

ВПЛИВ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ НА НЕСПРИЯТЛИВІ ПОСТОПЕРАЦІЙНІ НАСЛІДКИ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ БУЛИ ВИКОНАНІ КАРДІОХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ: МЕТА-АНАЛІЗ БІЛЬШЕ, НІЖ 30 000 ПАЦІЄНТІВ

По материалам Oliver J. Liakopoulos, Yeong-Hoon Choi, Peter L. Haldenwang et al.
Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30000 patients.

European Heart Journal 2008 29(12): 1548–1559.

(Опубліковано в Інтернеті до офіційного видання: doi: 10.1093/eurheartj/ehn198)

Тривала ліпідознижуюча терапія інгібіторами 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази (статинами) попереджує прогресування атеросклеротичної хвороби коронарних артерій та венозних шунтів, зменшує необхідність повторної реваскуляризації та, зрештою, знижує кількість несприятливих серцево-судинних подій і смертність у пацієнтів після аортокоронарного шунтування (АКШ). Відомо, що окрім ліпідознижуючої дії, статини чинять множинні плейотропні ефекти, зокрема, покращують функцію ендотелію, стабілізують атеросклеротичні бляшки, знижують рівні маркерів запалення та зменшують пошкодження міокарда за типом ішемії-реперфузії. Сукупність подібних ефектів забезпечує безпосередній захист органів та зумовлює кращі результати лікування в ранньому післяопераційному періоді. Зростаюча кількість доказових даних, отриманих в нещодавно проведених клінічних дослідженнях, вказує на те, що використання статинів у пацієнтів, яким виконуються некардіохірургічні операції, покращує ранні постопераційні результати шляхом зменшення кількості несприятливих серцево-судинних подій та загальної смертності.

Все ж, у пацієнтів, яким були проведені кардіохірургічні втручання, результати певною мірою відрізняються, адже за даними декількох досліджень, спостерігалось зниження смертності у невіддаленому періоді, а також зменшення частоти виникнення фібриляції передсердь, інсультів та ниркової недостатності у пацієнтів, які перед опе-

рацією отримували статини; разом з тим інші дослідження не змогли продемонструвати сприятливий вплив статинів на ці показники. Подібні відмінності пов'язані, перш за все, з переважно ретроспективним плануванням досліджень та з неспроможністю контролювати такі фактори, як рівень передопераційного ризику та супутню терапію. У попередніх оглядах вже були спроби обґрунтування потенційної сприятливої дії статинів у кардіохірургії, але ці публікації не мали достатньої статистичної достовірності, а також не відрізнялися неупередженістю авторів. Відповідно, інтерпретувати наявну раніше інформацію було досить складно. Таким чином, застосування статинів у пацієнтів з ІХС, котрі були госпіталізовані для проведення кардіохірургічного втручання, залишається субоптимальним (40%), незважаючи на існуючі клінічні рекомендації Американського коледжу кардіологів/Американської асоціації серця, NCEP, and ATR III агресивно проводити ліпідознижуючу терапію у пацієнтів з високим ступенем ризику, що зумовлює потребу у накопиченні достатньої кількості доказових даних.

З урахуванням обмеженої чіткості наявних даних, ми провели систематичний огляд та мета-аналіз з метою оцінки статистичної значущості доказових даних на користь застосування статинів перед кардіохірургічним втручанням, та щоб визначити, чи справді статини зменшують ранню загальну смертність та знижують частоту виникнення серйозних післяопераційних подій. Крім того, ми хотіли кількісно оці-

ПОГЛЯД КАРДІОЛОГА



**Фуркало Сергій
Николаевич,**

доктор медицинских наук,
руководитель отдела
эндоваскулярной хирургии
и ангиографии
Национального института
хирургии и трансплантологии
АМН Украины
имени А.Н. Шалимова

Применение статинов при коронарных интервенциях

О значимости проблемы применения статинов при коронарных интервенциях беседуют в редакции журнала «Мистецтво лікування» доктор медицинских наук, профессор С.Н. Фуркало и доктор медицинских наук, модератор рубрики «Доказательства и опыт» О.Н. Барна.



