

УДК616.132+616.132.2]-089.168+615.22

Клінічне застосування статинів при виконанні аортокоронарного шунтування

О.Й. Жарінов¹, І.В. Шклянка², О.А. Єпанчинцева^{1, 2}, Б.М. Тодуров^{1, 2}¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ² ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** аортокоронарне шунтування, статини, механізми, дозування, ефективність

Операція аортокоронарного шунтування (АКШ) – одне з найпоширеніших видів втручань у сучасній кардіохірургічній клініці. Переважна кількість операцій АКШ здійснюються у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). Щорічно у світі виконують понад 1 500 000 операцій АКШ, з них тільки в США – близько 400 000 [15], а в Україні – лише 36 000 операцій на відкритому серці. Лікування пацієнтів зі стабільною ІХС, зокрема тих, яким виконують ревазуляризаційні втручання, передбачає обов'язковість застосування препаратів із групи статинів [17, 25]. Доцільність їх призначення у вказаній категорії хворих не залежить від показників ліпідного профілю [13]. Утім, на відміну від післяопераційного застосування статинів, для якого існує велика доказова база [1, 41], перед- і періопераційна терапія статинами лише останнім часом стала предметом контрольованих досліджень [10, 36].

У науковій заяві експертів Американської асоціації серця (2015) зазначено, що всі пацієнти, яким здійснюється АКШ, за відсутності протипоказань повинні приймати статини, починаючи від періоду підготовки до операції та з відновленням прийому цих препаратів у ранній післяопераційний період. У згаданій публікації окремо відзначено доцільність високоінтенсивної терапії статинами (аторвастатин у дозі 40–80 мг або розувастатин у дозі 20–40 мг) у пацієнтів віком менше 75 років. Крім того, на думку авторів, призначення статинів не рекомендується переривати до або після АКШ, якщо немає побічних ефек-

тів цих препаратів [25]. З іншого боку, такі положення щодо застосування статинів при підготовці до операції АКШ переважно базуються на точці зору експертів. Саме невизначеність аспектів дозування, термінів призначення та призупинення терапії статинами в пацієнтів, яким здійснюють операцію АКШ, є важливою причиною недостатнього використання цих препаратів у реальній клінічній практиці. Тому існує потреба в узагальненні інформації щодо механізмів дії та принципів практичного застосування препаратів із групи статинів при виконанні хірургічної ревазуляризації міокарда.

Механізми дії статинів при операції аортокоронарного шунтування

Існують припущення, що фонове застосування статинів, насамперед, дає змогу запобігти післяопераційним ускладненням, зумовленим інтенсивною системною запальною реакцією, зокрема порушенням серцевого ритму [31, 50]. У підсумку періопераційна 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 [5].

Застосування статинів при виконанні операції АКШ має різні підґрунтя. Окрім ліпідознижувальної дії, статинам притаманні інші важливі властивості, зокрема, протизапальний, антитромботичний, судинорозширювальний, антиаритмічний та імунодепресивний ефекти [47].

Антиоксидантний ефект статинів виявляється зменшенням окиснення холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [46]. Гальмування активації окисно-відновлювальних реакцій після ревазуляризації міокарда – це одне з пояснень можливого зниження частоти післяопераційних ускладнень: фібриляції передсердь (ФП), гострої серцевої недостатності, а отже, зменшення тривалості госпіталізації [4].

Зниження рівня С-реактивного білка (С-РБ) на тлі застосування аторвастатину в дослідженнях REVERSAL і PROVE IT-TIMI 22 свідчило про протизапальну дію цього препарату [41, 42, 43, 48]. Здатність передопераційної терапії статинами пригнічувати системну запальну відповідь може мати особливе значення при використанні штучного кровообігу [11, 33]. Вважають також, що статини можуть перешкоджати адгезії та активації лімфоцитів, зв'язуючись з функціональним лімфоцитарним антигеном 1-го типу і, таким чином, обмежувати запальну реакцію [51]. Підвищений рівень С-РБ може бути одним із аргументів щодо доцільності застосування, а його зниження – критерієм ефективності статинів [40].

