувати вплив статинів на смертність у ранньому післяопераційному періоді було неможливо. Натомість, значущі відмінності на користь статинів чітко простежувалися за такими критеріями, як частота виникнення післяопераційної ФП, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальна тривалість госпіталізації. З іншого боку, таких відмінностей не було щодо частоти виникнення ниркової недостатності (НН) та інфаркту міокарда. Так, частота ІМ при застосуванні статинів і в контрольній групі становила, відповідно, 1,1 і 2,7%, ФП - 20,8 і 32,2%, інсульту - 0,9 і 1,4% , НН - 7,2 і 11,1%. Пацієнти, що приймали перед оперативним втручанням статини, перебували у відділенні інтенсивної терапії на 2,54 години менше, а тривалість госпіталізації була меншою на 0,41 доби.

Обнадійливими є результати багатьох досліджень впливу статинів на післяопераційні порушення ритму у хворих, яким виконували кардіохірургічні втручання. Зокрема, в обсерваційному дослідженні за участю 362 пацієнтів, які отримували і не отримували статини перед операцією АКШ, частота

післяопераційної ФП становила, відповідно, 8,2 % проти 16,8 % ($p = 0,03$), а середня тривалість пароксизму ФП – 180 ± 60 хв проти 338 ± 153 хв ($p < 0,0001$) [90]. В іншому обсерваційному дослідженні у 234 пацієнтів після операції АКШ багатофакторний аналіз виявив зниження ризику виникнення ФП у пацієнтів, які приймали статини (відношення ризику (ВР) 0,52; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,28-0,96; $p = 0,038$) [91].

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ARMYDA-3 взяли участь 200 пацієнтів, яким здійснювали операції зі штучним кровообігом. Лікування аторвастатином у дозі 40 мг на добу, розпочате за 7 днів до операції, дозволило істотно знизити частоту виникнення післяопераційної ФП, порівняно з плацебо (35% проти 57%, $p=0,003$) та скоротити терміни перебування в стаціонарі (6.3 ± 1.2 проти 6.9 ± 1.4 днів, $p=0.001$). Наголосимо, що в цьому дослідженні випадки нової ФП реєстрували частіше порівняно з іншими подібними дослідженнями, в яких застосовували антиаритмічні засоби [92]. Цікаво, що пікові рівні С-РБ були значуще нижчими у пацієнтів без ФП ($p=0,01$). За даними багатофакторного аналізу, прийом аторвастатину зменшив ризик виникнення ФП після операції на 61%, а ФП асоціювалася з підвищенням пікового рівня С-РБ вище 166 мг/л. За даними аналізу в підгрупах, прийом аторвастатину зменшував частоту виникнення ФП, незалежно від віку, статі, наявності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії чи хронічного обструктивного захворювання легень ($p=0,033$) [93].

Втім, у найбільшому за обсягом рандомізованому дослідженні STICS здатність статинів попереджувати післяопераційну ФП не була доведена. Близько 1900 пацієнтів отримували розувастатин у дозі 20 мг на добу або плацебо упродовж 8 днів до і 5 днів після планового АКШ. Холтерівське моніторування ЕКГ виконували протягом 5 днів після операції для виявлення ФП; крім того, визначали вміст тропоніну для діагностики пошкодження міокарда. Частота виникнення ФП становила, відповідно, 21% і 20% у групах розувастатину і плацебо. У порівнюваних групах не було також значущих

відмінностей щодо плазмових рівнів тропоніну, тривалості госпіталізації, частоти ранніх кардіальних і цереброваскулярних ускладнень, функції лівого шлуночка за даними ехокардіографії та рівнів креатиніну в плазмі. Лікування розувастатином виявилось ефективним лише для зниження рівня ХС ЛПНЩ через 48 годин після операції. Хоча в це дослідження залучили велику загальну кількість пацієнтів, а отже, було більше випадків ФП, ніж у попередніх дослідженнях, ці пацієнти були молодші за віком, з вищою середньою фракцією викиду лівого шлуночка, меншою частотою виникнення інфаркту міокарда і більшою частотою призначення бета-блокаторів, ніж у дослідженні ARMYDA-3 [94]. Все це, ймовірно, сприяло зменшенню частоти виникнення післяопераційної ФП. Також відсутність антиаритмічної дії статину могла бути пов'язана з використанням іншої молекули (розувастатину), а також етнічними особливостями пацієнтів, яких відбирали у клініках Китаю.

Урешті-решт, систематичний огляд бази даних Medline з моменту її створення до липня 2015 року із включенням дослідження STICS свідчив, що передопераційне застосування статинів характеризується доброю переносимістю та незначним ризиком побічних ефектів порівняно з потенційними вигодами, а саме, зменшенням частоти виникнення ФП на 58% при прийомі аторвастатину в добовій дозі 20-40 мг та на 44% при прийомі розувастатину в дозі 20 мг, зниженням частоти виникнення гострих порушень мозкового кровообігу на 19-26% [95].

Загалом, важливою передумовою ефективного застосування препаратів з групи статинів у пацієнтів із стабільною ІХС, у тому числі при виконанні реваскуляризаційних втручань, є досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, яке в свою чергу залежить від дозування статинів [20]. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) цільовими визначені рівні ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) або їх зниження на 50 і більше % [4]. Натомість, у рекомендаціях американських експертів вказано на доцільність високоінтенсивної терапії аторвастатином 40-80 мг або розувастатином 20-40

мг у пацієнтів з ІХС. Очевидно, лише агресивна терапія статинами здатна забезпечити стабілізацію та регрес атеросклеротичних уражень [4, 6]. Водночас, за даними дослідження EUROASPIRE IV, із 7998 пацієнтів з ІХС 80,5% не досягали цільових рівнів ліпідів і, відтак, не отримували максимальної користі від профілактичної терапії [96]. У реальній клінічній практиці статини зазвичай призначаються у мінімальній дозі, яка не завжди збільшується для досягнення цільових рівнів ліпідів. Вказаний аспект може вплинути на летальність та ймовірність післяопераційних ускладнень у пацієнтів, яким виконують АКШ.

З метою визначення оптимальної дози і терміну передопераційної терапії статинами у ретроспективному дослідженні проаналізували дані 3025 пацієнтів, які перенесли операцію АКШ. Було виявлено, що 59% пацієнтів приймали статини за 24 години до операції, 15% - протягом 24-72 годин, а інші не приймали статини або відмінили їх більш ніж за 72 години перед операцією. Смертність від усіх причин протягом 30 днів після операції становила, відповідно, 1,7 %, 2,9% і 3,8%. У цьому дослідженні також оцінили результат АКШ у 2943 пацієнтів залежно від передопераційної дози статинів. Прийом аторвастатину в дозі понад 20 мг (або іншого статину в еквівалентній дозі) асоціювався зі зниженням 30-денної смертності від усіх причин на 68% порівняно з відсутністю прийому препарату, а передопераційна доза до 20 мг не зменшувала смертність [11].

У дослідженні за участю 41 пацієнта призначення аторвастатину в добовій дозі 80 мг за день, у день та протягом наступних двох днів після АКШ, а потім в дозі 40 мг до 120 годин після операції забезпечило потужніший протизапальний ефект (вміст С-реактивного білку визначали протягом 5 днів після АКШ) порівняно з призначенням аторвастатину в дозі 20 мг щодня протягом 120 год ($p=0,01$) [97].

У дослідженні Brull et al. здійснили порівняння рівнів ІЛ-6 одразу після операції у хворих, які отримували терапію статинами, і в контрольній групі. Хоча рівень ІЛ-6 після АКШ зростав в обох групах, застосування статинів

асоціювалося з дещо меншим його підвищенням. Це вказує на зниження вираженості периопераційних запальних реакцій на фоні терапії статинами [98].

В іншому подвійно-сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, що включало 40 пацієнтів, вивчався вплив аторвастатину (20 мг на добу протягом 3 тижнів до операції АКШ) на розвиток системного запалення та периопераційні ускладнення. Післяопераційні рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) значно збільшились після АКШ порівняно з вихідними показниками, але пікові показники, що спостерігались через 4 години після операції в групі аторвастатину були значно нижчими. Зокрема, середні показники ІЛ-6 становили $60,6 \pm 25,0$ пг/мл проти $89,4 \pm 38,0$ пг/мл, а середні показники ІЛ-8 - $45,3 \pm 21,3$ пг/мл проти $68,0 \pm 29,8$ пг/мл. Тривалість операції, крововтрата, потреба в інотропній підтримці, тривалість інтубації та тривалість перебування в реанімації та в стаціонарі суттєво не відрізнялися між двома групами. На 1-ий та 2-ий дні після операції показники системного запалення були однаковими в обох групах [93].

Також, вплив на маркери системного запалення вивчався у дослідженні з правастатином за участю 43 пацієнтів. Двадцять один пацієнт отримував правастатин у дозі 40 мг щоденно за 48 годин до операції та протягом 7 днів після операції, та додатково 40 мг через 1 годину після операції. Решта пацієнтів не приймали статинів. У групі правастатину середні показники післяопераційного ІЛ-6 значно зменшились в порівнянні з відсутністю прийому препарату. Через 24 години вони становили, відповідно, $159,5 \pm 58,5$ проти $251,2 \pm 53,0$ пг/мл ($p < 0,001$), через 48 годин - $81,9 \pm 31,5$ проти $194,2 \pm 56,3$ пг/мл ($p < 0,001$), а через 7 днів - $16,4 \pm 7,2$ проти $30,8 \pm 12,6$ пг/мл ($p < 0,001$). Рівень С-реактивного білку значно зменшився на сьомий день після операції у групі правастатину ($3,6 \pm 1,1$ порівняно з $8,2 \pm 2,1$ мг/дл у контрольній групі, $p < 0,001$). Змін показників інтерлейкіну-1 та фактору некрозу пухлин - альфа (TNF-альфа) в плазмі не було виявлено в ході всього дослідження [99].

Наприкінці 2012 році розпочалось багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе клінічне дослідження StaRT-CABG (Statin Recapture Therapy Before Coronary Artery Bypass Grafting) за участю 2630 пацієнтів, метою якого є встановити, чи може терапія статинами у високих дозах до операції АКШ знизити частоту основних післяопераційних ускладнень, включаючи смерть, інфаркт міокарда та інсульт, протягом 30 днів після операції [100]. Пацієнти отримують один із статинів (симвастатин 80 мг, аторвастатин 80 мг, флувастатин 80 мг або правастатин 40 мг) або плацебо за 12 та за 2 години до операції. Будуть оцінені випадки першого епізоду ФП, тривалість перебування в реанімації та стаціонарі, необхідність повторної коронарної реваскуляризації протягом 30 днів і смертність від усіх причин через 12 місяців після операції. Це дослідження планують закінчити у грудні 2019 року.

Отже, великі РКД свідчать про те, що передопераційне застосування високих доз аторвастатину або розувастатину асоціювалося з кращими результатами порівняно з плацебо, або меншими дозами статинів, таких як правастатин, симвастатин або аторвастатин. Передопераційне застосування статинів здатне зменшити ймовірність післяопераційної ФП, інфаркту міокарда, інсульту та смерті, зменшити тривалість перебування в реанімації та стаціонарі, а також запобігти оклюзії шунтів. Втім, інтенсивне призначення статинів може асоціюватися зі збільшенням частоти виникнення післяопераційної ниркової недостатності. А, отже, питання дозування та тривалості призначення статинів у пацієнтів з хронічною хворобою нирок залишається відкритим.

1.5. ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ

Згідно з існуючими рекомендаціями, які базуються на думці експертів, для профілактики ускладнень та рестенозів прийом статинів необхідно відновити вже в ранньому періоді після реваскуляризації, а цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить менше 1,8 ммоль/л або його зниження на 50 і більше % [4]. Доказова база для цих положень включає окремі дослідження та аналізи окремих підгруп пацієнтів після АКШ з різних досліджень у пацієнтів із стабільною ІХС.

У дослідженні GREACE, що включало 1600 пацієнтів з ІХС, використання аторвастатину в середній дозі 24 мг на добу асоціювалося зі зниженням частоти несприятливих подій у пацієнтів після АКШ протягом 3 років спостереження на 53% [21].

У ретроспективному аналізі даних рандомізованого дослідження CASCADE оцінювали вплив зниження ХС ЛПНЩ (у тому числі інтенсивного зниження ХС ЛПНЩ менше 70 мг/дл) на прохідність шунтів через 12 місяців після АКШ у 113 пацієнтів. Загалом, 58,4% пацієнтів досягли рівня ХС ЛПНЩ менше 70 мг/дл через рік після операції. Прогідність венозних шунтів була вищою в пацієнтів з рівнями ХС ЛПНЩ менше 100 мг/дл порівняно з рівнями 100 і більше мг/дл (96,5% проти 83,3%, $p = 0,03$). Але подальше зниження ХС ЛПНЩ до рівня менше 70 мг/дл не вплинуло на прохідність шунтів. На думку авторів, потенційні переваги інтенсивної терапії статинами в ранні терміни після АКШ потрібно перевіряти у проспективних дослідженнях [101].

В іншому ретроспективному когортному дослідженні оцінювали вплив статинів на смертність та несприятливі серцево-судинні події через 1, 2, 3 і 12 місяців після АКШ у 5205 пацієнтів. Частота виникнення інфаркту міокарда та інсульту була меншою при довготривалому прийомі статинів, а рівень ХС ЛПНЩ був нижчий на фоні прийому статинів порівняно з їх відсутністю ($126 \pm 44,8$ мг / дл та $134 \pm 41,9$ мг / дл, відповідно) [9].

У дослідженні POST-CABG з участю 1351 хворого після АКШ з помірною гіперхолестеринемією (вихідний ХС-ЛПНЩ 135-175 мг/дл) застосування ловастатину в дозі 40 мг забезпечувало зниження концентрації ХС-ЛПНЩ до 85 мг/дл. Це, в свою чергу, дозволило зменшити ймовірність виникнення рестенозів на 31%, необхідність у повторній реваскуляризації через 4 роки - на 29%, сумарну кількість випадків смерті від усіх причин, інсультів та необхідності в реваскуляризації протягом 7,5 років спостереження – на 24% [22].

Серед 4159 пацієнтів, які взяли участь у подвійному сліпому дослідженні CARE, операцію АКШ протягом 5 років дослідження здійснили загалом у 17,5 % пацієнтів: 7,5 % (n=156) з групи правастатину та 10% (n=207) з групи плацебо). Терапія правастатином у дозі 40 мг протягом 5 років забезпечила значуще зниження рівня ХС ЛПНЩ (98 мг/дл у групі правастатину проти 136 мг/дл у групі плацебо); ризик виникнення інфаркту міокарда зменшився на 43%, смертність від серцево-судинної патології - на 39%, необхідність повторної реваскуляризації - на 22%, ризик виникнення інсульту - на 72% [102].

У ретроспективному дослідженні за участю 7503 пацієнтів віком понад 65 років, які перенесли операцію АКШ, порівнювали показники смертності від усіх причин і частоти несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів, які приймали (N=1745) і не приймали (N=5788) статини протягом місяця після АКШ. Додатково оцінювали вплив статинів у випадку початку застосування цих препаратів у період через 1-6 місяців після операції. Призначення статинів протягом 1 місяця після АКШ при багатофакторному аналізі знижувало ризик смерті (ВР 0,82; 95% ДІ 0,72-0,94) та основних серцево-судинних подій (ВР 0,89; 95% ДІ 0,81-0,98). Втім, результати раннього (протягом 1 місяця після АКШ) та пізнього (від 1 до 6 місяців після АКШ) призначення статинів значуще не відрізнялися [103].

Ефективність та безпеку високоінтенсивної терапії статинами проти помірноінтенсивної оцінювали на основі мета-аналізу результатів 10 рандомізованих контрольованих досліджень, у тому числі Post-CABG, PROVE-IT TIMI 22 і A-to-Z, з включенням 6645 пацієнтів віком від 21 до 75 років, які приймали статини протягом 2-5 років після АКШ. Агресивна терапія статинами асоціювалася з нижчими рівнями ХС ЛПНЩ, зменшенням на 39% частоти розвитку атеросклеротичних уражень шунтів, на 12% - нових оклюзій і на 19% - нових стенозів, порівняно з помірно інтенсивною терапією статинами. Також при агресивній терапії статинами ризик повторного інфаркту міокарда

знизився більше порівняно з помірно інтенсивною терапією. Наголосимо, що довготривале лікування статинами приймали 70-90% пацієнтів [104].

Нещодавно завершилося рандомізоване контрольоване дослідження ACTIVE за участю 173 пацієнтів, у якому вивчали вплив аторвастатину в добовій дозі 80 мг порівняно з дозою 10 мг на виникнення атеросклерозу у венозних шунтах. Прийом статинів починали протягом 4 днів до операції, результати лікування оцінювали через рік після АКШ за допомогою мультиспіральної КТ-коронарографії. Згідно результатам дослідження значущої різниці між групами у виникненні оклюзій у венозних шунтах через 1 рік не було ($p=0,85$) [105].

Операція реваскуляризації міокарда обов'язково пов'язана з виникненням системної запальної реакції, а вивільнення прозапальних цитокінів, у свою чергу, негативно впливає на функцію міокарда. Після АКШ вміст у крові ФНП, ІЛ-6 і ІЛ-8 підвищується у десятки разів порівняно з вихідним рівнем, причому ступінь цього підвищення корелює з виникненням післяопераційних ускладнень. Підвищений рівень ФНП та ІЛ-6 поєднується з розладами гемодинаміки, зокрема, зниженням скоротливості міокарда, зменшенням хвилинного об'єму крові, а також підвищенням проникності капілярів і цитотоксичним ефектом. Підвищений рівень С-РБ також є незалежним серцево-судинним фактором ризику у хворих на ІХС, навіть за відсутності гіперліпідемії. Від рівня С-РБ залежить ризик рестенозу після ангіопластики коронарних артерій. Відтак, дослідження маркерів запалення може забезпечити цінну інформацію про найближчий і віддалений прогноз перебігу ішемічної хвороби серця.

Аналіз результатів здійснених клінічних досліджень свідчить на користь передопераційного застосування статинів аж до дня АКШ, з раннім відновленням терапії статинами після операції [106]. Позитивний ефект статинів у профілактиці післяопераційних ускладнень насамперед пов'язують з їх неліпідними ефектами: покращенням функції ендотелію, пригніченням

запалення в судинній стінці, зниженням агрегації тромбоцитів і проліферативної активності гладком'язових клітин. Втім, дотепер не розроблено спеціальних рекомендацій щодо дозування та термінів оптимального призначення статинів при підготовці до АКШ, а також в післяопераційному періоді. А це, в свою чергу, зумовлює недостатню частоту застосування статинів і рідкісне використання високоінтенсивної терапії цими препаратами при підготовці та виконанні АКШ у реальній клінічній практиці.

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. 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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів.

Для вирішення поставлених мети та завдань було проведено одноцентрове дослідження, в яке залучили 155 пацієнтів з ІХС. У роботі проаналізували дані, отримані при клініко-інструментальному обстеженні хворих зі стабільною ІХС, послідовно відібраних для операції АКШ у Київському міському центрі серця (з грудня 2013 р. - ДУ «Інститут серця МОЗ України») у період з березня 2012 р. до грудня 2013 р. Серед обстежених було 139 чоловіків (89,7 %) та 16 (10,3 %) жінок віком від 39 до 81 року, медіана віку - 62 (квартилі 55-67) роки (рис.2.1.).

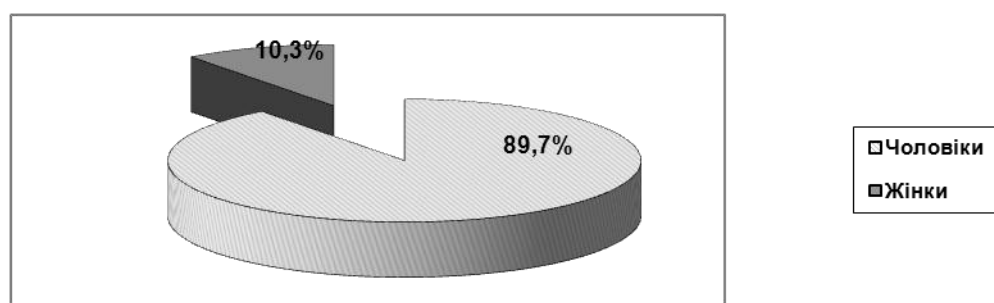


Рис. 2.1. Розподіл обстежених за гендерною ознакою.

При зборі анамнезу обов'язково враховували: тривалість ІХС, наявність гіпертонічної хвороби (ГХ) (оцінювали ступінь та стадію), перенесений інфаркт міокарда (в тому числі кількість та тип ІМ), стентування в анамнезі та кількість імплантованих стентів, наявність пароксизмів фібриляції передсердь/тріпотіння передсердь в анамнезі, гостре порушення мозкового кровообігу/транзиторної ішемічної атаки (ГПМК/ТІА) в анамнезі, характер попередньої медикаментозної терапії, наявність супутніх захворювань, таких як: цукровий діабет, захворювання щитовидної залози, варикозної хвороби, облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок.

Фізикальне обстеження включало в себе: огляд, перкусію грудної клітини, пальпацію живота, аускультацию серця і легенів. Максимальне значення АТ приймалося за результат. Оцінка індексу маси тіла (ІМТ) проводилась за формулою А. Кетеле,

$$I = \frac{m}{h^2} ,$$

де m - маса тіла в кілограмах; h – зріст в метрах.

Нормальний ІМТ - 18,5 - 24,9 кг/м². Надлишкова маса тіла - 25,0 - 29,9 кг/м². Ожиріння I ступеня – 30,0 -34,9 кг/м². Ожиріння II ступеня – 35,0 - 39,9 кг/м². Ожиріння III ступеня - > 40 кг/м².

Медіана індексу маси тіла (ІМТ) у обстежених пацієнтів становила 28,5 (квартилі 25,3-31,5) кг/м². Ожиріння зафіксовано у 66 пацієнтів (42,6 %).

Стабільну ІХС діагностували згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів [3]. Функціональний клас стенокардії визначали відповідно до класифікації Канадського кардіоваскулярного товариства (CCS), а також за даними результатів велоергометрії згідно з рекомендаціями Д.М. Аронова і В.П. Лупанова (2002). Стенокардія, що резистентна до медикаментозної терапії, характер ураження коронарних артерій, високий ризик розвитку ІМ виявились показаннями до оперативного втручання. Стабільну стенокардію напруги зареєстрували у 151 (97,4%) хворого: II функціональний клас (ФК) - у 14 (9 %) пацієнтів, III ФК – у 122 (78,7 %) та IV ФК – 15 (9,7%) пацієнтів (рис.2.2). Інфаркт міокарда (ІМ) раніше перенесли 125 (80,6%), повторний інфаркт - 31 (20 %) хворий.

Наявність хронічної серцевої недостатності верифікували на основі скарг-наявність задишки при фізичному навантаженні, даних об'єктивного обстеження - наявність вологих хрипів в легенях, набряків гомілок, збільшення печінки, а також з врахуванням даних ЕХО-КГ (показник фракції викиду лівого шлуночка). Використовували вітчизняну класифікацію за В.Х. Василенко та

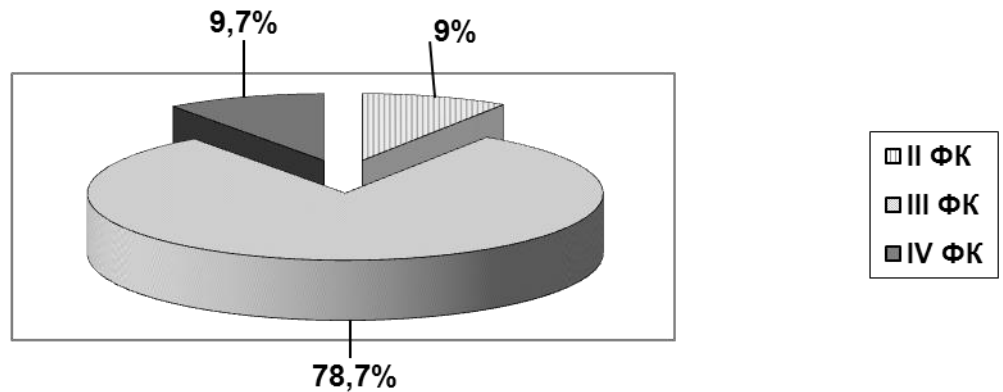


Рис. 2.2. Розподіл вибірки в залежності від функціонального класу стенокардії.

М.Д. Стражеско та класифікацію Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Хронічна серцева недостатність (ХСН) відмічалась у всіх 155 пацієнтів (100%), серед них у 140 (90,3 %) ознаки ХСН відповідали ІА стадії за класифікацією М.Д. Стражеска - В.Х. Василенка, у 6 (3,9 %) - ІБ стадії (рис.2.3.)

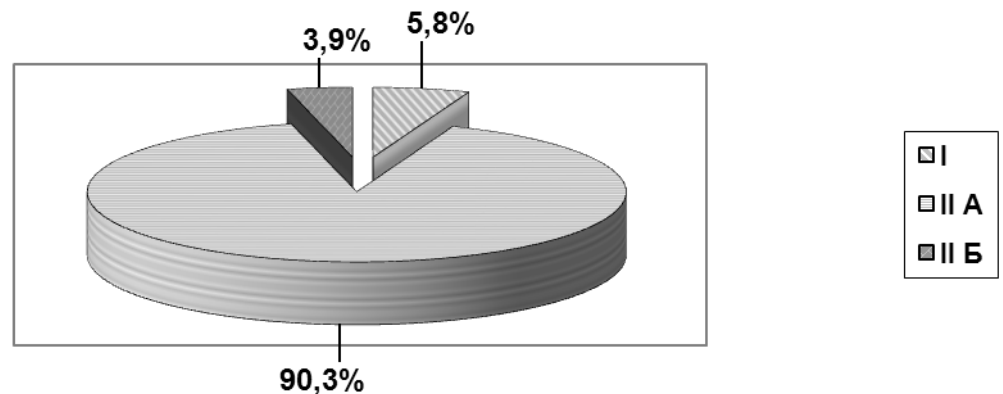


Рис. 2.3. Розподіл вибірки в залежності від стадії серцевої недостатності.

Гіпертонічної хворобу підтверджували за даними анамнезу, наявністю підвищених показників артеріального тиску, електрокардіографічних і

ехокардіографічних ознак гіпертрофії лівого шлуночка та характерних змін судин очного дна. Гіпертонічну хворобу діагностували у 142 (91,6 %) пацієнтів. У 78 (50,3%) пацієнтів спостерігали підвищення артеріального тиску 2-го ступеня, у 56 (36,1 %) – 3-го ступеня.

Стентування коронарних артерій в анамнезі зареєстрували у 21 (13,5 %) пацієнта, причому в 14 пацієнтів був імплантований один стент, у 7 - два стенти. Атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок діагностували у 21 (13,5%) пацієнта, з них у трьох раніше здійснили стентування та у двох - шунтування артерій нижніх кінцівок. Стенози ниркових артерій зареєстрували у 4 (2,6%) пацієнтів, в одного з них раніше виконували стентування ниркової артерії. Стентування сонних артерій здійснювали у 4 (2,6%) пацієнтів, атеректомію з сонної артерії – у 2 (1,3%), стентування підключичної артерії – в 1 пацієнта. Фібриляція передсердь виявлена у 8 хворих (5,2%), з них у 2 – пароксизмальна форма, у 4 – персистентна та у 2 – постійна. Медіана ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc становила у цих пацієнтів 4 (квартилі 3-5) бали. Серед 14 (9 %) пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі 12 перенесли один епізод, а два – по 2 епізоди.

