

УДК 616.127-005.4-036+615.22

І.В. Шклянка^{1, 2}, О.Й. Жарінов¹, К.О. Міхалев³, О.А. Єпанчинцева^{1, 2}¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ² ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ³ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, Київ

Клінічні характеристики та застосування статинів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця при скеруванні для виконання ангіографії або аортокоронарного шунтування

Мета роботи – зіставити клінічні характеристики та частоту призначення статинів у реальній клінічній практиці в пацієнтів, скерованих у спеціалізовану клініку для здійснення ангіографії або аортокоронарного шунтування.

Матеріали і методи. У ретроспективному «зрізовому» одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при первинному обстеженні 155 пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, послідовно відібраних для операції аортокоронарного шунтування. Залежно від внесення статинів у перелік лікарських призначень, хворих ретроспективно поділили на дві групи: ті, яким призначили статини при первинному скеруванні в спеціалізований кардіохірургічний центр для ангіографії або ревазуляризації (n = 84), та ті, яким не призначили статини (n = 71).

Результати. Обстежена когорта пацієнтів характеризувалася наявністю перенесених раніше коронарних подій, ознак атеросклерозу периферичних артерій та інших абсолютних показань для терапії статинами в більшості випадків. Водночас групи хворих, яким призначили і не призначили статини, не відрізнялися за більшістю демографічних, клініко-інструментальних характеристик, супутніх хвороб і чинників ризику. Відсутність терапії статинами асоціювалася з вищими рівнями загального холестерину та інтерлейкіну-6 порівняно з групою пацієнтів, які приймали статини (загальний холестерин – відповідно 4,8 проти 4,2 ммоль/л (p=0,016) та інтерлейкін-6 – відповідно 4,4 проти 3,1 пг/мл (p=0,022)). Загалом статини були призначені 54,2 % пацієнтів, з яких високі дози отримували 17 (20,2 %) осіб, помірні – 46 (54,8 %), низькі – 21 (25 %).

Висновки. Отримані дані свідчать про недостатній рівень амбулаторного застосування препаратів з групи статинів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при скеруванні на ревазуляризацію міокарда та значну невідповідність клінічних характеристик і реального застосування статинів. Таким чином, існує нагальна потреба у визначенні оптимального дозування і термінів призначення терапії статинами при підготовці пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця до операції аортокоронарного шунтування.

Ключові слова: статини, стабільна ішемічна хвороба серця, аортокоронарне шунтування.

Статини мають найбільш переконливі докази ефективності серед засобів фармакотерапії, рекомендованих у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) [21]. Своєю чер-

гою, це дає підстави для їх рутинного застосування незалежно від вихідних рівнів ліпідів [20]. Скерування хворого у спеціалізовану клініку для проведення контрастної ангіографії та/або рева-

куляризаційного втручання зазвичай обумовлюється доказами наявності ІХС (наприклад, перенесеними коронарними подіями) або вираженими клінічними виявами хвороби. Отже, 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 прогнозу і профілактики ускладнень у пацієнтів, яким здійснюють ревааскуляризаційні втручання [2, 6, 9, 11, 14]. Утім в узгоджених настановах немає чіткості щодо дозування і термінів призначення терапії статинами в осіб, яким здійснюють операцію аортокоронарного шунтування (АКШ). Імовірно, це є однією з причин недостатнього використання статинів у реальній клінічній практиці. В одному з американських оглядових досліджень лише 42,4 % хворих отримували статини на момент госпіталізації для проведення ревааскуляризації міокарда, а частота призначення статинів у день операції становила менше 10 % [4]. Крім того, незважаючи на визнану доцільність високоінтенсивної терапії статинами [10] перед операцією АКШ, 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 [4].

В українських спеціалізованих клініках також існує проблема недостатнього призначення та неадекватних дозувань статинів у пацієнтів зі стабільною ІХС, яких скеровують для виконання ревааскуляризаційних втручань. Своєю чергою, відсутність статинів у переліку засобів, призначених на етапі підготовки до втручання, може вплинути на ризик виникнення ускладнень [2, 17, 18].

Мета роботи – зіставити клінічні характеристики та частоту призначення статинів у реальній клінічній практиці в пацієнтів, скерованих у спеціалізовану клініку для здійснення коронарорентрикулографії та/або операції аортокоронарного шунтування.

Матеріали і методи

У ретроспективному «зрізовому» одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при обстеженні 155 пацієнтів 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 (89,7 %) чоловіків та 16 (10,3 %) жінок віком від 39 до 81 року, медіана віку – 62 (квартилі 55–67) роки. Індекс маси тіла (ІМТ) становив 28,5 (квартилі 25,3–31,5) кг/м².

