

На правах рукописи

АХОБЕКОВ

Альберт Амалиевич

**Мета-анализ клинических исследований по применению
статинов в профилактике фибрилляции предсердий в ранние
послеоперационные сроки после аортокоронарного
шунтирования**

(14.01.05 - КАРДИОЛОГИЯ)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2016

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр сердечно - сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования “Московский Государственный Медико - Стоматологический Университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Бокерия Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Сергиенко Игорь Владимирович - доктор медицинских наук. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Отдел проблем атеросклероза (6-ое к/о). Старший научный сотрудник отдела.

Гиляревский Сергей Руджерович - доктор медицинских наук, профессор. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России. Кафедра клинической фармакологии и терапии. Профессор кафедры.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 г в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 001.015.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный Центр сердечно -сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117931, Москва, Рублевское шоссе 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на сайте www.bakulev.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Д.Ш.Газизова

Актуальность темы

ФП самое частое нарушение ритма сердца, возникающее после АКШ. Частота развития ФП после АКШ по данным различных авторов составляет 25-30%. Возникновение ФП ассоциируется с высоким риском развития ишемического инсульта, ИМ и послеоперационной летальности, а также с более длительным сроком госпитализации и, соответственно, значимо большими экономическими затратами. Так, в исследовании, включавшем 16169 пациентов, перенесших АКШ, было показано, что возникновение ФП в раннем послеоперационном периоде являлось независимым предиктором послеоперационной летальности (ОР–1.2) в течение шестилетнего периода наблюдения. Риск развития ишемического инсульта был в 3 раза выше у пациентов с впервые возникшей ФП, чем у пациентов без ФП. Длительность госпитализации у данной категории пациентов по различным данным увеличивалась на 3-4 дня, что в условиях США вело к дополнительным экономическим затратам в размере 2 млрд долларов в год.

Основные факторы риска развития ПОФП.

Предоперационные факторы. Наиболее изученным фактором риска развития ПОФП является возраст пациентов. Methew J.P. и соавт. в своем исследовании показали, что пациенты старше 70 лет имеют самый высокий риск развития ПОФП. Также к факторам риска относятся: предшествующий анамнез ФП, врожденные или приобретенные пороки клапанов сердца, увеличение размеров ЛП, окклюзия или гемодинамически значимый стеноз правой коронарной артерии, ФВ ЛЖ менее 40 %, ХОБЛ, ХПН, СД, метаболический синдром.

Интраоперационные факторы. Из интраоперационных факторов риска следует отметить выполнение операций в условиях ИК, кардиopleгию, длительное пережатие аорты, бикавальную каннюляцию, сочетанные операции на сердце.

Послеоперационные факторы. К послеоперационным факторам риска развития ФП относятся: воспаление, обусловленное посткардиотомным синдромом, и ИК, электролитный дисбаланс, дисбаланс жидкости, длительная ИВЛ, позднее отхождение от кардиотонической поддержки.

Стоит отметить, что все операции, выполняющиеся на открытом сердце, связаны с воспалительным процессом, включающим системное и местное воспаление. В настоящее время воспаление, как один из основных факторов риска развития ПОФП, вызывает большой интерес у исследователей. Воспаление, как полагают, вызывает развитие ПОФП путем изменения структурных и электрофизиологических свойств предсердий. Сложности профилактики ФП после АКШ связаны с недостаточным пониманием механизмов ее возникновения у прооперированных больных, а также влияния интра - и послеоперационных факторов на электрофизиологические свойства предсердий. На сегодняшний день внимание ряда исследователей приковано к изучению эффективности препаратов с противовоспалительными свойствами в профилактике ФП после операций на открытом сердце. В частности, последние несколько лет активно изучается эффективность статинотерапии. Предполагается, что ее положительный эффект в профилактике ПОФП связан с плеiotропными (противовоспалительные, антиоксидантные, мембраностабилизирующие) свойствами

статинов. Использование статинов, обладающих противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, в ряде исследований показало хорошие результаты в профилактике развития ФП после АКШ. Их прием позволял уменьшить уровень маркеров, связанных с воспалением после АКШ и других операций на открытом сердце. Тем не менее, другие исследования не смогли продемонстрировать антиаритмический эффект статинов после операций на открытом сердце.

Таким образом, актуальным вопросом является определение реальной эффективности статинов в профилактике ФП у пациентов в ранние сроки после АКШ.

В связи с вышеизложенным, сформулирована цель исследования.

Цель работы

Провести мета-анализ клинических исследований по применению статинов в профилактике ФП в ранние послеоперационные сроки после АКШ, включив в него опыт ФГБНУ НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Задачи

I. По результатам мета - анализа мировых исследований, включая данные НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева:

I.1. Проанализировать результаты применения статинов в профилактике ФП в ранние сроки после АКШ.

I.2. Установить влияние приема статинов на продолжительность пребывания в стационаре после АКШ.

II. По результатам мета - анализа мировых исследований:

II.1. Определить роль уровня СРБ на риск развития ФП в ранние сроки после АКШ.