Цукровий діабет 2-го типу мали 39 (25,2 %) хворих, серед них глікемія була оцінена як компенсована у 3, субкомпенсована – у 27 та декомпенсована – у 9 хворих. Легкий цукровий діабет був діагностований у 4, помірний – у 28 та тяжкий – у 7 хворих. Порушення толерантності до глюкози зафіксували ще у двох (1,3%) пацієнтів.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) виявили у 6 (3,9%) пацієнтів, бронхіальну астму (БА) – в 1 (0,6%). Із супутньої патології щитовидної залози дифузний зоб діагностували у 4 (2,6%) пацієнтів, вузловий зоб – у 15 (9,7%), аутоімунний тиреоїдит - у 7 (4,5%), струмектомію в анамнезі – у 2 (1,3%). Патологію шлунково-кишкового тракту, зокрема, хронічний ерозивний гастрит виявлено у 18 (11,6%) хворих, перенесену раніше пептичну виразку шлунка – у 10 (6,5%), пептичну виразку дванадцятипалої кишки – у 21

(13,5%), шлунково-кишкову кровотечу в анамнезі – у 5 (3,2%), хронічний холецистит – у 23 (14,8%), поліпоз жовчного міхура – у 10 (6,5%), жовчно-кам'яну хворобу – у 13 (8,4%) хворих. Із хвороб сечостатевої системи хронічний пієлонефрит відмічали у 4 (2,6%) пацієнтів, полікістозну хворобу нирок – у 16 (10,3%), сечокам'яну хворобу – у 68 (43,9%). Злоякісні новоутворення раніше виявляли у 2 (1,3 %) пацієнтів. Дисциркуляторну енцефалопатію зазначено у 26 (16,8%) обстежених, з них І стадії – у 4, II – у 14, III – у 4. Також була зареєстрована подагра у 4 (2,6%) пацієнтів.

Дані щодо використання медикаментозних засобів і, зокрема, статинів до звернення в клініку отримували з амбулаторної карти пацієнта при останньому огляді перед скеруванням на ангіографію або з останніх виписних епікризів з лікувальних закладів. Медикаментозне лікування при скеруванні на КВГ і/або АКШ включало прийом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – у 94 (60,6 %) пацієнтів, блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) – у 14 (9%), бета-адrenoблокаторів (БАБ) – у 115 (74,2%), статинів у 84 (54,2%), антагоністів альдостерону – в 31 (20%), блокаторів кальцієвих каналів БКК – у 27 (17,4%), тіазидоподібних діуретиків – у 18 (11,6%), петльових діуретиків – у 16 (10,3%), аміодарону – у 15 (9,7%), нітратів/сиднонімінів – у 79 (51%), аспіріну – у 88 (56,8%), клопідогрелю – у 52 (33,5%), гіпоглікемічних препаратів – у 25 (16,1%), інсуліну – в 6 (3,9%), замісну терапію L- тироксином – у 7 (4,5%).

У періопераційному періоді пацієнти отримували лікування згідно з чинними узгодженими рекомендаціями [1, 4, 96] і з урахуванням супутньої патології. Загалом, включені в дослідження пацієнти отримували таку медикаментозну терапію: 104 (67,1%) – ІАПФ, 15 (9,7%) – БРА, 120 (77,4%) – БАБ, 125 (80,6%) - статини, 42 (27,1%) – антагоністи альдостерону, 32 (20,6%) – БКК, 16 (10,3%) – тіазидоподібні діуретики, 15 (9,7%) - петльові діуретики, 13 (8,4%) – аміодарон, 90 (58,1%) – нітрати/сидноніміни, 18 (11,6%) – ацетилсаліцилову кислоту, 12 (7,7%) – клопідогрель, 24 (15,5%) –

гіпоглікемічні препарати, 6 (3,4%) – препарати інсуліну, 7 (4,5 %) – замісну терапію L- тироксином. З метою попередження ускладнень призначення ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю призупиняли за 3-5 днів до операції.

Усім 155 пацієнтам виконали ізольоване АКШ. У 10 (6,5%) пацієнтів встановлено 1 шунт, у 35 (22,6%) - 2 шунти, у 94 (60,6%) - 3 шунти, у 14 (9%) - 4 шунти та у 2 (1,3%) - 5 шунтів. Пластику ЛШ проводили 26 (16,8%) пацієнтам. У 134 (86,4%) пацієнтів реваскуляризацію міокарда було проведено з використанням штучного кровообігу. Перетискання аорти здійснювалося у 126 (81,3%) хворих, медіана тривалості перетискання аорти становила 18 (квартилі 14-23) хвилин.

В індивідуальні реєстраційні карти вносили дані анамнезу, трансторакального ехокардіографічного дослідження, коронаровентрикулографії, лабораторні показники, медикаментозну терапію та інтраопераційні показники.

Усім пацієнтам у післяопераційному періоді проводили антибактеріальну терапію, інфузію нітропрепаратів, за показаннями – призначення ізотропної терапії, противиразкових препаратів та антигіпертензивної терапії. При потребі проводилось коригування електролітних порушень, купування больового синдрому та лікування аритмії серця.

Після включення пацієнта в дослідження заповнювалася персональна карта досліджуваного пацієнта (карта тематичного хворого), в якій відображали всі отримані дані.

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.

Залежно від включення статинів у перелік лікарських призначень, пацієнтів поділили на дві групи: ті, яким призначили статини при скеруванні в спеціалізований кардіохірургічний центр для здійснення КВГ або АКШ (n=84) та ті, яким не призначили статини (n=71). У пацієнтів, яким статини були призначені, тривалість прийому статинів оцінювали за виписними епікризами з лікувальних закладів або за поліклінічними амбулаторними картами. Порівнювальні групи пацієнтів, не мали значущих відмінностей за віком, статевую структурою, антропометричними даними, функціональним класом стенокардії, наявністю перенесеного раніше ІМ, частотою виявлення супутньої патології, ехокардіографічними показниками ремоделювання та скоротливої функції міокарда, а також показниками ураження коронарних артерій.

Перед проведенням АКШ усім пацієнтам здійснювали обов'язкове клініко-інструментальне обстеження, що включало лабораторні дослідження, реєстрацію ЕКГ, ехокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, щитоподібної залози, дуплексне сканування магістральних артерій та фіброезофагогастродуоденоскопію.

Залежно від особливостей застосування статинів у періопераційному періоді усі пацієнти були ретроспективно поділені на 3 групи: перша група – не отримували статинів принаймні протягом тижня до операції (n = 30), друга група – приймали статини у помірних (симвастатин 40 мг або аторвастатин ≥ 20 і менше 40 мг або розувастатин ≥ 10 і менше 20 мг) або низьких дозах (n = 107), третя група – приймали статини у високих дозах (аторвастатин 40 і більше мг або розувастатин 20-40 мг) протягом не менше ніж одного тижня до операції (n = 18). 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%). Пацієнтів, що приймали високоінтенсивну терапію статинами упродовж менше 7 днів до дня операції, включали у другу групу. Наголосимо, що відсутність періопераційного прийому статинів переважно спостерігали у випадках

госпіталізації пацієнтів, скерованих безпосередньо для проведення АКШ після КВГ, виконаної в іншій установі. У всіх випадках пацієнти, які отримували препарати з групи статинів, приймали останню дозу не більше ніж за 24 години до реваскуляризації міокарда

У післяопераційному періоді оцінювали наявність ускладнень, дані лабораторних обстежень та медикаментозну терапію. Ранніми післяопераційними ускладненнями вважали виникнення післяопераційної фібриляції і/або тріпотіння передсердь (ПОФП/ТП), гострого пошкодження нирок, гострої післяопераційної енцефалопатії, ГПМК/ТІА, гострої серцевої недостатності, кровотечі, що потребувала подальшої реторакотомії, ІМ, гострої дихальної недостатності, значущої блокади з імплантацією штучного водія ритму (ШВР) та наявність летальних випадків.

У цьому дослідженні ПОФП/ТП визначали як пароксизми фібриляції (тріпотіння) передсердь, що виникли вперше після операції, та не враховували випадки, коли епізоди ФП/ТП реєструвались до операції. Гостре пошкодження нирок діагностували за підвищенням концентрації креатиніну в сироватці крові більш ніж у 2 рази від вихідної та/або зменшенням кількості сечі $< 0,5$ мл/кг/год протягом ≥ 12 год) [107, 108]. Гостру післяопераційну енцефалопатію діагностували за проявами післяопераційної когнітивної дисфункції у вигляді порушення пам'яті, уваги та інших функцій кори мозку (мислення, мовлення та інших). Гостру серцеву недостатність діагностували за виникненням кардіогенного шоку, набряку легень або нападів серцевої астми.

Медикаментозна терапія при виписуванні пацієнтів з клініки включала призначення антиагрегантів, БАБ, ІАПФ, антагоністів кальцію (за наявності артеріального шунта), статинів, а також інших препаратів (діуретиків, антиаритмічних, антигіперглікемічних препаратів), які призначалися за клінічними показаннями. Загалом, включені в дослідження пацієнти отримували таку медикаментозну терапію при виписуванні: 112 (72,2%) – ІАПФ, 11 (7,1%) – БРА, 153 (98,7%) – БАБ, 49 (31,6%) – БКК, 121 (78,1%) –

антагоністи альдостерону, 144 (92,9%) – діуретики загалом, 31 (20,0%) – аміодарон, 155 (100%) - статини, 153(98,7%) – клопідогрель, 149 (96,1%) – ацетилсаліцилову кислоту, 7(4,5%) – непрямі антикоагулянти. Симвастатин був призначений при виписуванні 32 (21,05%), аторвастатин - 70 (46,05%), а розувастатин – 50 (32,9%) пацієнтам.

Спостереження за пацієнтами тривало протягом 12 місяців з моменту втручання. На повторному візиті через 12 місяців проводили опитування та реєстрацію ускладнень, огляд, ЕКГ, ехокардіографічне дослідження, визначення рівня загального холестерину. Прихильність до терапії статинами протягом періоду спостереження оцінювали окремо залежно від фактичного прийому препаратів на час планового візиту через рік після операції. Серед 129 пацієнтів, що приймали статини через 12 місяців, симвастатин приймали 14 (10,8%), аторвастатин - 70 (54,3%) та розувастатин - 45 (34,9%) пацієнтів.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Загальноклінічне обстеження пацієнтів.

При зверненні в клініку в усіх пацієнтів здійснювали обов'язкове комплексне обстеження, що включало опитування, огляд, вимірювання АТ, реєстрацію ЕКГ, ехокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та позаочеревинного простору, щитовидної залози, дуплексне сканування магістральних артерій, лабораторні дослідження, коронарографію.

Всім хворим при повторних планових післяопераційних зверненнях у клініку через 12 місяців проводили ретельний збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, огляд, антропометричні виміри, вимірювання рівня артеріального тиску, ЧСС, реєстрацію ЕКГ, ехокардіографію, лабораторні методи обстеження (обов'язково ліпідограма та печінкові проби) та, при необхідності, корекція медикаментозної терапії. Реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях здійснювали на апараті Innomed HS80G-L зі швидкістю 50 мм/с.

2.2.2. Трансторакальна ехокардіографія

Ехокардіографічне обстеження виконували на ультразвуковому сканері iE 33 (Philips, США) за загальноприйнятим протоколом у М- і В-режимах, а також з використанням доплерівського методу. Оцінювали розміри та структурно-функціональний стан передсердь і шлуночків, функцію клапанів серця та наявність регіонарних порушень скоротливості міокарда. З лівого парастернального доступу по довгій осі у М- і В-режимах вимірювали максимальний і мінімальний розміри лівого передсердя. Вимірювали товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) і задньої стінки (ЗС) ЛШ. З верхівкового доступу в чотирикамерній позиції визначали кінцево-сistolічний (КСО) і кінцево-діастолічний розміри ЛШ та фракцію викиду ЛШ за методом дисків (Simpson). За допомогою імпульсно-хвильової доплерографії з чотирикамерної позиції визначали максимальну швидкість ранньодіастолічного мітрального та трикуспідального кровоплину (Е хвиля), систолічного (S-хвиля) і діастолічного (D-хвиля) кровоплину в ЛВ та їх співвідношення (S/D), а за допомогою безперервно-хвильової доплерографії – максимальний градієнт регургітації на ТК з наступним обчисленням систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА). Маса міокарда ЛШ (ММ ЛШ) розраховували за формулою R.V. Devereux у модифікації ASE-cube [109]:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times \{1,04 \times (\text{МШПд} + \text{КДР} + \text{ЗСд})^3 - \text{КДР}^3\} + 0,6,$$

де ММЛШ - маса міокарду ЛШ в грамах, МШПд і ЗСд – товщина міжшлуночкової перетинки та задньої стінки ЛШ у кінці діастоли, КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ.

Індекс ММ ЛШ розраховували як співвідношення ММ ЛШ і зросту та як співвідношення ММ ЛШ та зросту^{2,7}. Гіпертрофія ЛШ I ступеня відмічалась у 25 (16,1%) пацієнтів, II ступеня - у 14 (9%) та III ступеня у 24 (15,5%) пацієнтів [110]. Регургітацію на мітральному та/або трикуспідальному клапанах оцінювали за відношенням площі потоку регургітації до площі передсердя. Фракція викиду ЛШ (ФВ ЛШ) становила менше 40% у 39 пацієнтів (25,2%), 40-

49% - у 36 пацієнтів (23,2%). У 87 (56,1%) пацієнтів виявили мітральну регургітацію: I ступеня - у 82, II ступеня – у 5 пацієнтів. У 34 (21,9%) пацієнтів була наявна регургітація на трикуспідальному клапані: I ступеня - у 33 і II ступеня – в одного пацієнта.

2.2.3. Дуплексне сканування сонних артерій

У 136 пацієнтів здійснювали дуплексне сканування сонних артерій на ультразвуковому апараті Toshiba Aplio XG, модель 33A-790A (Японія). У стандартних проекціях артерій визначали лінійну швидкість і спектр кровотоку. Виявляли порушення кровотоку по системам зовнішніх і внутрішніх сонних артерій (ЗСА, ВСА), а також по судинах Віллізієва кола. За допомогою дуплексного сканування визначали ступінь і характер ураження артерій, оцінювали щільність і консистенцію атеросклеротичних бляшок, а також товщину комплексу інтима-медіа (КІМ). У 46 (29,7 %) хворих виявлено гемодинамічно значущі атеросклеротичні бляшки (стеноз просвіту більше 50 %); товщина КІМ в обстежених пацієнтів становила 1,1 (квартилі 1,1-1,1) мм. Стентування сонних артерій здійснювали у 4 (2,6%) пацієнтів, атеректомію з сонної артерії – у 2 (1,3%), стентування підключичної артерії – в 1 пацієнта.

2.2.4. Лабораторні методи дослідження

Лабораторні дослідження проводили на гематологічному автоматичному аналізаторі Sysmex XS 500 (Японія), біохімічному автоматичному аналізаторі Cobas Integra 400 plus (Німеччина) латекс-турбідиметричним методом та аналізаторі IMMULITE 1000 (США) імунохемілюмінісцентним методом. Загальний аналіз крові включав обов'язкове визначення кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, кількості лейкоцитів, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Лабораторні методи обстеження, крім стандартних, включали визначення рівнів С-реактивного білку (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α) та ліпідограму. При біохімічному дослідженні крові особливу увагу звертали на рівні печінкових ферментів (АЛТ та АСТ), креатинін та швидкість клубочкової фільтрації.

2.2.5. Коронаровентрикулографія

У 96 (61,9%) пацієнтів здійснювали діагностичну коронарографію за допомогою двопланової рентгенівської ангиографічної системи з плоскими детекторами Axiom Artis dBC (Siemens, Німеччина); 59 (38,1%) пацієнтів були скеровані в клініку для виконання АКШ за даними КВГ, раніше здійсненої в інших лікувальних закладах. На підставі даних коронарографії оцінювали тип коронарного кровообігу, кількість уражених судин та характер ураження судин (стеноз, субтотальний стеноз, оклюзія).

Коронаровентрикулографія проводилась за стандартною методикою. Пацієнта укладали на операційний стіл, накладали ЕКГ-електроди на кінцівки. Після обробки місця пункції проводили місцеву анестезію місця пункції артерії та під кутом 45° пунктували артерію. Далі в пункційну голку вводили провідник 0,038 чи 0,035 дюйма, голку витягали і в провідник встановлювали інтродюсер. Потім вводили 5000 ОД гепарину болюсно або систему постійно промивали гепаринізованим ізотонічним розчином натрію хлориду. У інтродюсер вводили катетер (використовували різні типи коронарних катетерів для лівої і правої коронарних артерій), його просували під флюороскопічним контролем до цибулини аорти та під контролем АТ катетеризували гирла коронарних артерій. Розмір (товщина) катетерів варіювала від 4 до 8 F (1 F = 0,33 мм) залежно від доступу: при стеговому використовують катетери 6-8 F, при радіальному - 4-6 F. За допомогою шприца з контрастною речовиною об'ємом 5-8 мл, вручну контрастували селективно ліву і праву коронарну артерію в різних проекціях, намагаючись візуалізувати всі сегменти артерії та їх гілки. У разі виявлення стенозів проводили зйомку в двох ортогональних проекціях для більш точної оцінки ступеня і ексцентричності стенозу. Тип кровопостачання серця визначали тим, яка артерія утворює задню нисхідну гілку: приблизно в 80% випадків вона відходить від правої коронарної артерії (ПКА) - правий тип кровопостачання серця, в 10% - від огибаючої артерії (ОА)

- лівий тип кровопостачання і в 10% - від ПКА і ОА - змішаний або збалансований тип кровопостачання.

У 130 пацієнтів було виявлено атеросклеротичне ураження трьох коронарних артерій або ураження стовбура лівої коронарної артерії, у 16 - двох та в 9 - однієї коронарної артерії. Стентування коронарних артерій в анамнезі зареєстрували у 21 (13,5 %) пацієнта, причому в 14 пацієнтів був імплантований один стент, у 7 - два стенти.

2.2.6. Хірургічна реваскуляризація

Перед проведенням операції оцінювали медикаментозну терапію. З метою профілактики інтраопераційних і післяопераційних ускладнень, аспірини та клопідогрель відміняли за 3-5 днів до операції, на цей час хворим призначали фракціонований гепарин. Ризик анестезії оцінювали за шкалою ASA. Премедикацію проводили з урахуванням вихідного стану пацієнта. При надходженні хворого в операційну, встановлювали периферичний венозний катетер, проводили контроль сатурації, постійне моніторування ЕКГ та АТ. Всі операції виконувалися з використанням багатокомпонентної анестезії. Штучну вентиляцію легень проводили по напівзакритому контуру киснево-повітряною сумішшю (FiO_2 – 40-70%) апаратом «Dräger» фірми «Siemens» в режимі нормовентиляції, під контролем газового складу артеріальної та венозної крові на газоаналізаторі. Дихальний обсяг становив 8 - 10 мл/кг, частота подиху – 8-10 подихів в 1 хв. Після введення гіпнотика й релаксанту, усі пацієнти внутрішньовенно одержували фентаніл.

Всі операції АКШ виконували хірургічним доступом через серединну стернотомію. Після виконання доступу і підготовки до підключення апарату штучного кровообігу виконувалася канюляція висхідної аорти. Паралельно здійснювали підготовку аутовенозного трансплантата. Венозний дренаж здійснювався за допомогою введення в праве передсердя однієї двухступеневої венозної канюлі. Штучний кровообіг виконували за загальноприйнятими методикам на апараті System 1 «Terumo» з використанням мембранних

оксигенаторів Affinity (Medtronic), Quadrox (Maquet). Використовували системи контролю тиску, температури, наявності повітря в магістралях, рівня в резервуарах. Перфузію здійснювали в умовах помірної гіпотермії (t °C в середньому - $32,3 \pm 0,2$ °C). Охолодження й зігрівання циркулюючої крові проводилося за допомогою теплообмінників «Gambro». Захист міокарда виконувався методом штучної фібриляції з інтермітуючим перетисканням аорти або використанням силіконових інтрасудинних мікрошунтів. Після відновлення серцевої діяльності зігрівання хворого виконувалося до $37-37,6$ °C в стравоході. Після завершення екстракорпорального кровообігу весь об'єм крові, що залишився в оксигенаторі, повертали у хворого. Активованій час згортання контролювався за допомогою апарата «АСТ-plus» фірми Medtronic. Системий артеріальний тиск під час штучного кровообігу (ШК) підтримували на рівні 70-80 мм.рт.ст., центральний венозний тиск на рівні 0-5 мм. рт. ст. Для нейтралізації гепарину, після ШК вводили розчин протаміну сульфату з розрахунку 1,5-2:1. Електрична фібриляція здійснювалася за допомогою апарата змінного струму («Shtocer»). Дистальні анастомози накладали безперервним обв'язним швом спеціально виготовленою двоголковою ниткою "Prolene" 7/0 фірми "Ethicon". Застосовувалися спеціалізовані інструменти для мікрошовного матеріалу фірми "Aesculap" або "Martin".

Після стабілізації гемодинаміки завершували проведення штучного кровообігу, видаляли канюлі з аорти і правих відділів серця. Інактивацію гепарина проводили протаміном з розрахунку 1 мг протаміна на 70-100 ОД гепарина. Потім виконували гемостаз, дренування порожнини перикарда, переднього середостіння і, за необхідності, плевральних порожнин. Імплантували тимчасові електроди для зовнішньої електростимуляції серця. Дротяними швами виконували остеосинтез, а потім пошарово зашивали операційну рану.

Після операції пацієнти знаходилися у відділенні інтенсивної терапії, де проводилася симпатоміметична підтримка, відновлення об'єму циркулюючої

крові, корекція рівня гемоглобіну та електролітного балансу. Усім пацієнтам після операції проводили обов'язків курс антибактеріальної терапії препаратами з групи цефалоспоринів напротязі 5-7 днів з моменту операції. Усім 155 пацієнтам виконали ізолюване АКШ. У 10 (6,5%) пацієнтів встановлено 1 шунт, у 35 (22,6%) - 2 шунти, у 94 (60,6%) - 3 шунти, у 14 (9%) - 4 шунти та у 2 (1,3%) - 5 шунтів. Пластику ЛШ проводили 26 (16,8%) пацієнтам. У 134 (86,4%) пацієнтів реваскуляризацію міокарда було проведено з використанням штучного кровообігу. Перетискання аорти здійснювалося у 126 (81,3%) хворих, медіана тривалості перетискання аорти становила 18 (квартилі 14-23) хвилин.

2.3. Статистична обробка результатів.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 12.6 (StatSoft, Inc., USA) та SPSS v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp., USA), MedStat v.5.0 [111] та EZR v. 1.36 [112] та за допомогою програмних пакетів Statistica v. 13.3 (StatSoft, Inc., USA), SPSS v. 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp., USA) і MedCalc v. 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Belgium). Центральна тенденція та варіація кількісних показників позначались наступним як Me (MKI), де Me – медіана, MKI – міжквартильний інтервал (перший і третій квартилі, відповідно). 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. У зв'язку з тим, 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. Порівняння абсолютної і відносної частот виявлення якісних показників проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона (у т.ч. з поправками Yates та на правдоподібність), а у таблицях формату «2x2» – з

урахуванням статистичної значущості точного критерію Фішера. За наявності статистично значущої відмінності за критерієм χ^2 порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак у стовпчиках таблиць здійснювали за допомогою z-тесту. За наявності статистично значущої відмінності за критерієм χ^2 парні порівняння номінальних ознак у трьох чи більше незалежних групах здійснювали за допомогою процедури Мараскуїло-Ляха-Гур'янова [103]. Визначення 95% ДІ для відносної частоти (%) виявлення ознаки проводили за допомогою пакету MedStat v.5.0 [103]. Порівняння кількісних показників у зв'язаних вибірках (трикратне визначення) проводили за допомогою тесту Friedman з наступними парними зіставленнями за допомогою Т-критерію Wilcoxon. Визначення асоціації якісних ознак проводили за допомогою V-критерію Крамера (V_C) з його наступною інтерпретацією згідно з класифікацією Rea і Parker (за Гржибовським А.М.). 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).

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпанчінцева ОА. Клінічні характеристики та застосування статинів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при скеруванні для ангіографії або аортокоронарного шунтуванн. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2017;(4):20–30.
2. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Ефективність та безпечність періопераційного застосування статинів при проведенні аортокоронарного шунтування. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2018;(1):14–24.

3. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Предиктори ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Укр. кардіол. журн. 2018;(6):32-44.
4. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв 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.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ У
ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ
СКЕРУВАННІ ДЛЯ АНГІОГРАФІЇ АБО АОРТОКОРОНАРНОГО
ШУНТУВАННЯ

Статини мають найбільш переконливі докази ефективності серед засобів фармакотерапії, рекомендованих у пацієнтів зі стабільною ІХС [113]. У свою чергу, це дає підстави для їх рутинного застосування незалежно від вихідних рівнів ліпідів [114]. Скерування пацієнта у спеціалізовану клініку для проведення контрастної ангіографії і/або реваскуляризаційного втручання зазвичай обумовлюється доказами наявності ІХС (наприклад, перенесеними коронарними подіями) або вираженими клінічними проявами хвороби. Відтак, дотримання узгоджених рекомендацій, зокрема, щодо застосування статинів, має особливе значення у вказаній категорії хворих.

Існує чимало досліджень, результати яких свідчать про важливість терапії статинами для покращення виходів і профілактики ускладнень у пацієнтів, яким здійснюються реваскуляризаційні втручання [101, 103, 104, 115, 116]. Втім, в узгоджених настановах немає чіткості щодо дозування, термінів призначення чи призупинення терапії статинами у пацієнтів, яким здійснюють операцію АКШ. Імовірно, це є однією з причин недостатнього використання статинів у реальній клінічній практиці.

В українських спеціалізованих клініках також існує проблема недостатнього призначення та неадекватних дозувань статинів у пацієнтів із стабільною ІХС, яких скеровують для виконання реваскуляризаційних втручань [106, 115]. У свою чергу, відсутність статинів у переліку засобів, призначених на етапі підготовки до втручання, може вплинути на ризик виникнення ускладнень [11, 93, 117].

3.1 Частота призначення та дозування статинів у реальній клінічній практиці перед скеруванням для проведення КВГ та/ або АКШ.

Для реалізації поставленої мети та завдань у ретроспективному «зрізовому» одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при обстеженні 155 пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, послідовно відібраних для операції АКШ.

Залежно від включення статинів у перелік лікарських призначень, пацієнтів ретроспективно поділили на дві групи: ті, яким призначили статини при скеруванні в спеціалізований кардіохірургічний центр для здійснення КВГ або АКШ ($n = 84$ (54, 2%)) та ті, яким не призначили статини ($n = 71$ (45,8%)). (рис.3.1.)

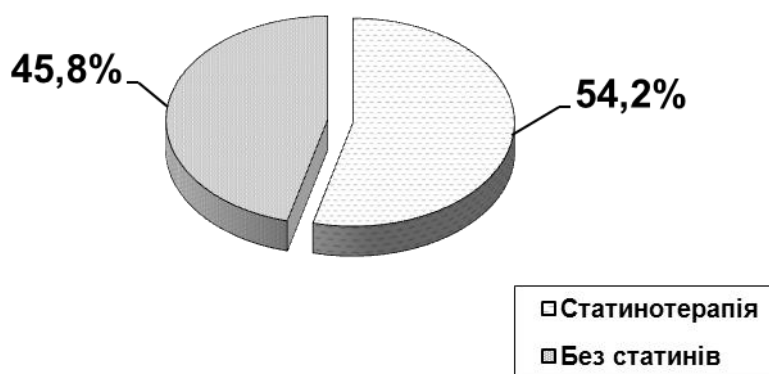


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів в залежності від призначення статинів перед скеруванням в кардіохірургічний центр.