Ожиріння зафіксовано у 66 (42,6 %) осіб, куріння на момент звернення в клініку – у 6 (3,9 %) хворих, куріння в анамнезі зауважили 15 (9,7 %) пацієнтів.

Стабільну ІХС діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [15]. Стабільну стенокардію напруження зареєстрували у 151 (97,4 %) хворого: II функціонального класу (ФК) – у 14 (9 %) пацієнтів, III ФК – у 122 (78,7 %) та IV ФК – у 15 (9,7 %) хворих. Інфаркт міокарда (ІМ) раніше перенесли 125 (80,6 %) осіб, повторний інфаркт – 31 (20 %). Хронічну серцеву недостатність (ХСН) відзначено у всіх 155 (100 %) пацієнтів, 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. Гіпертонічну хворобу діагностували у 142 (91,6 %) осіб. У 78 (50,3 %) хворих 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 хворих 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 в 4 (2,6 %) хворих, в одного з них раніше виконували стентування ниркової артерії. Стентування сонних артерій здійснювали у 4 (2,6 %) пацієнтів, атеректомію із сонної артерії – у 2 (1,3 %), стентування підключичної артерії – в 1 пацієнта. Фібріляцію передсердь виявлено у 8 хворих (5,2 %), з них у 2 – пароксизмальну форму, у 4 – персистентну та у 2 – постійну. Медіана ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc становила у цих пацієнтів 4 (квартилі 3–5) бали. Серед 14 (9 %) осіб з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) 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. Легку форму цукрового діабету було діагностовано у 4 осіб, помірну – у 28 та тяжку – у 7 хворих. Порушення толерантності до глюкози зафіксували ще у двох (1,3 %) пацієнтів.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) виявили у 6 (3,9 %) хворих, бронхіальну астму – в 1 (0,6 %). Із супутньої патології щитоподібної залози дифузний зоб діагностували у 4 (2,6 %) пацієнтів, вузловий зоб – у 15 (9,7 %), автоімунний 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 %), жовчнокам'яну хворобу – у 13 (8,4 %) хворих. Із хвороб сечостатевої системи хронічний пієлонефрит реєстрували 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 %) хворих.

У дослідження не залучали пацієнтів з нестабільною стенокардією, гострим інфарктом міокарда та таких, яким планувалися комбіновані операції (АКШ у поєднанні з протезуванням клапанів серця).

При зверненні в клініку в усіх пацієнтів здійснювали обов'язкове комплексне обстеження, яке передбачало опитування, огляд, вимірювання артеріального тиску, реєстрацію ЕКГ, ехокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та позаочеревиного простору, щитоподібної залози, дуплексне сканування магістральних артерій, лабораторні дослідження, коронарографію. Лабораторні дослідження проводили на гематологічному автоматичному аналізаторі Systex XS 500 (Японія), біохімічному автоматичному аналізаторі CobasIntegra 400 plus (Німеччина) латекс-турбідиметричним методом та аналізаторі Immulite 1000 (США) імунохемілюмінісцентним методом. Лабораторні методи обстеження, крім стандартних, передбачали визначення рівнів С-реактивного білка (С-РБ), інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) та ліпідограму.

Реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях здійснювали на апараті Innomed HS80G-L (Угорщина) зі швидкістю 50 мм/с. Ехокардіографічне обстеження виконували на ультразвуковому сканері iE 33 (Philips, США), оцінювали морфофункціональний стан камер серця, наявність клапанної патології та регіонарних порушень скоротливості міокарда. У 96 (61,9 %) пацієнтів здійснювали діагностичну коронаровентрикулографію (КВГ) за допомогою двопланової рентгенівської ангіографічної 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.

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 та/або АКШ передбачало прийом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – у 94 (60,6 %) пацієнтів, блокаторів рецепторів ангіотензину II – у 14 (9 %), β -адреноблокаторів – у 115 (74,2 %), антагоністів альдостерону – в 31 (20 %), блокаторів кальцієвих каналів – 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 %), ацетилсаліцилової кислоти – у 88 (56,8 %), клопидогрелю – у 52 (33,5 %), гіпоглікемічних препаратів – у 25 (16,1 %), інсуліну – в 6 (3,9 %), замісну терапію L-тироксином – у 7 (4,5 %).