II.2. Установить влияние приема статинов на СРБ в ранние сроки после АКШ.

II.3. Установить влияние приема статинов на частоту развития острых нарушений мозгового кровообращения в ранние сроки после АКШ.

II.4. Установить влияние приема статинов на частоту развития острого инфаркта миокарда и госпитальную летальность в ранние сроки после АКШ.

III. По данным НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева:

III.1. Определить предикторы развития ФП в ранние сроки после АКШ.

III.2. Определить роль уровня лейкоцитов на риск развития ФП в ранние сроки после АКШ.

III.3. Установить влияние приема статинов на лейкоциты в ранние сроки после АКШ.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике описан собственный опыт по использованию статинов в профилактике ФП в ранние сроки после АКШ. Также, впервые в отечественной практике обобщены данные мировой литературы по эффективности статинов в профилактике ФП в ранние сроки после АКШ.

В работе показана профилактическая активность статинов в отношении ФП в ранние сроки после АКШ. Продемонстрирована эффективность статинов в профилактике ОНМК, ОИМ, госпитальной смертности и сокращении продолжительности пребывания в стационаре у данной категории пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Одним из основных факторов развития ФП в ранние сроки после АКШ является наличие ФП в анамнезе.
2. Системное воспаление играет важную роль в развитии ФП в ранние сроки после АКШ.
3. Статины обладают доказанным противовоспалительным эффектом, за счет чего, могут снижать риск развития ФП в ранние сроки после АКШ.
4. Выполнение мета - анализа мировых исследований и данных ФГБУ НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева позволит оценить влияние статинов на риск развития ОНМК, ОИМ, госпитальной смертности и продолжительности пребывания пациентов в стационаре.

Практическая значимость

На примере данных мировой литературы и собственного клинического опыта ФГБУ НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева подтверждена высокая эффективность статинов в профилактике ФП в ранние сроки после АКШ за счет их противовоспалительного действия. Выявлена важная роль системного воспаления в возникновении ФП после АКШ. Статины должны быть обязательным компонентом комплексной медикаментозной терапии при подготовке пациентов к АКШ и их прием должен быть продолжен с первых суток после операции в дозе не менее 10 мг в эквиваленте аторвастатина.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК, 2 статьи в иностранных журналах.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVIII ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва, 18-20 мая, 2014 г; XX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 23-26 ноября, 2014 г; XIX ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва, 18-20 мая, 2015 г.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 6 таблиц, 11 рисунков, 2 графика. Указатель литературы включает 7 отечественных и 159 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование на базе отделения хирургического лечения интерактивной патологии

Исследование выполнено в отделении хирургического лечения интерактивной патологии (ОХЛИП) ФГБУ НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева. Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ИБС, которым выполнялось АКШ. Истории болезней отбирались согласно критериям включения и критериям исключения среди всех вмешательств АКШ, выполненных в ОХЛИП в 2010-2013 гг. На рисунке 1 наглядно представлен дизайн отбора материала для исследования.

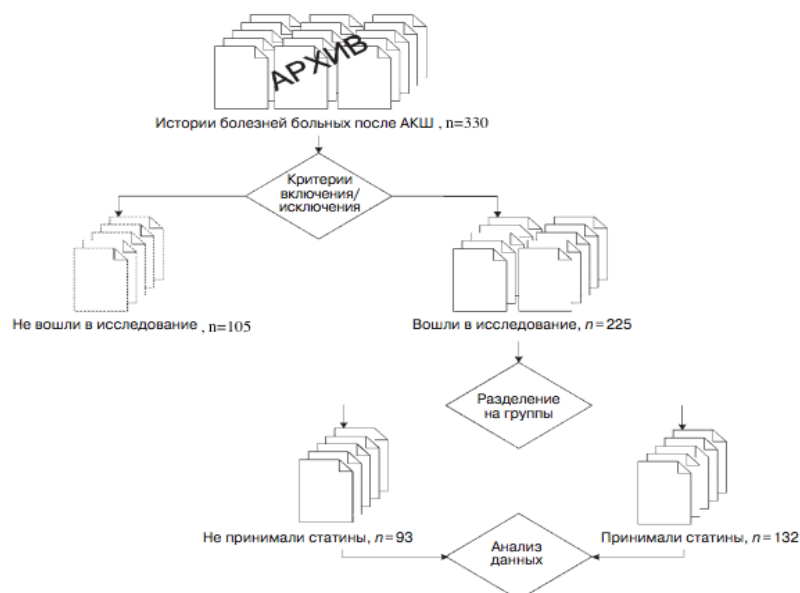


Рисунок 1. Дизайн отбора материала для исследования.

Критерии включения: изолированное АКШ.

Критерии исключения: сочетанные с АКШ вмешательства: АКШ и коррекция клапанного аппарата, АКШ и коррекция структурных дефектов миокарда (аневризма ЛЖ, ДМЖП и т.п.); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина по формуле Cockcroft-Gault < 50 мл/мин); тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ФВ ЛЖ $< 35\%$); гипер-или гипопункция щитовидной железы; прием иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии пациентами по поводу сопутствующей патологии; злокачественные новообразования; органические поражения центральной нервной системы; любые психические заболевания; любые гормональные заболевания.