У нашому дослідженні високоінтенсивну (аторвастатин 40 і більше мг або розувастатин 20-40 мг) терапію статинами отримували 17 пацієнтів (20,2%), 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%) (рис 3.2.) .

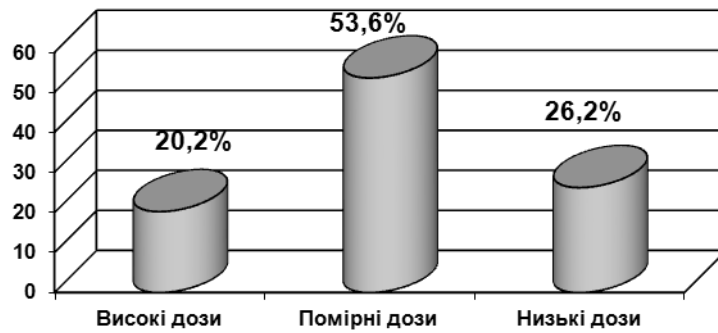


Рис.3.2. Розподіл пацієнтів в залежності від призначеної дози статинів при скерування для КВГ та/або АКШ

Діючі речовини та дози статинів, що приймали пацієнти на момент скерування у кардіохірургічну клініку наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Діючі речовини та дози статинів перед скеруванням у спеціалізований кардіохірургічний центр

Доза Молекула	10	20	40	Всього
Симвастатин	4 (4,8%)	8 (9,5%)	4 (4,8%)	16 (19,1%)
Аторвастатин	8 (9,5%)	28 (33,3%)	3 (3,6%)	39 (46,4%)
Розувастатин	13 (15,4%)	10 (11,9%)	4 (4,8%)	27 (32,1%)
Ловастатин	1 (1,2%)	-	1 (1,2%)	2 (2,4%)

Дані про тривалість застосування статинів вдалося оцінити у 82 (97,6 %) пацієнтів: до одного місяця статини приймали 32 пацієнта, від 1 до 3 місяців – 28, від 3 до 6 місяців – 13, більше 6 місяців – 9 (рис.3.3).

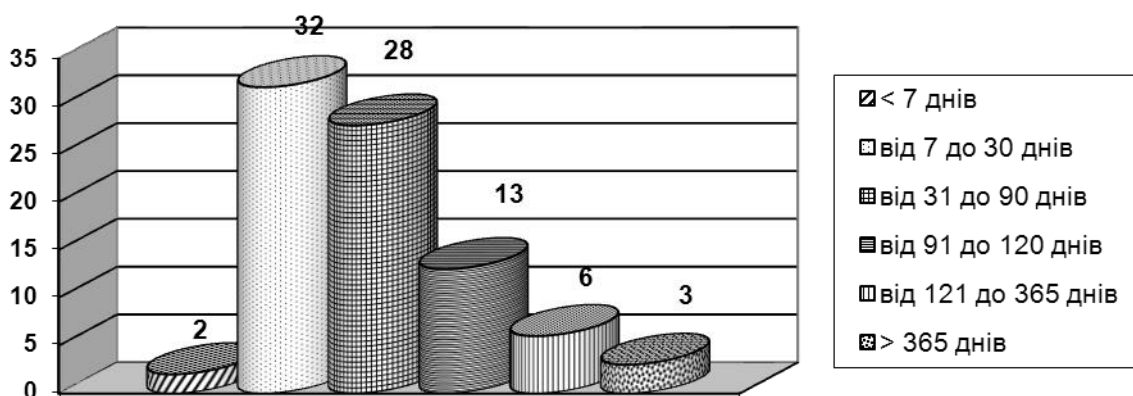


Рис. 3.3. Тривалість прийому статинів перед скеруванням у кардіохірургічний центр

Наведені дані свідчать про недостатній рівень амбулаторного застосування препаратів з групи статинів у пацієнтів з ІХС перед реваскуляризацією (54%) та невідповідність їх доз існуючим рекомендаціям з лікування стабільної ІХС.

3.2 Клінічні особливості пацієнтів, скерованих для проведення КВГ та/ або АКШ, на фоні відсутності статинотерапії та при призначенні статинів.

Групи пацієнтів, яким на момент скерування в клініку призначили та не призначили статини, не мали значущих відмінностей за віком, статевою структурою, антропометричними даними та частотою виявлення супутньої патології (табл. 3.2).

Отже, пацієнти обох груп за клінічними даними (перенесені раніше ІМ, нестабільна стенокардія або ГПМК/ТІА, наявність атеросклерозу судин нижніх кінцівок, стабільна стенокардія III-IV ФК) та за наявності факторів ризику розвитку ІХС (цукровий діабет, ожиріння, гіпертонічна хвороба, чоловіча стать та похилий вік) мали однаково переконливі показання для призначення статинів [114]. Наголосимо, що серед пацієнтів, які не приймали статини, у 9 хворих раніше виконували стентування коронарних артерій, що є обов'язковим показанням для терапії статинами.

Таблиця 3.2

Демографічні та клінічні показники у порівнюваних групах

Показники		Не призначили статици (n=71)	Призначили статици (n=84)	p
Вік, років		61 (55-67)	62 (56-67)	НЗ
Чоловіки, n (%)		67 (94,4)	72 (85,7)	0,078
ІМТ, кг/м ²		28,4 (25,3-31,3)	28,6 (25,8-31,5)	НЗ
Ступінь збільшення ІМТ, n (%)	Норма	16 (22,5)	16 (19,0)	НЗ
	НМТ	30 (42,3)	36 (42,9)	
	ОІ	20 (28,2)	29 (34,5)	
	ОП	5 (7,0)	3 (3,6)	
Гіпертонічна хвороба, n (%)		67 (94,4)	75 (89,3)	НЗ
Стабільна стенокардія, n (%)		71 (100)	80 (95,2)	0,062
Стабільна стенокардія та ФК, n (%)	Немає	0	4 (4,8)	НЗ
	II ФК	6 (8,4)	8 (9,5)	
	III ФК	58 (81,7)	64 (76,2)	
	IV ФК	7 (9,9)	8 (9,5)	
Перенесений ІМ, n (%)*		56 (78,9)	69 (82,1)	НЗ
Перенесений повторний ІМ, n (%)		16 (22,5)	15 (17,9)	НЗ
Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%)		9 (12,7)	5 (5,9)	НЗ
Стентування коронарних артерій в анамнезі, n (%)		9 (12,7)	12 (14,2)	НЗ
Фібриляція передсердь, n (%)		5 (7,0)	3 (3,6)	НЗ
Стенозуючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, n (%)		6 (8,4)	8 (9,5)	НЗ
Стадія ХСН, n (%)	I	4 (5,7)	5 (5,9)	НЗ
	IIА	64 (90,1)	76 (90,5)	
	IIБ	3 (4,2)	3 (3,6)	
Цукровий діабет, n (%)		18 (25,3)	21 (25,0)	НЗ

Примітки: * – не включали пацієнтів з ІМ з давністю менше 28 днів.

Порівнювані групи не мали також істотних відмінностей за ехокардіографічними показниками ремоделювання, скоротливої функції міокарда та патології клапанів серця (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Початкові ехокардіографічні показники у порівнюваних групах

Показники		Не призначили статини (n=71)	Призначили статини (n=84)	p
ЛП (ПЗР), см		4,3 (4,0-4,7)	4,3 (4,0-4,5)	НЗ
КДО ЛШ, см ³		145 (111-178)	131 (108-166)	НЗ
КСО ЛШ, см ³		69,0 (46,2-115,5)	63,9 (45,6-90,7)	НЗ
ФВ ЛШ, %		48 (37-58)	52 (42-59)	НЗ
ТМШП, см		1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	НЗ
ТЗСЛШ, см		1,0 (0,9-1,0)	0,9 (0,9-1,0)	НЗ
ММ ЛШ, г		200,4 (170,2-257,0)	199,2 (157,9-234,7)	НЗ
ММ ЛШ/ППТ, г/м ²		106,5 (89,5-125,8)	98,2 (82,9-119,4)	НЗ
Регургітація на МК, n (%)	Немає	29 (40,8)	39 (46,4)	НЗ
	I ст.	38 (53,5)	44 (52,4)	
	II ст.	4 (5,7)	1 (1,2)	
Регургітація на ТК, n (%)	Немає	53 (74,7)	68 (80,9)	НЗ
	I ст.	17 (23,9)	16 (19,1)	
	II ст.	1 (1,4)	0	

За даними дуплексного сканування екстракраніальних артерій, значущих відмінностей між групами щодо кількості пацієнтів з гемодинамічно значимим

стенозуванням та відсотка звуження просвіту судин також не було виявлено (табл. 3.4).

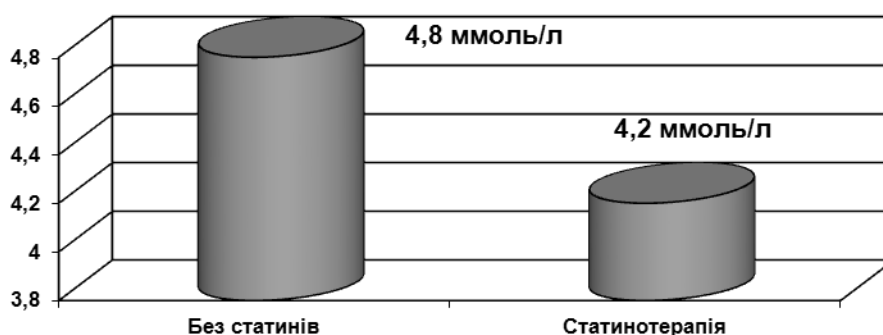
Таблиця 3.4

Показники структурного стану сонних артерій у порівнюваних групах

Показники	Не призначили статини (n=71)	Призначили статини (n=84)	p
ЗСАп, стеноз (%)	45 (35-50) n=23	40 (35-41) n=24	0,069
ЗСАп ТКІМ, мм	1,1 (1,1-1,1) n=56	1,1 (1,1-1,1) n=56	НЗ
ЗСАл, стеноз (%)	40 (30-50) n=25	40 (30-45) n=25	НЗ
ЗовСАп, стеноз (%)	40 (40-45) n=9	40 (35-43) n=8	НЗ
ЗовСАл, стеноз (%)	55 (45-60) n=6	50 (45-55) n=6	НЗ
ВСАп, стеноз (%)	35 (30-55) n=42	40 (35-55) n=41	НЗ
ВСАл, стеноз (%)	43 (30-55) n=38	45 (35-55) n=42	НЗ

Примітки: ЗСАп - загальна сонна артерія; ТКІМ - товщина комплексу інтима-медіа; ЗСАл - загальна сонна артерія ліва; ЗовСАп - зовнішня сонна артерія права; ЗовСАл - зовнішня сонна артерія ліва; ВСАп - внутрішня сонна артерія права; ВСАл - внутрішня сонна артерія ліва.

Щодо лабораторних показників, порівнювані групи істотно не відрізнялися за сироватковими рівнями гемоглобіну, глікемії натще, креатиніну та калію (табл. 3.5). Відсутність терапії статинами асоціювалася з вищими рівнями загального холестерину порівняно з групою пацієнтів, які приймали статини (відповідно, 4,8 проти 4,2 ммоль/л, $p = 0,016$) (рис 3.4).



$p = 0,016$

Рис.3.4. Показник рівня загального холестерину на фоні прийому статинів та без статинотерапії.

Крім того, спостерігали відмінності щодо рівня інтерлейкіну-6, який був вищий за відсутності терапії статинами (4,4 пг/мл проти 3,1 пг/мл, $p = 0,022$). Це, загалом, узгоджується з даними про можливий вплив статинів на рівень інтерлейкіну-6 [57, 99, 118, 119]. 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, що узгоджується з уявленнями про роль запальних механізмів у формуванні та прогресуванні атеросклеротичних уражень судин [120].

Наголосимо, що рівень печінкових ферментів (АЛТ і АСТ) в обох групах був подібним та не перевищував діапазону нормальних значень. Відомо, що помірне підвищення цих показників на фоні терапії статинами може спостерігатися в 1-3 % випадків, і лише в 1% пацієнтів рівень трансаміназ підвищується більше ніж у 3 рази [121]. Таке підвищення є дозозалежним та виникає протягом перших 3 місяців лікування. Але нетривале використання низьких доз статинів, яке переважає у реальній клінічній практиці, зазвичай не асоціюється з суттєвими змінами активності печінкових ферментів.

Цікаво, що окрім застосування статинів, медикаментозне лікування пацієнтів в обох групах загалом узгоджувалося з діючими рекомендаціями та клінічними характеристиками обстежених [3]. Порівнювані групи суттєво не

Таблиця 3.5

Лабораторні показники у порівнюваних групах

Показники	Не призначили стати́ни (n=71)	Призначили стати́ни (n=84)	p
Гемоглобін, г/л	145 (136-153)	143 (134-150)	НЗ
Глікемія натще, ммоль/л	5,6 (5,1-7,1)	5,6 (5,0-6,6)	НЗ
ЗХС, ммоль/л	4,8 (3,8-5,9)	4,2 (3,6-4,9)	0,016
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,0 (9,8-16,4) n=70	11,3 (9,8-14,8) n=84	НЗ
АЛТ, Од/л	22 (17-31)	23 (18-35)	НЗ
АСТ, Од/л	24 (19-30)	25 (20-29)	НЗ
Креатинін, мкмоль/л	94 (85-114)	99 (89-114)	НЗ
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	72,3 (58,2-83,3)	67,8 (55,8-79,3)	НЗ
СРБ, мг/л	3,8 (2,5-6,0) n=48	3,8 (2,6-7,5) n=60	НЗ
ІЛ-6, пг/мл	4,4 (3,1-7,7) n=34	3,1 (2,0-4,5) n=39	0,022
ФНП-α, пг/мл	9,4 (8,1-10,9) n=34	9,9 (7,8-11,1) n=39	НЗ

відрізнялися за частотою використання ІАПФ, сартанів, блокаторів кальцієвих каналів, діуретиків, антиагрегантів та нітратів. У групі пацієнтів, які отримували стати́ни, спостерігали тенденцію до частішого застосування бета-блокаторів ($p=0,085$) (табл. 3.6). Крім того, у цій групі частіше застосували антиагреганти ($p=0,035$), незважаючи на відсутність значущих відмінностей щодо частоти перенесеного ІМ у порівнюваних групах.

Фонова фармакотерапія у порівнюваних групах

Показники	Не призначили статици (n=71)	Призначили статици (n=84)	P
ІАПФ, n (%)	40 (56,3)	54 (64,3)	НЗ
БРА, n (%)	7 (9,8)	7 (8,3)	НЗ
БАБ, n (%)	48 (67,6)	67 (79,8)	0,085
Антагоністи альдостерону, n (%)	15 (21,1)	16 (19,0)	НЗ
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)	12 (16,9)	15 (17,8)	НЗ
Діуретики в цілому, n (%)	14 (19,7)	16 (19,0)	НЗ
Нітрати/сидноніміни, n (%)	36 (50,7)	43 (51,2)	НЗ
Антиагреганти загалом, n (%)	41 (57,7)	62 (73,8)	0,035*
Антигіперглікемічні препарати, n (%)	11 (15,4)	14 (16,7)	НЗ
Інсулін, n (%)	3 (4,2)	3 (3,6)	НЗ

Примітка: *статистична значущість критерію χ^2 ($\chi^2 = 4,453$); $\chi^2 = 3,762$, $p=0,052$ (з поправкою Yates); $\chi^2 = 4,456$, $p=0,035$ (з поправкою на правдоподібність); точний критерій Фішера: $p=0,041$

За показниками ураження коронарних артерій за даними КВГ порівнювані групи не мали значущих відмінностей (табл. 3.7). Безумовно, з огляду на незначну тривалість та переважно невисокі дози призначених статинів, застосування цих препаратів не могло суттєво вплинути на поширеність уражень коронарного русла в обстежених хворих.

У науковій заяві експертів Американської асоціації серця (2015), вказано на доцільність високоінтенсивної терапії статинами (аторвастатин у дозі 40-80 мг або розувастатин у дозі 20-40 мг), за відсутності протипоказань, у пацієнтів віком молодше 75 років, яким планується операція АКШ [2]. Пацієнтам віком

Ураження коронарного русла за даними КВГ у порівнюваних групах

Показники	Не призначили статици (n=71)	Призначили статици (n=84)	P
Гемодинамічно значущий стеноз стовбура ЛКА, n (%)	19 (26,8)	26 (30,9)	НЗ
Гемодинамічно значущий стеноз ПМШГ ЛКА, n (%)	67 (94,4)	81 (96,4)	НЗ
Гемодинамічно значущий стеноз ОГ ЛКА, n (%)	54 (76,0)	73 (86,9)	0,080
Гемодинамічно значущий стеноз ПКА, n (%)	62 (87,3)	71 (84,5)	НЗ
Аневризма ЛШ, n (%)	12 (16,9)	16 (19,0)	НЗ

старше 75 років рекомендують помірно інтенсивну терапію статинами. Причому лікування статинами повинно починатись принаймні за тиждень перед проведенням АКШ і обов'язково - напередодні АКШ (остання доза - не більше ніж за 24 години до операції). За даними нещодавно здійсненого ретроспективного дослідження за участю 3025 пацієнтів, з яких 59% приймали статини за 24 години до операції, 15% - протягом 24-72 годин, а інші не приймали статини або відмінили їх більш ніж за 72 години перед операцією, смертність від усіх причин протягом 30 днів після операції складала 1,7 %, 2,9% і 3,8%, відповідно [11].

У нашому дослідженні серед пацієнтів, яким при скеруванні в спеціалізовану клініку були призначені статини, високоінтенсивну (аторвастатин 40 і більше мг або розувастатин 20-40 мг) терапію статинами отримували 17 пацієнтів (20,2%), 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%). Цілком

очевидною є невідповідність призначених доз статинів існуючим рекомендаціям – майже 80% пацієнтів не отримували належної дози статинів. Адже пацієнти з ІХС, що плануються на реваскуляризацію міокарда, відносяться до групи дуже високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності, а це є прямим показанням до високоінтенсивної терапії статинами [20].

Переважає більшість пацієнтів, відібраних для операції АКШ або скерованих для проведення КВГ, вже переносили 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. Групи пацієнтів, яким призначили і не призначили статини, не відрізнялися за переважною більшістю демографічних, клініко-інструментальних характеристик, супутніх хвороб і факторів ризику. Отримані дані свідчать про разючу невідповідність клінічних характеристик та реального застосування статинів у пацієнтів зі стабільною ІХС, скерованих для ангіографії і/або хірургічної реваскуляризації. У підсумку, в багатьох випадках терапія статинами починалася вже після поступлення пацієнта в клініку, тобто безпосередньо перед виконанням ангіографії або операції АКШ.

Певним обмеженням проведеного дослідження є ретроспективний характер пошуку та аналізу даних, а в частині випадків – недосконалість медичної документації. Неможливо виключити того, що в деяких випадках замість переходу на високоінтенсивну терапію статинами ці препарати були відмінені перед скеруванням на планову хірургічну реваскуляризацію 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 [86, 89, 90, 93, 97]. Крім того, частота застосування статинів перед плановими ендоваскулярними втручаннями могла виявитися суттєво більшою, але аналіз вказаної категорії пацієнтів не передбачався завданнями дослідження. Врешті-решт, можливою причиною непризначення статинів на етапі планового обстеження є також відсутність кінцевого діагнозу ІХС у багатьох пацієнтів (особливо без перенесених раніше коронарних подій) на момент скерування для ангіографії. Втім, отримані результати узгоджуються з деякими публікаціями про недостатнє використання статинів при підготовці до реваскуляризації [60].

Висновки до розділу

1. Отримані дані свідчать про недостатній рівень амбулаторного застосування препаратів з групи статинів у пацієнтів з ІХС при скеруванні на реваскуляризацію міокарда
2. В реальній клінічній практиці існує невідповідність призначення статинів клінічним характеристикам обстежених пацієнтів.

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпанчінцева ОА. Клінічні характеристики та застосування статинів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при скеруванні для ангіографії або аортокоронарного шунтуванн. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2017;(4):20–30
2. Жарінов ОЙ, Шклянка ІВ, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Клінічне застосування статинів при виконанні аортокоронарного шунтування. Укр. кардіол. журн. 2017;(4):108–116.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
СТАТИНІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

Операція аортокоронарного шунтування розглядається у сучасних узгоджених рекомендаціях як ефективний підхід до лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця з позицій покращення прогнозу і/або клінічних симптомів захворювання. Безумовно, поєднання стенокардії або перенесеного раніше інфаркту міокарда з виявленим під час коронарографії стенозуювальним атеросклерозом вінцевих артерій свідчить про необхідність суворого дотримання сучасних принципів медикаментозного лікування стабільної ІХС при підготовці пацієнтів до реваскуляризаційних втручань [2]. Водночас деякі аспекти ведення хворих на стабільну ІХС можуть мати суттєві особливості у періоді, який безпосередньо передуює виконанню АКШ. Зокрема, немає чітких настанов щодо дозування та термінів призначення статинів при підготовці до АКШ. У підсумку нерідкісною є ситуація, коли за кілька днів до втручання або при скеруванні в кардіохірургічну клініку лікарі безпідставно відміняють статини, за аналогією з призупиненням прийому антитромбоцитарних препаратів.

Існуюча доказова база дозволяє припускати позитивний вплив статинів на частоту та ризик виникнення серцево-судинних ускладнень при проведенні АКШ [89,100]. За даними метааналізу ($n = 223\ 010$) 12 ретроспективних та 3 проспективних досліджень, статини достовірно знизили ризик смерті від серцево-судинних причин у післяопераційному періоді на 59% при виконанні кардіохірургічних втручань та на 44% - позасерцевих операцій [12]. Очевидно, призначення статинів у періопераційному періоді може мати сприятливі наслідки навіть у пацієнтів, які почали їх прийом за 1-4 тижні до планового втручання [13]. Цей позитивний вплив пов'язують з протизапальним, антиоксидантним та антитромботичним ефектами статинів, їх здатністю

поліпшувати функцію ендотелію та забезпечувати опосередковану антиішемічну дію за рахунок дилатації периферичних і коронарних судин [14].

Для вивчення ефективності та безпеки призначення статинів у періопераційному періоді ретроспективно було обстежено 155 хворих з загальної вибірки. Залежно від особливостей застосування статинів у періопераційному періоді усі пацієнти були ретроспективно поділені на 3 групи: перша група – не отримували статинів принаймні протягом тижня до операції ($n = 30$), друга група – приймали статини у помірних (симвастатин 40 мг або аторвастатин ≥ 20 і менше 40 мг або розувастатин ≥ 10 і менше 20 мг) або низьких дозах ($n = 107$), третя група – приймали статини у високих дозах (аторвастатин 40 і більше мг або розувастатин 20-40 мг) протягом не менше ніж одного тижня до операції ($n = 18$) (рис 4.1). 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%). Пацієнтів, що приймали високоінтенсивну терапію статинами упродовж менше 7 днів до дня операції, включали у другу групу [122].

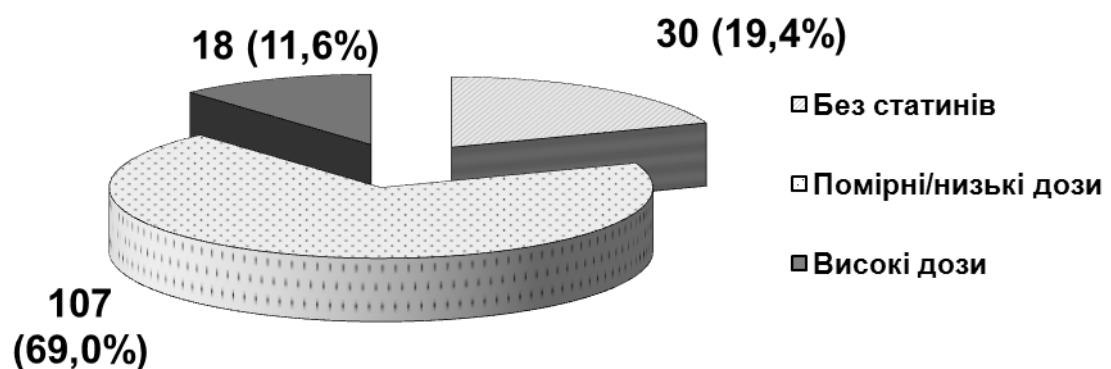


Рис 4.1. Розподіл пацієнтів на групи в залежності від призначеної дози статинів.

Наголосимо, що відсутність періопераційного прийому статинів переважно спостерігали у випадках госпіталізації пацієнтів, скерованих

безпосередньо для проведення АКШ після КВГ, виконаної в іншій установі. У всіх випадках пацієнти, які отримували препарати з групи статинів, приймали останню дозу не більше ніж за 24 години до реваскуляризації міокарда.

До післяопераційних ускладнень відносили випадки виникнення післяопераційної фібриляції передсердь та тріпотіння передсердь, гострих порушень мозкового кровообігу / транзиторних ішемічних атак, гострої серцевої недостатності, ІМ, гострого пошкодження нирок, гострої дихальної недостатності та кровотечі. У цьому дослідженні ПОФП (ПОТП) визначали як пароксизми фібриляції (тріпотіння) передсердь, що виникли вперше після операції, та не враховували випадки, коли епізоди ФП (ТП) реєструвались до операції. Гостре пошкодження нирок діагностували за підвищенням концентрації креатиніну в сироватці крові більш ніж у 2 рази від вихідної та/або зменшенням кількості сечі $< 0,5$ мл/кг/год протягом ≥ 12 год) [107, 108]. Безпеку терапії статинами оцінювали за динамікою печінкових трансаміназ.

4.1. Порівняльна характеристика пацієнтів в залежності від призначеної дози статинів у періопераційному періоді

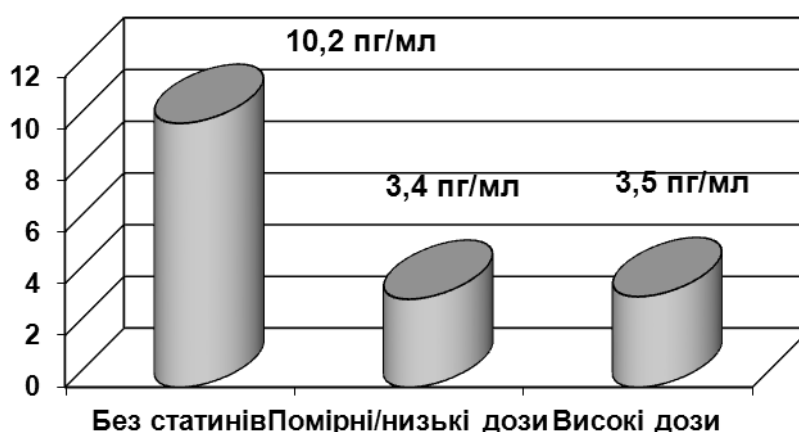
Обстежені групи пацієнтів не відрізнялися за основними демографічними показниками та частотою виявлення супутніх захворювань (табл.4.1). Стабільна стенокардія напружи відмічалась частіше у першій групі, порівняно з третьою (100% проти 83%, відповідно, $p < 0,001$). Також у першій групі більша кількість пацієнтів мала III та IV функціональні класи стенокардії ($p = 0,005$). Натомість, ознаки стенозуювального атеросклерозу артерій нижніх кінцівок виявляли у 19% пацієнтів із другої групи і не виявляли в пацієнтів першої групи ($p < 0,05$). Загалом, у порівнюваних групах не було значущих відмінностей супутніх захворювань, які б могли вплинути на ризик виникнення післяопераційних ускладнень.