Залежно від введення 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 ($n=84$), та ті, яким не призначили статини ($n=71$). У хворих, яким статини були призначені, тривалість прийому статинів оцінювали за виписними епікризами з лікувальних закладів або за поліклінічними амбулаторними картами. Дані про тривалість застосування статинів вдалося оцінити у 82 (97,6 %) пацієнтів: до одного місяця статини приймали 32 хворих, від 1 до 3 місяців – 28, від 3 до 6 місяців – 13, більше 6 місяців – 9.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 12.6 (StatSoft, Inc., США) та SPSS v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp., США). Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як медіану та міжквартильний інтервал – перший і третій квартилі. Розподіл якісних показників (номінальних або порядкових дискретних) представлено у вигляді абсолютної та відносної частоти виявлення. Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Шапіро – Вілка. У зв'язку з тим, що розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, їх порівнювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Порівняння абсолютної і відносної частот виявлення якісних показників проводили за таблицями спряження (крос-табуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона (зокрема з поправками Йейтса та на правдоподібність), а у таблицях формату « 2×2 » – з ураху-

Таблиця 1

Демографічні та клінічні показники в пацієнтів порівнюваних груп

Показник	Не призначили статини (n=71)	Призначили статини (n=84)	p
Вік, років	61 (55–67)	62 (56–67)	0,831
Чоловіки	67 (94)	72 (86)	0,078
ІМТ, кг/м ²	28,4 (25,3–31,3)	28,6 (25,8–31,5)	0,638
ІМТ у нормі	16 (23 %)	16 (19 %)	
Надлишкова маса тіла	30 (42 %)	36 (43 %)	0,655
Ожиріння 1-го ступеня	20 (28 %)	29 (34 %)	
Ожиріння 2-го ступеня	5 (7 %)	3 (4 %)	
Актуальне куріння	2 (3 %)	4 (5 %)	0,532
Куріння в анамнезі	7 (10 %)	8 (9 %)	0,944
Гіпертонічна хвороба	67 (94 %)	75 (89 %)	0,256
Стабільна стенокардія	71 (100 %)	80 (95 %)	0,062
Стабільна стенокардія та ФК			
Немає	0	4 (5 %)	
II ФК	6 (8 %)	8 (9,5 %)	0,310
III ФК	58 (82 %)	64 (76 %)	
IV ФК	7 (10 %)	8 (9,5 %)	
Перенесений ІМ	56 (79 %)	69 (82 %)	0,608
Перенесений повторний ІМ	16 (22 %)	15 (18 %)	0,468
Гострий коронарний синдром в анамнезі*			
Не зареєстровано	14 (20 %)	15 (18 %)	
За більше ніж 3 міс до залучення	33 (46 %)	47 (56 %)	0,474
Упродовж 3 міс до залучення**	24 (34 %)	22 (26 %)	
Інсульт/ТІА в анамнезі	9 (13 %)	5 (6,0 %)	0,146
Стентування коронарних артерій в анамнезі	9 (13 %)	12 (14 %)	0,770
Фібриляція передсердь	5 (7 %)	3 (4 %)	0,330
Атеросклероз артерій нижніх кінцівок	6 (8 %)	8 (9 %)	0,816
ХСН I стадії	4 (6 %)	5 (6 %)	
ХСН ІІА стадії	64 (90 %)	76 (90 %)	0,975
ХСН ІІБ стадії	3 (4 %)	3 (4 %)	
Цукровий діабет	18 (25 %)	21 (25 %)	0,960
ХОЗЛ	2 (3 %)	4 (5 %)	0,532
Структурна патологія щитоподібної залози	10 (14 %)	17 (20 %)	0,314

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіана (перший – третій квартилі). * Щодо 3-місячного терміну перед скеруванням у клініку. ** Не залучали пацієнтів з ІМ давністю менше 28 днів.

ванням статистичної значущості точного критерію Фішера. Рівнем статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Групи пацієнтів, яким на момент скерування в клініку призначили та не призначили статини, не мали статистично значущих відмінностей за

віком, статевою структурою, антропометричними даними та частотою виявлення супутньої патології (табл. 1).

Отже, пацієнти обох груп за клінічними даними (перенесені раніше ІМ, нестабільна стенокардія або гостре порушення мозкового кровообігу/ТІА, наявність атеросклерозу судин нижніх кінцівок, стабільна стенокардія III–IV ФК) та за наявності чинників ризику розвитку ІХС