симвастатин
Вазиліп®
таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг

Вазиліп. Сердечний друг



ПОГЛЯД КАРДІОЛОГА

– **Сергей Николаевич, прежде всего, расскажите, каковы основные направления деятельности вашего отделения и с больными какого профиля вы наиболее часто работаете?**

– Деятельность нашего отделения отражает работу всего Института хирургии и трансплантологии АМН Украины. Мы работаем и как самостоятельное отделение, а также выполняем отдельные виды манипуляций для других отделений института. Поэтому в наших проектах четко присутствуют программы трансплантологии печени, почек, сердца – следует отметить это как преимущество, выделяющее нас из среды других институтов. Безусловно, львиная доля всех вмешательств приходится на больных с атеросклерозом: начиная от брахиоцефальных сосудов (внутричерепных интервенций мы не делаем) и заканчивая атеросклерозом нижних конечностей. Среди всех пациентов отделения 75% – это больные с атеросклерозом, 25% – пациенты с какой-либо другой патологией, в том числе с патологией печени, врожденной микрососудистой патологией. Кроме того, в нашем отделении находятся пациенты, которые готовятся к трансплантации, а также значительное количество больных, которым проводится вмешательство при фибромиомах. Такими основными направлениями нашей работы.

– **Какие конкретно эндоваскулярные вмешательства при той или иной патологии вы выполняете?**

– За прошлый год наибольшее количество вмешательств было проведено при коронарном атеросклерозе: прежде всего, это стентирование, реже – ангиопластика. Безусловно, больные коронарным атеросклерозом – это одна из самых распространенных групп пациентов – не только у нас, но и практически во всех клиниках. Приблизительно такое же количество пациентов лечит у нас фибромиому матки. Значительное число пациентов, которых направляют в наше отделение из других клиник (так как именно у нас наработан наиболее весомый опыт лечения таких

нити терапевтический эффект. Вторинним завданням було визначення несприятливих факторів, які здатні обмежити ефект від лікування.

Матеріали та методи дослідження

Критерії включення та виключення з дослідження

Цей систематичний огляд був проведений відповідно до рекомендацій щодо якості звітування мета-аналізів (Quality of Reporting of Meta-analysis, QUORUM, MOOSE). Рандомізовані дослідження та спостереження опубліковані з 1966 року по лютий 2008 року, у яких повідомлялося про вплив передопераційної терапії статинами на післяопераційні наслідки лікування у дорослих пацієнтів з кардіохірургічними втручаннями, аналізувалися за попередньо визначеними критеріями: 1) використання доступних на ринку статинів перед кардіохірургічним втручанням протягом будь-якого часу та у будь-якій дозі; 2) дослідження, які порівнювали пацієнтів з та без проведення передопераційного лікування статинами; 3) наявність даних про частоту виникнення згаданих післяопераційних несприятливих подій, зокрема, загальної смертності, інфаркту міокарда, миготливої аритмії, інсульту та ниркової недостатності. Рання смертність визначалася як смерть з будь-якої причини, яка мала місце під час госпіталізації чи протягом 30 днів після операції. До критеріїв встановлення постоперативного інфаркту міокарда належали: 1) відповідне підвищення серцевих маркерів (КК-МВ утричі вище верхньої межі норми, фракція КК-МВ >10%, відповідне підвищення тропонінів); 2) нові зміни на ЕКГ (патологічні зубці Q, персистенція зубця Т чи зміни сегменту ST, випадіння зубця R); 3) клінічні ознаки ішемії міокарду та 4) патологоанатомічний діагноз інфаркту міокарда. Вважалося, що постопераційний інфаркт мав місце у випадку, коли зустрічався хоча б один з чотирьох критеріїв. Визначення фібриляції передсердь передбачало будь-який тип післяопераційної фібриляції передсердь, окрім миготіння передсердь

та суправентрикулярної тахікардії. Ми погоджувалися у визначенні інсульту чи ниркової недостатності з авторами публікацій. Діагноз інсульту встановлювався у випадку клінічних чи радіологічних доказів неврологічного дефекту чи дефіциту. Ниркова недостатність реєструвалася за умови суттєвого післяопераційного підвищення концентрації сироваткового креатиніну (креатинін >2,0 мг/дл) або коли після операції пацієнт потребував діалізу.