Всего из 330 историй болезней были отобраны 225, среди которых был проведен анализ основных клинических, инструментальных, лабораторных показателей до хирургического вмешательства, интраоперационно и после операции.

В таблице 1 представлена характеристика общей группы по основным показателям.

Показатель	Значение(n=225)
Возраст, лет, М ± SD	57,5 ± 7,9
Пол,	
Мужчины, %	87
Женщины, %	13
Вес, кг, М ± SD	83,1 ± 11,8
Курение, %	37
Перенесенный ИМ, %	59
Сахарный диабет, %	9
ФП до операции, %	8
ОНМК/МИ, %	1,7
ХПН, %	2,9
ЧКВ, %	4,4
Euro2, Me (25%;75%)	1,87 (0,94;2,15)
Лабораторно-инструментальные данные	
ФВ, %, Me (25%;75%)	60 (55;64)
КДР, см, Me (25%;75%)	5,3 (5;5,6)
КДО, мл, Me (25%;75%)	134 (117;156)
D-ЛП, см, Me (25%;75%)	4,1 (3,9;4,5)
Медикаментозное лечение до операции	
Инг АПФ, %	97
БАБ, %	98
Статины, %	59
Антиаритмики, %	8
Интраоперационные данные	
С ИК, %	85
Плегия, %	21
Время ИК, Me (25%;75%)	98 (56;125)
Кол-во шунтов, Me (25%;75%)	2 (2;3)
Шунтировалась ПКА, %	57
Тромбоз шунта, %	1,7

*Данные представлены в виде М ± SD (при нормальном распределении) или Me (25%;75%).

Далее истории болезней были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты, которые не принимали препараты из группы статинов, вторую - которые получали статинотерапию.

К группе пациентов, получающих статинотерапию, были отнесены пациенты, которые не менее трех дней до операции и все

дни после операции получали статины. В нашем исследовании пациенты получали только аторвастатин и розувастатин.

В течение первых 72 часов после операции все пациенты по протоколу находились в отделении интенсивной терапии с прикроватными мониторами ЭКГ и АД. Факт развития ПОФП был определен, как эпизод ФП продолжительностью более 5 минут.

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Для сравнения двух независимых выборок использовали непарметрический U-критерий Mann-Whitney и параметрический T-критерий Student (при нормальном распределении). При сравнении нескольких независимых выборок использовали непарметрический критерий Friedman ANOVA & Kendall, с поправкой Бонферонни. Для оценки риска возникновения послеоперационной ФП использовали регрессионную модель Кокса.

Мета-анализ клинических исследований

Поиск литературных источников по применению статинов в профилактике ПОФП после АКШ проводился в следующих базах данных с 2000 по 2014 г.: MEDLINE, Medscape, Pubmed, а также на Web-сайтах, посвященных клиническим исследованиям (Clinical Center, National Institutes of Health, ClinicalStudyResults.org, ClinicalTrials.gov, www.theheart.org). В стратегию поиска входили следующие ключевые слова на русском и английском языках: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, статины, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы, atrial fibrillation, ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting, statins, inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-

coenzyme A reductase. Все, соответствующие поиску исследования, были загружены для дальнейшего анализа.

Отбор исследований и критерии включения

Для оценки эффективности применения статинов в профилактике ПОФП после АКШ были выработаны следующие критерии включения исследований в данный мета-анализ: наблюдательные и рандомизированные исследования, включавшие пациентов после изолированной операции АКШ, в которых сравнивали группу приема статинов с группой без статинотерапии по эффективности в профилактике ПОФП. Исследования, которые включали пациентов после АКШ с коррекцией клапанной патологии были исключены из мета-анализа. Конечные точки исследования: общая летальность, частота ПОФП, продолжительность пребывания в стационаре, уровень маркеров воспаления до и после АКШ.

Для бинарных показателей (общая смертность, возникновение ПОФП, ОИМ и ОНМК) рассчитывались показатели отношений шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ), для непрерывных показателей (продолжительность госпитализации, концентрация С-реактивного белка (СРБ) до операции, на 4 - е сутки после операции, концентрация СРБ у пациентов с ПОФП) определялась стандартизированная разница средних и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Программа Meta-analysis Comprehensive, V.2.0 использовалась для вычисления статистических показателей и построения метаграфов.

**Первый этап: ретроспективный анализ результатов
применения статинов в профилактике ФП после АКШ в
ФГБУ НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева**

Препараты из группы статинов получали 132 (59%) пациента; не получали 93 (41%) пациента, соответственно. Гомогенность среди двух групп была определена путем сравнения по клиническим, инструментальным, лабораторным, интраоперационным и послеоперационным показателям.

Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемых групп больных

Показатель	Группа 1, без статинов (n=93)	Группа 2, со статинами (n=132)	p
Возраст, лет, М ± SD	58,1 ± 8,2	57,1 ± 7,6	0,49 t
Пол, % - муж/жен	87 - муж 13 - жен	86 - муж 14 - жен	0,87 v
Вес, кг, М ± SD	83 ± 12,8	83,1 ± 11,1	0,74 t
Курение, %	32	40	0,22 v
Перенес ИМ, %	62	56	0,16 v
СД, %	10	8	0,53 v
ОНМК, %	1	2	0,50 v
ХПН, %	30	28	0,73 v
ФП до операции, %	9	6	0,12 v
Антиаритмическая терапия, %	9	6	0,20 v
ЧКВ до операции, %	3	5	0,45 v
EuroSCORE2	1,87(0,94;2,15)	1,87(0,94;2,15)	0,75 v
иАПФ, %	98	98	0,95 v
БАБ, %	99	98	0,77 v
D-ЛП, см, Ме (25%;75%)	4,1 (3,9;4,5)	4,1 (3,9;4,4)	0,79 v
КДР, см, Ме (25%;75%)	5,4 (5;5,7)	5,3 (4,9;5,5)	0,11 v
КДО, мл, Ме (25%;75%)	135 (124;159)	134 (115;154)	0,20 v
ФВ, %	60 (54;63)	60 (56;64)	0,41 v
Уровень креатинина до операции, ммоль/л, Ме (25%;75%)	93 (83;103)	93 (86,5;102,5)	0,95 v
ИК, %	80	88	0,06 v
Плегия, %	19	21	0,63 v
Время ИК, мин, Ме (25%;75%)	99 (45;123)	96 (64,5;126,5)	0,34 v
Кол-во шунтов, Ме (25%;75%)	2 (2;3)	2 (2;3)	0,74 v
Шунтирование ПКА, %	55	58	0,60 v

Тромбоз шунта, %	3	1	0,16 v
Отключение тонической поддержки, сутки	3 (2;3)	3 (2;3)	0,055 v
ФП после операции	29	9	0,0001 v
Сутки возникновения ФП	2 (2;3), n=39	3 (3;4,5), n=12	0,039 v
Кол-во лейкоцитов на 1 сутки, n*10 ⁹ /мл, Me (25%;75%)	10,4 (7,5;12,3)	9,5 (7,4;12)	0,39 v
Кол-во лейкоцитов на 4 сутки, n*10 ⁹ /мл, Me (25%;75%)	10,9 (9;13)	9,1 (7,6;10)	0,000002 v
Кол-во лейкоцитов в день развития ФП, n*10 ⁹ /мл, Me (25%;75%)	12,3 (10;14), n=39	14 (10;14), n =12	0,96 v
Койко-день, Me (25%;75%)	9 (7;11)	9 (7;10,5)	0,35 v

Данные представлены в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении) или Me (25%;75%). t – параметрический Т-критерий Student, v - непараметрический U-критерий Mann-Whitney.

Статистически значимые различия между группами обнаружены по частоте развития ФП в ранние сроки после операции АКШ и уровне лейкоцитов в крови. Частота развития ФП в группе пациентов не принимающих статины составила 29%, в группе статинотерапии – 9%, $p = 0,0001$. Также отличия имелись в лабораторных показателях: количество лейкоцитов на 4-е сутки составило в 1 группе - 10,9 (9;13), против - 9,1 (7,6;10) во второй группе, $p = 0,000002$. Было отмечено, что количество лейкоцитов на 1-е сутки также было ниже в группе приема статинов, но без статистической значимости отличий - 10,4 (7,5;12,3) против 9,5 (7,4;12), $p = 0,39$.

Пароксизмы ФП, в первой группе развивались в более ранние сроки после операции – на 2 (2;3) сутки, чем во второй

группе – на 3 (3;4,5) сутки.

Отдельно была проанализирована динамика количества лейкоцитов у пациентов, у которых развилась ФП. Максимальный уровень лейкоцитов крови был отмечен в день возникновения аритмии (рисунок 2). Количество лейкоцитов в 1-е сутки после операции составило 10,4 (7,5;12,3), на 4-е сутки после операции – 10,9 (9;13), в день развития ФП - 12,3 (10;14), $p = 0,0083$. Что статистически значимо даже с поправкой Бонферонни ($p < 0,016$).

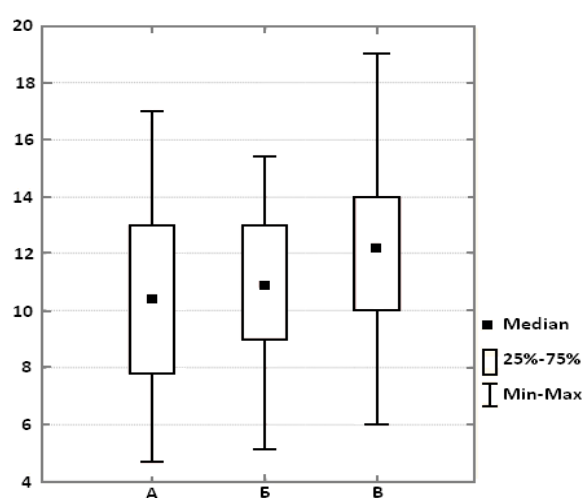


Рисунок 2. На рисунке показано количество лейкоцитов а) в 1-е сутки после операции, б) на 4-е сутки после операции, в) лейкоциты в день развития ФП ($n = 39$).