Таблиця 2

Початкові ехокардіографічні показники в пацієнтів порівнюваних груп

Показник	Не призначили статини (n=71)	Призначили статини (n=84)	p
Передньозадній розмір ЛП, см	4,3 (4,0–4,7)	4,3 (4,0–4,5)	0,113
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ, см	5,5 (4,8–6,1)	5,3 (4,8–5,8)	0,375
КДО ЛШ, см ³	145 (111–178)	131 (108–166)	0,260
Індекс КДО ЛШ, см ³ /м ²	68,1 (58,3–89,1)	63,4 (54,0–82,4)	0,119
КСО ЛШ, см ³	69,0 (46,2–115,5)	63,9 (45,6–90,7)	0,241
Індекс КСО ЛШ, см ³ /м ²	35,5 (24,1–59,4)	31,3 (22,5–45,4)	0,146
Фракція викиду ЛШ, %	48 (37–58)	52 (42–59)	0,149
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,1 (1,0–1,2)	1,1 (1,0–1,2)	0,798
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,0 (0,9–1,0)	0,9 (0,9–1,0)	0,103
ММЛШ, г	200,4 (170,2–257,0)	199,2 (157,9–234,7)	0,350
ММЛШ/ППТ, г/м ²	106,5 (89,5–125,8)	98,2 (82,9–119,4)	0,134
Систолічний тиск у стовбурі ЛА, мм рт. ст.	36 (30–41) n=63	35 (30–39) n=81	0,209
Гرادієнт тиску на АК, мм рт. ст.	7 (6–10) n=59	8 (6–9) n=78	0,981
Градієнт тиску на МК, мм рт. ст.	4 (3–6) n=7	4 (3–5) n=7	0,710
Регургітація на МК	Немає	29 (41 %)	0,267
	1-го ступеня	38 (53 %)	
	2-го ступеня	4 (6 %)	
Регургітація на ТК	Немає	53 (75 %)	0,404
	1-го ступеня	17 (24 %)	
	2-го ступеня	1 (1 %)	

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіана (перший – третій квартилі). ЛП – ліве передсердя; ЛШ – лівий шлуночок; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцевосистолічний об'єм; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка; ППТ – площа поверхні тіла; ЛА – легенева артерія; АК – аортальний клапан; МК – мітральний клапан; ТК – тристулковий клапан.

(цукровий діабет, ожиріння, гіпертонічна хвороба, чоловіча стать та похилий вік) мали однаково переконливі показання для призначення статинів [20]. Наголосимо, що серед пацієнтів, які не приймали статини, у 9 хворих раніше виконували стентування коронарних артерій, що є обов'язковим показанням для терапії статинами.

Порівнювані групи не мали також істотних відмінностей за ехокардіографічними показниками ремоделювання, скоротливої функції міокарда та патології клапанів серця (табл. 2).

За даними дуплексного сканування екстракраніальних артерій, значущих відмінностей між групами щодо кількості пацієнтів з гемодинамічно значущим стенозом та відсотком звуження просвіту судин також не виявлено (табл. 3).

Щодо лабораторних показників порівнювані групи істотно не відрізнялися за сироватковими рівнями гемоглобіну, глікемії натще, креатиніну та калію (табл. 4). Відсутність терапії статинами асоціювалася з вищими рівнями загально-

го холестерину порівняно з групою пацієнтів, які приймали статини (відповідно, 4,8 проти 4,2 ммоль/л, $p=0,016$). Крім того, спостерігали відмінності щодо рівня інтерлейкіну-6, який був вищий за відсутності терапії статинами (4,4 проти 3,1 пг/мл, $p=0,022$). Це, загалом, узгоджується з даними про можливий вплив статинів на рівень інтерлейкіну-6 [1, 13, 22]. З іншого боку, порівнювані групи не відрізнялися за вмістом С-РБ та ФНП-а. Утім в обох групах рівень прозапального ФНП-а перевищував пороговий рівень 8,1 пг/мл, що узгоджується з уявленнями про роль запальних механізмів у формуванні та прогресуванні атеросклеротичних уражень судин [5].

Наголосимо, що рівень печінкових ферментів (АЛТ і АСТ) в обох групах був подібним та не перевищував діапазон нормальних значень. Відомо, що помірне підвищення цих показників на тлі терапії статинами може спостерігатися в 1–3 % випадків, і лише в 1 % пацієнтів рівень трансаміназ підвищується більше ніж