При використанні штучного кровообігу знижується кількість тромбоцитів, що пов'язано з їх руйнуванням та агрегацією, а також розведенням крові. У подальшому спостерігається виражене збільшення кількості тромбоцитів, а у 20–30 % пацієнтів виникає післяопераційний тромбоцитоз, коли кількість тромбоцитів перевищує 400 тисяч на 1 мкл, що своєю чергою може призводити до тромботичних ускладнень (таких як ішемія або інфаркт міокарда, оклюзія венонних шунтів). Антитромботичний ефект симвастатину в дозі 20 мг на добу був підтверджений при застосуванні протягом 4 тижнів перед операцією АКШ [8].

Унаслідок посилення проліферації гладеньком'язових клітин з утворенням атеросклеротичних бляшок у венонних шунтах і тромбоутворення, пов'язаного з пошкодженням ендотелію, можуть виникати пізні оклюзії шунтів. Статини здатні пригнічувати проліферацію гладеньком'язових клітин та міоцитів, що запобігає прогресуванню атеросклерозу в судинній стінці [49].

З огляду на відсутність прямих електрофізіологічних ефектів статинів механізм їх можливої антиаритмічної дії тривало залишався незрозумілим. Здатність статинів запобігати післяопераційній ФП переважно пояснюють антиокси-

дантним ефектом, стабілізацією мембран клітин міокарда, захистом від ішемії міокарда та проти-запальним ефектом [20]. Крім того, статини регулюють активність ренін-ангіотензинової системи, що дає змогу впливати на ремоделювання і фіброз міокарда передсердь [44]. У післяопераційний період статини можуть також знижувати надмірну активність симпатичної нервової системи, здатну сприяти формуванню аритмій [6, 42]. Урешті-решт, «гострі» ефекти статинів у високих дозах перед кардіохірургічним втручанням пов'язують з їх безпосередньою вазопротекторною дією [28].

Передопераційне застосування статинів

Ефективність статинів при виконанні операції АКШ переважно оцінювали за їх впливом на «жорсткі» кінцеві точки в метааналізах і ретроспективних аналізах окремих підгруп великих контрольованих досліджень. Зокрема в проспективному дослідженні McSPI Epidemiology II за участю 5436 пацієнтів застосування статинів під час підготовки до операції АКШ зменшило рівень періопераційної летальності порівняно з пацієнтами, які не приймали статини (0,3 проти 1,4 %; $P < 0,03$). Крім того, вказаний метааналіз виявив здатність статинів зменшувати частоту післяопераційної ФП та інсульту. Водночас 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 %; $P < 0,01$) [10].

Існує чимало ретроспективних спостережень, які дозволяють оцінити можливий ефект фонового застосування статинів перед ревазуляризаційними втручаннями. У контрольованому дослідженні за 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 венонного шунта ($P = 0,02$) [7].

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 була пов'язана зі зменшенням частоти виникнення нестабільної стенокардії на 11 % протягом 60 днів і на 3 % протягом 1 року після АКШ; частота виникнення аритмій зменшилася 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 %; водночас при прийомі статинів цих випадків не зареєстрували [12].

У метааналізі 19 досліджень (3 рандомізованих і 16 ретроспективних), що охопив 31 725 хворих із 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 % ($P < 0,0001$) [29]. За підрахунками авторів, призначення статинів перед операцією 67 хворим дозволяло запобігти одному випадку смерті. При цьому в іншому метааналізі 23 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за 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. Так, залишаються відкритими питання щодо доцільності призначення статинів перед операцією в пацієнтів з хронічною хворобою нирок, оптимальної дози та тривалості застосування препаратів [16, 27].