Ми не враховували дослідження без контрольної групи з тієї ж популяції, дослідження на тваринах, in-vitro або дослідження, спрямовані на реєстрацію інших показників. З мета-аналізу також були виключені розгляди клінічних випадків, редакторські статті, коментарі, листи, оглядові статті, клінічні рекомендації та дослідження вторинної профілактики.

Результати

Підбір та характеристика включених досліджень

Пошук літератури дозволив виявити 1197 досліджень з відомих баз даних, з них 1164 (97,3%) після початкового розгляду були виключені з причин, відображених на Малюнку 1. З решти 33 досліджень 14 були виключені після детальної оцінки через недостатню кількість потрібних подій (n=11) або через включення однієї і тієї ж популяції пацієнтів у декілька досліджень (n=2). Аналіз когорти пацієнтів з досліджень AF Suppression Trials I, II and III (AFIST) також був виключений, оскільки первинна мета цих досліджень полягала у визначенні впливу різноманітних антиаритмічних стратегій лікування (аміодарон тощо) на частоту виникнення фібриляції передсердь після кардіохірургічного втручання; 45% пацієнтів у цих дослідженнях перед операцією отримували аміодарон.

Після критичної оцінки критеріям включення відповідали 19 унікальних досліджень, опублікованих з 1999 по 2007 роки з загальною кількістю кардіохірургічних пацієнтів, які передопераційно отримували статини – 31 725. Три дослідження були рандомізованими контрольованими, ще три були проспективними, а 13 – ретроспективними.

симвастатин
Вазиліп[®]
таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг

Вазиліп. Сердечний друг



РП, № P10.0002.452 вид. 27.08.2004
РП, № P107.0307.0135 вид. 23.07.03
РП, № UA037970102 вид. 08.11.2005

Таблиця 1

Частота клінічних наслідків

Результат	Розмір вибірки (N)	Терапевтична група % (N)	Частота % (N)	Абсолютне ЗР%	2 тест (P-значення)
Смертність	28 517	Статин: 53,6% (15 296)	2,2% (340)	1,5%	<0,0001
		Контроль: 46,4% (13 221)	3,7% (490)		
Інфаркт міокарда	14 330	Статин: 62,9% (9012)	4,2% (380)	-0,3%	0,373
		Контроль: 37,1% (5318)	3,9% (208)		
Фібриляція передсердь	7643	Статин: 52,7% (4027)	24,9% (1004)	4,3%	<0,0001
		Контроль: 47,3% (3616)	29,2% (1056)		
Інсульт	16 390	Статин: 61,0% (10 003)	2,1% (212)	0,8%	0,001
		Контроль: 39,0% (6387)	2,9% (187)		
Ниркова недостатність	6408	Статин: 66,1% (4236)	3,9% (165)	0,6%	0,275
		Контроль: 33,9% (2172)	4,5% (97)		

Сімнадцять з дев'ятнадцяти включених в мета-аналіз досліджень були повнотекстовими публікаціями, два інших – у формі стислого викладення та усної доповіді з відеоматеріалом типу webcast.

Таблиця 1 підсумовує характеристики включених досліджень. З 31 725 пацієнтів 17 201 (54,2%) отримували передопераційну терапію статинами, в той час як 14 524 пацієнти (45,8%) статинів не отримували. Чотирнадцять досліджень зосереджувались на окремо проведеному АКШ (92,0%; 29 198 пацієнтів), а п'ять досліджень включали пацієнтів, яким виконувались втручання на клапанах (6,3%; 1990 patients) чи АКШ + операції на клапанах (1,7%; 537 пацієнтів). Планові операції проводилися 82,2% (26 092) пацієнтів і у 98,7% (31 298) це були первинні втручання. Застосовувалися різні види статинів, дози, способи повторного введення та тривалість спостереження. Хоча, в одному з досліджень розглядалися скоріше ефекти ліпідознижуючого лікування, а не вплив статинів на післяопераційні наслідки, переважна більшість цих пацієнтів отримували статини (86%) і тому ці матеріали увійшли до аналізу.