Демографічні та клінічні показники у порівнюваних групах

Показники		1-ша група n=30	2-га група n=107	3-тя група n=18	p
1		2	3	4	5
Вік, років		63 (58-68)	62 (56-67)	63 (53-69)	НЗ
Чоловіки, n (%)		29 (96,7)	96 (89,7)	14 (77,8)	НЗ
ІМТ, кг/м ²		28,2 (26,2-30,5)	28,7 (25,4-31,6)	28,2 (25,7-28,7)	НЗ
Гіпертонічна хвороба, n (%)		29 (96,7)	98 (91,6)	15 (83,3)	НЗ
Стабільна стенокардія, n (%)		30 (100)	106 (99,1)	15 (83,3)	<0,001*
Стабільна стенокардія та її ФК, n (%)	Немає ^z	0 ^{a, b}	1 (1) ^b	3 (16,8) ^a	0,005**
	II ФК	1 (3,3)	12 (11,2)	1 (5,5)	
	III ФК	25 (83,3)	84 (78,5)	13 (72,2)	
	IV ФК	4 (13,4)	10 (9,3)	1 (5,5)	
Перенесений ІМ, n (%) [#]		20 (66,7)	89 (83,2)	16 (88,9)	0,083
Перенесений інсульт/ТІА, n (%)		4 (13,4)	8 (7,5)	2 (11,1)	НЗ
Перенесене стентування коронарних артерій, n (%)		3 (10,0)	14 (13,1)	4 (22,2)	НЗ
Фібриляція передсердь, n (%)		4 (13,4)	4 (3,7)	0	0,063
Стенозуювальний атеросклероз артерій нижніх кінцівок, n (%)		0	20 (18,7)	1 (5,6)	p ₁₋₂ = =0,011
Стадія ХСН, n (%)	I	2 (6,7)	7 (6,5)	0	НЗ
	IIА	25 (83,3)	97 (90,7)	18 (100)	
	IIБ	3 (10,0)	3 (2,8)	0	

1	2	3	4	5
Цукровий діабет, n (%)	10 (33,3)	24 (22,4)	5 (27,8)	НЗ

Примітки: * – частота виявлення пацієнтів зі стабільною стенокардією в об'єднаній групі [1+2] проти 3: 136/137 (99%) проти 15/18 (83%), відповідно ($p_{\text{ТКФ}}=0,005$), ТКФ – точний критерій Фішера; ^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 $p<0,05$; ** – результат нестійкий; p_{1-2} – статистична значущість відмінності між групами 1 і 2; # – не включали пацієнтів з ІМ з давністю менше 28 днів;.



$$p_{1-2}=0,002, p_{1-3}=0,017$$

Рис.4.2. Доопераційний рівень ІЛ-6 в залежності від призначеної дози статинів.

Щодо доопераційних лабораторних показників, порівнювані групи суттєво не відрізнялися за сироватковими рівнями гемоглобіну, глікемії натще, загального холестерину, печінкових ферментів, креатиніну, СРБ і ФНП-α (табл.4.2). 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

Таблиця 4.2

Доопераційні лабораторні показники у порівнюваних групах

Показники	1-ша група n =30	2-га група n =107	3-тя група n =18	p
Гемоглобін, г/л	146 (137-154)	143 (134-151)	140 (128-150)	H3
Глікемія натще, ммоль/л	5,9 (5,2-8,6)	5,5 (5,0-6,4)	6,1 (5,3-6,9)	H3
Загальний холестерин, ммоль/л	4,0 (3,6-5,2)	4,5 (3,7-5,7)	4,0 (3,4-5,1)	H3
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,4 (11,8- 16,8) n=29	11,8 (9,8-15,6) n=107	10,6 (8,8-13,5) n=18	0,051
АЛТ, Од/л	22 (18-28)	21 (18-33)	30 (18-48)	H3
АСТ, Од/л	25 (20-29)	24 (20-29)	26 (19-33)	H3
Креатинін, мкмоль/л	95 (91-119)	97 (85-113)	103 (86-113)	H3
pШКФ, мл/хв/1,73 м ²	72,6 (52,8-77,0)	70,0 (57,1-81,7)	63,4 (51,4-86,6)	H3
Калій сироватки, ммоль/л	4,2 (3,4-5,0) n=24	3,4 (3,2-4,0) n=88	4,0 (3,5-4,4) n=16	p ₁₋₂ =0,012 p ₂₋₃ =0,041
СРБ, мг/л	3,8 (2,4-5,1) n=19	4,1 (2,8-8,1) n=75	2,8 (1,8-3,4) n=14	0,068
ІЛ-6, пг/мл	10,2 (4,4-3,2) n=9	3,4 (1,9-5,3) n=54	3,5 (2,2-5,1) n=10	p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ =0,017
ФНП-α, пг/мл	8,1 (7,8-9,8) n=9	9,7 (8,1-10,9) n=54	10,0 (7,8-11,9) n=10	H3

Примітка: p_{1-2} – статистична значущість різниці між групами 1 і 2; p_{1-3} – статистична значущість різниці між групами 1 і 3; p_{2-3} – статистична значущість різниці між групами 2 і 3.

отримували статинів, перевищував пороговий рівень 5,9 пг/мл (рис.4.2). Ці дані узгоджуються з уявленнями про вплив терапії статинами на показники інтерлейкіну-6 [57, 99, 118]. За даними ехокардіографії, показник ФВ ЛШ (медіана, квартилі) у групі пацієнтів, які не приймали статинів, був 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 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Особливості оперативних утручань, інтраопераційні показники та тривалість перебування у відділенні реанімації/стаціонарі у порівнюваних групах

Показник		1-ша група n=30	2-га група n=107	3-тя група n=18	P
1		2	3	4	5
Кількість імплантованих шунтів загалом, n (%)	1-2	6 (20,0)	33(30,8)	6 (33,3)	НЗ
	3	22 (73,3)	61 (57,0)	11 (61,1)	
	4-5	2 (6,7)	13 (12,2)	1 (5,6)	
Імплантація артеріального шунта, n (%)		6 (20,0)	31 (28,9)	5 (27,8)	НЗ
Пластика ЛШ n (%)		3 (10,0)	21 (19,6)	2 (11,1)	НЗ
ВАБК, n (%)		1 (3,3)	1 (0,9)	0	НЗ

1		2	3	4	5
Штучний кровообіг, n (%)		28 (93,3)	93 (86,9)	13 (72,2)	НЗ
Тривалість штучного кровообігу, хв		86 (70-96) n=28	86 (68-101) n=93	78 (70-106) n=13	НЗ
Перетискання аорти, n (%)		25 (83,3)	89 (83,2)	12 (66,7)	НЗ
Тривалість перетискання аорти, хв		22 (18-25) n=25	17 (13-23) n=89	21 (15-23) n=12	0,067
Інотропна підтримка, n (%)		30 (100)**	107 (100)***	14 (77,8) [#]	p ₂₋₃ = =0,010 ^{##}
Тривалість інотропної підтримки, год		47 (26-94) n=30	39 (21-46) n=107	39 (22-45) n=14	0,085
Тривалість перебування у відділенні реанімації (діб), n (%)	1	0	1 (0,9)	1 (5,6)	0,011*
	2 ^z	20 (66,7) ^a	95 (88,8) ^b	15 (83,3) ^{a, b}	
	≥3 ^z	10 (33,3) ^a	11 (10,3) ^b	2 (11,1) ^{a, b}	
Тривалість перебування у стаціонарі, діб		15 (11-17)	14 (13-18)	14 (11-19)	НЗ

Примітки: * – результат нестійкий; ** – 95% ДІ для відносної частоти виявлення (94-100%); *** – 95% ДІ для відносної частоти виявлення (98-100%); # – 95% ДІ для відносної частоти виявлення (55-94%); ## – частота проведення інотропної підтримки в об'єднаній групі [1+2] проти 3: 137/137 (100%) проти 14/18 (78%), відповідно (pТКФ<0,001), ТКФ – точний критерій Фішера; ^{a, b} – Кожна літера позначає підгрупи у групах, де немає статистично значущих відмінностей у частоті виявлення ознаки при p<0,05; ^z – Статистично значуща

відмінність у z-тесті (стовпчики); ВАБК- внутрішньоаортальна балонна контрпульсація.

Кількість пацієнтів, що потребували інотропної підтримки після операції в групі високоінтенсивної терапії статинами була меншою, ніж, в 1-ій та 2-ій групах (78% проти 100% і 100%, відповідно). Тривалість перебування у відділенні реанімації частіше перевищувала три доби у групі пацієнтів без періопераційного застосування статинів ($p=0,011$). Зазначимо, що Кокранівський огляд із включенням 15 рандомізованих контрольованих досліджень також виявив зменшення тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальної тривалості госпіталізації при періопераційному призначенні статинів [89].

4.2. Вплив різних доз статинів на перебіг раннього післяопераційного періоду

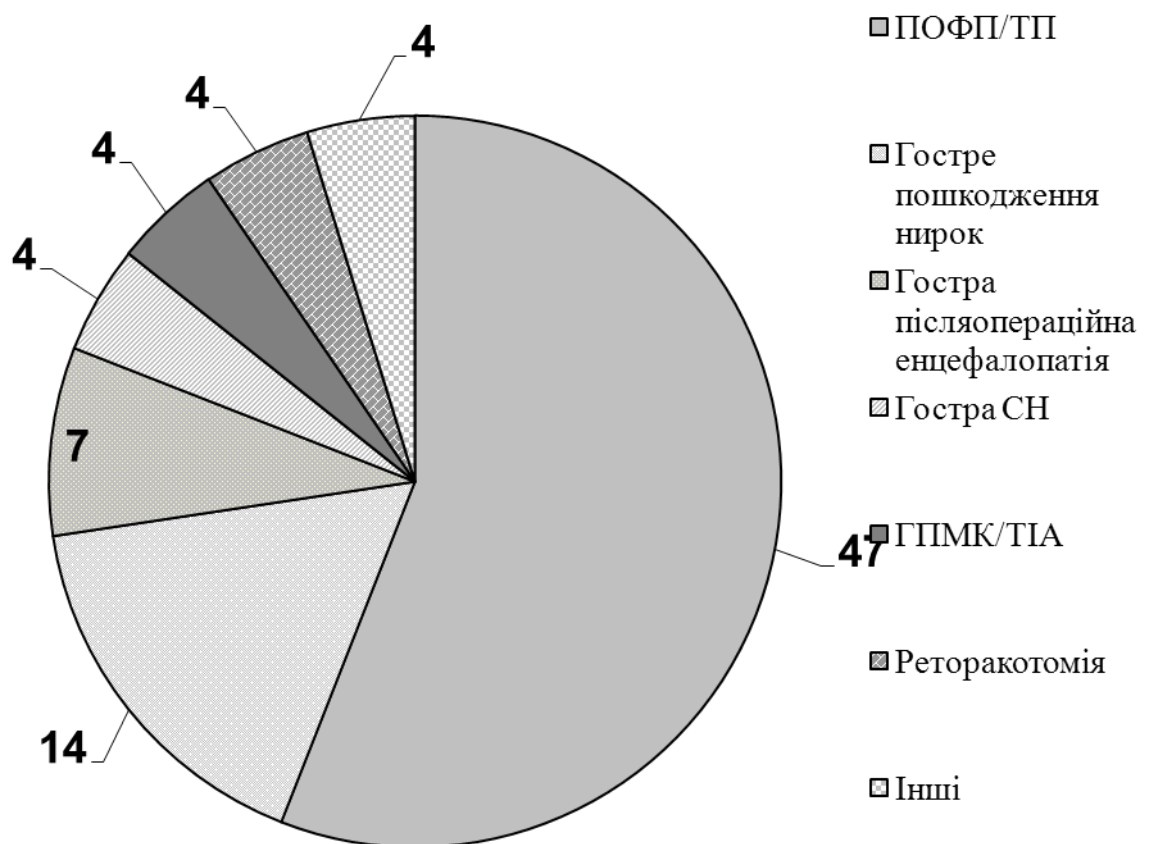


Рис.4.3. Кількість хворих з ранніми післяопераційними подіями.

Загалом, післяопераційні ускладнення виникли у 66 (42,6%) пацієнтів. Найчастішою подією була ПОФП/ТП, що виникла у 47 (30,3%) хворих. Гостре пошкодження нирок спостерігалось у 14 (9%) пацієнтів, гостра післяопераційна енцефалопатія – у 7 (4,5%), гостра СН – у 4 (2,6%), кровотеча з подальшою реторакотомією – у 4 (2,6%) та ГПМК/ТІА – також у 4 (2,6%) пацієнтів. Зареєстрували по одному випадку виникнення ІМ, значущих порушень провідності з імплантацією постійного кардіостимулятора, гострої дихальної недостатності та пневмонії (рис. 4.3).

Відсутність періопераційної терапії статинами асоціювалася з більш частим 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 (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Ранні післяопераційні ускладнення у порівнюваних групах

Показник		1-ша група n=30	2-га група n=107	3-тя група n=18	p
1		2	3	4	5
Кількість пацієнтів з післяопераційними 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)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,011$
Значуща блокада імплантацією ШВР, n (%)		1 (3,3)	0	0	НЗ

1	2	3	4	5
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 дихальна недостатність, n (%)	1 (3,3)	0	0	НЗ
Кровотеча у післяопераційному періоді, 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; ДІ – довірчий інтервал; [#] – 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.

Ключовим фактором формування відмінностей між порівнюваними групами щодо частоти післяопераційних ускладнень стали випадки ПОФП-найпоширенішого ускладнення кардіохірургічних втручань. За даними різних джерел, частота виникнення ПОФП після ізольованого АКШ становить 25–43%, а при поєднанні АКШ з хірургічною корекцією клапанних вад серця досягає 49–63 % [123, 124]. У нашому дослідженні частота виникнення ПОФП/ТП було значно нижча у 2-й та 3-й групі, порівняно з 1-ю групою (p₁₋₂

$<0,001$ та $p_{1-3} = 0,011$). Це узгоджується з даними різних досліджень про позитивний вплив статинів на післяопераційні порушення ритму у хворих, яким виконували АКШ [125-127].

У систематичному огляді бази даних Medline з моменту її створення до липня 2015 року показано, що передопераційне застосування аторвастатину в добовій дозі 20-40 мг дозволяє зменшити частоту виникнення ФП на 58%, а прийом розувастатину в дозі 20 мг – на 44% [95]. Втім, у найбільшому за обсягом (близько 1900 пацієнтів) рандомізованому дослідженні STICS здатність статинів попереджувати виникнення післяопераційної ФП не була доведена (21,1 % у групі розувастатину проти 20,5% у групі плацебо) [94]. Відсутність ефекту терапії розувастатином пояснювали збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (в групі розувастатину в середньому 60,5%, у групі плацебо 61%), молодшим віком пацієнтів, залучених у дослідження (59,3 роки та 59,5 роки, відповідно), меншою частотою виникнення ІМ (29,4%, 28,5%, відповідно) та більшою частотою призначення бета-блокаторів (84,7%, 83,6%, відповідно), ніж у попередніх дослідженнях. У нашому дослідженні були залучені пацієнти, що приймали обидві молекули – розувастатин та аторвастатин, а також симвастатин (33 (26,4%), 54 (43,2%) та 38 (30,4%) пацієнтів, відповідно), мали нижчу фракцію викиду ЛШ та більшу кількість випадків перенесеного ІМ в анамнезі.

У першій групі зафіксовано 4 випадки розвитку гострої серцевої недостатності (13%), натомість у другій та третій групах таких випадків не зафіксовано ($p_{1-2} = 0,025$). 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 (НН). Подібні результати були отримані в Кокранівському огляді 2015 року. Так, частота розвитку НН при застосуванні

статинів та в контрольній групі становила 7,2% і 11,1%, відповідно. Частота виникнення ІМ становила, відповідно, 1,1 і 2,7%, ФП - 20,8 і 32,2%, інсульту - 0,9 і 1,4% [89].

Кровотечі в післяопераційному періоді з подальшою реторакотомією виникли в одного пацієнта в першій групі та у трьох пацієнтів у другій групі. Значущих відмінностей щодо кількості випадків ГПМК та ТІА в ранньому післяопераційному періоді у клінічних групах не виявлено. Це можна пояснити невеликою загальною кількістю вказаних ускладнень. У групі пацієнтів, які не приймали статинів, зафіксували по одному випадку гострого інфаркту міокарда, гострої дихальної недостатності та значущої блокади, що потребувала імплантації штучного водія ритму. В інших групах цих ускладнень не виявлено.

Статистично значущих відмінностей між групами за рівнями гемоглобіну, загального білірубіну, креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації та печінкових проб не спостерігали. (Табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Динаміка лабораторних показників після операції АКШ

Показник		1-ша група n=30	2-га група n=107	3-тя група n=18	p''
1		2	3	4	5
Hb, г/л	Початково	146 (137...154)	143 (134...151)	140 (128...150)	HЗ
	1 день після операції	112 (106...120) $p'_{p-p} < 0,001$	109 (101...117) $p'_{p-p} < 0,001$	107 (102...115) $p'_{p-p} < 0,001$	HЗ
	На етапі виписування	117(110...131) $p'_{в-р} = 0,024$ $p'_{в-п} < 0,001$	114 (105...122) $p'_{в-р} < 0,001$ $p'_{в-п} < 0,001$	116 (106...121) $p'_{в-р} = 0,165$ $p'_{в-п} < 0,001$	HЗ

1		2	3	4	5
Загальний білірубін, мкмоль/л	Початково	13,4 (11,8...16,8) n=29	11,8 (9,8...15,6) n=107	10,6 (8,8...13,5) n=18	0,051
	1 день після операції	15,2 (12,7...20,5) n=30 $p'_{p-\Pi} = 0,066$	13,2 (9,9...16,6) n=106 $p'_{p-\Pi} = 0,380$	13,5 (9,2...17,7) n=18 $p'_{p-\Pi} = 0,306$	НЗ
	На етапі виписування	9,6 (8,6-12,1) n=30 $p'_{в-р} < 0,001$ $p'_{в-\Pi} < 0,001$	9,2 (7,4-11,4) n=106 $p'_{в-р} < 0,001$ $p'_{в-\Pi} < 0,001$	8,6 (7,1-9,6) n=18 $p'_{в-р} = 0,004$ $p'_{в-\Pi} = 0,010$	НЗ
АЛТ, Од/л	Початково	22 (18...28)	21 (18...33)	30 (18...48)	НЗ
	1 день після операції	21 (16...37) n=30 $p'_{p-\Pi} = 1,000$	24 (18...34) n=105 $p'_{p-\Pi} = 1,000$	25 (18...39) n=18 $p'_{p-\Pi} = 0,088$	НЗ
	На етапі виписування	26 (20...43) n=30 $p'_{в-р} = 0,480$ $p'_{в-\Pi} = 0,980$	25 (19...36) n=106 $p'_{в-р} = 0,910$ $p'_{в-\Pi} = 0,630$	29 (18...44) n=18 $p'_{в-р} = 1,000$ $p'_{в-\Pi} = 1,000$	НЗ
АСТ, Од/л	Початково	25 (20...29)	24 (20...29)	26 (19...33)	НЗ
	1 день після операції	54 (39-80) $p'_{p-\Pi} < 0,001$	45 (30-67) $p'_{p-\Pi} < 0,001$	50 (38-56) $p'_{p-\Pi} = 0,002$	НЗ
	На етапі виписування	32 (24...41) $p'_{в-р} < 0,001$ $p'_{в-\Pi} = 0,073$	30 (22...42) $p'_{в-р} < 0,001$ $p'_{в-\Pi} < 0,001$	31 (27...38) $p'_{в-р} = 0,012$ $p'_{в-\Pi} = 0,034$	НЗ

1		2	3	4	5
Креатинін, мкмоль/л	Початково	95 (91...119)	97 (85...113)	103 (86...113)	НЗ
	1 день після операції	108 (99...125) $p'_{p-\Pi} = 0,019$	117 (96...135) $p'_{p-\Pi} < 0,001$	113 (103...135) $p'_{p-\Pi} = 0,006$	НЗ
	На етапі виписування	112 (92...128) $p'_{в-р} = 1,000$ $p'_{в-\Pi} = 0,167$	112 (92...129) $p'_{в-р} = 0,089$ $p'_{в-\Pi} < 0,001$	107 (81...127) $p'_{в-р} = 0,354$ $p'_{в-\Pi} = 1,000$	НЗ
рШКФ, мл/хв/1,73 м2	Початково	72,6 (52,8...77,0)	70,0 (57,1...81,7)	63,4 (51,4...86,6)	НЗ
	1 день після операції	64,5 (47,0...71,0) $p'_{p-\Pi} = 0,038$	58,0 (48,0...70,0) $p'_{p-\Pi} < 0,001$	57,5 (41,0...67,0) $p'_{p-\Pi} = 0,003$	НЗ
	На етапі виписування	58,0 (53,0...74,0) $p'_{в-р} = 1,000$ $p'_{в-\Pi} = 0,115$	61,0 (50,0...73,0) $p'_{в-р} = 0,230$ $p'_{в-\Pi} < 0,001$	62,0 (52,0...98,0) $p'_{в-р} = 0,089$ $p'_{в-\Pi} = 1,000$	НЗ

Примітки: n – загальна чисельність групи; p' – статистична значущість зміни показника у динаміці спостереження (тест Friedman; парні зіставлення: Т-критерій Wilcoxon з поправкою Bonferroni): [p-п] – між доопераційним і раннім післяопераційним значеннями (1 день після операції); [в-р] – між значенням на етапі виписування зі стаціонару і раннім післяопераційним значенням (1 день після операції); [в-п] – між значенням на етапі виписування зі стаціонару і початковим значенням; p'' – статистична значущість різниці показника у групах порівняння (непараметричний дисперсійний аналіз з наступними парними зіставленнями; критичний рівень $p < 0,017$).

Загалом, отримані дані узгоджуються з даними досліджень про ефективність та безпечність застосування статинів у періопераційному періоді [104, 116, 117].

У нашому дослідженні спосіб призначення статинів у періопераційному періоді, зокрема дозування, відображав реальну клінічну практику. Цим пояснюється невелика кількість пацієнтів на агресивній статинотерапії, що загалом узгоджується з даними про реальне застосування високих доз статинів. В одному з американських оглядових досліджень серед лише 42,4% пацієнтів, що отримували статини на момент госпіталізації для проведення реваскуляризації міокарда, аторвастатин і симвастатин були призначені, відповідно, у 56,2 % та 49,1% пацієнтів у дозі 10 мг, а у 43,2 % і 47,3 % - у дозі 20 мг, та лише 10 % приймали статини в день операції [70]. Певними обмеженнями дослідження були відсутність рандомізації та деякі відмінності клінічних груп за вихідними характеристиками, які втім не могли суттєво вплинути на кількість ускладнень. Очевидно для забезпечення призначень високих доз статинів потрібні чіткі рекомендації, що визначали б необхідність призначення або продовження терапії статинами в адекватних дозах у періопераційному періоді при проведенні реваскуляризації міокарда.

Висновки до розділу

1. Відсутність періопераційної терапії статинами асоціюється з більш частим виникненням післяопераційних ускладнень (ПОФП, гострого ІМ та гострої СН), ніж при призначенні помірної та високої дози статинів (73% проти 36% та 28% пацієнтів у клінічних групах, відповідно).
2. Періопераційне застосування статинів поєднувалося зі значущим зменшенням частоти післяопераційної фібриляції передсердь. У групі пацієнтів, які не приймали статинів, ПОФП/ТП виникла у 63% пацієнтів, при помірній та агресивній терапії статинами - у 23% та 17%, відповідно.

3. Періопераційна терапія статинами не супроводжувалася значущими змінами в динаміці маркерів печінкової та ниркової дисфункції, у тому числі на фоні прийому високих доз препаратів.

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Ефективність та безпечність періопераційного застосування статинів при проведенні аортокоронарного шунтування. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2018;(1):14–24.

РОЗДІЛ 5

ПРЕДИКТОРИ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Аортокоронарне шунтування є одним з найпоширеніших кардіохірургічних втручань. Щорічно в світі виконують більше 1,5 млн операцій АКШ, з них тільки в США - близько 400 тисяч [1]. За даними Асоціації серцево-судинних хірургів, в Україні виконують більше 20 000 операцій на серці [19]. Можливі ранні ускладнення кардіохірургічних втручань – післяопераційні аритмії та порушення провідності серця, гостра серцева недостатність, гостре пошкодження нирок, неврологічні порушення, кровотечі, тощо [128]. У свою чергу, наслідком післяопераційних ускладнень є збільшення тривалості перебування пацієнтів у клініці та погіршення співвідношення «вартість-ефективність» надання медичної допомоги [129]. Зважаючи на це, пошук шляхів зменшення ризику виникнення ускладнень АКШ є одним з пріоритетів сучасної кардіології і кардіохірургії [130-132].

Для стратифікації ризику розвитку ускладнень розроблені різні моделі, які враховують вік, фактори ризику, супутні хвороби та анатомічні аспекти атеросклеротичного ураження коронарних судин. У клінічній практиці найчастіше використовуються шкали стратифікації ризику реваскуляризації міокарда в короткотривалому (протягом госпітального періоду або протягом 30 днів після операції АКШ) і в довготривалому (більше 1 року) періодах спостереження, зокрема, EuroSCORE II (оцінка госпітальної летальності) та STS Score (оцінка летальності та ускладнень у госпітальному періоді та протягом 30 днів після операції) [15-17]. Але в існуючих шкалах майже не враховується медикаментозна терапія до операції. Наприклад, у шкалі STS Score беруть до уваги лише попереднє призначення інотропних препаратів, а у шкалі ASCERT CABG (з метою оцінки смертності протягом більше двох років після операції) – застосування імуносупресивної терапії протягом 30 днів до операції [17,18].

В останні десятиліття завдяки вдосконаленню технологій підготовки та проведення АКШ, зокрема, зменшенню тривалості штучного кровообігу, використанню артеріальних шунтів, впровадженню мініінвазивних втручань, а також покращенню післяопераційного ведення хворих з позицій доказової медицини, значно зменшилась кількість ранніх ускладнень і госпітальна летальність після АКШ [133-135]. Крім того, отримано переконливі докази сприятливого впливу операції АКШ на довготривалий прогноз виживання в окремих категорій пацієнтів, у тому числі із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, мітральною регургітацією, а також з цукровим діабетом [4, 136,137]. З іншого боку, доказова база щодо більшості пацієнтів із стабільною ІХС, яким здійснюють операцію АКШ, переважно обмежується когортними дослідженнями, ретроспективними спостереженнями і мета-аналізами [137, 138]. Причому аналіз пізніх ускладнень після операції АКШ переважно зосереджується на імовірності виникнення оклюзій шунтів і коронарних подій при тривалому спостереженні [139-141]. Втім, подальший перебіг і прогноз хвороби у післяопераційних пацієнтів дуже сильно залежить від процесів ремоделювання лівого шлуночка, виникнення та перебігу аритмій серця та прогресування серцевої недостатності [142]. А це, своєю чергою, може позначитись на тривалому веденні пацієнтів після операції АКШ, насамперед, їх медикаментозному лікуванні.

5.1. Предиктори виникнення ранніх післяопераційних ускладнень

Для виконання поставлених цілей в одноцентровому дослідженні проаналізовано дані, отримані при обстеженні 155 пацієнтів зі стабільною ІХС, послідовно відібраних для операції ізольованого АКШ.