У 2015 р. опубліковано дані Кокранівського огляду результатів призначення статинів до операції АКШ [23]. Огляд базувався на результатах РКД, кінцевою точкою яких була смерть у період госпіталізації або протягом 30 днів після операції. Для аналізу було відібрано 15 рандомізованих досліджень за участю 2138 пацієнтів віком понад 18 років, серед яких 50,1 % приймали статини. У цих дослідженнях застосовували симвастатин у добовій дозі 20 мг (три РКД), аторвастатин 20 або 40 мг (одинадцять РКД), розувастатин 20 мг (одне РКД), флувастатин 80 мг (одне РКД) і правастатин 40 мг (одне РКД). У 5 РКД контрольна група складалася з пацієнтів, які не приймали статини перед операцією, а в решті досліджень – з осіб, які отримували плацебо. Переважно па-

цієнтам 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 ранній післяопераційний період було неможливо. Водночас 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 та інфаркту міокарда. Так, частота інфаркту міокарда 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 %, ниркової недостатності – 7,2 і 11,1 %. Пацієнти, що приймали перед оперативним втручанням статини, перебували у відділенні інтенсивної терапії на 2,54 год 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) проти (338 ± 153) хв ($P < 0,0001$) [35]. 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; $P = 0,038$) [32].

У РКД 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 ($(6,3 \pm 1,2)$ проти $(6,9 \pm 1,4)$ днів, $P = 0,001$). Наголосимо, що в цьому дослідженні випадки нової ФП реєстрували частіше порівняно з іншими подібними дослідженнями, в яких застосовували антиаритмічні засоби [34]. Цікаво, що пікові рівні С-РБ були значуще нижчи-

ми в пацієнтів без ФП ($P=0,01$). За даними багатого факторного 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 або хронічного обструктивного захворювання легень ($P=0,033$) [37].

Утім у найбільшому за обсягом рандомізованому дослідженні STICS здатність статинів запобігати післяопераційній ФП не було доведено. Близько 1900 пацієнтів отримували розувастатин у дозі 20 мг на добу або плацебо упродовж 8 діб до і 5 діб після планового АКШ. Холтеровське моніторування ЕКГ виконували протягом 5 діб 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 рівнів тропоніну у плазмі крові, тривалості госпіталізації, частоти ранніх кардіальних і цереброваскулярних ускладнень, функції лівого шлуночка за даними ехокардіографії та рівнів креатиніну в плазмі крові. Лікування розувастатином виявилось ефективним лише для зниження рівня ХС ЛПНЩ через 48 год після операції. Хоча в це дослідження залучили велику загальну кількість пацієнтів, а отже, було більше випадків ФП, ніж у попередніх дослідженнях, ці пацієнти були молодшими за віком, з вищою середньою фракцією викиду лівого шлуночка, меншою частотою виникнення інфаркту міокарда і більшою частотою призначення β -адреноблокаторів, ніж у дослідженні ARMYDA-3 [52]. 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 в клініках Китаю.

Урешті-решт, систематичний огляд бази даних Medline з моменту її створення до липня 2015 р. із залученням дослідження STICS свідчив, що передопераційне застосування статинів характеризується доброю переносністю 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 % [2].

Спосіб призначення та дозування статинів перед операцією аортокоронарного шунтування

Загалом важливою передумовою ефективного застосування препаратів з групи статинів у пацієнтів зі стабільною ІХС, зокрема при виконанні реваскуляризаційних втручань, є досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, яке своєю чергою залежить від дозування статинів [13]. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів цільовими визначено рівні ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) або їх зниження на 50 % і більше [19]. При цьому в 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 [17, 19]. Водночас за даними дослідження EUROASPIRE IV, із 7998 пацієнтів з ІХС 80,5 % не досягали цільових рівнів ліпідів і, отже, не отримували максимальної користі від профілактичної терапії [21]. У реальній клінічній практиці статини зазвичай призначають 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 в ретроспективному дослідженні проаналізували дані 3025 пацієнтів, які перенесли операцію АКШ. Встановлено, що 59 % пацієнтів приймали статини за 24 год до операції, 15 % – протягом 24–72 год, а інші не приймали статини або відмінили їх більш ніж за 72 год 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 [36].