Якість включених досліджень

За шкалою якості Jadad quality score оцінка становила відповідно 5 балів (відмінно), 3 (добре) та 1 (погано) для трьох рандомізованих контрольованих досліджень. Загалом 19 досліджень отримали оцінку «добре» з середнім балом за шкалою Downs and Black 21,1 ± 2,5 (межі 17–28 балів); лише п'ять досліджень отримали менше 20 балів. Все ж, оцінка за внутрішню достовірність та обґрунтованість в середньому складала 4,8 ± 0,9 та 3,7 ± 0,9, відповідно, що вказує на недостатню рандомізацію та реалізацію «сліпого» метода у включених дослідженнях. Оцінки якості дослідження значною мірою корелювали (P < 0,05) у двох окремих дослідників з коефіцієнтом кореляції Spearman 0,94.

Клінічні результати

Рання смертність

У п'ятнадцяти дослідженнях з 28 517 пацієнтами вивчався зв'язок між передопераційною терапією статинами та ранньою загальною смертністю. В цей мета-аналіз також було включено

ПОГЛЯД КАРДІОЛОГА

больных в Украине), – это пациенты с вазоранальной гипертензией. В ходе их лечения мы выполняем различные вмешательства на почечных артериях, в зависимости от этиологии заболевания конкретного пациента: либо это обычная ангиопластика, либо ангиопластика с последующим стентированием. У нас есть группа больных, у которых было выполнено вмешательство на сонных артериях – речь идет о случаях, когда на фоне общего атеросклероза развивается атеросклероз сонных артерий. Таких больных относительно немного в общей массе пациентов, но они встречаются все чаще.

– Учитывая, что атеросклероз – заболевание системное, часто ли встречается в Вашей клинике сочетанная патология (атеросклероз различных анатомических областей)?

– Да, у нас проводится достаточно много комбинированных одновременных вмешательств, когда выполняется вмешательство в разных регионах. Чаще всего при комбинированных одновременных вмешательствах выполняются интервенции на почечных, коронарных, сонных артериях. Сегодня, например, мы делаем вмешательство пациенту одновременно на сонных артериях и стентирование на коронарных сосудах. Мы считаем, что при определенной доле опыта, эндоваскулярные вмешательства у таких пациентов должны быть предпочтительными перед хирургическими, потому что открытые операции при сочетанной патологии очень травматичны, не говоря о том, что сопровождаются значительной летальностью. Интересная программа нашего отделения, которая осуществляется под патронатом Академии наук Украины – эндопротезирование аорты. Не секрет, что такие протезы достаточно дорогие, но Академия наук спонсирует их на определенное количество пациентов. Обращаясь к врачам-терапевтам, хотелось бы пригласить их к более тесному сотрудничеству в плане направления таких больных на лечение эндоваскулярными методами. Ну и, наконец, перспективным направлением деятельности нашего отделения



Вазиліп. Сердечний друг



ПОГЛЯД КАРДІОЛОГА

является обслуживание трансплантации печени, коррекция сосудистых изменений, возникших после трансплантации, контроль функционирования анастомозов при трансплантации почки, печени.

– Поскольку большой процент пациентов составляют больные с различными локализациями атеросклероза, насколько актуальной для хирургов, специалистов по эндоваскулярным технологиям является проблема применения статинов? Есть ли какие-либо нерешенные вопросы в этом направлении?

– Если говорить о применении статинов, то на сегодняшний день, особенно относительно больных с ишемической болезнью сердца после стентирования либо шунтирования, назначение этих препаратов внесено в стандарты принятия решения – соответственно, вопросов здесь нет. Мы обязательно рекомендуем либо стандартный препарат – симвастатин, либо другие, более новые статины. наших пациентов мы наблюдаем с периодичностью полгода – год, особенно при наличии множественных факторов риска. Но, как правило, формирует выбор препарата доктор (кардиолог, терапевт, врач общей практики) по месту жительства. Известно, что все пациенты с ишемической болезнью сердца должны получать статины независимо от уровня холестерина, то есть, фактически, если человек пришел на операцию коронарного стентирования, то, по стандартам, он обязательно должен получать эти препараты постоянно. Но на практике дело обстоит значительно более пессимистично: на момент операции статины получают немногим более 10% наших пациентов с ИБС (хотя количество пациентов, которые хоть когда-либо принимали статины, в том числе недолго, непостоянно – значительно большее, превышающее половину всех случаев).