Таблиця 3

Показники структурного стану сонних артерій у пацієнтів порівнюваних груп

Показник	Не призначили статини (n=71)	Призначили статини (n=84)	p
Пацієнти зі стенозом правої загальної СА, n/N (%)	23/60 (38)	24/72 (33)	0,550
Загальна СА (права)			
Діаметр, см	7,6 (7,2–8,2); n=54	7,5 (6,8–8,0); n=58	0,259
Стеноз, %	45 (35–50); n=23	40 (35–41); n=24	0,069
ТКИМ, мм	1,1 (1,1–1,1); n=56	1,1 (1,1–1,1); n=56	0,261
Пацієнти зі стенозом лівої загальної СА, n/N (%)	25/60 (42)	25/71 (35)	0,449
Загальна СА (ліва)			
Діаметр, см	7,3 (6,9–7,8); n=54	7,4 (6,8–7,8); n=58	0,580
Стеноз, %	40 (30–50); n=25	40 (30–45); n=25	0,355
Пацієнти зі стенозом правої зовнішньої СА, n/N (%)	9/58 (15)	8/65 (12)	0,607
Зовнішня СА (права)			
Діаметр, см	4,8 (4,5–5,1); n=54	4,8 (4,4–5,2); n=56	0,950
Стеноз, %	40 (40–45); n=9	40 (35–43); n=8	0,370
Пацієнти зі стенозом лівої зовнішньої СА, n/N (%)	6/58 (10)	6/65 (9)	0,835
Зовнішня СА (ліва)			
Діаметр, см	4,7 (4,5–5,0); n=54	4,9 (4,5–5,2); n=56	0,396
Стеноз, %	55 (45–60); n=6	50 (45–55); n=6	0,589
Пацієнти зі стенозом правої внутрішньої СА, n/N (%)	42/60 (70)	41/72 (57)	0,122
Внутрішня СА (права)			
Діаметр, см	5,4 (5,1–5,8); n=54	5,4 (4,9–5,9); n=58	0,792
Стеноз, %	35 (30–55); n=42	40 (35–55); n=41	0,411
Пацієнти зі стенозом лівої внутрішньої СА, n/N (%)	38/60 (63)	42/71 (59)	0,625
Внутрішня СА (ліва)			
Діаметр, см	5,2 (4,9–5,6); n=54	5,4 (5,0–5,8); n=58	0,386
Стеноз, %	43 (30–55); n=38	45 (35–55); n=42	0,691

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіана (перший – третій квартилі). СА – сонна артерія; N – кількість пацієнтів з доступними даними; ТКИМ – товщина комплексу інтима – медія.

утричі [19]. Таке підвищення є дозозалежним та виникає протягом перших 3 міс лікування. Але нетривале використання низьких доз статинів, яке переважає в реальній клінічній практиці, зазвичай не асоціюється із суттєвими змінами активності печінкових ферментів.

Цікаво, що окрім застосування статинів, медикаментозне лікування пацієнтів в обох групах загалом узгоджувалося з чинними рекомендаціями та клінічними характеристиками обстежених [15]. Порівнювані групи суттєво не відрізнялися за частотою використання ІАПФ, сартанів, блокаторів кальцієвих каналів, діуретиків, антиагрегантів та нітратів. У групі хворих, які отримували статини, спостерігали тенденцію до частішого застосування β -адреноблокаторів ($p=0,085$) (табл. 5). Крім того, прийом статинів асоціювався з більш частим застосуванням антиагрегантів ($p=0,035$), незважаючи на відсутність значущих відмінностей щодо частоти перенесеного ІМ у порівнюваних групах.

За показниками ураження коронарних артерій за даними КВГ порівнювані групи статистич-

но значуще не відрізнялися (табл. 6). 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 хворих віком менше 75 років, яким планується операція АКШ [10]. Пацієнтам віком понад 75 років рекомендують помірно інтенсивну терапію статинами. Причому лікування статинами повинно починатися принаймні за тиждень перед проведенням АКШ і обов'язково – напередодні АКШ (остання доза – не більше ніж за 24 год до операції). За даними нещодавно здійсненого ретроспективного дослідження за участю 3025 пацієнтів, з яких 59 % 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

Таблиця 4
Лабораторні показники в пацієнтів порівнюваних груп

Показник	Не призначили статини (n=71)	Призначили статини (n=84)	p
Гемоглобін, г/л	145 (136–153)	143 (134–150)	0,289
Глікемія натще, ммоль/л	5,6 (5,1–7,1)	5,6 (5,0–6,6)	0,803
Загальний холестерин, ммоль/л	4,8 (3,8–5,9)	4,2 (3,6–4,9)	0,016
Тригліцериди, ммоль/л	1,7 (0,9–2,0) n=14	1,6 (1,2–1,8) n=28	0,823
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,2 (0,9–1,5) n=8	1,2 (1,0–1,3) n=10	0,573
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,1 (2,3–3,3) n=8	2,5 (2,1–3,4) n=10	0,697
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,8 (0,6–0,9) n=8	0,7 (0,6–0,8) n=9	0,321
Індекс атерогенності	2,6 (2,1–4,2) n=8	2,3 (2,2–4,5) n=10	0,633
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,0 (9,8–16,4) n=70	11,3 (9,8–14,8) n=84	0,211
Аланинамінотрансфераза, Од/л	22 (17–31)	23 (18–35)	0,477
Аспаратамінотрансфераза, Од/л	24 (19–30)	25 (20–29)	0,581
Креатинін, мкмоль/л	94 (85–114)	99 (89–114)	0,375
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	72,3 (58,2–83,3)	67,8 (55,8–79,3)	0,183
ШКФ ≥ 90 мл/(хв · 1,73 м ²)	10 (14 %)	10 (12 %)	
ШКФ 89–60 мл/(хв · 1,73 м ²)	42 (59 %)	42 (50 %)	0,326
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м ²)	19 (27 %)	32 (38 %)	
Калій сироватки, ммоль/л	3,4 (3,2–4,4) n=61	3,6 (3,3–4,2) n=67	0,895
С-РБ, мг/л	3,8 (2,5–6,0) n=48	3,8 (2,6–7,5) n=60	0,490
Інтерлейкін-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	0,943

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

перед операцією, смертність від усіх причин протягом 30 днів після операції становила 1,7; 2,9 і 3,8 %, відповідно [17].