У дослідженні за участю 41 пацієнта призначення аторвастатину в добовій дозі 80 мг на добу та протягом наступних двох діб після АКШ, а далі в дозі 40 мг до 120 год після операції забезпечило потужніший протизапальний ефект (вміст С-РБ визначали протягом 5 діб після АКШ) порівняно з призначенням аторвастатину в дозі 20 мг щодня протягом 120 год ($P=0,01$) [22].

В іншому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 40 пацієнтів вивчали вплив аторвастатину (20 мг на добу протягом 3 тиж до операції АКШ) на розвиток системного запалення та періопераційних ускладнень. Післяопераційні рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) значно збільшилися після АКШ порівняно з вихідними показниками, але пікові показники, які спостерігалися через 4 год після операції в групі аторвастатину, були значно нижчими. Зокрема середній вміст ІЛ-6 становив ($60,6\pm 25,0$) проти ($89,4\pm 38,0$) пг/мл, а ІЛ-8 – ($45,3\pm 21,3$) 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-шу та 2-гу добу після операції показники системного запалення були однаковими в обох групах [38].

Також вплив на маркери системного запалення вивчали в дослідженні з правастатином за участю 43 пацієнтів. Двадцять один пацієнт отримував правастатин у дозі 40 мг щоденно за 48 год до операції та протягом 7 діб після операції, та додатково 40 мг через 1 год після операції. Решта пацієнтів не приймали статинів. У групі правастатину середні показники післяопераційного ІЛ-6 значно зменшилися порівняно з відсутністю прийому препарату. Через 24 год вони становили відповідно ($159,5\pm 58,5$) проти ($251,2\pm 53,0$) пг/мл ($P<0,001$), через 48 год – ($81,9\pm 31,5$) проти ($194,2\pm 56,3$) пг/мл ($P<0,001$), а через 7 діб – ($16,4\pm 7,2$) проти ($30,8\pm 12,6$) пг/мл ($P<0,001$). Рівень С-РБ значно зменшився на 7-му добу 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 рівнів інтерлейкіну-1 та фактора некрозу пухлин α в плазмі не виявлено в ході всього дослідження [3].

Наприкінці 2012 р. розпочалося 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, зокрема смерті, інфаркту міокарда та інсульту, протягом 30 днів після операції [30]. 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 год до операції. Будуть оцінені випадки першого епізоду ФП, тривалість перебування в реанімації та стаціонарі, необхідність повторної коронарної реваскуляризації протягом 30 діб і смертність від усіх причин через 12 міс після операції. Це дослідження планують закінчити в липні 2018 р.

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. Утім 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.

Післяопераційне застосування статинів

Згідно з чинними рекомендаціями, які базуються на думці експертів, для профілактики ускладнень та рестенозів прийом статинів необхідно відновити вже в ранній період після реваскуляризації, цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить менше 1,8 ммоль/л або його зниження на 50 % і більше [19]. Доказова база для цих положень містить окремі дослідження та аналізи окремих підгруп пацієнтів після АКШ з різних досліджень у пацієнтів зі стабільною ІХС.

У дослідженні GREACE, в яке залучили 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 % [1].

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 міс після АКШ у 113 пацієнтів. Загалом 58,4 % пацієнтів досягли рівня ХС ЛПНЩ менше 70 мг/дл через рік після операції. Прокідність венозних шунтів була вищою в пацієнтів з рівнями ХС ЛПНЩ менше 100 мг/дл порівняно з рівнями 100 мг/дл і більше (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 в проспективних дослідженнях [26].

В іншому ретроспективному когортному дослідженні оцінювали вплив статинів на смертність та несприятливі серцево-судинні події через 1, 2, 3 і 12 міс після АКШ у 5205 пацієнтів. Частота виникнення інфаркту міокарда та інсульту була меншою при тривалому прийомі статинів, а рівень ХС ЛПНЩ був нижчий на тлі прийому статинів порівняно з їх відсутністю ($(126\pm 44,8)$ та $(134\pm 41,9)$ мг/дл, відповідно) [39].