Загалом виникло 84 ранніх (протягом госпітального періоду) післяопераційних ускладнень, які були зареєстровані у 66 пацієнтів; у 89 хворих у ранньому післяопераційному періоді не було суттєвих особливостей (рис.5.1).

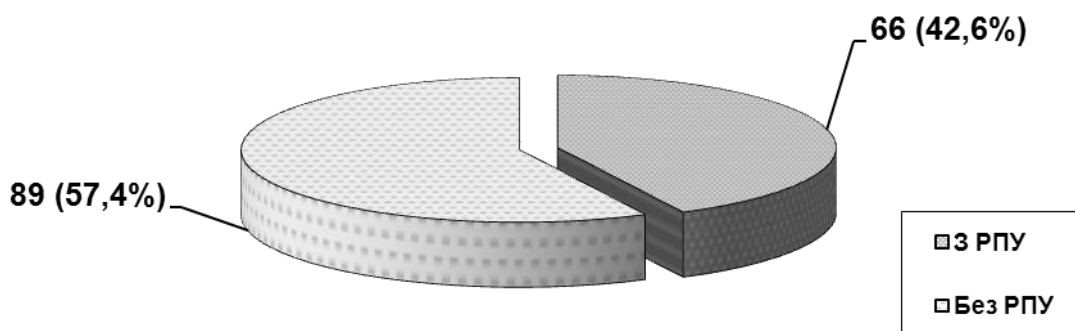


Рис.5.1. Розподіл пацієнтів в залежності від виникнення ранніх післяопераційних ускладнень

Здійснювалося ретроспективне порівняння вихідних особливостей груп пацієнтів з і без РПУ. Ранніми післяопераційними ускладненнями вважали виникнення післяопераційної фібриляції і/або тріпотіння передсердь - 47 випадків, гострого пошкодження нирок - 14, гострої післяопераційної енцефалопатії – 7, гострих порушень мозкового кровообігу / транзиторних ішемічних атак (ГПМК/TIA) - 4, гострої серцевої недостатності - 4, кровотечі, що потребувала подальшої реторакотомії – 4, ІМ - один, гострої дихальної недостатності - один, значущої блокади з імплантацією штучного водія ритму - один та пневмонії - один випадок. Летальних випадків упродовж госпітального періоду у включених в дослідження пацієнтів не було.

Групи пацієнтів з і без РПУ значуще не відрізнялися за віком, статевою структурою та частотою виявлення супутніх хвороб (табл.5.1). У пацієнтів з РПУ індекс маси тіла був більший ніж у пацієнтів без ускладнень (медіана (квартилі), відповідно 29,2 (27,2-32,1) кг/м² проти 28,0 (24,9-30,5) кг/м², $p=0,019$). 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.

Порівнювані групи суттєво не відрізнялися за вихідними сироватковими рівнями гемоглобіну, тромбоцитів, глікемії натще, креатиніну та печінкових ферментів (табл.5.2). Зауважимо, що в групі з ускладненнями зареєстрували

**Демографічні та клінічні показники у пацієнтів з і без
післяопераційних ускладнень**

Показники		Без ускладнень (n=89)	З ускладненнями (n=66)	p
1		2	3	4
Вік, років		61 (53-67)	63 (58-67)	НЗ
Чоловіки, n (%)		80 (89,9)	59 (89,4)	НЗ
ІМТ, кг/м ²		28,0 (24,9-30,5)	29,2 (27,2-32,1)	0,019
Ступінь збільшення ІМТ, n (%)	Норма	23 (25,8)	9 (13,6)	0,070
	НМТ	39 (43,8)	27 (40,9)	
	ОІ	25 (28,2)	24 (36,4)	
	ОП	2 (2,2)	6 (9,1)	
Гіпертонічна хвороба, n (%)		79 (88,8)	63 (95,4)	НЗ
Стабільна стенокардія, n (%)		87 (97,7)	64 (97)	НЗ
Стабільна стенокардія та ФК, n (%)	Немає	2 (2,2)	2 (3,0)	НЗ
	II ФК	9 (10,1)	5 (7,6)	
	III ФК	71 (79,8)	51 (77,3)	
	IV ФК	7 (7,9)	8 (12,1)	
Перенесений ІМ, n (%)		74 (83,1)	51 (77,3)	НЗ
Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%)		7 (7,9)	7 (10,6)	НЗ
Перенесене стентування коронарних артерій, n (%)		11 (12,3)	10 (15,2)	НЗ
Фібриляція передсердь, n (%)		5 (5,6)	3 (4,5)	НЗ
Стадія ХСН, n (%)	I	5 (5,6)	4 (6,1)	НЗ
	IIА	80 (89,9)	60 (90,9)	
	IIБ	4 (4,5)	2 (3,0)	
Цукровий діабет , n (%)		18 (20,2)	21 (31,8)	НЗ

1		2	3	4
Ступінь тяжкості ЦД, n (%)	Немає ЦД	71 (79,8)	45 (68,2)	0,029***
	Легкий	2 (2,2)	0	
	Середньої тяжкості	12 (13,5)	9 (13,6)	
	Тяжкий ^z	4 (4,5)	12 (18,2)	
Стан компенсації ЦД, n (%)	Немає ЦД	71 (79,8)	45 (68,2)	НЗ
	Компенсований	1 (1,1)	0	
	Субкомпенсований	13 (14,6)	15 (22,7)	
	Декомпенсований	4 (4,5)	6 (9,1)	
ХХН, n (%)		46 (51,7)	31 (46,9)	НЗ

Примітки: * – стосовно 3-місячного терміну перед АКШ; ** – не включали пацієнтів з ІМ з давністю менше 28 днів; *** – результат нестійкий; ^z – статистично значуща відмінність у z-тесті..

вищий показник ІЛ-6, який втім не перевищував пороговий рівень 5,9 пг/мл (медіана 4,1 (квартілі 3,1-9,0) пг/мл проти медіана 3,2 (2,0-5,1) пг/мл, $p=0,044$). Ці дані узгоджуються з результатами досліджень зв'язку ІЛ-6 з ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень [143]. 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 пг/мл, що загалом узгоджується з уявленнями про роль запальних механізмів у формуванні та прогресуванні ІХС і серцевої недостатності [120, 138,144].

За даними ехокардіографії, у групі з РПУ спостерігали значуще більший показник маси міокарда ЛШ, індексованої за зростом^{2,7} (47,9 г/м^{2,7} проти 43,6 г/м^{2,7} відповідно, $p=0,008$) (табл. 5.3). Крім того, спостерігали тенденцію до більшого розміру лівого передсердя у групі з ускладненим перебігом

**Доопераційні лабораторні показники (медіана, квартилі) у пацієнтів з
і без післяопераційних ускладнень**

Показники		Без ускладнень (n=89)	З ускладненнями (n=66)	p
Гемоглобін, г/л		144 (137-150)	142 (130-152)	H3
Тромбоцити, Г/л		208 (179-246)	198 (168-253)	H3
Глікемія натще, ммоль/л		5,5 (5,0-6,2)	5,9 (5,1-8,1)	H3
ЗХС, ммоль/л		4,5 (3,9-5,8)	4,2 (3,4-5,1)	0,035
Загальний білірубін, мкмоль/л		11,8 (9,7-14,6)	12,5 (10,2-16,5) n=65	H3
АЛТ, Од/л		22 (19-33)	22 (17-35)	H3
АСТ, Од/л		25 (20-30)	23 (19-28)	H3
Креатинін, мкмоль/л		97 (86-111)	98 (90-116)	H3
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²		71,5 (57,4-83,3)	69,2 (55,1-78,2)	H3
ШКФ, мл/хв./1,73 м ² , n (%)	≥90	13 (14,6)	7 (10,6)	H3
	89-60	50 (56,2)	34 (51,5)	
	<60	26 (29,2)	25 (37,9)	
Калій сироватки, ммоль/л		3,5 (3,2-4,0) n=74	3,6 (3,1-4,5) n=54	H3
HbA _{1c} , %		6,5 (5,9-7,0) n=7	7,4 (6,6-8,6) n=7	0,097
СРБ, мг/л		3,8 (2,7-5,3) n=60	3,9 (2,4-8,8) n=48	H3
ІЛ-6, пг/мл		3,2 (2,0-5,1) n=44	4,1 (3,1-9,0) n=29	0,044
ФНП-α, пг/мл		10,0 (8,0-11,1) n=44	9,2 (8,0-10,3) n=29	H3

післяопераційного періоду. Збільшений розмір ЛП є визнаним фактором ризику виникнення ФП [145], а переважну більшість ускладнень становили саме випадки ПОФП/ТП.

Таблиця 5.3

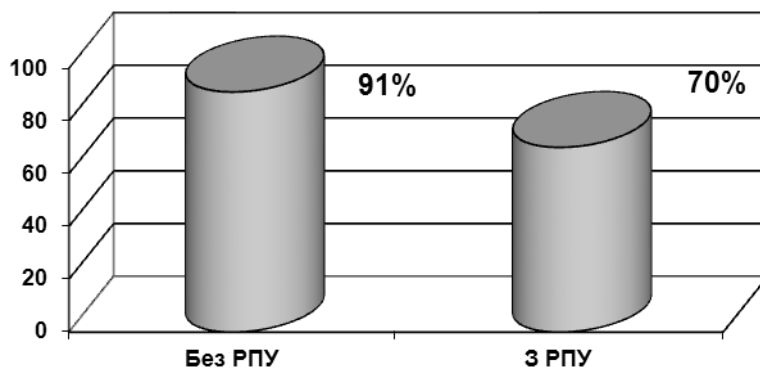
**Показники морфофункціонального стану міокарда та сонних артерій
(медіана, квартилі) у пацієнтів з і без післяопераційних ускладнень**

Показники		Без ускладнень (n=89)	З ускладненнями (n=66)	p
ЛП (ПЗР), см		4,2 (4,0-4,5)	4,3 (4,2-4,6)	0,068
КДО ЛШ, см ³		127 (110-164)	143 (105-180)	НЗ
КСО ЛШ, см ³		63 (46-91)	78 (45-115)	НЗ
ФВ ЛШ, %		52 (42-58)	48 (38-58)	НЗ
ММ ЛШ, г		193,3 (158,2-232,1)	209,2 (170,2-278,0)	0,061
ММ ЛШ/зріст, г/м		111,3 (90,4-136,4)	122,9 (99,9-156,9)	0,026
ММ ЛШ/зріст ^{2,7} , г/м ^{2,7}		43,6 (36,5-55,2)	47,9 (41,8-63,1)	0,008
Регургітація на МК, n (%)	Немає	40 (44,9)	28 (42,5)	НЗ
	I ст.	46 (51,7)	36 (54,5)	
	II ст.	3 (3,4)	2 (3,0)	
Регургітація на ТК, n (%)	Немає	73 (82,0)	48 (72,7)	НЗ
	I ст.	15 (16,9)	18 (27,3)	
	II ст.	1 (1,1)	0	
Товщина комплексу інтима-медіа, мм		1,1 (1,1-1,1) n=63	1,1 (1,1-1,1) n=49	НЗ

За показником ФВ ЛШ групи пацієнтів значуще не відрізнялись, що можна пояснити відносно незначною часткою пацієнтів із систолічною

дисфункцією ЛШ. Інші показники морфофункціонального стану міокарда, сонних та вінцевих артерій суттєво не відрізнялися.

Передопераційна медикаментозна терапія включала не лише базисні засоби лікування ІХС, але й антигіпертензивні препарати, засоби лікування і профілактики СН та аритмій серця (табл. 5.4). Загалом, групи пацієнтів суттєво не відрізнялися за призначенням основних груп препаратів. Важливою відмінністю між групами була більша кількість хворих, що приймали статини у групі без ускладнень у ранньому післяопераційному періоді (91% проти 70%, $p < 0,001$) (рис.5.2.).



$p < 0,001$

Рис. 5.2. Кількість пацієнтів, що приймали статини до операції у досліджуваних групах.

Ці дані узгоджуються з результатами багатьох досліджень щодо здатності статинів зменшувати частоту та ризик виникнення серцево-судинних ускладнень при проведенні АКШ [86- 89, 95]. Зокрема, за даними метааналізу 12 ретроспективних та 3 проспективних досліджень ($n = 223\,010$), статини достовірно знизили ризик смерті від серцево-судинних причин у післяопераційному періоді на 59% при виконанні кардіохірургічних втручань [12]. Прийом антигіперглікемічних препаратів у пацієнтів з ускладненнями реєстрували частіше, що зумовлено більшою кількістю хворих із важким ЦД у цій групі.

У групі з ускладненнями більшим був відсоток пацієнтів, яким імплантували 4 або 5 шунтів ($p=0,041$) (табл. 5.5). Тривалість перетискання аорти була більшою у пацієнтів з ускладненим перебігом післяопераційного періоду (медіана 20 (квартилі 15-25) хв проти 17 (13-23) хв, $p=0,049$).

Таблиця 5.4

Передопераційна фармакотерапія у порівнюваних групах

Показники		Без ускладнень (n=89)	З ускладненнями (n=66)	p
ІАПФ, n (%)		60 (67,4)	43 (65,1)	НЗ
БРА, n (%)		9 (10,1)	6 (9,1)	НЗ
БАБ, n (%)		70 (78,6)	50 (75,7)	НЗ
Антагоністи альдостерону, n (%)		22 (24,7)	20 (30,3)	НЗ
Діуретики загалом, n (%)		15 (16,8)	12 (18,2)	НЗ
Статини, n (%)		81 (91,0)	46 (69,7)	<0,001
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)	
Аміодарон, n (%)		8 (9)	5 (7,6)	НЗ
Нітрати/сидноніміни, n (%)		51 (57,3)	39 (59,1)	НЗ
Антигіперглікемічні препарати, n (%)		9 (10,1)	15 (22,7)	0,043*
Інсулін, n (%)		3 (3,4)	5 (7,6)	НЗ

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

Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії частіше перевищувала три доби у групі пацієнтів з ускладненим перебігом післяопераційного періоду ($p=0,002$).

За даними одноцентрового реєстру, ранні післяопераційні ускладнення зустрічаються у 68% пацієнтів з ІХС після АКШ, а їх виникнення залежить від стану пацієнта до операції, супутньої патології та її вираженості [146]. Найчастіше виникають ускладнення з боку серцево-судинної системи (40% випадків), органів дихання (34%) та післяопераційних ран (23%). У нашому

Таблиця 5.5

Особливості оперативних втручань та інтраопераційні показники у порівнюваних групах

Показник		Без ускладнень (n=89)	З ускладненнями (n=66)	p
1		2	3	4
Кількість імплантованих шунтів у цілому, 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*
Штучний кровообіг, n (%)		76 (85,4)	58 (87,9)	НЗ
Тривалість штучного кровообігу, хв		84 (68-99) n=76	91 (72-103) n=58	НЗ
Перетискання аорти, n (%)		72 (80,9)	54 (81,8)	НЗ
Тривалість перетискання аорти, хв		17 (13-23) n=72	20 (15-25) n=54	0,049
Інотропна підтримка, n (%)		85 (95,5)	66 (100)	0,137*
Тривалість інотропної підтримки, год		39 (20-46) n=85	42 (25-92) n=66	0,039

1		2	3	4
Тривалість перебування у ВІТ, діб		2 (2-2)	2 (2-3)	<0,001
Тривалість перебування у ВІТ (діб), n (%)	1	2 (2,2)	0	0,002**
	2 ^z	81 (91,0)	49 (74,2)	
	≥3 ^z	6 (6,7)	17 (25,7)	
Тривалість перебування в клініці, діб		14 (13-16)	15 (11-19)	НЗ

Примітки: * – статистична значущість точного критерію Фішера; ** – результат нестійкий; ^z – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики); ВІТ-відділення інтенсивної терапії.

дослідженні РПУ загалом виникли у 43% пацієнтів. Серед них найчастіше діагностували ускладнення з боку серцево-судинної системи - 63%, з боку нирок - 17%, та нервової системи - 13% випадків.

Переважну більшість РПУ в нашому дослідженні становили післяопераційні порушення ритму - ПОФП/ТП. Загалом, ПОФП є найпоширенішим ускладненням кардіохірургічних втручань, частота виникнення якого після ізольованого АКШ становить 25–43%, а при поєднанні АКШ з хірургічною корекцією клапанних вад серця досягає 49–63 % [147]. Також серед РПУ зустрічалась гостра нефропатія («гостре пошкодження нирок»), що виникла у 14 пацієнтів, у тому числі 8 пацієнтів з ЦД. Відомо, що в пацієнтів із супутнім ЦД імовірність гострого пошкодження нирок після операції реваскуляризації міокарда є більшою [147]. У нашому дослідженні не було статистично значущої відмінності кількості пацієнтів у групах з супутнім ЦД, але групи відрізнялися за ступенем важкості ЦД.

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення найбільш значущих предикторів ранніх післяопераційних ускладнень. З цієї

Асоціації окремих досліджуваних показників з РПУ

Показники		Без ускладнень n=89	З ускладненнями n=66	χ^2	V _c	p
1		2	3	4	5	6
Ступінь тяжкості ЦД, n (%)	Немає ЦД	71 (79,8)	45 (68,2)	9,042	0,242	0,029 *
	Легкий	2 (2,2)	0			
	Середньої тяжкості	12 (13,5)	9 (13,6)			
	Тяжкий ^z	4 (4,5)	12 (18,2)			
Ступінь збільшення ММЛШ/зріст, n (%)	Норма	56 (62,9)	36 (54,5)	9,698	0,250	0,021
	I	17 (19,1)	8 (12,1)			
	II	9 (10,1)	5 (7,6)			
	III ^z	7 (7,9)	17 (25,8)			
Ступінь збільшення ММЛШ/зріст ^{2,7} , n (%)	Норма	57 (64,0)	34 (51,5)	8,251	0,231	0,041
	I	12 (13,5)	9 (13,6)			
	II	12 (13,5)	6 (9,1)			
	III ^z	8 (9,0)	17 (25,8)			
Періопераційн. прийом статинів, n (%)	Не приймали ^z	8 (9)	20 (30,3)	11,829	0,276	0,003
	Низькі/середні дози ^z	68 (76,4)	40 (60,6)			
	Великі дози/ ≥ 7 днів	13 (14,6)	6 (9,1)			
Кількість імплантованих шунтів у цілому, n (%)	1	7 (7,9)	3 (4,5)	8,232	0,230	0,041
	2	20 (22,5)	15 (22,8)			
	3	58 (65,1)	36 (54,5)			
	$\geq 4^z$	4 (4,5)	12 (18,2)			

1		2	3	4	5	6
Тривалість перетискання аорти, n (%)	Не було	17 (19,1)	12 (18,2)	1,955	0,112	НЗ
	≤Me**	41 (46,1)	24 (36,4)			
	>Me**	31 (34,8)	30 (45,4)			

Примітка. * – результат нестійкий. ^z – статистично значуща відмінність у z-тесті. ** – Me (МКІ): 18 (14-23) хв. (n=126).

метою спочатку були проаналізовані асоціативні зв'язки окремих клінічних, ехокардіографічних та інтраопераційних показників, які значуще відрізнялися у порівнюваних групах (табл. 5.6). При цьому окремі кількісні показники були перетворені на рангові – з урахуванням загальноприйнятих рекомендацій (стратифікація ступенів гіпертрофії ЛШ) [148], а також відносно медіани показника у загальній вибірці пацієнтів (тривалість перетискання аорти). Отримані результати свідчать, що з виникненням або відсутністю РПУ асоціювались більшість наведених показників (окрім тривалості перетискання аорти), причому ці зв'язки були середньої сили (за Гржибовським А.М.). Серед двох показників, які характеризували ступінь вираженості ГЛШ, з РПУ сильніше асоціювався індекс ММ ЛШ за зростом. Таким чином, до подальшого регресійного аналізу були включені чотири показники: 1) тяжкість ЦД (градації за ступенями); 2) періопераційний прийом статинів (градації – див. табл. 5.4); 3) ступінь ГЛШ (градації за показником ММ ЛШ/зріст); і 4) кількість імплантованих шунтів у цілому (градації наведені у табл. 5.5). Слід зазначити, що між відібраними чотирьома показниками сильних асоціативних зв'язків виявлено не було.

Згідно з результатами уніваріантного регресійного аналізу, усі включені показники значуще або на рівні тенденції асоціювалися з РПУ (табл. 5.7). За даними мультиваріантного аналізу, найбільш значущими предикторами досліджуваного клінічного наслідку, кожен з яких може незалежно вплинути на

Таблиця 5.7

Уні- та мультиваріантний регресійний аналіз предикторів виникнення РПУ

Параметри	Уніваріантний аналіз						Мультиваріантний аналіз*					
	β	СП	W	df	p	ВІШ (95% ДІ)	B	СП	W	df	p	ВІШ (95% ДІ)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Пері- операційний прийом статинів**	-0,957	0,328	8,491	1	0,004	0,384 (0,202- 0,731)	-0,919	0,332	7,670	1	0,006	0,399 (0,208 - 0,764) ***
Ступінь тяжкості ЦД [#]	0,345	0,155	4,950	1	0,026	1,412 (1,042- 1,913)	0,320	0,160	3,998	1	0,046	1,377 (1,006 - 1,884)
ММ ЛШ/зріст ^{##}	0,329	0,146	5,044	1	0,025	1,389 (1,043- 1,851)	-	-	-	-	-	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Кількість імплантованих шунтів (загалом) ###	0,392	0,23 5	2,85 2	1	0,091	1,487 (0,938- 2,356)	-	-	-	-	-	-

Примітки: β – Коефіцієнт регресії. СП – Стандартна похибка. df – Кількість ступенів свободи. W – Статистика критерію χ^2 Вальда. ВШ – відношення шансів. ДІ – Довірчий інтервал. РПУ – ранні післяопераційні ускладнення. ЦД – цукровий діабет. ММ ЛШ – маса міокарда лівого шлуночка. ГЛШ – гіпертрофія ЛШ. * – «Узгодженість» моделі з даними: $\chi^2 = 13,498$; df = 2; p=0,001. Прогнозна ефективність моделі: площа під характеристичною кривою 0,663 [95% ДІ 0,583-0,737]); чутливість 51,5% (95% ДІ 38,9-64,0%), специфічність 77,5% (95% ДІ 67,4-85,7%), правильна класифікація – 66,5% (при пороговому рівні 0,3631 [обраному з метою досягнення «балансу» між чутливістю і специфічністю]). ** – Градації: «прийом у високих дозах упродовж ≥ 7 діб» проти «прийом у низьких/помірних дозах»; «прийом у низьких/помірних дозах» проти «відсутність терапії статинами у передопераційному періоді» (референтна категорія). *** – За умови референтної категорії «прийом у високих дозах упродовж ≥ 7 діб» ВШ 2,508 (95% 1,308-4,806) (p=0,006).# – Градації: тяжкий ЦД проти ЦД середнього ступеня тяжкості; ЦД середнього ступеня тяжкості проти ЦД легкого ступеня; ЦД легкого ступеня проти відсутності ЦД (референтна категорія). ## – Градації: III ступінь ГЛШ проти II ступеня; II ступінь проти I ступеня; I ступінь проти відсутності ГЛШ (референтна категорія).### – Градації: ≥ 4 шунтів проти 3 шунтів; 3 шунти проти 2 шунтів; 2 шунти проти 1 шунта (референтна категорія).

ризик виникнення РПУ після ізольованого АКШ, виявились періопераційний прийом статинів та ступінь тяжкості ЦД. 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 реваскуляризації міокарда, в середньому, у 2,5 рази нижчий за такий порівняно з пацієнтами, в яких передопераційна фармакотерапія взагалі не включала цю групу препаратів. Іншими словами, ризик РПУ після АКШ у 2,5 разу більший у пацієнтів, які не приймали статини у періопераційному періоді, порівняно з особами, що, застосовували 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.

Мультиплікативний ефект моделі передбачає, що, наприклад, у пацієнта, який не приймав статини до АКШ, та одночасно має ЦД важкого ступеня, шанс виникнення РПУ у 3,5 разу більший за такий у пацієнта, який у передопераційному періоді приймав статини у високих дозах упродовж ≥ 7 днів, та має ЦД середньої тяжкості (чи у 4,9 разу - порівняно з пацієнтом з ЦД легкого ступеня).

Отже, прийом статинів у високій дозі протягом ≥ 7 днів до операції дозволив зменшити ризик виникнення РПУ, зокрема ПОФП/ТП. Існуючі дані щодо ефективності статинів для профілактики ПОФП відрізняються. Зокрема, у рандомізованому дослідженні STICS здатність розувастатину у дозі 20 мг на добу упродовж 8 днів до і 5 днів після планового АКШ та/або протезування аортального клапана попереджувати післяопераційну ФП не була доведена. Частота виникнення ФП становила, відповідно, 21% і 20% у групах розувастатину і плацебо. А відсутність значущого ефекту профілактики ФП пояснювали клінічними особливостями включених пацієнтів, такими як відносно молодий вік (медіана 59,3 року в групі розувастатину та 59,5 року в групі плацебо), вища середня ФВ ЛШ (60,5% та 61%, відповідно) менша

частота перенесеного ІМ, більш частий прийом бета-блокаторів [84]. З іншого боку, за даними багатофакторного аналізу рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження ARMYDA-3, прийом аторвастатину у дозі 40 мг на добу, розпочатий за 7 днів до операції зі штучним кровообігом (АКШ чи протезування клапану), зменшив ризик виникнення ФП після операції на 61%, [93]. В обсерваційному дослідженні у 234 пацієнтів після операції АКШ багатофакторний аналіз виявив зниження ризику виникнення ФП у пацієнтів, які приймали статини (ВР 0,52 (95% ДІ 0,28- 0,96); $p = 0,038$) [91].

У ще одному ретроспективному дослідженні було виявлено, що 59% пацієнтів приймали статини за 24 години до планової операції аортокоронарного шунтування, 15% - протягом 24-72 годин, а інші не приймали статини або відмінили більш ніж за 72 години. Протягом 30 днів після операції смертність від усіх причин становила 1,7 %, 2,9%, 3,8% відповідно. Прийом статинів у дозі понад 20 мг (аторвастатину або іншого статину еквівалентного цієї дозі) пов'язаний зі зниженням 30-денної смертності від усіх причин на 68% у порівнянні з відсутністю прийому [111].

Також позитивний вплив статинів показано у дослідженні за участю 41 пацієнта, а саме - призначення аторвастатину в добовій дозі 80 мг за день, у день та протягом наступних двох днів після АКШ, а потім в дозі 40 мг до 120 годин після операції забезпечило потужніший протизапальний ефект порівняно з призначенням аторвастатину в дозі 20 мг щодня протягом 120 годин [97]. Відтак, ефективність статинів може залежати від виду оперативних втручань, тобто при ізольованому АКШ ефективність статинів для зниження ризику виникнення ФП після операції може бути більша, ніж при протезуванні клапанів серця.[10].

Тобто, результати великих рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про те, що пацієнти, які приймали високу дозу аторвастатину або розувастатину, показали кращі результати в порівнянні з хворими, що

одержали плацебо, стандартну терапію або менші дози статинів, включаючи правастатин, симвастатин або аторвастатин.

В існуючих шкалах стратифікації ризику реваскуляризації міокарда (EuroSCORE II, STS Score та SYNTAX II) в якості предикторів виникнення РПУ враховуються лише клініко-демографічні, ехокардіографічні та лабораторні показники, але при цьому не надається значення медикаментозній підготовці пацієнта до операції. Причини ранніх післяопераційних ускладнень визначаються вихідним станом хворого, наявністю супутньої патології та її вираженістю.