При оценке риска развития ФП использовали регрессионную модель Кокса. Были получены следующие данные (таблица 3).

Таблица 3. Клиническая характеристика в регрессионной модели Кокса для оценки риска развития ФП у больных после АКШ. ($\chi^2=38,42$, $p < 0,001$).

Параметр	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Risk index Exp(B)	Критерий Вальда	p
Прием статинов	1.145	0.357	0.318	10.24	0.001
ФП до операции	1.251	0.396	3.493	9.96	0.002
Количество шунтов	0.419	0.231	1.520	3.28	0.070
Диабет	1.088	0.779	0.336	1.94	0.163
КДР ЛЖ	0.453	0.356	1.572	1.61	0.204
Уровень креатинина до операции	-0.017	0.014	0.982	1.38	0.238
Возраст	0.023	0.022	1.023	1.02	0.310
ХПН	0.505	0.505	1.657	0.99	0.317
Перенесенный ИМ	0.359	0.380	1.432	0.89	0.344
ФВ ЛЖ	0.014	0.021	1.014	0.43	0.510
ЧКВ до операции	-0.462	1.037	0.629	0.19	0.655
Время ИК	-0.001	0.003	0.999	0.14	0.706
Пол	0.012	0.520	1.012	<0.01	0.981
и т.д.					

В модель не были включены показатели, находящиеся в сильной корреляционной зависимости между собой. Поэтому в дальнейший анализ из этих показателей были включены «ФП до операции» и «предшествующий ИМ».

Статистическая значимость клинических параметров в риске развития ФП после АКШ была получена для двух из них - предшествующая ФП до операции и прием статинов.

В таблице 4 представлена оценка риска развития ФП в представленном исследовании на основе показателей: «Прием статинов» и «ФП до операции» ($\chi^2=16,14$, $p<0,001$).

Факторы риска		Риск развития ФП в соответствии с регрессионной моделью Кокса	Уровень риска ФП	Частота ФП в представленном исследовании
Прием статинов	ФП до операции			

Да	Нет	0,31	Низкий	6,5%
Нет	Нет	1,00	Средний	25,6%
Да	Да	1,15	Высокий	50,0%
Нет	Да	3,68	Высокий	54,5%

Мета - анализ результатов ретроспективных исследований по применению статинов в профилактике фибрилляции предсердий после аортокоронарного шунтирования, включая собственный опыт ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева

4 рандомизированных и 11 наблюдательных исследований, которые включали 9369 пациентов, перенесших изолированную операцию АКШ, были отобраны для данного мета-анализа. Из 9369 пациентов, 5598 (59, 75 %) принимали до операции статины, в то время как, 3771 (40, 25%) не принимал. В обеих группах возраст пациентов, распространенность мужского пола, дислипидемии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) была сопоставима. Частота использования бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и дигоксина также были сопоставимы.

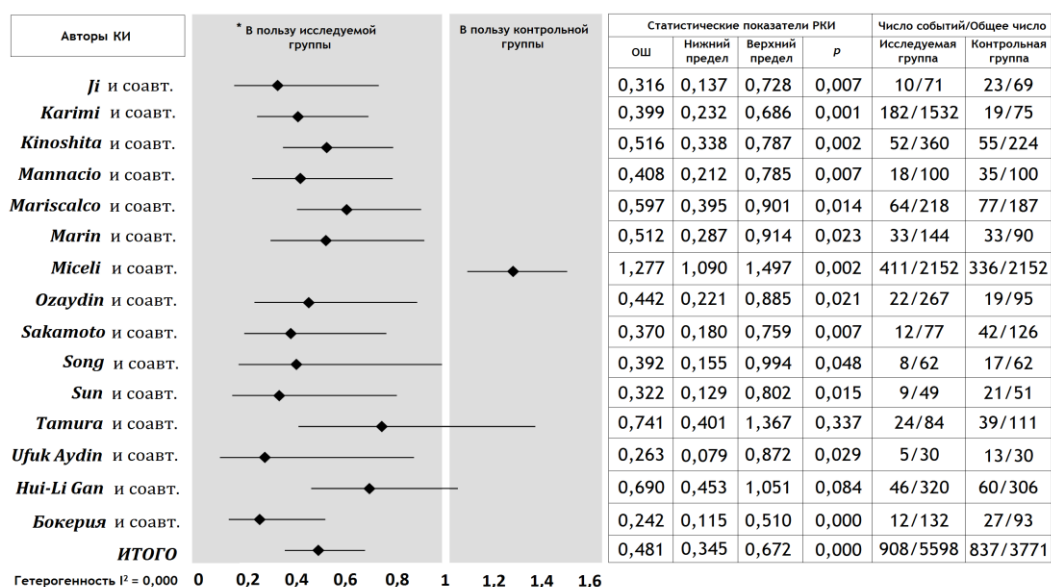


Рис. 3. Частота возникновения ФП в исследуемой группе (на фоне приема статинов) и в контрольной группе.