У дослідженні POST-CABG за участю 1351 хворого після АКШ з помірно гіперхолестеринемією (вихідний ХС ЛПНЩ 135–175 мг/дл) застосування ловастатину в дозі 40 мг забезпечувало зниження концентрації ХС ЛПНЩ до 85 мг/дл. Це, своєю чергою, дозволило зменшити ймовірність виникнення рестенозів на 31 %, необхідність у повторній ревазуляризації через 4 роки – на 29 %, сумарну кількість випадків смерті від усіх причин, інсультів та необхідності в ревазуляризації протягом 7,5 року спостереження – на 24 % [41].

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 ревазуляризації – на 22 %, ризик виникнення інсульту – на 72 % [45].

У ретроспективному дослідженні за участю 7503 пацієнтів віком понад 65 років, які перенесли операцію АКШ, порівнювали показники смертності від усіх причин і частоти несприятли-

вих 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 міс 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). Утім результати раннього (протягом 1 міс після АКШ) та пізнього (від 1 до 6 міс після АКШ) призначення статинів значуще не відрізнялися [24].

Ефективність та безпечність високоінтенсивної терапії статинами проти помірно інтенсивної оцінювали на основі метааналізу результатів 10 РКД, у тому числі Post-CABG, PROVE-IT, TIMI 22 і A-to-Z, за участю 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 тривале лікування статинами приймали 70–90 % пацієнтів [18].

У січні 2017 р. завершилося РКД 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. Дотепер результати цього дослідження ще не опубліковані [9].

Власний досвід застосування статинів

Аналіз перед- і періопераційного застосування статинів за умов реальної клінічної практики у спеціалізованому кардіохірургічному центрі був здійснений у 155 пацієнтів (139 чоловіків та 16 жінок) віком від 39 до 81 року зі стабільною ІХС, послідовно відібраних для операції АКШ. На момент звернення в клініку препарати з групи статинів були призначені лише 84 (54,2 %) пацієнтам, з них 24 (28,6 %) пацієнти приймали статини більше 3 міс (у середньому 227 днів), а 60 (71,4 %) – від 5 днів до 3 міс (у середньому

Таблиця 1

Діючі речовини та дози статинів перед скеруванням у спеціалізований кардіохірургічний центр

Препарат	Доза			Всього
	10 мг	20 мг	40 мг	
Симвастатин	4	8	4	16
Аторвастатин	8	28	3	39
Розувастатин	13	10	4	27
Ловастатин	1		1	2

37,2 доби). Високоінтенсивну (аторвастатин ≥ 40 мг або розувастатин 20–40 мг) терапію статинами отримували 17 (20,2 %) пацієнтів, помірно інтенсивну (симвастатин 40 мг, аторвастатин ≥ 20 мг і < 40 мг, розувастатин ≥ 10 мг та < 20 мг) – 46 (54,8 %) хворих. Низькі дози статинів були призначені 21 (25 %) пацієнту.

Діючі речовини та дози статинів, що приймали пацієнти на момент скерування у кардіохірургічну клініку, наведено в табл. 1.

На момент виконання операції АКШ кількість пацієнтів, яким були призначені статини, збільшилася до 122 (78,7 %); статини не були призначені 33 (21,3 %) хворим, у тому числі одному, який був прооперований у день госпіталізації. Високі дози статинів отримували 26 (21,3 %) пацієнтів, помірні – 52 (42,6 %). Тривалість прийому статинів до операції становила від 1 до 13 днів (у середньому 4,1 доби), причому останню дозу препарату призначали за 12–24 год до операції (табл. 2).

Після операції прийом статинів відновили 120 пацієнтів в середньому через 2,1 доби та 1 пацієнт – через 13 днів (через тривале перебування в реанімаційному відділенні, використання штучної вентиляції легень).