Подібно до результатів нашого дослідження, у цих шкалах беруться до уваги супутній ЦД та антропометричні дані. У нашому дослідженні відсутність періопераційного прийому статинів також виявилась незалежним предиктором виникнення РПУ. А тому, з метою зменшення ризику виникнення РПУ необхідна відповідна медикаментозна підготовка пацієнта до хірургічної реваскуляризації міокарда, зокрема призначення статинів в адекватних дозах у періопераційному періоді.

Таким чином, переважну більшість ранніх ускладнень АКШ (56%) становили випадки післяопераційної фібриляції/ тріпотіння передсердь. В однофакторному аналізі особливостями пацієнтів з ускладненнями в ранньому післяопераційному періоді були наявність цукрового діабету важкого ступеня, ожиріння I та II ступенів, гіпертрофії лівого шлуночка, збільшення розмірів лівого передсердя, підвищений доопераційний рівень ІЛ-6, відсутність періопераційного прийому статинів та більша тривалість перетискання аорти. Наявність цукрового діабету важкого ступеня та відсутність терапії статинами у періопераційному періоді виявилися незалежними предикторами виникнення ранніх післяопераційних ускладнень.

Вказані аспекти повинні враховуватися при підготовці пацієнтів із ІХС до проведення реваскуляризації міокарда.

5.2 Предиктори виникнення пізніх подій при 1-річному спостереженні

Для виконання поставлених завдань в одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при клініко-інструментальному обстеженні 155 пацієнтів зі стабільною ІХС, яким було проведено операцію ізольованого АКШ.

Тривалість періоду спостереження за пацієнтами становила 12 місяців з моменту операції аортокоронарного шунтування. Не було отримано жодної інформації протягом 12 місяців після операції у трьох пацієнтів. У підсумку обстежена вибірка становила 152 пацієнти. Кінцевими точками вважали: смерть унаслідок будь-яких причин, гострий інфаркт міокарда, прогресування серцевої недостатності, гострий коронарний синдром, вперше діагностовану фібриляцію передсердь, перехід персистентної/пароксизмальної форми фібриляції передсердь у постійну форму, відносне зниження фракції викиду лівого шлуночка більше ніж на 10% порівняно з вихідною.

Післяопераційні ускладнення діагностували протягом госпітального періоду (ранні ускладнення), а також оцінювали при плановому обстеженні пацієнтів протягом 12 місяців після операції (пізні події). Загалом виникло 84 ранніх післяопераційних ускладнень, які були зареєстровані у 66 пацієнтів та 29 пізніх ускладнень, що виникли у 24 пацієнтів. У 128 пацієнтів пізні події не були зареєстровані.

За період річного амбулаторного спостереження померли 4 пацієнтів. Причинами смерті цих пацієнтів були гостре порушення мозкового кровообігу, пухлина головного мозку, декомпенсація серцевої недостатності та раптова коронарна смерть. За час спостереження зареєстровано три випадки декомпенсації серцевої недостатності, три – вперше діагностованої фібриляції передсердь, чотири - гострого коронарного синдрому (у двох випадках проведено ургентне стентування коронарних артерій), 11 - зниження фракції викиду лівого шлуночка більше ніж на 10%, два - переходу ФП у постійну форму, а також два випадки виникнення гострого інфаркту міокарда. У 4

пацієнтів були зареєстровані дві та більше несприятливі події, що були кінцевими точками дослідження. У двох пацієнтів виникнення гострого коронарного синдрому супроводжувалося зниженням скоротливої здатності міокарда. У одного хворого прогресування серцевої недостатності поєднувалося з переходом фібриляції передсердь у постійну форму, ще в одного - виникнення інфаркту міокарда ускладнилось першим у житті пароксизмом фібриляції передсердь та в подальшому декомпенсацією серцевої недостатності. У 9 пацієнтів ускладнення виникали і в ранньому, і в пізньому періодах, тобто більше ніж у третини пацієнтів з пізніми подій раніше були зареєстровані ранні.

Включені в дослідження пацієнти отримували таку медикаментозну терапію при виписуванні: 112 (72,2%) – інгібітори ангіотензин перетворювального ферменту, 11 (7,1%) – сартани, 153 (98,7%) – бета адреноблокатори, 49 (31,6%) – блокатори кальцієвих каналів, 121 (78,1%) – антагоністи альдостерону, 144 (92,9%) – діуретики загалом, 31 (20,0%) – аміодарон, 155 (100%) - статини, 153(98,7%) – клопідогрель, 149 (96,1%) – ацетилсаліцилову кислоту, 7(4,5%) – непрямі антикоагулянти.

Дані щодо прийому медикаментозних засобів після операції аортокоронарного шунтування отримували при опитуванні пацієнта при плановому післяопераційному огляді через один рік, а також з амбулаторних карт або виписних епікризів з інших лікувальних закладів. Прихильність до терапії статинами протягом періоду спостереження оцінювали окремо залежно від фактичного прийому препаратів на час планового візиту через рік після операції.

За цим критерієм пацієнтів поділили на три підгрупи: перша підгрупа - статини були призначені при виписуванні, але на момент візиту пацієнти їх не приймали (n=22); друга підгрупа – препарати з групи статинів були призначені у будь-якій дозі, і на момент візиту пацієнти приймали їх у помірній (симвастатин до 40 мг або аторвастатин ≥ 20 і менше 40 мг або розувастатин ≥ 10

і менше 20 мг) або низькій дозі (n=105); третя підгрупа - статини були призначені при виписуванні у високій дозі, і на момент візиту пацієнти приймали їх у високій дозі (аторвастатин 40 і більше мг або розувастатин 20 і більше мг) (n=24). Пацієнти, які на момент виникнення події не приймали статинів і почали приймати їх вже після цього, були включені у першу підгрупу. Симвастатин був призначений при виписуванні 32 (21,05%), аторвастатин - 70 (46,05%), а розувастатин – 50 (32,9%) пацієнтам. Серед 129 пацієнтів, що приймали статини через 12 місяців, симвастатин приймали 14 (10,8%), аторвастатин - 70 (54,3%) та розувастатин - 45 (34,9%) пацієнтів.

Таблиця 5.8

Демографічні та клінічні показники у порівнюваних групах

Показники		Без подій (n=128)	З подіями (n=24)	p
1		2	3	4
Вік, років		62 (55-67)	63 (58-69)	НЗ
Чоловіки, n (%)		115 (89,8)	22 (91,7)	НЗ
ІМТ, кг/м ²		28,4 (25,8-31,1)	28,9 (25,2-32,4)	НЗ
Гіпертонічна хвороба, n (%)		117 (91,4)	22 (91,7)	НЗ
Стабільна стенокардія та ФК, n (%)	Немає	3 (2,3)	0	НЗ
	II ФК	11 (8,6)	3 (12,5)	
	III ФК	102 (79,7)	18 (75,0)	
	IV ФК	12 (9,4)	3 (12,5)	
Перенесений ІМ, n (%)		103 (80,5)	20 (83,3)	НЗ
Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%)		11 (8,6)	2 (8,3)	НЗ
Стентування коронарних артерій в анамнезі, n (%)		16 (12,5)	4 (16,7)	НЗ
Фібриляція передсердь, n (%)		4 (3,1)	4 (16,7)	0,022*

1		2	3	4
Стадія ХСН, n (%)	I	9 (7,0)	0	НЗ
	ПА	114 (89,1)	23 (95,8)	
	ІІБ	5 (3,9)	1 (4,2)	
Цукровий діабет , n (%)		31 (24,2)	7 (29,2)	НЗ
Ступінь тяжкості ЦД, n (%)	Немає ЦД	97 (75,8)	17 (70,8)	НЗ
	Легкий	2 (1,5)	0	
	Середньої тяжкості	17 (13,3)	4 (16,7)	
	Тяжкий	12 (9,4)	3 (12,5)	
ХХН, n (%)		60 (46,9)	16 (66,7)	НЗ*

Примітки: * – статистична значущість точного критерію Фішера.

Групи пацієнтів з і без подій значуще не відрізнялися за віком, статевую структурою, антропометричними показниками та частотою виявлення супутньої патології (табл. 5.8). Кількість пацієнтів з фібриляцією передсердь у групі з пізніми подіями була значуще більшою ($p=0,022$). Порівнювані групи суттєво не відрізнялися за вихідними сироватковими рівнями гемоглобіну, глікемії натще, загальним холестеринном, креатиніну та печінкових ферментів. Показник ШКФ у групі пацієнтів з пізніми подіями був нижчий (66,4 мл/хв/1,73 м² проти 70,7 мл/хв/1,73 м², $p=0,088$). В обох групах медіана рівня прозапального ФНП-α перевищувала пороговий рівень 8,1 пг/мл.

Пацієнти групи з пізніми подіями характеризувалися більш вираженими доопераційними змінами структурно-функціонального стану міокарда: більшими показниками кінцеводіастолічного об'єму (КДО) ЛШ та кінцевосистолічного об'єму (КСО) ЛШ, нижчою ФВ ЛШ; більшим розміром ЛП; значуще більшим систолічним тиском у легеневій артерії (табл.5.9). Як відомо, дилатація ЛП є предиктором ризику виникнення ФП [142], а частину

пізніх подій у нашому дослідженні склали випадки вперше діагностованої ФП та формування постійної ФП; у групі пацієнтів з подіями частіше спостерігали фонову ФП. Фракція викиду ЛШ була нижчою у групі пацієнтів з пізніми подіями ($p=0,023$). Це узгоджується з даними досліджень, у яких низька фракція викиду ЛШ асоціювалася з абсолютним підвищенням ризику виникнення ускладнень та летальності після АКШ на 2,3-9,8% [149, 150].

Таблиця 5.9

Показники доопераційного морфофункціонального стану міокарда, сонних та вінцевих артерій (медіана, квартилі) у пацієнтів з і без пізніх подій

Показники	Без подій (n =128)	З подіями (n =24)	p
1	2	3	4
ЛП (ПЗР), см	4,3 (4,0-4,5)	4,4 (4,3-4,9)	0,004
ЛП (ПЗР)/ППТ, см/м ²	2,1 (2,0-2,3)	2,2 (2,1-2,4)	0,037
КСО ЛШ, см ³	63 (45-96)	87 (62-141)	0,013
Індекс КДО ЛШ, см ³ /м ²	64,3 (54,5-83,2)	79,7 (59,6-100,6)	0,020
КДО ЛШ, см ³	131 (108-165)	153 (123-207)	0,023
ФВ ЛШ, %	51 (41-59)	40 (33-54)	0,023
ТМШП, см	1,1 (1,0-1,2)	1,0 (0,9-1,1)	0,092
ТЗСЛШ, см	1,0 (0,9-1,0)	1,0 (0,8-1,1)	НЗ
ММ ЛШ/ППТ, г/м ²	99,4 (83,9-123,4)	107,9 (88,6-128,4)	НЗ
Систолічний тиск у стовбурі легеневої артерії, мм рт. ст.	35 (29-40) n=117	39 (32-49)	0,017
Аневризма ЛШ, n (%)	20 (15,6)	7 (29,2)	НЗ
Товщина комплексу інтима-медіа, мм	1,1 (1,1-1,1) n=90	1,1 (1,1-1,2) n=19	НЗ
Гемодинамічно значущий стеноз стовбура ЛКА, n (%)	35 (27,3)	8 (33,3)	НЗ

1		2	3	4
Особливості ураження коронарного русла, n (%)	ГЗУ 1-судинне (без ГЗУ стовбура ЛКА)	7 (5,5)	1 (4,2)	НЗ
	ГЗУ 2-судинне (без ГЗУ стовбура ЛКА)	15 (11,7)	1 (4,2)	
	ГЗУ 3-судинне (без ГЗУ стовбура ЛКА)	71 (55,5)	14 (58,3)	

Групи пацієнтів з пізніми подіями і без них не мали значущих відмінностей за кількістю встановлених шунтів, інтраопераційними показниками, тривалістю перебування у реанімації та стаціонарі (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Особливості оперативних утручань, інтраопераційні показники, тривалість перебування у відділенні реанімації/стаціонарі та ранні післяопераційні ускладнення у порівнюваних групах

Показники		Без подій (n=128)	З подіями (n=24)	p
1		2	3	4
Кількість імплантованих шунтів у цілому, n (%)	1	6 (4,7)	2 (8,3)	НЗ
	2	30 (23,4)	4 (16,7)	
	3	77 (60,2)	27 (70,8)	
	4-5	15 (11,7)	4 (4,2)	
Пластика ЛШ n (%)		19 (14,8)	6 (3,9)	НЗ

1		2	3	4
Тривалість штучного кровообігу, хв		87 (70-101) n=112	87 (71-106) n=20	НЗ
Тривалість перетискання аорти, хв		18 (14-24) n=105	18 (9-22) n=19	НЗ
Тривалість інотропної підтримки, год		40 (22-68) n=124	39 (26-47) n=24	НЗ
Тривалість перебування у відділенні реанімації (діб), n (%)	1	2 (1,6)	0	НЗ
	2	106 (82,8)	22 (91,7)	
	≥3	20 (15,6)	2 (8,3)	
Тривалість перебування у стаціонарі, діб		14 (12-17)	15 (14-19)	НЗ
Кількість пацієнтів з РПУ, n (%)		56 (43,8)	9 (37,5)	НЗ
Кількість РПУ, n (%)	Не було	72 (56,3)	15 (62,5)	НЗ
	1	43 (33,6)	7 (29,2)	
	2	11 (8,6)	2 (8,3)	
	3	2 (1,5)	0	

Привертає увагу те, що порівнювані групи не відрізнялися за сумарною частотою виникнення ранніх післяопераційних ускладнень, таких як ПОФП/ТП, ГПМК/ТІА, гостра СН, гостра післяопераційна енцефалопатія, гостре пошкодження нирок, гостра дихальна недостатність, кровотеча зподальшою реторакотомією, гострий ІМ, АВ блокада з імплантацією штучного водія ритму та пневмонія. Серед ранніх ускладнень домінували випадки післяопераційної фібриляції або тріпотіння передсердь – аритмій, при яких в більшості випадків не було рецидивів. Очевидно, саме цим зумовлена

відсутність значущих відмінностей між порівнюваними групами за загальною кількістю ранніх ускладнень.

Зазначимо, що ФВ ЛШ при виписуванні була нижчою у групі з пізніми подіями ((медіана, квартилі) 47 (37-56)% проти 53(45-58)%, відповідно, $p=0,033$), а показники КДО та КСО були більшими (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

**Ехокардіографічні та лабораторні показники (медіана, квартилі)
наприкінці періоду госпітального спостереження**

Показники	Без подій (n =128)	З подіями (n =24)	p
Загальний білірубін, мкмоль/л	9,3 (7,4-11,6)	8,9 (7,6-11,3) n=23	НЗ
АЛТ, Од/л	28 (19-42)	19 (15-34) n=23	0,023
АСТ, Од/л	31 (25-43)	24 (19-32)	0,009
ЗХС, ммоль/л	4,3 (3,8-5,2)	4,5 (3,8-5,1)	НЗ
Креатинін, мкмоль/л	110 (92-128)	120 (104-143)	0,039
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	61 (52-74)	55 (44-68)	0,060
КДО, см ³	120 (100-148)	135 (119-177)	0,008
Індекс КДО, см ³ /м ²	59,1 (51,2-70,8)	70,4 (58,7-84,8)	0,004
ФВ ЛШ, %	53 (45-58)	47 (37-56)	0,033

Хоча печінкові ферменти були вищими у групі без пізніх подій, їх рівні не перевищували нормативних значень. Рівень креатиніну був вищий у групі з пізніми подіями ($p=0,039$), а також спостерігали тенденцію до меншого показника ШКФ у цій групі ($p=0,060$). Цей результат узгоджується з даними дослідження, в якому зниження функції нирок після АКШ поєднувалося з підвищеним ризиком прогресування ниркової недостатності та передчасної смерті [151, 152].

У наступній частині роботи був проведений проспективний аналіз даних пацієнтів при планованому післяопераційному візиті через 1 рік після операції. Рівні креатиніну, рШКФ, глікемії натще та загального холестерину були значно вищі у групі з пізніми подіями (табл.5.12). Як відомо, підвищення рівня глюкози є безперервним прогресивним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. За даними міжнародного дослідження Eridream встановлено, що збільшення рівня глюкози в крові на 1 ммоль/л збільшує ризик майбутніх кардіоваскулярних подій або смерті на 17% [153].

Таблиця 5.12

Деякі клінічні, ехокардіографічні та лабораторні показники (медіана, квартилі) при 1- річному спостереженні у групах

Показники	Без подій(n=128)	З подіями(n=23*)	p
Глікемія натще, ммоль/л	5,1 (4,8-5,6)n=65	6,4 (5,2-7,7)	<0,001
АЛТ, Од/л	21 (18-25)n=90	21 (18-24)n=19	НЗ
АСТ, Од/л	23 (19-28)n=90	26 (18-31)n=19	НЗ
ЗХС, ммоль/л	4,0 (3,6-4,6)	4,7 (3,8-5,3)	0,037
ЛПНЩ, ммоль/л	2,1(1,9-2,4)n=79	2,4(1,9-3,1)n=15	НЗ
Креатинін, мкмоль/л	102 (90-120)n=63	120 (105-133)	0,004
рШКФ, мл/хв./1,73 м ²	66 (56-80)n=63	54 (47-67)	0,001
ЛП, см	4,3 (4,0-4,6)n=122	4,9 (4,5-5,3)n=21	<0,001
Сист.тиск у лег.стовбурі, мм рт ст	34 (30-37) n=98	37 (35-45) n=19	0,004
КДО, см ³	125 (105-150)	150 (120-221)	0,009
КДОі, см ³ /м ²	60,4 (55,1-72,9)	76,3 (58,3-101,8)	0,006
КСО, см ³	58 (44-83)	84 (63-159)	<0,001
КСОі, см ³ /м ²	28,2 (22,3-41,3)	44,2 (33,5-73,3)	<0,001
ФВ ЛШ, %	54 (44-59)	42 (30-48)	<0,001

Примітки:* - 1 пацієнт помер протягом перших 6 місяців після операції, тому не отримано даних повторного обстеження; ^z – статистично значуща різниця у z-тесті (стовпчики);** – результат нестійкий.

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). У групі з пізніми подіями пацієнтам рідше призначали статини ($p<0,001$) (табл. 5.13), незважаючи на відсутність підвищення маркерів печінкової дисфункції. Причому у групі без подій статини приймали 116 (90,6%) пацієнтів.

Таблиця 5.13

Серцево-судинна фармакотерапія у післяопераційному періоді

Показники		Без подій (n=128)	З подіями (n=23 [#])	P
1		2	3	4
ІАПФ, n (%)		92 (71,9)	19 (82,6)	НЗ
БРА, n (%)		7 (5,5*)	0**	НЗ
ББ, n (%)		124 (96,9)	22 (95,7)	НЗ
Антагоністи альдостерону, n (%)		50 (39,1)	14 (60,9)	0,051
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)		21 (16,4)	4 (17,4)	НЗ
Петльові діуретики, n (%)		67 (52,3)	19 (82,6)	0,007
Діуретики загалом, n (%)		73 (57,0)	20 (87,0)	0,007
Аміодарон, n (%)		12 (9,4)	5 (21,7)	НЗ***
Статини, n (%)		116 (90,6)	13 (56,5)	<0,001
Підгрупи пацієнтів залежно від терапії статинами через рік, n (%)	1 ^z	12 (9,4)	10 (43,5)	<0,001 ^{##}
	2 ^z	93 (72,6)	12 (52,2)	
	3	23 (18,0)	1 (4,3)	

1	2	3	4
АСК, n (%)	123 (96,1)	23 (100)	0,335
Клопідогрель, n (%)	19 (14,8)	5 (21,7)	0,405
Пероральні антикоагулянти, n (%)	3 (2,3 [†])	0**	НЗ
Антигіперглікемічні препарати, n (%)	22 (17,2)	4 (17,4)	НЗ
Інсулін, n (%)	8 (6,3)	2 (8,7)	НЗ

Примітка: :[#] - 1 пацієнт помер протягом перших 6 місяців після операції, тому не отримано даних повторного обстеження * – 95% ДІ для відносної частоти виявлення [2,2-10,1%]; ** – 95% ДІ для відносної частоти виявлення [0-8,0%]; *** – статистична значущість точного критерію Фішера; ## – результат нестійкий; [†] – 95% ДІ для відносної частоти виявлення [0,4-5,7%]; ^z – статистично значуща різниця у z-тесті (стовпчики).

Для визначення найбільш значущих предикторів виникнення пізніх подій після операції АКШ у модель включили показники обстежень 23 пацієнтів з групи подій, з урахуванням того, що один хворий цієї групи помер протягом перших місяців після операції, і тому не було отримано даних повторного обстеження. За даними уніваріантного регресійного аналізу, з виникненням пізніх подій значуще або на рівні тенденції асоціювалися такі показники: 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); гірша ФВ ЛШ при виписуванні (ВШ 1,523 (95% ДІ 1,011-2,295); p=0,044); післяопераційне застосування антагоністів альдостерону (ВШ 1,558 (95% ДІ 0,989-2,455); післяопераційне застосування петльових діуретиків (ВШ 2,080 (95% ДІ 1,180-3,664); p=0,011); відсутність післяопераційної терапії статинами (ВШ 5,550 (95% ДІ 2,231-13,808); p<0,001) (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Уні- та мультиваріантний регресійний аналіз предикторів виникнення пізніх подій

Параметри	Уніваріантний аналіз						Мультиваріантний аналіз*					
	β	СП	W	df	p	ВІШ (95% ДІ)	β	СП	W	df	p	ВІШ (95% ДІ)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ФП	0,938	0,374	6,276	1	0,012	2,555 (1,226- 5,321)	-	-	-	-	-	-
ЛП (ПЗР)**	0,786	0,273	8,306	1	0,004	2,196 (1,286- 3,748)	-	-	-	-	-	-
рШКФ (при виписуванні)***	0,312	0,135	5,327	1	0,021	1,366 (1,048- 1,779)	0,312	0,156	4,025	1	0,045	1,366 (1,007- 1,853)
КДОі ЛШ (при виписуванні) [#]	0,348	0,120	8,467	1	0,004	1,417 (1,120- 1,792)	-	-	-	-	-	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ФВ ЛШ (при виписуванні) ^{##}	0,421	0,209	4,056	1	0,044	1,523 (1,011-2,295)	-	-	-	-	-	-
Застосування петльових діуретиків	0,732	0,289	6,421	1	0,011	2,080 (1,180-3,664)	0,782	0,311	6,301	1	0,012	2,186 (1,187-4,024)
Застосування антагоністів альдостерону	0,443	0,232	3,649	1	0,056	1,558 (0,989-2,455)	-	-	-	-	-	-
Застосування статинів ^{###}	1,714	0,465	13,585	1	<0,001	5,550 (2,231-13,808) [§]	1,830	0,506	13,088	1	<0,001	6,236 (2,313-16,809) ^{§§}

Примітки: β – Коефіцієнт регресії. СП – Стандартна похибка. df – Число ступенів свободи. W – Статистика критерію χ^2 Вальда. ВШ – відношення шансів. ДІ – Довірчий інтервал. * – «Узгодженість» моделі з даними: $\chi^2=28,274$; df =3; p<0,001. Прогнозна ефективність моделі: площа під характеристичною кривою 0,818 [95% ДІ 0,747-0,876]); чутливість 73,9% (95% ДІ 51,6-89,8%), специфічність 71,9% (95% ДІ 63,2-79,5%), правильна класифікація –

71,5% (при пороговому рівні 0,1485 [обраному з метою досягнення «балансу» між ЧТ і СП]);** – Градації: «збільшення I ступеня» проти «норми»; «збільшення II ступеня» проти «збільшення I ступеня»; «збільшення III ступеня» проти «збільшення II ступеня»;*** – Зниження на 10 мл/хв/1,73м² ;# – Збільшення на 10 см³/м² ;## – Збільшення на 10 % (абсолютне);### – Градації (підгрупи): «перша» проти «другої»; «друга» проти «третьої»;^s – Градації (підгрупи): «третья» проти «другої»; «друга» проти «першої»: ВШ 0,180 (95% 0,072-0,448) (p<0,001);^{ss} – Градації (підгрупи): «третья» проти «другої»; «друга» проти «першої»: ВШ 0,160 (95% ДІ 0,059-0,432) (p<0,001)

За даними мультиваріантного аналізу, найбільш значущими предикторами клінічних наслідків упродовж річного спостереження після ізолюваного АКШ, виявились наступні: 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); $p<0,001$).

Відтак, 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. Поряд з цим, ризик виникнення пізніх подій після АКШ у пацієнта з рШКФ (на момент виписування зі стаціонару), наприклад, 50 мл/хв/1,73 м², є, в середньому, в 1,37 разу вищим за такий у випадку рШКФ 60 мл/хв/1,73м².

Незалежним предиктором виникнення пізніх подій виявилось також застосування петльових діуретиків. Призначення даної групи препаратів з одного боку, було обумовлене наявністю відповідних показань (найчастіше – серцевої недостатності), а з іншого – 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.

У нашому дослідженні пізні події проявлялись не лише випадками оклюзій коронарних артерій та/або шунтів (інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії), але й випадками серцевої недостатності, порушеннями ритму та зниженням ФВЛШ. Раніше в якості пізніх наслідків після операції АКШ переважно розглядали тромбози і рестенози коронарних артерій або шунтів, виникнення коронарних подій та випадки смерті, при цьому не аналізувались випадки пізніх післяопераційних аритмій, зниження насосної функції лівого шлуночка та прогресування серцевої недостатності.

Отже, незалежними предикторами розвитку пізніх подій виявилися гірший показник ШКФ при виписуванні, відсутність післяопераційної терапії статинами та застосування петльових діуретиків. Результати раніше здійснених досліджень вже вказували на можливий зв'язок цих факторів з розвитком несприятливих наслідків [8, 103, 104]. Доказова база позитивного впливу статинів після АКШ переважно включає аналізи підгруп пацієнтів після реваскуляризації міокарда. Зокрема, у дослідженні GREACE за участю 1600 пацієнтів з ІХС, з яких 570 перенесли АКШ або коронарну ангіопластику в анамнезі, використання аторвастатину в середній дозі 24 мг на добу асоціювалося зі зниженням частоти несприятливих подій протягом 3 років спостереження на 53% у даної групи пацієнтів [8]. В іншому ретроспективному когортному дослідженні оцінювали вплив статинів на смертність та несприятливі серцево-судинні події через 1, 2, 3 і 12 місяців після АКШ у 5205 пацієнтів. Частота виникнення інфаркту міокарда та інсульту була меншою при довготривалому прийомі статинів, а рівень ХС ЛПНЩ був нижчий на фоні прийому статинів порівняно з їх відсутністю ($126 \pm 44,8$ мг/дл та $134 \pm 41,9$ мг/дл, відповідно) [9]. CARE подвійне сліпе дослідження, в якому розглядався вплив терапії правастатином у дозі 40 мг/добу на смертність від серцево-судинних подій та нефатальний інфаркт міокарда у 4159 пацієнтів. Операцію АКШ проводили у 17,5 % пацієнтів (7,5 % з групи правастатину та 10% з групи плацебо). Було показано, що терапія статинами призвела до значного зниження ХС-ЛПНП протягом 5 років (98 мг/дл при застосуванні правастатина проти 136 мг/дл - плацебо), ризик виникнення інфаркту міокарду зменшився на 43%, смертність від серцево-судинної патології- на 39%, необхідність повторної реваскуляризації знизилась на 22%, а ризик виникнення інсульту- на 72%.[102]. Раніше також доведено асоціативний зв'язок зниження функції нирок у післяопераційному періоді з госпітальною і віддаленою смертністю [152, 154]. В січні 2017 року завершилось рандомізоване контрольоване дослідження ACTIVE Trial впливу високих доз статину в порівнянні з помірними дозами на розвиток атеросклерозу в венозних шунтах. Прийом статинів починався

протягом 4 днів до операції та тривав 1 рік . За допомогою мультиспіральної КТ-коронарографії проходила оцінка прохідності венозних шунтів через 1 рік після АКШ. Але на даний момент результати дослідження ще не опубліковані.