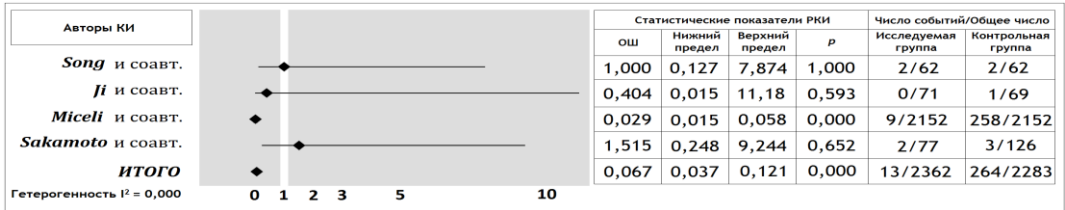


Рис. 4. Частота возникновения ОНМК в исследуемой и в контрольной группе.

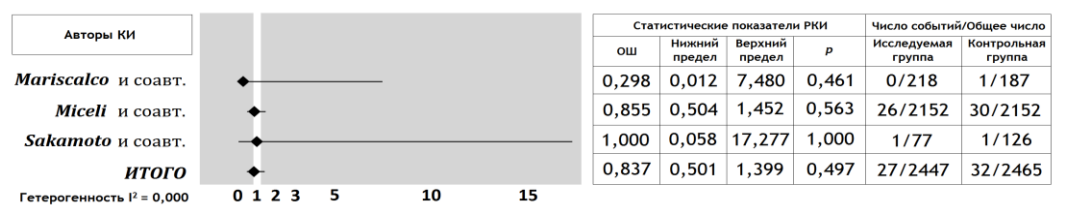


Рис. 5. Смертность в раннем послеоперационном периоде в исследуемой группе и в контрольной группе.

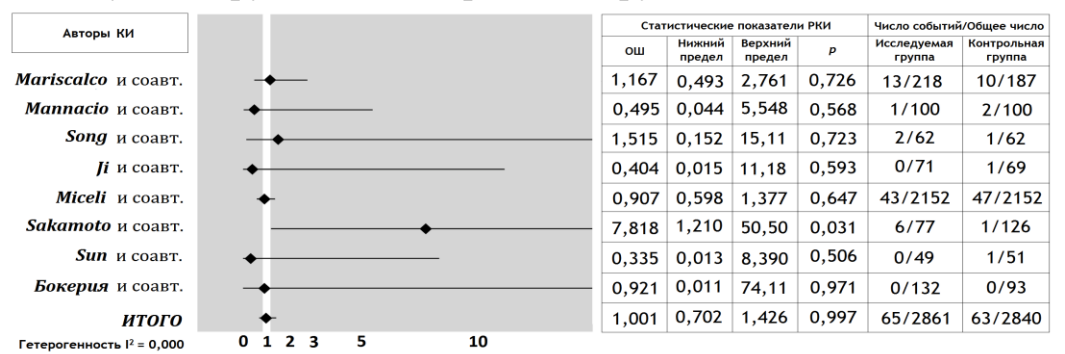


Рис. 6. Частота возникновения ОИМ в исследуемой и в контрольной группе.

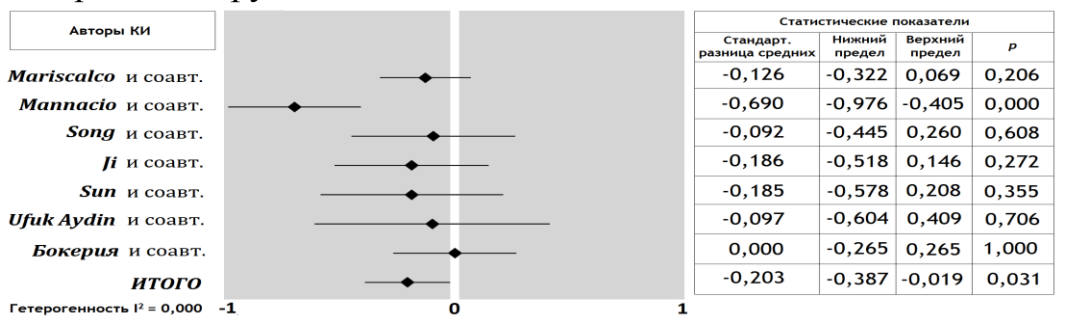


Рис. 7. Продолжительность пребывания пациентов в стационаре после АКШ в исследуемой и в контрольной группе.