Наведені дані свідчать про недостатній рівень амбулаторного застосування препаратів з групи статинів у пацієнтів з ІХС перед реваскуляризацією (54 %) та невідповідність їх доз чинним рекомендаціям з лікування стабільної ІХС. Частота призначення статинів безпосередньо перед операцією АКШ збільшилася до 78,7 %, але високоінтенсивну терапію статинами отримували лише 21,3 % пацієнтів.

Висновки

Аналіз результатів здійснених клінічних досліджень свідчить на користь передопераційного застосування статинів аж до дня аортокоронарного шунтування, з раннім відновленням

Таблиця 2

Діючі речовини та дози статинів, що приймали пацієнти на момент виконання операції аортокоронарного шунтування

Препарат	Доза					Всього
	2,5 мг	5 мг	10 мг	20 мг	40 мг	
Симвастатин	–	–	11	19	9	39
Аторвастатин	–	–	10	31	12	53
Розувастатин	1	3	12	12	2	30

терапії статинами після операції. Позитивний ефект статинів у профілактиці післяопераційних ускладнень насамперед пов'язують з їх неліпідними ефектами: поліпшенням функції ендотелію, пригніченням запалення в судинній стінці, зниженням агрегації тромбоцитів і проліферативної активності гладеньком'язових клітин. Утім дотепер не розроблено спеціальних рекомендацій щодо дозування та термінів оптимального призначення статинів при підготовці до аортокоронарного шунтування, а також у післяопераційний період. А це, своєю чергою, зумовлює недостатню частоту застосування і рідкісне використання високоінтенсивної терапії статинами при підготовці та виконанні аортокоронарного шунтування в реальній клінічній практиці.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – О.Ж., Б.Т.; збір матеріалу – І.Ш., О.Є.; опрацювання матеріалу, огляд літератури, написання тексту – І.Ш.; редагування тексту – О.Ж.

Література

- Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. 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) // *Cur. Med. Res. Opin.* – 2002. – Vol. 18. – P. 220–228.
- Barakat A.F., Saad M., Abuzaid A. et al. Perioperative Statin Therapy for Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 101 (2). – P. 818–825.
- 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. – Vol. 19 (2). – P. 99–103.
- Charalambos A., Demosthenous M., Reilly S. et al. Myocardial redox state predicts in-hospital clinical outcome after cardiac surgery: Effects of short-term pre-operative statin treatment // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2012. – Vol. 59 (1). – P. 71–73.
- Chello M., Anselmi A., Spadaccio C. et al. Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 83. – P. 1374–1380.
- Chello M., Giuseppe P., Candura D. et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary artery bypass // *Crit. Care. Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 660–667.
- Christensen J.T. Preoperative lipid control with simvastatin