– В чем, по Вашему мнению, основные причины такого разрыва между требованиями стандартов лечения и практикой?

одне дослідження, в якому реєструвала-ся смертність після 60-денного періоду спостереження. Між дослідженнями не спостерігалось суттєвих розбіжностей і загальний показник ранньої смертності склав 2,9%. Смертність була суттєво нижчою у пацієнтів, яким виконувалися кардіохірургічні втручання з попереднім призначенням статинів порівняно з контрольною групою з абсолютним зменшенням ризику на 1,5% (табл. 1). Наш мета-аналіз виявив зниження ризику ранньої смертності на 43% у співвідношенні ризиків за загальними результатами.

Порівняння частоти виникнення проаналізованих клінічних наслідків у пацієнтів з (Статин) та без передопераційного лікування статинами. N, кількість пацієнтів; ЗР зменшення ризику.

Інфаркт міокарда

Загальна частота виникнення інфаркту міокарда 4,1% була визначена за даними 10 досліджень (14 330 пацієнтів; табл. 1). Між включеними в мета-аналіз дослідженнями не було суттєвих відмінностей. Об'єднання даних не продемонструвало суттєвого зниження частоти розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів з чи без передопераційного лікування статинами.

Інсульт

У семи дослідженнях, до яких входили 26 390 пацієнтів вивчався зв'язок між передопераційною терапією статинами та інсультом. Між цими дослідженнями не було гетерогенності результатів, а загальна частота виникнення інсульту склала 2,4%. В порівнянні з контрольною групою, у пацієнтів, які отримували терапію статинами до виконання кардіохірургічних втручань, частота виникнення інсульту була нижчою (2,9% та 2,1%, відповідно, табл. 1). Лікування статинами асоціювалося з 26-відсотковим зниженням відносного ризику розвитку інсульту (співвідношення нерівностей 0,74)

Ниркова недостатність

У п'яти дослідженнях, що входили до цього мета-аналізу повідомлялося про частоту розвитку ниркової недостатності 4,1% у 6 408 пацієнтів (табл. 1). Між цими дослідженнями спостерігались суттєві відмінності, а передопераційна терапія статинами не викликала суттєвого зниження відносного ризику чи частоти.

Характеристика передопераційних груп

З метою визначення можливих відмінностей між групами, об'єднані дані оцінювалися на співвідношення статей, наявність інфаркту міокарда в анамнезі, діабет, гіперліпідемію, ниркову недостатність, використання бета-блокаторів, антитромбоцитарного лікування (аспірин) та тип втручання (непланова і т. п.). Враховувався вік, наявність кардіопульмонального шунта та час повного перетискання аорти. Пацієнти, які передопераційно отримували статини з більшою ймовірністю були молодшими за віком, чоловічої статі, мали в анамнезі інфаркт міокарда, діабет чи гіперліпідемію та отримували бета-блокатори чи аспірин перед операцією. З іншого боку, більше пацієнтів, що не отримували статинів були прооперовані в позаплановому порядку з використанням серцево-легеневого шунтування, але за тривалістю кардіопульмонального шунтування та повного перетискання аорти відмінностей не було.

Упередженість публікації

Оцінка упередженості публікації за допомогою візуального лікового методу та регресійної методики Egger, вказала на відсутність суттєвої упередженості публікації. Метод Trim-and-Fill вказав, що не вистачало лише одного дослідження, щоб графік мав вигляд симетричної лійки. Включення ще одного дослідження призвело до корекції співвідношення нерівностей на 0,60 для показника ранньої загальної смертності. Варто зазначити, що менші за обсягом дослідження схилилися до більш виражених ефектів, на що вказує більш широка основа лікоподібного графіку.