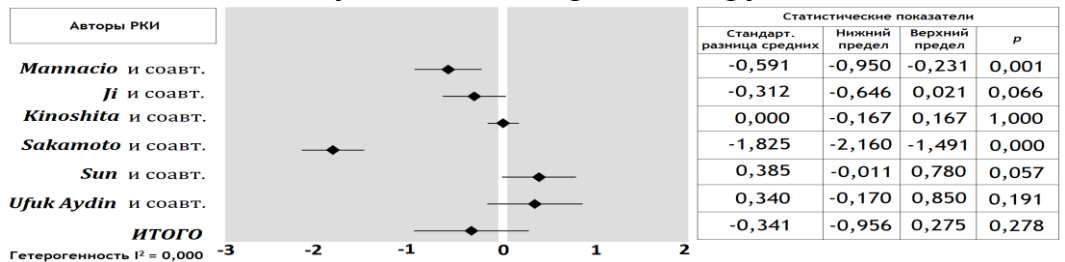


Рис. 8. Исходные уровни СРБ в исследуемой группе и в контрольной группе.

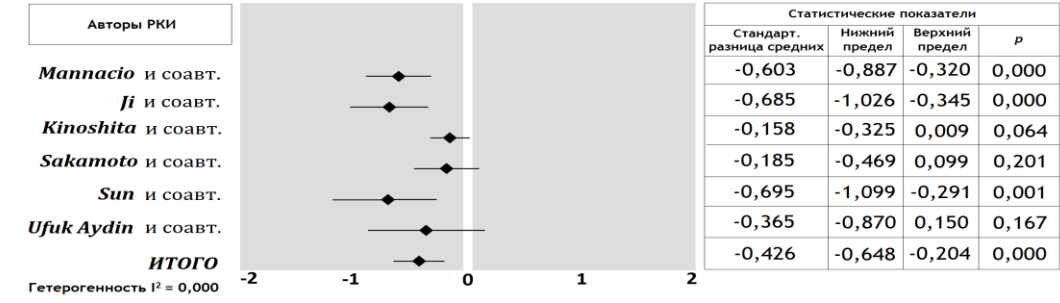


Рис.9. Уровни СРБ на 4-е сутки после АКШ в исследуемой и в контрольной группе.

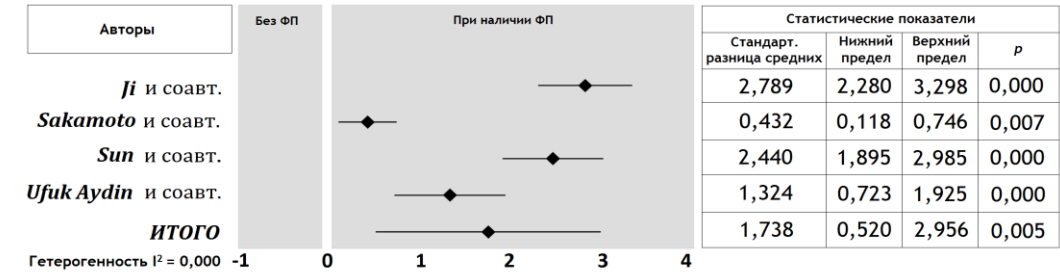


Рис.10. Уровни СРБ в группах на фоне ФП и без ФП.

Прием статинов в целом статистически значимо снижал частоту развития ФП после АКШ, относительно контрольной группы (ОШ = 0,481 , при 95% ДИ (0,345; 0,672), $p = 0,000$). Рисунок 3.

Прием статинов значимо не влиял на общую летальность в раннем послеоперационном периоде (ОШ = 0,837; при 95% ДИ (0,501; 1,399), $p = 0,497$). Рисунок 4.

Статинотерапия также значимо не влияла частоту ОИМ в раннем послеоперационном периоде (ОШ = 1,001, при 95% ДИ (0,702; 1,426), $p = 0,997$). Рисунок 5.

Прием статинов статистически значимо снижал частоту развития ОНМК в раннем послеоперационном периоде (ОШ = 0,067, при 95% ДИ (0,037; 0,121), $p = 0,000$). Рисунок 6.

Статины в целом снижали продолжительность пребывания пациентов в стационаре (койко-день) после АКШ (стандартизированная разни́ца средних = -0,203, при 95% ДИ (-

0,387;-0,019), $p=0,031$). Рисунок 7.

Исходные уровни СРБ статистически значимо не отличались в группе статинотерапии и в контрольной группе (стандартизированная разница средних составила $= -0,341$, при 95% ДИ $(-0,956 - 0,275)$, $p=0,278$). Рисунок 8.

На 4-е сутки после хирургического вмешательства уровень СРБ статистически значимо был выше в контрольной группе по сравнению с группой пациентов, принимавшей статины (стандартизированная разница средних $= 0,426$, при 95% ДИ $(0,204; 0,648)$, $p=0,0001$). Рисунок 9.

В группе пациентов с ПОФП уровень СРБ статистически значимо был выше, чем у пациентов без ФП в послеоперационном периоде (стандартизированная разница средних $= 1,738$, при 95% ДИ $(0,520; 2,956)$, $p=0,005$). Рисунок 10.