Певними обмеженнями дослідження були ретроспективний характер поділу пацієнтів на групи, відмінності медикаментозного лікування залежно від клініко-функціональних особливостей обстежених пацієнтів та виникнення ранніх післяопераційних ускладнень, 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 багатфакторному аналізі предиктори пізніх післяопераційних подій патогенетично обґрунтовані та забезпечують важливу додаткову інформацію про пріоритети тривалого ведення пацієнтів після операції АКШ.

Отже, більшість зареєстрованих пізніх подій після операції АКШ припадає на випадки погіршення насосної функції лівого шлуночка, появи та прогресування фібриляції передсердь і/або серцевої недостатності, випадки гострого коронарного синдрому або інфаркту міокарда внаслідок тромбозів або рестенозів коронарних артерій. Гірший функціональний стан нирок при виписуванні зі стаціонару, відсутність статинотерапії, а також призначення петльових діуретиків виявилися незалежними предикторами виникнення пізніх подій після операції АКШ. Вказані аспекти повинні враховуватися при визначенні тактики ведення хворих та вдосконаленні існуючих рекомендацій.

Висновки до розділу

1. Переважну більшість ранніх ускладнень АКШ (56%) становили випадки ПОФП/ТП. Переважна більшість (65%) пізніх подій після операції АКШ припадає на випадки погіршення насосної функції лівого шлуночка,

появи та прогресування фібриляції передсердь і/або серцевої недостатності

2. Наявність ЦД важкого ступеня та відсутність терапії статинами у періопераційному періоді виявилися незалежними предикторами виникнення РПУ. Гірший функціональний стан нирок при виписуванні зі стаціонару, відсутність статинотерапії, а також призначення петльових діуретиків виявилися незалежними предикторами виникнення пізніх подій після операції АКШ.

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв 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.
2. 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.
3. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Предиктори ранніх ускладнень після аортокоронарного шунтування у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Укр. кардіол. журн. 2018;(6):32-44.
4. Тодуров БМ, Жарінов ОЙ, Єпанчінцева ОА, Борхаленко ЮА, Надорак ОП, Швець ІВ, Понич НВ, Шклянка ІВ. Фібриляція передсердь після операції аорто-коронарного шунтування.. Щорічник наукових праць Асоціації серцево – судинних хірургів. 2012;(20): 498 – 501.
5. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Ранні ускладнення після аортокоронарного шунтування: предиктори та

періопераційна медикаментозна терапія. Укр. кардіол. журн. 2018;(Дод.1, Матеріали XIX Нац. конгр. кардіологів України; 2018 Верес 26–28; Київ):74.

6. 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):e847.

7. Борхаленко ЮА, Тодуров БМ, Жаринов ОИ, Епанчинцева ОА, Надорак ОП, Швец ИВ, Шклянка ИВ. Пароксизмальная фибрилляция предсердий в ранние сроки после операции аортокоронарного шунтирования. *Бюллетень НЦССХ А.Н. Бакулева РАМН*. 2012;13(6):79.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Операція аортокоронарного шунтування є ефективним хірургічним методом лікування пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця. Медикаментозне лікування пацієнтів із стабільною ІХС, яким виконують реваскуляризаційні втручання, передбачає обов'язковість застосування препаратів із групи статинів, які не тільки знижують рівень атерогенних ліпідів, але й покращують клінічний перебіг захворювання, прогноз і якість життя хворих. На сьогодні клінічними дослідженнями доведено позитивний вплив статинотерапії на частоту та ризик виникнення серцево-судинних ускладнень при проведенні серцевих, так і для позасерцевих операцій.

Доцільність призначення статинів у пацієнтів, яким планується реваскуляризація міокарда не залежить від показників ліпідного профілю. Адже така категорія пацієнтів відносяться до групи дуже високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності, а це є прямим показанням до високоінтенсивної терапії статинами.

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. Очевидно, лише агресивна терапія статинами здатна забезпечити стабілізацію та регрес атеросклеротичних уражень. У реальній клінічній практиці статини зазвичай призначаються у мінімальній дозі, яка не завжди збільшується для досягнення цільових рівнів ліпідів. Вказаний аспект може вплинути на летальність та ймовірність післяопераційних ускладнень у пацієнтів, яким виконують АКШ. Аналіз результатів здійснених клінічних досліджень свідчить на користь передопераційного застосування статинів аж до дня АКШ, з раннім

відновленням терапії статинами після операції. Позитивний ефект статинів у профілактиці післяопераційних ускладнень насамперед пов'язують з їх неліпідними ефектами: покращенням функції ендотелію, пригніченням запалення в судинній стінці, зниженням агрегації тромбоцитів і проліферативної активності гладком'язових клітин.

Але невизначеність аспектів дозування, термінів призначення та призупинення терапії статинами у пацієнтів, яким здійснюють операцію АКШ, є важливою причиною недостатнього використання цих препаратів у реальній клінічній практиці. У проведеному нами дослідженні статини перед скеруванням в кардіохірургічний центр були призначені лише 54,2 % пацієнтів, причому в адекватних дозах – лише 11,0% від загальної кількості хворих. Хоча й порівнювальні групи пацієнтів, яким призначили і не призначили статини, не відрізнялися за переважною більшістю демографічних, клініко-інструментальних характеристик, супутніх хвороб і факторів ризику. Пацієнти, що відібрані для проведення реваскуляризації міокарда або скеровані для проведення КВГ, вже переносили раніше коронарні події (гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда) або мали стенокардію низьких чи помірних навантажень. Наголосимо, що серед пацієнтів, які не приймали статини, у 9 хворих раніше виконували стентування коронарних артерій, що є обов'язковим показанням для терапії статинами. За показниками ураження коронарних артерій за даними КВГ порівнювані групи не мали значущих відмінностей. Але, з огляду на незначну тривалість та переважно невисокі дози призначених статинів, застосування цих препаратів не могло суттєво вплинути на поширеність уражень коронарного русла в обстежених хворих.

Вказані клінічні особливості визначають дуже високий ризик виникнення серцево-судинних ускладнень та смертності і є, відтак, безумовною підставою для терапії статинами. Серед тих пацієнтів, кому були призначені статини при скеруванні, статини у високих дозах отримували лише 20,2% пацієнтів. Отже, є очевидна невідповідність призначених доз статинів існуючим рекомендаціям –

близько 80% пацієнтів не отримували належної дози статинів перед скеруванням в кардіохірургічний центр. Слід відмітити, що окрім застосування статинів, медикаментозне лікування пацієнтів в обох групах узгоджувалося з діючими рекомендаціями по веденню пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Порівнювані групи суттєво не відрізнялися за частотою використання ІАПФ, сартанів, блокаторів кальцієвих каналів, діуретиків, антиагрегантів та нітратів.

З урахуванням того, що в існуючих настановах на сьогодні немає чіткості щодо дозування та термінів призначення статинів у періопераційному періоді. А тому у клінічній практиці зустрічаються випадки, коли за кілька днів до реваскуляризації міокарда лікарі безпідставно відміняють статини, побоюючись можливого ризику розвитку ускладнень, в тому числі гепато- та міотоксичності, за аналогією з відміною призначення антитромбоцитарних препаратів.

Певним обмеженням проведеного дослідження є ретроспективний характер аналізу даних, а в деяких випадках – недосконалість медичної документації. Можливо, в деяких випадках замість переходу на високі дози статинів ці препарати були відмінені перед скеруванням на планове аортокоронарне шунтування за аналогією з призупиненням прийому антитромботичних засобів. Причини цього – у відсутності чітких протоколів медикаментозної підготовки пацієнтів до АКШ, а також, можливо, недостатній інформованості лікарів щодо здатності статинів покращити результати реваскуляризаційних втручань. Крім того, частота застосування статинів перед плановими ендоваскулярними втручаннями могла виявитися суттєво більшою, але аналіз вказаної категорії пацієнтів не передбачався завданнями дослідження. Також, можливою причиною непризначення статинів на етапі планового обстеження є також відсутність кінцевого діагнозу ІХС у багатьох пацієнтів (особливо без перенесених раніше коронарних подій) на момент скерування для ангіографії.

Загалом, отримані в проведеному дослідженні дані свідчать про недостатній рівень амбулаторного застосування препаратів з групи статинів у

пацієнтів з ІХС при скеруванні на коронаровентрукографію та / або аортокоронарне шунтування, невідповідність використання статинів клінічним характеристикам обстежених пацієнтів.

Оцінюючи ефективність періопераційного застосування статинів у проведеному дослідженні, виявлено, що відсутність терапії статинами асоціюється з більш частим виникненням післяопераційних ускладнень (ПОФП, гострого ІМ та гострої СН), порівняно з терапією статинами у помірних та високих дозах (73% проти 36% та 28% пацієнтів у клінічних групах, відповідно). Зазначимо, що у порівнюваних групах не було значущих відмінностей супутніх захворювань, які б могли загалом вплинути на ризик виникнення післяопераційних ускладнень. Також порівнювані групи не відрізнялися за вираженістю ураження коронарних артерій за даними КВГ, кількістю встановлених шунтів, тривалістю штучного кровообігу та тривалістю перетискання аорти під час операції. Хоча й за даними ехокардіографії, показник ФВ ЛШ у групі пацієнтів, які не приймали статинів, був нижчим, але він не досягнув статистично достовірної різниці. Ключовим фактором формування відмінностей між порівнюваними групами щодо частоти післяопераційних ускладнень стали випадки ПОФП, яка як відомо, є найпоширенішим ускладненням кардіохірургічних втручань. Частота виникнення ПОФП/ТП була значно нижча групі, що приймала помірну або низку дозу статинів та у групі високоінтенсивної терапії статинами протягом не менше тижня до операції, порівняно з групою, що не приймала статинів. Також слід зазначити, що лише в одного пацієнта з групи високоінтенсивної терапії статинами виникла ПОФП/ТП. Отже, у групі пацієнтів, які не приймали статинів, ПОФП/ТП виникла у 63% пацієнтів, при помірній та агресивній терапії статинами - у 23% та 17%, відповідно. Статистично значущих відмінностей між групами за до- та післяопераційними лабораторними показниками, а саме рівнями гемоглобіну, загального білірубину, креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації та печінкових проб не спостерігали. А отже, періопераційна терапія статинами, у тому числі призначення високих доз,

виявилась безпечною. Слід відмітити, що доопераційний рівень ІЛ-6 був вищий у групі без статинів, порівняно з групами лікування статинами в помірних і високих дозах. Причому цей показник у групі пацієнтів, які не отримували статинів, перевищував пороговий рівень 5,9 пг/мл. Про відсутність зв'язку між статинотерапією та ризиком виникнення післяопераційної ниркової недостатності свідчить однакова частота виникнення гострого пошкодження нирок у клінічних групах, а також відсутність таких випадків у групі високоінтенсивної терапії статинами.

У нашому дослідженні спосіб призначення статинів у періопераційному періоді, зокрема дозування, відображав реальну клінічну практику. Цим пояснюється незначна кількість пацієнтів на агресивних дозах статинів. Деяким обмеженням дослідження були відсутність рандомізації та певні відмінності клінічних груп за вихідними характеристиками, які загалом не могли суттєво вплинути на кількість ускладнень.

Очевидно для забезпечення призначень високих доз статинів потрібні чіткі рекомендації, що визначали б необхідність призначення або продовження терапії статинами в адекватних дозах у періопераційному періоді при проведенні хірургічної реваскуляризації міокарда.

Кардіохірургічні втручання, особливо з застосуванням штучного кровообігу, пов'язані із розвитком ранніх післяопераційних ускладнень, а саме: післяопераційними аритміями та порушеннями провідності серця, неврологічними порушеннями, кровотечами, нирковою та легеневою недостатністю, системною запальною реакцією, тощо. До цього часу ведеться пошук та розробка нових підходів для профілактики та зниження ризику розвитку післяопераційних ускладнень. В основі їх профілактики лежать заходи, спрямовані на корекцію кардіохірургічного ризику, який визначається особливостями периопераційного періоду, супутньою патологією та рядом інших факторів. У здійсненому нами дослідженні загалом виникло 84 ранніх (протягом госпітального періоду) післяопераційних ускладнень, які були зареєстровані у 66 пацієнтів; у 89 хворих у ранньому післяопераційному періоді

не було суттєвих особливостей. Ранніми післяопераційними ускладненнями вважали виникнення ПОФП/ТП, гострого пошкодження нирок, гострої післяопераційної енцефалопатії, ГПМК/ТІА, гострої серцевої недостатності, кровотечі, що потребувала подальшої реторакотомії, ІМ, гострої дихальної недостатності, значущої блокади з імплантацією ШВР та пневмонії. Летальних випадків упродовж госпітального періоду у включених в дослідження пацієнтів не було. При порівнянні груп пацієнтів з і без РПУ значущої різниці за віком частотою виявлення супутніх хворо не було. Відмінністю між групами були вищий індекс маси тіла та наявність важкої форми ЦД у пацієнтів з РПУ. Слід відмітити, що значущої різниці щодо наявності ЦД між групами не було. Також у групі з РПУ відмічали значуще більший показник маси міокарда ЛШ та спостерігали тенденцію до більшого розміру ЛП. А як відомо, збільшений розмір ЛП є визнаним фактором ризику розвитку фібриляції передсердь], а переважну більшість ускладнень становили саме випадки післяопераційної фібриляції передсердь та післяопераційного тріпотіння передсердь. За показником ФВ ЛШ групи пацієнтів значуще не відрізнялись, що можна пояснити відносно незначною часткою пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ. Хоча й за призначенням базисних засобів лікування ІХС, антигіпертензивних препаратів, засобів для лікування і профілактики СН та аритмій серця клінічні групи суттєво не відрізнялися, кількість хворих, що приймали статини у групі без ускладнень становила 91%, а у групі з РПУ лише 70%. Серед інтраопераційних показників у групі пацієнтів з РПУ відмічали більше хворих з імплантацією 4 або 5 шунтів, більшу тривалість перетискання аорти та довшу тривалість перебування у реанімації.

У проведеному однофакторному аналізі предикторів виникнення РПУ, особливостями пацієнтів з ускладненнями в ранньому післяопераційному періоді були наявність ЦД важкого ступеня, ожиріння І та ІІ ступенів, гіпертрофії ЛШ, відсутність періопераційного прийому статинів та кількість імплантованих шунтів у цілому. А за даними мультиваріантного аналізу, найбільш значущими предикторами, виявились періопераційний прийом

статинів та ступінь тяжкості ЦД. Будо доведено, що ризик РПУ після АКШ у 2,5 разу більший у пацієнтів, які не приймали статини у періопераційному періоді, порівняно з особами, що приймали ці препарати у середніх/низьких чи високих дозах упродовж ≥ 7 діб. У пацієнтів з ЦД важкого ступеня в 1,4 разу більший ризику виникнення ускладнень, ніж у осіб з ЦД середнього ступеня тяжкості, та в 1,96 разу більший порівняно з пацієнтами з ЦД легкого ступеня.

Однозначної думки у науковців, щодо призначення агресивної статинотерапії у пацієнтів з ЦД на даний час немає. З одного боку обговорюється неблагоприємний вплив статинів на показники вуглеводного обміну, зокрема декомпенсація ЦД, та виникнення нових випадків ЦД, з іншого- позитивний вплив статинів, щодо зменшення ризику виникнення серцево-судинних ускладнень та серцево-судинної смертності у таких пацієнтів. Безумовно, вибір дози статинів у пацієнтів з високим ступенем важкості ЦД має бути індивідуальним, оцінюючи при цьому «ризик-вигоду». Звичайно, певним обмеженням цього дослідження був його ретроспективний характер, що унеможливлювало проведення ретельного контролю рівня глюкози та глікозованого гемоглобіну. А тому питання призначення високих доз статинів у пацієнтів з ЦД при проведенні реваскуляризації міокарда потребує окремого вивчення у спеціально спланованому проспективному дослідженні.

Тобто прийом статинів у високій дозі протягом ≥ 7 днів до операції дозволив зменшити ризик виникнення РПУ, зокрема ПОФП/ТП, які були найбільш частими ускладненнями у ранньому післяопераційному періоді. Вказані аспекти медикаментозної терапії пацієнтів з ІХС повинні враховуватися при підготовці до проведення реваскуляризації міокарда.

В існуючих шкалах стратифікації ризику хірургічної реваскуляризації міокарда не надається значення медикаментозній підготовці пацієнта до операції та в якості предикторів виникнення ранніх післяопераційних ускладнень враховуються лише клініко-демографічні, ехокардіографічні та

лабораторні показники. Подібно до результатів нашого дослідження, у цих шкалах беруться до уваги супутній ЦД та антропометричні дані. У нашому дослідженні відсутність періопераційного прийому статинів виявилась незалежним предиктором виникнення РПУ. А тому, з метою зменшення ризику виникнення ранніх післяопераційних ускладнень при проведенні планової хірургічної реваскуляризації міокарда необхідна певна медикаментозна підготовка пацієнта до, зокрема призначення статинів в адекватних дозах у періопераційному періоді. Вказані аспекти повинні обов'язково враховуватися при підготовці пацієнтів зі ІХС до проведення реваскуляризації міокарда.

Переконливі докази сприятливого впливу операції АКШ на довготривалий прогноз виживання в окремих категорій пацієнтів, у тому числі із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, мітральною регургітацією, а також з цукровим діабетом переважно обмежується когортними дослідженнями, ретроспективними спостереженнями і мета-аналізами. Причому аналіз пізніх подій після операції АКШ переважно зосереджується на імовірності виникнення оклюзій шунтів і коронарних подій при тривалому спостереженні. Втім, подальший перебіг і прогноз хвороби у післяопераційних пацієнтів дуже сильно залежить від процесів ремоделювання лівого шлуночка, виникнення та перебігу аритмій серця та прогресування серцевої недостатності. А це, своєю чергою, може позначитись на тривалому веденні пацієнтів після операції АКШ, насамперед, їх медикаментозному лікуванні. У проведеному нами обстеженні пацієнтів через 1 рік після операції загалом виникло 29 пізніх подій (три випадки декомпенсації СН, три – вперше діагностованої ФП, чотири - гострого коронарного синдрому, 11 - зниження ФВ ЛШ більше ніж на 10%, два - переходу ФП у постійну форму, два випадки виникнення гострого ІМ. та 4 летальних випадки), що зафіксовані у 24 пацієнтів. У 128 пацієнтів пізні події не були зареєстровані. 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 ускладненнями раніше були зареєстровані ранні.

При порівнянні груп з та без пізніх подій виявлено, що у групі з подіями кількість пацієнтів з фібриляцією передсердь була значуще більшою. Групи не відрізнялися за віком, статеву структурою, антропометричними показниками та частотою виявлення супутньої патології. Вихідний доопераційний показник ШКФ був нижчий у групі з пізніми подіями. Пацієнти групи з подіями характеризувалися більш вираженими як 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. Рівень креатиніну був вищий у групі з подіями, а також спостерігали тенденцію до меншого показника ШКФ у цій групі. Групи пацієнтів з пізніми ускладненнями і без них не мали значущих відмінностей за кількістю встановлених шунтів, інтраопераційними показниками, тривалістю перебування у реанімації та стаціонарі. Привертало увагу те, що порівнювані групи не відрізнялися за сумарною частотою виникнення ранніх післяопераційних ускладнень. Це пояснюється тим, що серед ранніх ускладнень домінували випадки післяопераційної фібриляції або тріпотіння передсердь – аритмій, при яких в більшості випадків не було рецидивів.

Слід також відмітити, що фракція викиду лівого шлуночка при виписуванні була нижчою у групі з пізніми подіями, а показники КДО та КСО були більшими. На прикінці госпітального періоду рівень креатиніну був вищий у групі з ускладненням перебігом пізнього післяопераційного періоду, а також спостерігали тенденцію до меншого показника швидкості клуб очкової фільтрації у цій групі.

Пацієнтам, що перенесли пізні події протягом річного спостереження, частіше призначали антагоністи альдостерону і діуретики. У групі з пізніми подіями пацієнтам рідше призначали статини, незважаючи на відсутність

підвищення маркерів печінкової дисфункції. Відмінностей щодо застосування іншої медикаментозної терапії у порівнюваних групах не було.

Згідно з результатами проведеного уніваріантного регресійного аналізу, з виникненням пізніх подій асоціювалися такі показники: фібриляція передсердь в анамнезі, більший розмір лівого передсердя, гірший показник рШКФ при виписуванні, більший індекс КДО при виписуванні, гірша ФВ ЛШ при виписуванні, післяопераційне застосування антагоністів альдостерону, петльових діуретиків та відсутність статинотерапії. За даними мультиваріантного аналізу, найбільш значущими предикторами клінічних наслідків протягом річного спостереження після ізолюваного АКШ, виявились гірший показник рШКФ при виписуванні зі стаціонару, післяопераційне застосування петльових діуретиків та відсутність післяопераційної терапії статинами.

Було встановлено, ризик пізніх подій після АКШ є, в середньому, у 6,24 разу вищим серед осіб, які взагалі не приймали статинів, порівняно з особами, що приймали статини у низьких чи середніх дозах упродовж, принаймні, одного року після операції. Поряд з цим, ризик виникнення пізніх подій після АКШ у пацієнта з рШКФ (на момент виписування зі стаціонару), наприклад, 50 мл/хв/1,73 м², є, в середньому, в 1,37 разу вищим 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, а саме серцевої недостатності, але також отримані дані можуть свідчити проти рутинного тривалого застосування діуретиків, які при некоректному довготривалому прийомі можуть порушувати електролітний баланс, що в подальшому призводить до виникнення порушень ритму. Але, ретроспективний характер поділу пацієнтів на групи та відсутність рандомізації не дозволяють зробити категоричний висновок про негативний вплив петльових діуретиків.

У нашому дослідженні пізні ускладнення проявлялись не лише випадками оклюзій коронарних артерій та/або шунтів (інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії), але й випадками серцевої недостатності, порушеннями ритму та зниженням фракції викиду лівого шлуночка. Раніше, в якості пізніх подій після операції АКШ переважно розглядали тромбози і рестенози коронарних артерій або шунтів, виникнення коронарних подій та випадки смерті, при цьому не аналізувались випадки пізніх післяопераційних аритмій, зниження насосної функції лівого шлуночка та прогресування серцевої недостатності, що також є важливим в перебігу післяопераційного періоду.

Певними обмеженнями дослідження були ретроспективний характер поділу пацієнтів на групи та відмінності обраного медикаментозного лікування залежно від клініко-функціональних особливостей обстежених пацієнтів та виникнення ранніх післяопераційних ускладнень. Варто зазначити 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 ускладнень патогенетично обґрунтовані та забезпечують важливу додаткову інформацію про пріоритети тривалого ведення пацієнтів після операції АКШ. Гірший функціональний стан нирок при виписуванні зі стаціонару, відсутність статинотерапії, а також призначення петльових діуретиків повинно враховуватися при визначенні тактики ведення хворих та вдосконаленні існуючих рекомендацій.

Отже, в проведеному дослідженні оцінювали не лише вплив періопераційного застосування статинів у пацієнтів зі стабільною ІХС при приведенні хірургічної реваскуляризації міокарда на частоту виникнення ранніх ускладнень, але й визначили предиктори, що сприяють виникненню небажаних явищ. Також встановили фактори, що сприяють виникненню пізніх подій при річному спостереженні та оцінили прийом медикаментозної терапії.

ВИСНОВКИ

У виконаному дослідженні міститься рішення актуальної задачі сучасної кардіології – обґрунтування підходів до зменшення кількості ранніх серцево-судинних ускладнень хірургічної реваскуляризації 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 аортоконарного шунтування 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 високих дозах 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 ранніх післяопераційних ускладнень, 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):28-292.
2. Kulik A, Ruel M, Jneid H, Ferguson TB, Hiratzka LF, Ikonomidis JS, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Mar 10;131(10):927-64.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003.
4. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018 Aug 25;(00):1-96.
5. Мітченко ОІ, Лутай МІ, та інші. Стабільна ішемічна хвороба серця. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ;2016. 175 с.
6. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2012 Jan;143(1):4-34.
7. Bin C, Junsheng M, Jianqun Z, Ping B. Meta-Analysis of Medium and Long-Term Efficacy of Loading Statins After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2016 Mar;101(3):990-5.
8. Venkatesan S, Okoli GN, Mozid AM, Pickworth TW, Grocott MP, Sanders RD, Myles P. Effects of five preoperative cardiovascular drugs on mortality after coronary artery bypass surgery: A retrospective analysis of an observational study of 16,192 patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Jan;33(1):49-57.

9. Philip F, Blackstone E, Kapadia SR. Impact of statins and beta-blocker therapy on mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015 Feb;5(1):8-16
10. Yuan X., Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:958-66.
11. Curtis M, Deng Y, Lee VV, Elayda MA, Coselli JS, Collard CD, Pan W. Effect of Dose and Timing of Preoperative Statins on Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017 Sep;104(3):782-9.
12. Galyfos G, Sianou A, Filis K. Pleiotropic effects of statins in the perioperative setting. *Ann Card Anaesth.* 2017 Jan;20(Supplement):S43-S48.
13. Antoniou GA, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Vallabhaneni SR, Brennan JA, Torella F. Meta-analysis of the effects of statins on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery. *J Vasc Surg.* 2015 Feb;61(2):519-32.
14. Sharma S, Kaur R, Upadhyaya K, Gupta R. An overview of pleiotropic effect of statins in cardiovascular disease *Pharm Pharmacol Int J.* 2018;6(6):435–9.
15. Head SJ, Holmes DR Jr, Mack MJ, Serruys PW, Mohr FW, Morice M, et al Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;(5):618- 625.
16. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur. Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr;41(4):734-44.
17. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1: coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jul;88(1 Suppl):S2-22.
18. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S, Grover FL, Mayer JE, Jacobs JP, et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). *Circulation.* 2012 Mar 27;125(12):1491-500.

19. Резолюція Конференції повноважних представників членів Асоціації серцево-судинних хірургів України. Вісник серцево-судинної хірургії. 2017;1(27):10.
20. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
21. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National cholesterol educational program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention: The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation Study (GREACE). Curr Med Res Opin. 2002;18(4):220-8.
22. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenouse-vein coronary-artery bypass grafts. N Engl J Med. 1997 Jan 16;336(3):153-62.
23. Collard CD, Body SC, Shernan SK, Wang S, Mangano DT. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;132:392–400.
24. Миролюбова ОА, Добродеєва ЛК, Аверина МЮ. Роль цитокінов и апоптоза в развитии постреперфузионного синдрома после операции на открытом сердце с искусственным кровообращением. Кардиология. 2001;41(1):67-9.
25. Наумов ВГ, Сумороков АБ, Ежов МВ, Александрова ЕН, Новиков АА, Раимбекова ИР, и др. Показатели хронического воспаления у больных ишемической болезнью сердца при развитии рестеноза в коронарном стенте. Кардиология. 2005;(1):14-8.
26. Lubrano V, Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. World J Exp Med. 2015 Feb 20;5(1):21-32.

27. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
28. Plicner D, Stoliński J, Wąsowicz M, Gawęda B, Hymczak H, Kapelak B, Drwiła R, Undas A. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass. *Indian Heart J*. 2016 Dec; 68(Suppl 3): S10–S15.
29. Wan S, Desmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1996 Sept;112(3):806-11.
30. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997 Sep;112(3):676-92.
31. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000 Oct;21(19):1574-83.
32. Zych B, Pacholewicz J, Farmas A, Saucha W, Hrapkowicz T, Zembala M. Operacje kardiochirurgiczne przetoczenia krwi i środków krwiopochodnych. *Kardichir Torakochir Pol*. 2004;(1):31-40.
33. Klein DJ, Briet F, Nisenbaum R, Romaschin AD, Mazer CD. Endotoxemia related to cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of infection after cardiac surgery: a prospective observational study. *Crit Care*. 2011;15(1):R69.
34. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003 Feb;75(2):S715-20.
35. Powell BD, Bybee KA, Valeti U, Thomas RJ, Kopecky SL, Mullany CJ, Wright RS. Influence of preoperative lipid-lowering therapy on postoperative outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 15;99(6):785-9.

36. Карпов ЮА, Сорокин ЕВ. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов. Русс. мед. журнал. 2001;9(10):5-9.
37. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein J Biol Chem. 2004 Nov 19;279(47):48487-90.
38. Гусев ДЕ, Пономарь ЕГ. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе. Клин. Мед. 2006;84(5):25-9.
39. Moyer CF, Sajuthi D, Tulli H, Williams JK. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in. Am J Pathol. 1991 Apr;138(4):951-60.
40. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularisation with or without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 2000 Apr;69(4):1198-204.
41. Minxin W, Kuukasjärvi P. Cytokine responses in low-risk coronary artery bypass surgery. Intern J Angiology. 2001;10(1):27-30.
42. Насонов ЕЛ, Пашокова ЕВ, Александрова ЕН. С-реактивный белок - маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). Кардиология. 2002;(7):53-62.
43. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. Eur Heart J. 2000 Jul;21(14):1152-8.
44. van der Harst P, Voors AA, Volbeda M, Buikema H, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Usefulness of preoperative c-reactive protein and soluble intercellular adhesion molecule 1 for predicting future cardiovascular events after coronary artery bypass grafting. Am. J. Cardiol. 2006 Jun 15;97(12):1697-701.
45. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997 Apr 3;336(14):973-9.
46. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial

infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998 Sep 1;98(9):839-44.

47. Зыков МВ. Использование биомаркеров — цитокинов в диагностике и прогнозировании течения инфаркта миокарда. КемГМА Минздравсоцразвития, Ин-т комплексных проблем сердечнососудистых заболеваний; под общ. ред. М.В. Зыкова. Кемерово; 2011:24с.

48. Ohashi Y, Kawashima S, Mori T, Terashima M, Ichikawa S, Ejiri J, et al. Soluble CD40 ligand and interleukin-6 in the coronary circulation after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2006;112: 52-8.

49. Rakhit RD, Seiler C, Wustmann K, Zbinden S, Windecker S, Meier B, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 release during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction is related to coronary collateral flow. *Coron Artery Dis*. 2005 May;16(3):147-52.

50. Шрейдер ЕВ, Шахнович РМ, Казначеева ЕИ. Прогностическое значение маркёров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом. *Кардиол. вестн*. 2008;3(2):44-53.

51. Preeshagul I, Gharbaran R, Jeong KH, Abdel-Razek A, Lee LY, Elman E, Suh KS. Potential biomarkers for predicting outcomes in CABG cardiothoracic surgeries. *J Cardiothorac Surg*. 2013 Jul 18;8:176.

52. Bennet AM1, van Maarle MC, Hallqvist J, Morgenstern R, Frostegård J, Wiman B, Prince JA, de Faire U. Association of TNF-alpha serum levels and TNF-alpha promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction . *Atherosclerosis*. 2006 Aug;187(2):408-14.

53. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Oct;108(4):626-35.

54. Martakova L, Olejarova I, Danova K, Fischer V, Parrak V, Bucova M, et al. Cytokine levels in patients with a very low left ventricular ejection fraction after open heart surgery. *Bratisl Lek Listy*. 2001; 102 (12): 548-51.

55. Entman ML, Smith WC. Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 1994 Sep;28(9):1301-11.

56. Javadzadegan H, Nezami N, Ghobadi K, Sadighi A, Abolfathi AA, Nader ND. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrotizing factor-alpha (TNF-alpha) after on- and off- pump coronary artery bypass grafting. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010;2(1):27-33.

57. 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).

58. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokyo).* 1976 Dec;29(12):1346-8.

59. Endo A1, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML 236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett.* 1976 Dec 31;72(2):323-6.

60. Барбараш ОЛ, Кургузова ЕМ, Иванов СВ, Казачек ЯВ. Эффективность и безопасность предоперационной терапии статинами у пациентов с ИБС. *Сердце.* 2011;6:315-20.

61. MacCallum NS, Finney SJ, Gordon SE, Quinlan GJ, Evans TW. Modified criteria for the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) improves their utility following cardiac surgery. *Chest.* 2014 Jun;145(6):1197-203.

62. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, Darzi AW, Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Apr;23(2):223-33.

63. Chello M, Anselmi A, Spadaccio C, Patti G, Goffredo C, Di Sciascio G, et al. Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007 Apr;83(4):1374-80.
64. Antoniades C, Demosthenous M, Reilly S, Margaritis M, Zhang MH, Antonopoulos A, et al. Myocardial Redox State Predicts In-Hospital Clinical Outcome After Cardiac Surgery : Effects of Short-Term Pre-Operative Statin Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 3;59(1):60-70.
65. Laufs U, Adam O. Acute Effects of Statins. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012;59(1):71-3.
66. Pretorius M, Donahue BS, Yu C, Greelish JP, Roden DM, Brown NJ. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11 Suppl):11-7.
67. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C- reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352(1):20-8.
68. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):29-38.
69. Dereli Y, Ege E, Kurban S, Narin C, Sarigül A, Yeniterzi M. Pre-operative atorvastatin therapy to decrease the systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting . *J Int Med Res*. 2008 Nov-Dec;36(6):1248-54.
70. Siskos D., Tziomalos K. The Role of Statins in the Management of Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Diseases*. 2018 Dec; 6(4):102
71. Martínez-Comendador JM, Alvarez JR, Mosquera I, Sierra J, Adrio B, Carro JG, et al. Preoperative statin treatment reduces systemic inflammatory response and myocardial damage in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Dec;36(6):998-1005.

72. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*. 2001 Jun; 7(6):687-92.
73. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*. 2002 Sep 17;106(12):1447-52.
74. Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Apr;15(4):394-9.
75. Knayzer B, Abramov D, Natalia B, Tovbin D, Ganiel A, Katz A. Atrial fibrillation and plasma troponin I elevation after cardiac surgery: relation to inflammation-associated parameters. *J Card Surg*. 2007 Mar-Apr;22(2):117-23.
76. Walter DH, Schächinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol*. 2000 Apr 15;85(8):962-8.
77. Yang Z, Kozai T, van der Loo B, Viswambharan H, Lachat M, Turina MI, et al. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 01;36(5):1691-1697.
78. Kulik A, Ruel M. Lipid-lowering therapy and coronary artery bypass graft surgery: what are the benefits? *Curr Opin Cardiol*. 2011 Nov;26(6):508-17.
79. Dernellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):1064.
80. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Goudevenous JA, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Do statins have an antiarrhythmic activity? *Cardiovas. Res*. 2007;75:10-20.
81. Roik M, Starczewska MH, Huczek Z, Kochanowski J, Opolski G. Statin therapy and mortality among patients hospitalized with heart failure and preserved

left ventricular function— a preliminary report. *Acta Cardiol.* 2008 Dec;63(6):683-92.

82. Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Agrò F, et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary artery bypass. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34(3):660-7.

83. Pretorius M, Donahue BS, Yu C, Greelish JP, Roden DM, Brown NJ. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 2007 Sep 11;116(11 Suppl):I1-7.

84. Werda JP, Tremoli E, Massironi P. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg.* 2003;(76): 2132-40.

85. Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2000 Nov 15;86(10):1128-30.

86. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dörge H, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30 000 patients. *Eur Heart J.* 2008 Jun;29(12):1548-59.

87. Putzu A, Capelli B, Belletti A, Cassina T, Ferrari E, Gallo M, et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016 Dec 5;20(1):395.

88. Higgins JPT, Green S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

89. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;(4):CD008493.

90. Ozaydin M, Dogan A, Varol E, Kapan S, Tuzun N, Peker O, et al. Statin use before bypass surgery decreases the incidence and shortens the duration of postoperative atrial fibrillation. *Cardiology.* 2007;107(2):117-21.

91. Marín F, Pascual DA, Roldán V, Arribas JM, Ahumada M, Tornel PL, et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2006 Jan 1;97(1):55-60.
92. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ, et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Dec 28;294(24):3093-100.
93. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3. *Circulation*. 2006 Oct 3;114(14):1455-61.
94. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016 May 5;374(18):1744-53.
95. Barakat AF, Saad M, Abuzaid A, Mentias A, Mahmoud A, Elgendy IY. Perioperative Statin Therapy for Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2016 Feb;101(2):818-25.
96. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr;23(6):636-48.
97. Krivoy N, Adler Z, Saloma R, Hawadie A, Azzam ZS. Targeting C-reactive protein levels using high-dose atorvastatin before coronary artery bypass graft surgery. *Exp Clin Cardiol*. 2008 Winter;13(4):171-4.
98. Brull DJ, Sanders J, Rumley A, Lowe GD, Humphries SE, Montgomery HE. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2001 Aug 15;88(4):431-3.
99. Caorsi C, Pineda F, Munoz C.. Pravastatin immunomodulates IL-6 and C-reactive protein, but not IL-1 and TNF-alpha, in cardio-pulmonary bypass. *Eur Cytokine Netw*. 2008 Jun;19(2):99-103.

100. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Hellmich M, Kuhr K, Krause P, Reuter H, et al. Statin Recapture Therapy before Coronary Artery Bypass Grafting Trial: Rationale and study design of a multicenter, randomized, double-blinded controlled clinical trial. *Am Heart J*. 2015 Jul;170(1):46-54.

101. Kulik A, Voisine P, Mathieu P, Masters RG, Mesana TG, Le May MR, et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2011 Oct;92(4):1284-90.

102. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1001-9.

103. Kulik A, Brookhart MA, Levin R, Ruel M, Solomon DH, Choudhry NK. Impact of Statin Use on Outcomes After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 2008 Oct 28;118(18):1785-92.

104. Kang S, Liu Y, Liu XB. Effects of aggressive statin therapy on patients with coronary saphenous vein bypass grafts: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Ther*. 2013 Aug;35(8):1125-36.

105. Kulik A, Abreu A, Boronat V, Ruel M. Intensive versus Moderate Statin Therapy and Early Graft Occlusion after Coronary Bypass Surgery: The ACTIVE Randomized Clinical Trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.- In press, accepted manuscript, available online 21 July 2018 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.05.123>.

106. 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).

107. Eknoyan G, Lameire N. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Off J Intern Soc Nephrology* 2013;3(1):1-150.

108. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter.* 2012;2:1-138.

109. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986 Feb 15;57(6):450-8.

110. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, et al. DACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jul 10;50(2):187-204.

111. Гурянов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-Statistics): Навч. посіб. К.: Вістка; 2018. 208с.

112. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation.* 2013;(48):452-8.

113. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease . *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD004816.

114. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45.

115. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпанчінцева ОА. Клінічні характеристики та застосування статинів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при скеруванні для ангіографії або аортокоронарного

шунтуванні. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2017;(4):20–30. (Здобувачем проведено аналіз джерел літератури, підготовку статті до друку, брала участь у клініко-лабораторному та інструментальному обстеженні хворих ,статистичній обробці матеріалу).

116. de Waal BA, Buise MP, van Zundert AA. Perioperative statin therapy in patients at high risk for cardiovascular morbidity undergoing surgery: a review. *Br J Anaesth*. 2015 Jan;114(1):44-52.

117. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011 Feb;104(2):109-24.

118. Loppnow H, Zhang L, Buerke M, Lautenschläger M, Chen L, Frister A, et al. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures. *J Cell Mol Med*. 2011 Apr;15(4):994-1004.

119. Waehre T, Yndestad A, Smith C, Haug T, Tunheim SH, Gullestad L, et al. Increased Expression of Interleukin-1 in Coronary Artery Disease With Downregulatory Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Circulation*. 2004 Apr 27;109(16):1966-72.

120. Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop I, Baños-González MA, Torres-Hernández ME, López-Narváez ML, et al. The role of gene variants of the inflammatory markers CRP and TNF- α in cardiovascular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Aug 15;8(8):11958-84.

121. Riley P, Sudarshi D, Johal M, Benedict A, Panteli J, Crook M, et al. Weight loss, dietary advice and statin therapy in non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Int J Clin Pract*. 2008 Mar;62(3):374-81.

122. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв 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).

123. Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber B. Postoperative atrial fibrillation independently predicts prolongation of hospital stay after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2005 Dec;46(6):583-8.

124. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 26;51(8):793-801.

125. Тодуров БМ, Жарінов ОЙ, Єпанчинцева ОА, Надорак ОП, Борхаленко ЮА, Понич НВ та ін. Пароксизмальна фібриляція передсердь у ранні терміни після операції аортокоронарного шунтування. Український кардіологічний журнал. 2012;(3):50-4. (Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, підготовку статті до друку).

126. Тодуров БМ, Жарінов ОЙ, Єпанчинцева ОА, Борхаленко ЮА, Надорак ОП, Швець ІВ та ін. Фібриляція передсердь після операції аортокоронарного шунтуванням. Щорічник наукових праць Асоціації серцево – судинних хірургів. 2012;(20): 498 – 501. (Здобувач брала участь в проведенні аналізу джерел літератури, підготовці статті до друку).

127. Борхаленко ЮА, Тодуров БМ, Жаринов ОИ, Епанчинцева ОА, Надорак ОП, Швец ИВ, и др. Пароксизмальная фибрилляция предсердий в ранние сроки после операции аортокоронарного шунтирования. 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).

128. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, et al. Off-pump vs. conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Apr 21; 291(15):1841-9.

129. Rutter MK, Nesto RW. Coronary revascularisation in the patient with diabetes: balancing risk and benefit. *Heart*. 2010;(96):1436-40.

130. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Предиктори 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).

131. 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)

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

133. Barner HB. Operative treatment of coronary atherosclerosis. Ann Thorac Surg. 2008 Apr;85(4):1473-82.

134. Flynn M, Reddy S, Shepherd W, Holmes C, Armstrong D, Lunn C, et al. Fast-tracking revisited: routine cardiac surgical patients need minimal intensive care. Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Jan;25(1):116-22.

135. Tavilla G, Kappetein AP, Braun J, Gopie J, Tjien AT, Dion RA. Long-term follow-up of coronary artery bypass grafting in three-vessel disease using exclusively pedicled bilateral internal thoracic and right gastroepiploic arteries. Ann Thorac Surg. 2004 Mar;77(3):794-9.

136. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2375-84.

137. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect Of Coronary Artery Bypass Graft Surgery On Survival: Overview Of 10-Year Results From Randomised Trials By The Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994 Aug 27;344(8922):563-70.

138. Filsoufi F, Jouan J, Chilkwe J, Rahmanian PR, Castillo J, Carpentier AF, et al. Results and predictors of early and late outcome of coronary artery bypass graft surgery in patient with ejection fraction less than 20 %. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008 Sep;101(9):547-56.

139. Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, Knatterud GL, White C, Hoogwerf B, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the post coronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 15;36(6):1877-83.

140. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a metaanalysis. *Circulation*. 2005 Jun 7;111(22):2906-12.

141. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, Pepino P, Giordano A, Pinna GB, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium-to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 8;54(11):989-96.

142. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв 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).

143. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zöller LG, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Oct;28(4):569-75.

144. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):537-44.

145. Sahin T, Ural D, Kilic T, Bildirici U, Kozdag G, Agacdiken A, et al. Evaluation of left atrial appendage functions according to different etiologies of atrial fibrillation with a tissue Doppler imaging technique by using transesophageal echocardiography. *Echocardiography*. 2009 Feb;26(2):171-81.

146. Yang ZK, Shen WF, Zhang RY, Kong Y, Zhang JS, Hu J, et al. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation in patients with multivessel coronary disease. *J J Interv Cardiol*. 2007 Feb;20(1):10-6.

147. Mirmohammad-Sadeghi M, Naghiloo A, Najarzaghegan MR. Evaluating the relative frequency and predicting factors of acute renal failure following coronary artery bypass grafting. *ARYA Atheroscler*. 2013;9(5):287-92.

148. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.

149. Al-Ruzzeh S, Nakamura K, Athanasiou T, Modine T, George S, Yacoub M, et al. Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients? A comparative study of 1398 high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Jan;23(1):50-5.

150. Hamad MA, van Straten AH, Schönberger JP, ter Woort JF, de Wolf AM, Martens EJ, et al. Preoperative ejection fraction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *J Cardiothorac Surg*. 2010 Apr 23;(5):29.

151. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009 Jun;53(6):961-73.

152. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2444-53.

153. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, Diaz R, Probstfield J, Freeman R, et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women:the EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Aug;19(4):755-64.

154. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int*. 2005 Mar;67(3):1112-9.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій за темою дисертації

1. Шклянка ІВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв 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, Міхалєв 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, Міхалєв 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, Міхалєв 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. Shklianika 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, Тодуров БМ. Ранні ускладнення після аортокоронарного шунтування: предиктори та періопераційна медикаментозна терапія. Укр. кардіол. журн. 2018;(Дод.1,

Матеріали XIX Нац. конгр. кардіологів України; 2018 Верес 26–28; Київ):74.
(Дисертантом проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, написання тез).

11. Борхаленко ЮА, Тодуров БМ, Жаринов ОИ, Епанчинцева ОА, Надорак ОП, Швець ИВ, Шклянка ИВ. Пароксизмальна фибрилляція предсердий в ранніе сроки после операции аортокоронарного шунтирования. 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).*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію

Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей на:

1. VIII конференції Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (19 квітня 2018 р., м. Київ), усна доповідь «Ефективність та безпека періопераційного застосування статинів при проведенні аортокоронарного шунтування».
2. 86-му Конгресі Європейського товариства атеросклерозу (5 - 8 травня 2018р., м. Лісабон, Португалія), e-poster «Perioperative statins prevent early complications of the surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease».
3. XIX Національному конгресі кардіологів (26 - 28 вересня 2018р., м. Київ), усна доповідь «Ранні ускладнення після аортокоронарного шунтування: предиктори та періопераційна медикаментозна терапія».

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні співробітників кафедр функціональної діагностики, кардіохірургії, рентгеноендоваскулярних та екстракорпоральних технологій, анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (протокол № 1 від 31 жовтня 2018 року).

ДОДАТОК В

Акти впровадження

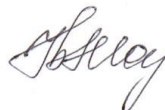

 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 ВНМУ ім. М.І. Пирогова
 д.мед.н., професор
 О. В. Власенко
 «24» 09 2018 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
Оцінка ефективності періопераційної терапії статинами у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при виконання аортокоронарного шунтування.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НМАПО імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна.
Шклянка І.В., Жарінов О. Й., Єпанчінцева О. А., Тодуров Б. М.
3. Джерело інформації: Стаття: Ефективність та безпека періопераційного застосування статинів при проведенні аортокоронарного шунтування // І.В.Шклянка, О.Й.Жарінов, К.О.Міхалєв, О.А.Єпанчінцева, Б.М.Тодуров // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. - 2018. - №1. - С.14–24.
4. Установа, в якій здійснено впровадження: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова
5. Термін впровадження: 2018 р.
6. Переваги впровадження: матеріал, щодо оцінювання ефективності періопераційної терапії статинами у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при виконання аортокоронарного шунтування, викладений доступно та чітко, що є необхідним для подальшого впровадження методу в практику.
7. Ефективність впровадження: розширення доповнення періопераційної терапії статинами для покращення післяопераційного періоду. Опрацювання Лікарями кардіологами та терапевтами методики оцінки ефективності періопераційної терапії статинами у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при виконанні аортокоронарного шунтування
8. Зауваження, пропозиції: включити методику визначення оцінки ефективності періопераційної терапії статинами у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при виконання хірургічної реваскуляризації міокарда в навчальну програму лікарів терапевтичних профілів та сімейних лікарів.

Відповідальний за впровадження
 зав.кафедрою терапевтичних дисциплін
 та сімейної медицини ФПО
 ВНМУ ім. М.І. Пирогова
 д.мед.н., професор

«24» 09 2018 р.


 Осовська Н.Ю.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
НМАПО імені П. Л. Шупика
д.мед.н., професор
Ю.П.Вдовиченко
« 1 » жовтня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
Прогнозування виникнення післяопераційної фібриляції передсердь у пацієнтів після аортокоронарного шунтування залежно від прийому статинів у періопераційному періоді.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НМАПО імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. І.В.Шклянка, О.Й. Жарінов, О.А. Єпанчінцева, Б.М. Тодуров
3. Джерело інформації. Стаття: Ефективність та безпека періопераційного застосування статинів при проведенні аортокоронарного шунтування // І.В.Шклянка, О.Й.Жарінов, К.О.Міхалев, О.А.Єпанчінцева, Б.М.Тодуров // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. - 2018. - №1. - С.14-24.
4. Установа, в якій здійснено впровадження: кафедра функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України.
5. Термін впровадження: 2018 р.
6. Переваги впровадження пропозиції: чітке викладання матеріалу щодо можливості прогнозування ризику виникнення післяопераційної фібриляції передсердь у пацієнтів після аортокоронарного шунтування залежно від прийому статинів у періопераційному періоді, котрі необхідні для подальшого розвитку фахових знань та навичок з цієї проблеми.
7. Ефективність впровадження: розширення знань про діагностику та прогнозування перебігу післяопераційної фібриляції передсердь. Відпрацювання лікарями-курсантами методики визначення ризику виникнення післяопераційної фібриляції передсердь у пацієнтів після аортокоронарного шунтування залежно від прийому статинів у періопераційному періоді.
8. Зауваження, пропозиції: включити методику визначення ризику виникнення післяопераційної фібриляції передсердь у пацієнтів після аортокоронарного шунтування залежно від прийому статинів у періопераційному періоді в програму циклів ПАЦ, СП, ТУ з функціональної діагностики

Відповідальний за впровадження
зав. кафедрою функціональної діагностики
НМАПО ім. П.Л. Шупика
д.мед.н., професор
« 1 » жовтня 2018 р.

Жарінов О.Й.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КУ «Обласна клінічна лікарня

ім. О.Ф.Гербачевського»

Житомирської обласної ради

Леськів Б.Б.

2018 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Зниження ризику виникнення післяопераційної фібриляції передсердь у пацієнтів після аортокоронарного шунтування залежно від періопераційної статинотерапії.
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса, автори:** НМАПО імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. Тодуров Б.М., Жарінов О. Й., Спанчінцева О.А., Шклянка І.В.
3. **Джерело інформації:** Ефективність та безпека періопераційного застосування статинів при проведенні аортокоронарного шунтування // І.В.Шклянка, О.Й.Жарінов, К.О.Міхалев, О.А.Спанчінцева, Б.М.Тодуров // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. - 2018. - №1. - С.14-24.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** КУ «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського» Житомирської обласної ради.
5. **Термін впровадження:** 2018р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 98 випадків
7. **Переваги впровадження пропозиції:** чітке викладання матеріалу щодо зниження ризику виникнення післяопераційної фібриляції передсердь у пацієнтів після аортокоронарного шунтування залежно від періопераційної статинотерапії, яке необхідне для подальшого розвитку фахових знань та навичок з цієї проблеми.
8. **Ефективність впровадження:** розширення знань про значення періопераційної терапії статинами для прогнозування виникнення ранніх ускладнень.
9. **Зауваження, пропозиції:** включити методику зниження ризику виникнення післяопераційної фібриляції передсердь у пацієнтів після аортокоронарного шунтування залежно від періопераційної статинотерапії, в практичну діяльність відділення.

Відповідальний за впровадження
зав. кардіохірургічного відділення
КУ «Обласної клінічної лікарні
ім.О.Ф. Гербачевського»

Матвійчук А.І.

«16» 10. 18 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар Палій О.І.
 Публічне акціонерне товариство
 «Українська залізниця»
 Філія « Центр охорони здоров'я »
 Львівська клінічна лікарня
 на залізничному транспорті
 « 11 » 10 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Прогнозування виникнення пізніх післяопераційних (протягом 1 року) ускладнень у пацієнтів після аортокоронарного шунтування (АКШ).
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НМАПО імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. Тодуров Б.М., Жарінов О. Й., Єпанчінцева О.А., Шклянка І.В.
3. Джерело інформації: Предиктори виникнення пізніх ускладнень після аортокоронарного шунтування у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця// І.В.Шклянка, О.Й.Жарінов, К.О.Міхалев, О.А.Єпанчінцева, Б.М.Тодуров // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. - 2018. – №4. –С.5-16.
4. Установа, в якій здійснено впровадження: Публічне акціонерне товариство «Українська залізниця» Філія «Центр охорони здоров'я» Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті
5. Термін впровадження: 2018р.
6. Загальна кількість спостережень: 26 випадків
7. Переваги впровадження пропозиції: чітке викладання матеріалу щодо прогнозування виникнення пізніх ускладнень у пацієнтів після АКШ, яке необхідне для подальшого розвитку фахових знань та навичок з цієї проблеми.
8. Ефективність впровадження: розширення знань про прогнозування виникнення пізніх ускладнень при післяопераційному веденні пацієнтів протягом 1 року після операції.
9. Зауваження, пропозиції: включити методику прогнозування виникнення пізніх ускладнень у пацієнтів після аортокоронарного шунтування в практичну діяльність відділення.

Відповідальний за впровадження
 Зав. інфарктного відділення
 ЛКЛ на ЗТ

« 11 » 10 2018 р.

Зав. інфарктного відділення
 ЛКЛ на ЗТ

Мазур Н.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник генерального
директора з кардіохірургії
ДУ «Інститут серця МОЗ
України»

В. Б. Демянчук
2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Оцінка ефективності періопераційної терапії статинами для зниження ризику виникнення ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при виконання аортокоронарного шунтування
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НМАПО імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. Шклянка І.В., Жарінов О. Й., Спанчінцева О. А., Тодуров Б. М.
3. Джерело інформації: Стаття: Ефективність та безпека періопераційного застосування статинів при проведенні аортокоронарного шунтування // І.В.Шклянка, О.Й.Жарінов, К.О.Міхалев, О.А.Спанчінцева, Б.М.Тодуров // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. - 2018. – №1. –С.14–24.
4. Установа, в якій здійснено впровадження: консультативно – діагностичне поліклінічне відділення № 1 для дорослих ДУ «Інститут серця МОЗ України».
5. Термін впровадження: 2017-2018 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 155 випадків
7. Переваги впровадження пропозиції: чітке викладання матеріалу щодо ефективності періопераційної терапії статинами для зниження ризику виникнення ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при виконанні аортокоронарного шунтування, яке необхідне для подальшого розвитку фахових знань та навичок з цієї проблеми.
8. Ефективність впровадження: розширення знань про значення періопераційної терапії статинами для зниження ризику виникнення ранніх післяопераційних ускладнень.
9. Зауваження, пропозиції: включити оцінку ефективності періопераційної статинотерапії в практичну діяльність відділення.

Відповідальний за впровадження
завідуюча консультативно – діагностичним
поліклінічним відділенням № 1 для дорослих
ДУ «Інститут серця МОЗ України»

«20» вересня 2018 р.

І. В. Швець