Обговорення

Як найбільший на сьогоднішній день мета-аналіз впливу передопераційного застосування статинів на несприятливі клінічні наслідки після кардіохірургічного втручання, наше дослідження вказує на те, що попереднє застосування статинів суттєво зменшує післяопераційну ранню загальну смертність, частоту виникнення фібриляції передсердь та інсульту. Зокрема, передопераційне застосування статинів

симвастатин
Вазиліп[®]
таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг

Вазиліп. Сердечний друг



ПОГЛЯД КАРДІОЛОГА

– Я думаю, здесь две главные причины. Во-первых, статины всегда были в нашей стране не самыми дешевыми препаратами (учитывая то, что их надо принимать пациенту пожизненно и постоянно). Во-вторых, на мой взгляд, человеку психологически сложно смириться с тем, что ему следует принимать препараты постоянно, пожизненно. Поэтому, если мы собираем анамнез, оказывается, что они раньше принимали эти препараты, но сейчас не принимают, или принимают, но потом все-таки бросают. Еще раз напомню, что мы категорически рекомендуем принимать статины после наших вмешательств постоянно, а не «курсами», как часто говорят наши больные.

– Как Вы относитесь к агрессивной статинотерапии – например, хорошо известны исследования по безопасности аторвастатина в дозе 80 мг. На практике терапевты, кардиологи в Украине назначают такие дозы не столь часто. А какой практики в этом вопросе придерживаетесь Вы, часто ли назначаете высокие дозы статинов?

– Как правило, нет, поскольку у нас пациент задерживается в самых серьезных случаях на 3–4 дня. Это не принципиальная позиция, я ее не отстаиваю, она просто мне более близка. Но, я думаю, что применение статинов в высоких дозах может быть оправдано, в частности, задачей стабилизации состояния больного после вмешательства. Честно говоря, мы крайне редко применяем такой подход к больным после операции стентирования, поскольку, учитывая короткий срок пребывания пациента в нашем стационаре, проследить коэффициент эффективности / безопасности препарата при назначении сложно.

– Относительно пациентов, которые имеют атеросклероз в других бассейнах, кроме коронарного – как часто Вы рекомендуете им прием статинов?

– Практика выявляет интересные факты. Пациента, которому предполагается или выполняется вмешательство на коронарных артериях, кроме инвазивного спе-

приводило до зниження абсолютного ризику ранньої загальної смертності на 1,5%, а відносного – на 40%, а це означає, що подібна терапія 67 пацієнтів дозволяє уникнути одного летального випадку після кардіохірургічного втручання. Дані про покращання виживання, в основному, ґрунтуються на результатах восьми ретроспективних когортних дослідженнях, які відповідають за 95% всієї кількості даних за цим показником, який перевищує зменшення відносного ризику, що мало місце при тривалому застосуванні статинів після АКШ. З іншого боку, включені проспективні дослідження не були належним чином представлені в нашому аналізі, але з несуттєвим загальним на терапевтичний ефект. Разом з тим, розмір ефективною вибірки у нашому огляді з покращеною статистичною значущістю призвів до зниження ранньої загальної смертності на користь статинів, при чому подібні результати спостерігалися навіть після внесення поправки на можливу упередженість публікації. Таким чином, дані нашого огляду надають важливі докази, які можуть вирішити суперечки щодо попередніх досліджень кардіохірургічних пацієнтів. Наприклад, у двох останніх публікаціях використання статинів перед кардіохірургічним втручаннями не знизило загальну внутрішньолікарняну смертність. В той же час, Clark et al повідомили про суттєве зниження 30-денної смертності у пацієнтів з попереднім призначенням статинів, яке залишалося актуальним навіть після внесення поправки на фактори ризику у пацієнтів; ці результати значною мірою схожі на отримані в нашому мета-аналізі дані. Достовірність нашого аналізу об'єднаних даних також підтверджується результатами найбільшого на сьогоднішній день ретроспективного дослідження, яке продемонструвало подібне зниження абсолютного ризику загальної смертності на 1–2%, а відносного ризику – на 40% у пацієнтів, що перед переважно некардіохірургічними операціями отримували статини.