У нашому дослідженні серед хворих, яким при скеруванні в спеціалізовану клініку були призначені статини, високоінтенсивну (аторвастатин 40 мг і більше або розувастатин 20–40 мг) терапію статинами отримували 17 (20,2 %) осіб, помірно інтенсивну (симвастатин 40 мг, аторвастатин ≥ 20 і менше 40 мг, розувастатин ≥ 10 і менше 20 мг) – 45 (53,6 %), низькі дози статинів були призначені 22 (26,2 %) пацієнтам (табл. 7).

Цілком очевидною є невідповідність призначених доз статинів чинним рекомендаціям – майже 80 % хворих не отримували належної дози статинів. Адаже пацієнти з ІХС, яким пла-

нують ревазуляризацію міокарда, належать до групи дуже високого ризику виникнення серцево-судинних ускладнень та смерті, а це є прямим показанням до високоінтенсивної терапії статинами [3].

Більшість хворих, відібраних для операції АКШ або скерованих для проведення КВГ, вже перенесли раніше коронарні події або мали стенокардію низьких чи помірних навантажень. Вказані клінічні особливості визначають дуже високий ризик виникнення серцево-судинних ускладнень та смертності і, отже, є 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

Таблиця 5

Фонові фармакотерапія в пацієнтів порівнюваних груп

Препарат	Не призначили статини (n=71)	Призначили статини (n=84)	p
ІАПФ	40 (56 %)	54 (64 %)	0,313
Блокатори рецепторів ангіотензину II	7 (10 %)	7 (8 %)	0,741
β-Адреноблокатори	48 (68 %)	67 (80 %)	0,085
Антагоністи альдостерону	15 (21 %)	16 (19 %)	0,747
Блокатори кальцієвих каналів	12 (17 %)	15 (18 %)	0,876
Тіазидні/тіазидоподібні діуретики	8 (11 %)	10 (12 %)	0,902
Торасемід	8 (11 %)	7 (8 %)	0,538
Фуросемід	2 (3 %)	0	0,122
Петльові діуретики	9 (13 %)	7 (8 %)	0,376
Діуретики в цілому	14 (20 %)	16 (19 %)	0,916
Аміодарон	5 (7 %)	10 (12 %)	0,308
Дигоксин	1 (1 %)	0	0,275
Езетиміб	0	1 (1 %)	0,356
Нітрати/сидноніміни	36 (51 %)	43 (51 %)	0,952
Ацетилсаліцилова кислота	38 (54 %)	50 (60 %)	0,452
Клопідогрель	19 (27 %)	33 (39 %)	0,100
Тикагрелор	0	3 (4 %)	0,108
Подвійна антиагрегантна терапія	16 (23 %)	21 (25 %)	0,720
Антиагреганти загалом	41 (58 %)	62 (74 %)	0,035*
Пероральні антикоагулянти	2 (3 %)	4 (5 %)	0,532
Антигіперглікемічні препарати	11 (16 %)	14 (17 %)	0,843
Інсулін	3 (4 %)	3 (4 %)	0,833

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

Таблиця 6

Ураження коронарного русла за даними КВГ у пацієнтів порівнюваних груп

Показник	Не призначили статини (n=71)	Призначили статини (n=84)	p
Стеноз стовбура ЛКА	26 (37 %)	29 (34 %)	0,786
Гемодинамічно значущий стеноз стовбура ЛКА	19 (27 %)	26 (31 %)	0,567
Стеноз ПМШГ ЛКА	68 (96 %)	81 (96 %)	0,833
Гемодинамічно значущий стеноз ПМШГ ЛКА	67 (94 %)	81 (96 %)	0,538
Стеноз ОГ ЛКА	57 (80 %)	73 (87 %)	0,264
Гемодинамічно значущий стеноз ОГ ЛКА	54 (76 %)	73 (87 %)	0,080
Стеноз ПКА	62 (87 %)	75 (89 %)	0,704
Гемодинамічно значущий стеноз ПКА	62 (87 %)	71 (85 %)	0,619
Аневризма ЛШ	12 (17 %)	16 (19 %)	0,729
1-судинне ГЗУ (без ГЗУ стовбура ЛКА)	3 (4 %)	6 (7 %)	0,083
2-судинне ГЗУ (без ГЗУ стовбура ЛКА)	7 (10 %)	9 (11 %)	
3-судинне ГЗУ (без ГЗУ стовбура ЛКА)	42 (59 %)	43 (51 %)	
1-судинне ГЗУ і ГЗУ стовбура ЛКА	6 (9 %)	1 (1 %)	
2-судинне ГЗУ і ГЗУ стовбура ЛКА	5 (7 %)	4 (5 %)	
3-судинне ГЗУ і ГЗУ стовбура ЛКА	8 (11 %)	21 (25 %)	