Выводы

I. По результатам мета - анализа мировых исследований, включая данные НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева:

I.1. Статины снижают частоту развития ФП у пациентов в ранние сроки после АКШ.

I.2. Статины сокращают продолжительность пребывания пациентов в стационаре после АКШ.

II. По результатам мета - анализа мировых исследований:

II.1. Риск развития ФП в ранние сроки после АКШ повышается при высоком уровне СРБ.

II.2. Статины снижают уровень СРБ у пациентов в ранние сроки после АКШ.

II.3. Статины способствуют снижению частоты развития острых нарушений мозгового кровообращения в ранние сроки после АКШ.

II.4. Статины не влияют на частоту развития острого инфаркта миокарда и госпитальную летальность в ранние сроки после АКШ.

III. По данным НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева:

III.1. Статистически значимым независимым предиктором развития ФП в ранние сроки после АКШ является наличие ФП в анамнезе.

III.2. Риск развития ФП в ранние сроки после АКШ повышается при высоком уровне лейкоцитов.

III.3. Статины снижают уровень лейкоцитов в ранние сроки после АКШ.

Практические рекомендации

1. Показано назначение статинов для профилактики ФП после АКШ в дозе не менее 20 мг аторвастатина или 10 мг розувастатина в течение трех и более дней перед операцией.
2. Все пациенты после АКШ с первых суток после операции должны получать не менее 20 мг аторвастатина или 10 мг розувастатина.
3. Необходимо отслеживать уровень СРБ и лейкоцитов после АКШ. Пациенты с повышенными показателями должны мониторироваться, учитывая высокий риск развития ФП.
4. Наличие ФП в анамнезе расценивается как предиктор ФП после АКШ. Необходимо проводить антиаритмическую терапию и профилактику в течение всего госпитального этапа лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Эффективность статинов в профилактике фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций. Анналы аритмологии. 2014; 11(1): 10-14.

2. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Анналы аритмологии. 2014; 11(3): 160-169.

3. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. Вестник РАМН. 2015; 70 (3): 273–278.

4. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Глушко Л.А., Ле Т.Г. Мета-анализ клинических исследований по применению статинов в профилактике фибрилляции предсердий в ранние послеоперационные сроки после аортокоронарного шунтирования. Клиническая медицина. 2016; 94 (2): 85-92.

5. Bockeria O.L., Shvartz V.A., Akhobekov A.A., Kudzoeva Z.F., Kiselev A.R., Golukhova E.Z., Bockeria L.A. Efficacy of Statin Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation in Patients after Coronary Artery Bypass Grafting. J HK Coll Cardiol. 2016; 24: 1-10.

6. Bockeria O.L., Shvartz V.A., Akhobekov A.A., Kiselev A.R., Prokhorov M.D., Golukhova E.Z., Bockeria L.A. Statin therapy in the primary prevention of early atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Indian Heart J. 2016; 04.002.

7. Ахобеков А.А., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Какиашвили Р.З. Частота возникновения и факторы риска

развития фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования у пациентов без предшествующего аритмического анамнеза. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Материалы XVIII Ежегодной Сессии Научного Центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. М.2014. Т. 15, №: 3.С. 123.

8. Ахобеков А.А., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л. Влияние статинов на первичную профилактику фибрилляции предсердий и продолжительность госпитализации у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Материалы XVIII Ежегодной Сессии Научного Центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. М.2014. Т. 15, №: 3.С. 123

9. Ахобеков А.А., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Шварц В.А. Эффективность статинов в профилактике фибрилляции предсердий в ранние послеоперационные сроки после аортокоронарного шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева «Сердечно-сосудистые заболевания». Материалы XIX Ежегодной Сессии Научного Центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. М. 2015. Т. 16, №: 3. С. 137.

10. Ахобеков А.А., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А. Мета-анализ клинических исследований по применению статинов в профилактике фибрилляции предсердий в ранние послеоперационные сроки после аортокоронарного шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева «Сердечно-сосудистые

заболевания». Материалы XIX Ежегодной Сессии Научного Центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. М. 2015. Т. 16, №: 3. С. 137.

11. Ахобеков А.А., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Шварц В.А. Роль статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в ранние послеоперационные сроки после аортокоронарного шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева «Сердечно-сосудистые заболевания». Материалы XIX Ежегодной Сессии Научного Центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. М. 2015. Т. 16, №: 3. С. 140.

12. Ахобеков А.А., Бокерия О.Л., Шварц В.А., Глушко Л.А. Эффективность статинов в профилактике фибрилляции предсердий в ранние сроки после аортокоронарного шунтирования: мета-анализ клинических исследований. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» Материалы двадцать первого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. М. 2015. Т. 16, №: 6. С. 235.

13. Ахобеков А.А., Бокерия О.Л., Шварц В.А., Копалиани Т.И., Бокерия Л.А. Методы профилактики фибрилляции предсердий в ранние сроки после аортокоронарного шунтирования (обзор современной литературы). Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» Материалы двадцать первого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. М. 2015. Т. 16, №: 6. С. 235.