Крім того, наш мета-аналіз частоти виникнення післяопераційної фібриляції передсердь та інсульту продемонстрував зниження абсолютного ризику

на 4,3% та 0,8%, а відносного ризику – на 15% та 28%, відповідно. Хоча варіабельне визначення післяопераційної фібриляції передсердь, зокрема типи ФП (ново виявлена, будь-яка ФП), способи моніторингування та різні антиаритмічні стратегії однозначно є причиною відмінностей між дослідженнями, загальний вплив статинів, визначений нашим мета-аналізом, відповідає результатам дослідження ARMYDA-3; у цьому дослідженні повідомлялося про зниження відносного ризику у пацієнтів з нововиявленою ФП на 61% після рандомізованого отримання ними статинів перед кардіохірургічним втручанням. На нашу думку позитивний вплив попереднього призначення статинів на післяопераційну ФП дійсно недооцінюється, оскільки в двох ретроспективних дослідженнях не було виявлено відмінностей між досліджуваними групами, які разом склали 46% від загального обсягу даних щодо цього показника. Перерахований загальний вплив після виключення цих досліджень призвів би до визначення зниження відносного ризику виникнення ФП на 50% у пацієнтів, що перед операцією приймали статини, а це дуже схоже на результати ARMYDA-3.

Стосовно інсульту, варто зазначити, що частота його виникнення в нашій комбінованій популяції пацієнтів становить 2,4%, а це відповідає передбачуваному 2–3-процентному ризику у пацієнтів віком 60–70 років, яким було виконано АКШ. Лише одне проспективне та ретроспективне дослідження, відповідно, продемонстрували сприятливий вплив передопераційного використання статинів на кількість інсультів. З іншого боку, наш мета-аналіз підтверджує, що застосування статинів перед кардіохірургічними операціями зменшує кількість інсультів. Цей важливий результат підтверджується попередніми повідомленнями, які демонструють зменшення кількості цереброваскулярних подій в три рази у пацієнтів, які перед каротидною ендартеректомією отримували статини. Якщо враховувати, що загалом летальні випадки інсульту після АКШ 25%, то можна припустити, що зниження ранньої загальної смертності у пацієнтів, котрі перед операцією отримували статини,



симвастатин
Вазиліп®
таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг

Вазиліп. Сердечний друг



ПОГЛЯД КАРДІОЛОГА

ціаліста или хирурга, в большей степени ведет кардиолог, в то время как пациента с периферическим атеросклерозом, как правило, наблюдают хирурги. Психологически хирург в большей степени настроен «делать» (выполнять вмешательства), чем назначать медикаменты. Поэтому в этой области с назначением статинов (или других препаратов с доказанной эффективностью) не все так идеально, как хотелось бы. Хотя атеросклероз, как правило, – процесс патфизиологически схожий в различных бассейнах, он часто распространяется и подхватывает другие регионы. Возникает парадокс – если атеросклероз сильно распространен, таким пациентам статины назначаются чаще (откровенно говоря, потому, что они чаще находятся в поле зрения врачей терапевтического, кардиологического профиля), а люди, страдающие периферическим атеросклерозом, в меньшей степени склонны продолжать лечение с применением статинов после интервенций.

– Каковы причины такой ситуации и что можно сделать для ее изменения?

– Причины – возможно, в том, что доказательная база относительно эффективности статинов при атеросклерозе периферических артерий значительно слабее – может быть, потому, что жесткие конечные точки здесь проявляются по-другому и определить их такими методами, как в кардиологических исследованиях (смерть, инфаркт миокарда, аритмии), более сложно. Да и сами врачи-хирурги не так убедительны, как терапевты, в изложении рекомендаций больному. К сожалению, они и сами зачастую не так уж уверены в необходимости длительного назначения препаратов с целью вторичной профилактики. Как результат, эта группа пациентов с вазоренальной гипертензией, периферическим атеросклерозом, атеросклерозом сонных артерий часто остается без жизненно важного для них лечения. Что делать? Здесь может быть только двуединый подход: с одной стороны – образовательные программы для врачей, с другой – информированность пациентов. И усилия журнала «Мистецтво лікування» в обоих этих направлениях можно только приветствовать.