ГЗУ – гемодинамічно значуще ураження; ЛКА – ліва коронарна артерія; ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ОГ – обвідна гілка; ПКА – права коронарна артерія.

Таблиця 7
Діючі речовини та дози статинів при скеруванні
у спеціалізованій кардіохірургічній центр

Молекула	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	0	1	2

загальної кількості хворих. Групи хворих, яким призначили і не призначили статини, не відрізнялися за більшістю демографічних, клініко-інструментальних характеристик, супутніх хвороб і чинників ризику. Отримані дані свідчать про разючу невідповідність клінічних характеристик та реального застосування статинів у пацієнтів зі стабільною ІХС, скерованих у клініку для виконання ангіографії та/або хірургічної реваскуляризації. У підсумку, в багатьох випадках терапія статинами починалася вже після надходження 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 заперечити, що в деяких випадках замість переходу на високоінтенсивну терапію статинами ці препарати були відмінені перед скеруванням на планову

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. 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.
2. De Waal B.A., Buise M.P., Van Zundert A.A.J. Perioperative Statin Therapy in Patients at High Risk for Cardiovascular Morbidity Undergoing Surgery // Br. J. Anaesth.– 2015.– Vol. 114 (1).– P. 44–52.
3. 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.
4. 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.
5. Hernández-Díaz Y., Tovilla-Zárate C.A., Juárez-Rojop I. 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.– Vol. 8 (8).– P. 11958–11984.
6. 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.
7. 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, № 4.– P. 171–174.
8. 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.
9. 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.
10. Kulik A., Ruel M., Jneid H. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery. A Scientific Statement from

хірургічну реваскуляризацію за аналогією з припиненням прийому антитромботичних засобів. Причини цього – відсутність узгоджених протоколів медикаментозної підготовки пацієнтів до АКШ, а також недостатня інформованість лікарів щодо властивості статинів модифікувати результати реваскуляризаційних втручань [7, 8, 12, 16, 18]. 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 осіб (особливо без перенесених раніше коронарних подій) на момент скерування на ангіографію. Утім отримані результати узгоджуються з даними про недостатнє використання статинів при підготовці до реваскуляризації [4].

Висновки

Отримані дані свідчать про недостатній рівень амбулаторного застосування препаратів із групи статинів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при скеруванні на реваскуляризацію міокарда, невідповідність використання статинів клінічним характеристикам обстежених хворих. Існує нагальна потреба у визначенні оптимального дозування і термінів призначення терапії статинами при підготовці пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця до операції аортокоронарного шунтування.

- the American Heart Association // *Circulation*.– 2015.– Vol. 10.– P. 927–964.
11. 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.
 12. 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.
 13. Loppnow H., Zhang L., Buerke M et al. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures // *J. Cell. Mol. Med.*– 2011.– Vol. 15 (4).– P. 994–1004.
 14. Mills E.J., Wu P., Chong G et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials // *Q.J.M.*– 2011.– Vol. 104 (2).– P. 109–124.
 15. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. 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.– Vol. 34.– P. 2949–3003.
 16. Ozaydin M., Dogan A., Varol E. et al. Statin use before bypass surgery decreases the incidence and shortens the duration of postoperative atrial fibrillation // *Cardiology*.– 2007.– Vol. 107.– P. 117–121.
 17. Pan W., Collard C.D., Coselli J. et al. Effect of Dose and Timing of Preoperative Statins on Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery // *Ann. Thor. Surgery*.– 2017 Mar 15. pii: S0003-4975(17)30016-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.043. [Epub ahead of print].
 18. 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. 145–146.
 19. Riley P., Sudarshi D., Johal M. et al. Weight loss, dietary advice and statin therapy in non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective study // *Int. J. Clin. Pract.*– 2008.– Vol. 62.– P. 374–381.
 20. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H 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 // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63.– P. 2889–2934.
 21. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*– 2013.– Jan 31 (1).– CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
 22. Wahre T., Yundestat A., Smith C et al. Increased Expression of Interleukin-1 in Coronary Artery Disease With Down-regulatory Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors // *Circulation*.– 2004.– Vol. 109, N 16.– P. 1966–1972.