- reduces the risk for graft failure already 1 year after myocardial revascularization // *Cardiovasc. Surg.*– 2001.– Vol. 9.– P. 33–43.
8. Christenson J. T. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 1999.– Vol. 15.– P. 394–400.
9. Clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01528709
10. Collard C.D., Body S.C., Shernan S.K. et al. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2006.– Vol. 132.– P. 392–400.
11. Dereli Y., Ege E., Kurban S. et al. Pre-operative atorvastatin therapy to decrease the systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting // *J. Int. Med. Res.*– 2008.– Vol. 36.– P. 1248–1254.
12. Dotani M.I., Elnicki D.M., Jain A.C., Gibson C.M. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.*– 2000.– Vol. 86.– P. 1128–1130.
13. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2999–3058.
14. Filion K.B., Pilote L., Rahme E. et al. Use of perioperative cardiac medical therapy among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *J. Card. Surg.*– 2008.– Vol. 23.– P. 209–215.
15. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. 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.– Vol. 129.– P. 28–292.
16. Higgins J.P.T., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1,0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011, Available from www.handbook.cochrane.org.
17. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. 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.– Vol. 143.– P. 4–34.
18. Kang S., Liu Y., Liu X.B. 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.– Vol. 35 (8).– P. 1125–1136.
19. Kolh P., Windecker S., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. J. Cardio-Thoracic. Surgery.*– 2014.– Vol. 46.– P. 517–592.
20. Kostapanos M.S., Liberopoulos E.N., Goudevenous J.A. et al. Do statins have an antiarrhythmic activity? // *Cardiovas. Res.*– 2007.– Vol. 75.– P. 10–20.
21. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D. 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.– Vol. 23 (6).– P. 636–648.
22. Krivoy N., Adler Z., Saloma R. et al. Targeting C-reactive protein levels using high-dose atorvastatin before coronary artery bypass graft surgery // *Exp. Clin. Cardiol.*– 2008.– Vol. 13, N 4.– P. 171–174.
23. Kuhn E.W., Slottosch I., Wahlers T., Liakopoulos O.J. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery // *Cochrane Database Systematic Reviews.*– 2015.– Vol. 8.– CD008493.
24. Kulik A., Brookhart M.A., Levin R. et al. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery // *Circulation.*– 2008.– Vol. 118.– P. 1785–1792.
25. Kulik A., Ruel M., Jneid H. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery. A Scientific Statement from the American Heart Association // *Circulation.*– 2015.– Vol. 10.– P. 927–964.
26. Kulik A., Voisine P., Mathieu P. et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial // *Ann. Thorac. Surg.*– 2011.– Vol. 92 (4).– P. 1284–1290.
27. Landoni G., Casso G., Gallo M. et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Critical. Care.*– 2016.– Vol. 20.– P. 395.
28. Laufs U., Adam Oliver. Acute effects of statins // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 59, N 1.– P. 71–73.
29. Liakopoulos O.J., Choi Y.H., Haldenwang P.L. 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.– Vol. 29 (12).– P. 1548–1559.
30. Liakopoulos O.J., Kuhn E.W., Hellmich M. et al.; StaRT-CABG Investigators. 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.– Vol. 170 (1).– P. 46–54.
31. MacCallum N.S., Finney S.J., Gordon S.E. et al. Modified criteria for the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) improves their utility following cardiac surgery // *Chest.*– 2014.– Vol. 145.– P. 1197–1203.
32. Marin F., Pascual D.A., Roldan V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.*– 2006.– Vol. 97.– P. 55–60.
33. Martínez-Comendador J.M.M., Alvarez J.R.R., Mosquera I. et al. Preoperative statin treatment reduces systemic inflammatory response and myocardial damage in cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2009.– Vol. 36.– P. 998–1005.
34. Mitchell L.B., Exner D.V., Wyse D.G. et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair // *JAMA.*– 2005.– Vol. 294.– P. 3093–3100.
35. Ozaydin M., Dogan A., Varol E. et al. Statin use before by-pass surgery decreases the incidence and shortens the duration of postoperative atrial fibrillation // *Cardiology.*– 2007.– Vol. 107.– P. 117–121.
36. Pan W., Collard C.D., Coselli J. et al. Effect of Dose and Timing of Preoperative Statins on Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery // *The Annals of Thoracic Surgery.*– 2017 Mar 15. pii: S0003-4975(17)30016-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.043. [Epub ahead of print]
37. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 // *Circulation.*– 2006.– Vol. 114.– P. 145–1461.
38. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery // *Crit. Care Med.*– 2006.– Vol. 34 (3).– P. 660–667.
39. Philip F., Blackstone E., Kapadia S.R. Impact of statins and beta-blocker therapy on mortality after coronary artery bypass graft surgery // *Cardiovasc. Diagn. Ther.*– 2015.– Vol. 5 (1).– P. 8–16.
40. Plenge J.K., Hernandez T.L., Weil K.M. et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction // *Circulation.*– 2002.– Vol. 106.– P. 1447–1452.
41. 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 saphenous-vein coronary artery bypass grafts // *New Engl. J. Med.*– 1997.– Vol. 336.– P. 153–162.
42. Pretorius M., Donahue B.S., Yu C. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass // *Circulation.*– 2007.– Vol. 116 (Suppl. 1).– P. 1–7.

43. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. 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 // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352, N 1.– P. 20–28.
44. Roik M., Starczewska M.H., Huczek Z. Statin therapy and mortality among patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular function – a preliminary report // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112 (3).– P. 357–363.
45. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *New Engl. J. Med.*– 1996.– Vol. 355.– P. 1001–1009.
46. Suzumura K., Yasuhara M., Tanaka K. et al. Protective effect of fluvastatin sodium, HMG-CoA reductase inhibitor, on oxidative modification of human low-density lipoprotein in vitro // *Biochem. Pharmacol.*– 1999.– Vol. 57.– P. 697–703.
47. Tandon V., Bano G., Khajuria V. et al. Pleiotropic effects of statins// *Ind. J. Pharmacology.*– 2005.– Vol. 37, N 2.– P. 77–85.
48. Tuzcu E.M., Nissen S.E., Schoenhagen P. et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352 (1).– P. 29–38.
49. Walter D.H., Schachinger V., Elsner M. et al. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation // *Am. J. Cardiol.*– 2000.– Vol. 85.– P. 962–968.
50. Warren O.J., Smith A.J., Alexiou C. et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 – mechanisms of pathogenesis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*– 2009.– Vol. 23.– P. 223–231.
51. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V. et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin Site // *Nat. Med.*– 2001.– Vol. 7.– P. 687–692.
52. Zheng Z., Jayaram R., Jiang L. et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery // *New Engl. J. Med.*– 2016.– Vol. 374.– P. 1744–1753.

Надійшла 15.05.2017 р.

Клиническое применение статинов при выполнении аортокоронарного шунтирования

О.И. Жаринов¹, И.В. Шклянка², О.А. Епанчинцева^{1,2}, Б.М. Тодуров^{1,2}

¹ *Національна медичинська академія последипломного образования ім. П.Л. Шупика, Київ*

² *ГУ «Институт сердца МОЗ Украины», Київ*

В обзоре обобщены данные о применении статинов у пациентов с ишемической болезнью сердца при выполнении аортокоронарного шунтирования. Приведена информация о механизмах действия статинов, принципах их перед- и послеоперационного назначения, в частности, продолжительности приема и дозировке. Благоприятный эффект статинов в профилактике осложнений связывают с их нелипидными свойствами: подавлением воспаления в сосудистой стенке, улучшением функции эндотелия, снижением агрегации тромбоцитов и пролиферативной активности гладкомышечных клеток. Во многих клинических исследованиях применение статинов уменьшало риск возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, инсульта и смерти, позволяло уменьшить длительность пребывания в реанимационном отделении и стационарного лечения. Вместе с тем, назначение высокоинтенсивной терапии статинами ассоциировалось с увеличением частоты почечной недостаточности. Отсутствие достаточной доказательной базы и неопределенность рекомендаций обуславливают недостаточное использование этих препаратов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, статины, механизмы, дозировка, эффективность.

Clinical use of statins during coronary artery bypass grafting

O.J. Zharinov¹, I.V. Shklianika², O.A. Yepanchintseva^{1,2}, B.M. Todurov^{1,2}

¹ *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

² *Heart Institute, Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

The review summarizes current data on the use of statins in patients with coronary heart disease when performing coronary artery bypass grafting. The information about the mechanisms of action of statins, principles of pre- and postoperative usage, in particular, the duration of administration and dosage, is provided. The beneficial effect of statins in preventing of complications are associated with their non-lipid properties: inhibition of inflammation in the vascular wall, endothelial function improvement, reducing of platelet aggregation and smooth muscle cells proliferative activity. In many clinical trials, statin treatment reduced the risk of postoperative atrial fibrillation, myocardial infarction, stroke and death, allowed to reduce the length of stay in the intensive care and hospital treatment. However, the appointment of high-intensity statin therapy was associated with increased frequency of renal failure. The lack of sufficient evidence base and uncertainty of recommendations lead to insufficient use of these drugs in clinical practice.

Key words: coronary artery bypass grafting, statins, mechanisms, dosage, effectiveness.