може частково бути пов'язане з нейропротективним ефектом препаратів.

Вплив лікування статинами на частоту виникнення інфаркту міокарда після кардіохірургічного втручання менш очевидний. Аналіз об'єднаних даних не виявив позитивного впливу на кількість інфарктів, незважаючи на достатні докази кардіопротективної дії статинів у дослідженнях вторинної профілактики або після об'ємного некардіохірургічного втручання. Ці відмінності можуть бути пов'язані з декількома факторами, зокрема з поганою стандартизацією передопераційної терапії статинами (доза, тривалість та відновлення лікування). З цієї позиції проспективні дослідження з добре контрольованим відновленням лікування статинами після операції характеризувались нижчою частотою виникнення інфаркту міокарда порівняно з ретроспективними дослідженнями. Таке припущення також підтверджується публікацією Collard et al., яка демонструє, що припинення лікування статинами після операції пов'язане з підвищеним ризиком серцевої смертності. Отже, конкретний вплив передопераційного застосування статинів на інфаркт міокарда все ще потрібно встановити. Подібним чином, наш огляд літератури не підтримує докази ренопротективних ефектів статинів після кардіохірургічного втручання. Разом з тим, це питання вивчала найменша кількість досліджень, відмінності між якими були досить суттєвими, можливо через різницю у визначенні ниркової недостатності. Варто зазначити, що єдине дослідження, у якому вивчалась нововиявлена ниркова недостатність, продемонструвало зниження відносного ризику на 61% у подібних когорт після АКШ. Втім, результати цього дослідження значною мірою обмежені його ретроспективною організацією.

Як у випадку будь-якого іншого мета-аналізу, наша робота має певні обмеження, які необхідно враховувати, щоб правильно інтерпретувати отримані результати. Перш за все, наш аналіз виявив рівномірний розподіл потенційно обтяжуючих факторів серед об'єднаних терапевтичних груп, і найважливіше, що у пацієнтів, які перед операцією отримували статины

спостерігалася більш висока частота попереднього використання бета-блокаторів та аспірину. Ці відмінності у лікуванні вказують на більш агресивне лікування факторів ризику та кращу кардіопротекцію у пацієнтів, які напередодні операції отримували статины, але дана публікація не дає детальної оцінки подібних ефектів. Крім того, наше дослідження не змогло визначити ліпідознижуючі чи плейотропні ефекти лікування, оскільки було недостатньо інформації про ліпідний профіль пацієнтів до операції. По-друге, наш мета-аналіз обмежений недостатньою кількістю даних про статины з рандомізованих досліджень. Таким чином, включення ретроспективних досліджень призвело до значних відмінностей у використуванні статинов, дози та способі застосування, а це могло зумовити гетерогенність досліджень. Все ж, правильні методи відбору досліджень та аналізу об'єднаних даних відповідно до рекомендацій QUORUM та сучасних рекомендацій щодо проведення мета-аналізів дозволили компенсувати відмінності у публікаціях за допомогою аналізу Eggers. Зрештою, наш огляд не враховував різницю у якості досліджень, оскільки всі включені дослідження отримали оцінки від помірно до дійсно високоякісних.

На завершення варто зазначити, що наш систематичний огляд демонструє суттєве покращання ранніх клінічних наслідків лікування у пацієнтів, котрі приймали статины перед кардіохірургічним втручанням. Хоча результати нашого огляду підтверджують ефективний розмір вибірки, а це понад 30 000 кардіохірургічних пацієнтів, напевне, ще рано говорити про емпіричне застосування статинів у пацієнтів згаданого профілю доки не накопичилася достатня кількість доказів з майбутніх рандомізованих досліджень. Тим не менше, ми переконані, що доцільно, зокрема за існуючими рекомендаціями, виступати за інтенсифікацію передопераційного лікування статинами з наступним активним поверненням до такої терапії після операції у всіх пацієнтів з гіперліпідемією з множинними серцевими факторами ризику.

симвастатин
Вазиліп[®]
таблетки по 10 мг, 20 мг, 40 мг

Вазиліп. Сердечний друг