И.В. Шклянка^{1,2}, О.И. Жаринов¹, К.А. Михалев³, О.А. Епанчинцева^{1,2}

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

² ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

³ ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев

Клинические характеристики и применение статинов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при направлении для проведения ангиографии или аортокоронарного шунтирования

Цель работы – сопоставить клинические характеристики и частоту назначения статинов в реальной клинической практике у пациентов, направленных в специализированную клинику для выполнения ангиографии или аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы. В ретроспективном «срезовом» одноцентровом исследовании проанализировали данные, полученные при первичном обследовании 155 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, последовательно отобранных для операции аортокоронарного шунтирования. В зависимости от включения статинов в перечень лекарственных назначений, пациентов ретроспективно разделили на две группы: тех, которым назначили статины при первичном направлении в специализированный кардиохирургический центр для ангиографии или реваскуляризации (n = 84), и тех, которым не назначили статины (n = 71).

Результаты. Обследованная когорта пациентов характеризовалась наличием перенесенных ранее коронарных событий, проявлений атеросклероза периферических артерий и других абсолютных показаний для терапии статинами в подавляющем большинстве случаев. В то же время, группы пациентов, которым назначили и не назначили статины, не отличались по большинству демографических, клинико-инструментальных характеристик, сопутствующих болезней и факторов риска. Отсутствие терапии статинами ассоциировалось с более высокими уровнями общего холестерина и интерлейкина-6 по сравнению с группой пациентов, принимавших статины (общий холестерин – соответственно 4,8 и 4,2 ммоль/л (p = 0,016) и интерлейкин-6 – соответственно, 4,4 и 3,1 пг/мл (p = 0,022)). В целом статины были назначены 54,2 % пациентов, из которых высокие дозы получали 17 (20,2 %) лиц, умеренные – 46 (54,8 %), низкие – 21 (25 %).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о недостаточном уровне амбулаторного применения препаратов из группы статинов у пациентов с ишемической болезнью сердца при направлении на реваскуляризацию миокарда и значительном несоответствии клинических характеристик и реального применения статинов. Следовательно, существует настоятельная потребность в определении оптимальной дозировки и сроков назначения терапии статинами при подготовке пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца к операции аортокоронарного шунтирования.

Ключевые слова: статины, стабильная ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование.

I.V. Shklianka^{1,2}, O.J. Zharinov¹, K.O. Mikhaliev³, O.A. Yepanchintseva^{1,2}¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine² Heart Institute of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine³ State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Government Affairs, Kyiv, Ukraine**Clinical characteristics and usage of statins in patients with stable ischemic heart disease referred for angiography or coronary artery bypass grafting**

The aim – to compare the clinical characteristics and frequency of statins usage in real clinical practice in patients referred to a specialized clinic for angiography or coronary artery bypass grafting.

Materials and methods. In a retrospective slice single-center study data from a primary examination of 155 patients with stable ischemic heart disease, consecutively selected for coronary artery bypass grafting surgery, were analyzed. Depending on the inclusion of statins in the list of medicinal prescriptions, patients were retrospectively divided into two groups: those who had been prescribed statins while they were initially referred to a specialized cardiac surgery center for angiography or revascularization (n = 84) and those who were not prescribed statins (n = 71).

Results. The studied patients' cohort was characterized by earlier coronary events, signs of the peripheral artery atherosclerosis and other absolute indications for treatment with statins in vast majority of cases. At the same time, groups of patients who had been and had not been prescribed statins, did not differ by vast majority of demographic, clinical and instrumental characteristics, concomitant diseases and risk factors. No statin therapy was associated with higher levels of total cholesterol and interleukin-6 compared with the group of patients taking statins (total cholesterol, respectively, 4.8 versus 4.2 mmol/l (p = 0.016) and interleukin-6, respectively, 4.4 versus 3.1 pg/mL (p = 0.022)). In general, statins were prescribed in 54.2 % of patients, among them high doses – in 17 patients (20.2 %), moderate – 46 (54.8 %) patients, low – 21 (25 %) patients.

Conclusions. The obtained data show the insufficient level of ambulatory statins usage in patients with ischemic heart disease referred for myocardial revascularization and significant discrepancy between clinical characteristics and real statins usage. Therefore, there is a great need to determine the optimal dosage, the timing of the appointment of treatment with statins in patients with stable ischemic heart disease being prepared for coronary artery bypass grafting surgery.

Key words: statins, stable ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting.