

Предоперационная терапия статинами у пациентов с ишемической болезнью сердца

О.Л.Барбараш², Ю.В.Байракова¹, Е.М.Кургузова²

¹УРАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН;

²ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Резюме. Необходимость использования статинов у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца в настоящее время не вызывает сомнений. Однако до сих пор существует мнение о том, что перед хирургическим вмешательством с позиции безопасности необходимо отменить статины и возобновить их прием после операции. Данный обзор рассматривает целесообразность и безопасность предоперационной терапии статинами у пациентов с ишемической болезнью сердца перед планируемым коронарным шунтированием.

Ключевые слова: статины, коронарное шунтирование.

Preoperative statin therapy in patients with ischemic heart diseases

O.L.Barbarash², J.V.Bayrakova¹, E.M.Kurguzova²

¹RAMS Research Institute for Complex Problems of cardiovascular disease SD RAMS;

²State Educational Institution of Higher Professional Educational Institution Kemerovo State Medical Academy, Federal Agency for Health Care and Social Development

Summary. The need for statins in patients with acute and chronic forms of coronary heart disease is now beyond doubt. However, there is still a view that from the perspective of safety it is necessary to cancel statins before a surgery and reinstitute them after a surgery. This review examines the feasibility and safety of preoperative statin therapy in patients with ischemic heart diseases before planned coronary bypass surgery.

Key words: statins, coronary bypass surgery.

Сведения об авторах

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ. E-mail: olb61@mail.ru

Байракова Юлия Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории реконструктивной хирургии сердца и сосудов УРАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН

Кургузова Евгения Михайловна – аспирант каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), многие годы удерживают прочное лидерство среди основных причин смертности населения как в экономически развитых, так и в развивающихся странах, в том числе и в России. При этом внедрение современных методов лечения ИБС, а также ее активная первичная и вторичная профилактики существенно увеличивают продолжительность жизни.

Хирургическая реваскуляризация миокарда является наиболее эффективным методом лечения ИБС. Она значительно улучшает качество жизни, а для определенной категории пациентов – и прогноз заболевания [1]. Несмотря на большое количество подобных вмешательств, их потребность не снижается и достигает 500 на 1 млн населения. По мере накопления хирургического опыта, прогресса в совершенствовании технологического и анестезиологического обес-

печения количество госпитальных осложнений и смертность при операциях на сердце значительно снизились. По мнению ряда авторов [2, 3], одним из современных подходов, способных оптимизировать периоперационный период пациентов с коронарным шунтированием (КШ), может быть подавление системной воспалительной реакции, причины которой связаны с хирургической травмой и использованием искусственного кровообращения. Доказано, что после вмешательств на сердце повышается концентрация в крови фактора некроза опухоли α (ФНО- α), провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, а их уровень коррелирует с рядом послеоперационных осложнений [4, 5]. В настоящее время отсутствуют какие-либо специфические ингибиторы системного воспалительного ответа, использование которых в периоперационном периоде было бы оправдано. Известные плейотропные эффекты статинов, проявляющиеся в снижении активности субклинического воспаления, стабилизации «ранимой» атеросклеротической бляшки, улучшении реологических свойств крови и особенно – положительном влиянии на эндотелий сосудов [6], позволяют предполагать их применение у пациентов, которым планируется КШ. Однако до сих пор нет единого мнения по вопросам необходимости предоперационной терапии статинами, нет рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по оценке клинической эффективности предоперационной терапии статинами у пациентов, подвергающихся открытой хирургической реваскуляризации миокарда [7–14].

Анализ частоты использования в догоспитальном периоде основных групп препаратов среди пациентов, госпитализируемых в клинику с целью проведения КШ, в период, предшествующий 2009 г., показал, что лишь 42% из них принимают статины. Частота использования β -адреноблокаторов и ацетилсалициловой кислоты близка к 80 и 90% соответственно [15]. Одной из главных причин низкой частоты использования догоспитальной терапии статинами является отсутствие должной приверженности пациента лечению. Вместе с тем в последние годы опубликованы убедительные данные о целесообразности применения статинов у пациентов в хирургической клинике, даже в качестве короткого курса в комплексе предоперационной подготовки.

Эффекты коротких курсов (7 дней – 1 мес) предоперационной терапии статинами в отношении профилактики интра- и ранних послеоперационных осложнений при выполнении вмешательств на коронарных сосудах представлены в серии ранее проведенных экспериментальных и клинических работ. Так, симва-статин, вводимый за 18 ч до предполагаемой ишемии и реперфузии миокарда крыс, снижал реперфузионное повреждение миокарда, дефицит оксида азота, а также выраженность воспалительной реакции, оцененной активностью молекул межклеточной адгезии и уровнем провоспалительных цитокинов [16]. В серии клинических исследований показано, что предоперационная терапия статинами улучшает исходы КШ – перфузию миокарда в области шунтов [17], риск послеоперационного тромбоцитоза и тромбоцитических осложнений [13], на 33% снижает послеоперационные гнойно-септические осложнения [14]. Статины предупреждают развитие инсультов [18]. Ретроспективное исследование 1802 больных с КШ [19] по-

казало, что предоперационная терапия статинами обладает ренопротективным эффектом – на 50% снижает частоту развития после операции почечной недостаточности. Метаанализ 19 исследований по оценке эффективности предоперационного лечения статинами показал, что влияние такой терапии на послеоперационную выживаемость значительно выше, чем снижение риска летального исхода при длительном лечении статинами уже после КШ [20].

Статины обладают защитным эффектом и в отношении развития послеоперационных нарушений ритма, прежде всего фибрилляции предсердий [7, 21–23]. Доказано, что основным механизмом антиаритмического эффекта статинов – противовоспалительный [24, 25]. Показано, что статины предупреждают развитие фибрилляции предсердий как при использовании искусственного кровообращения, так и при выполнении операций «на работающем сердце» [24] за счет снижения воспаления, оцененного динамикой С-реактивного белка (СРБ).

Основным местом приложения эффектов предоперационной терапии статинами являются зоны анастомозов коронарных артерий и шунтов. Биологическое состояние трансплантатов, используемых для шунтирования, как артериальных, так и венозных, значительно изменяется во время операции (при их выделении и других хирургических манипуляциях) и после нее, когда сосуды подвергаются необычным для них гемодинамическим нагрузкам [26]. Все это приводит к ускоренному развитию и прогрессированию атеросклероза, а в некоторых случаях и к острой тромботической окклюзии. Одним из основных механизмов, лежащих в основе этих осложнений, является повреждение эндотелия [27], в результате чего происходит запуск таких неблагоприятных процессов, как адгезия тромбоцитов, отложение фибрина, активация тканевого фактора, снижение синтеза оксида азота, тканевого активатора плазминогена [28]. Обратный процесс – реэндотелизация идет за счет как миграции и пролиферации соседних эндотелиальных клеток, так и за счет инкорпорации в участок повреждения циркулирующих в крови предшественников эндотелиальных клеток из костного мозга [29]. Существуют данные о том, что статины способны оптимизировать эти процессы [25, 29].

Помимо описанных феноменов одной из причин развития послеоперационных эпизодов ишемии миокарда является склонность как шунтов, как и нативных коронарных артерий к спазму [30]. Учитывая известные данные о том, что статины способны увеличивать синтез оксида азота, обладающего вазодилаторным действием, перспективным является их использование для профилактики вазоконстрикции [31].

Для пациентов с атеросклерозом активностью субклинического воспаления может выступать в качестве самостоятельного маркера неблагоприятного прогноза. Данный факт справедлив и для пациентов с планируемыми вмешательствами на различных сосудистых бассейнах. Так, в одном из исследований [32] оценена прогностическая роль предоперационного уровня СРБ в отношении отдаленных исходов у 843 больных с КШ. У пациентов с низким уровнем предоперационного СРБ (менее 1,0 мг/л) была значительно выше 12-летняя выживаемость (74,1% против 63%) и меньше – частота фатальных сердечно-сосудистых событий (78% против 86,7%), в то время как СРБ бо-

лее 1 мг/л был независимым предиктором поздней смертности от всех причин (относительный риск – ОР 1,6). Показано, что высокий уровень СРБ перед оперативным вмешательством в 6 раз увеличивал 9-месячную смертность у 108 больных со стенозами передней нисходящей артерии [33]. Существуют убедительные данные о том, что статины способны снижать концентрацию СРБ [34–36].

Эффекты короткого курса использования статинов у пациентов, подвергающихся коронарной хирургии, согласуются с данными о том, что прием статинов снижает риск послеоперационной смертности при выполнении крупных некардиологических сосудистых операций [37] и частоту общей смертности и инфаркта миокарда в течение 30 дней после развития острых коронарных синдромов [38]. Данные факты являются подтверждением важной роли плеiotропных эффектов статинов.

По мнению американских исследователей [8, 9], несмотря на существующие рекомендации, более 70% пациентов после выписки из стационара не получают статины. О низкой частоте использования статинов у пациентов после КШ указывают и результаты японского исследования CREDO-Kyoto Registry [39]. В качестве одной из главных причин рассматривается низкий уровень убежденности амбулаторных врачей и пациентов в безопасности такой терапии. Вместе с тем отмена статинов в ближайшем послеоперационном периоде независимо повышала риск поздней госпитальной и постстационарной смертности от всех причин, даже с учетом прекращения послеоперационного лечения β -адреноблокаторами, ацетилсалициловой кислотой и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [40].

Наиболее частые побочные явления – печеночная дисфункция, рабдомиолиз развиваются с частотой 1 случай на 1 млн больных-лет. Убедительные данные о безопасности предоперационной терапии статинами приводятся в серии исследований [41–45]. Так, в исследовании O.Schouten и соавт. у 981 больного, подвергнутого крупной сосудистой операции, оценили влияние статинов на риск развития миопатии. При этом не зафиксировано ни одного случая рабдомиолиза, что позволило утверждать о безопасности периоперационной терапии статинами [46, 47].

В настоящее время отсутствуют исследования, целью которых является сравнительный анализ различных статинов при подготовке пациента к хирургическому вмешательству. Выбор должен определяться наличием доказанных плеiotропных эффектов статинов, в частности противовоспалительных, а также его безопасностью. С позиции этого перспективным может быть использование в предоперационном периоде розувастатина, эффективность и безопасность которого была доказана в серии крупных исследований. Кроме того, одним из аргументов в выборе розувастатина могут быть результаты исследования JUPITER, продемонстрировавшего возможность снижать уровень высокочувствительного СРБ и вероятность развития сердечно-сосудистых событий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза [48].

В настоящее время существуют данные о том, что эффекты разных статинов у пациентов хирургического профиля неодинаковы. Применение правастатина в дозе 80 мг в сутки не изменило динамику провоспалительных цитокинов в периоперационном

периоде [49]. Предоперационная терапия симвастином значительно снизила послеоперационный тромбоцитоз [50], в то время как флувастатин снижал умеренно, а правастатин не влиял на уровень тромбоцитов [51, 52]. В некоторых исследованиях доказано [53, 54], что симвастином снижал агрегацию тромбоцитов, в другом [55] – этот эффект симвастином не подтвержден. Существуют данные о том, что острое периоперационное действие аторвастатина (40 мг вечером перед операцией и 40 мг утром в день операции) не снижает увеличения уровня некоторых воспалительных биомаркеров при искусственном кровообращении [56].

Таким образом, если несколько лет назад существовало мнение о том, что пациент, принимающий статины, должен за несколько дней до планируемой операции прекратить его прием, то в настоящее время целесообразно изменить такой подход – пациент перед оперативным вмешательством должен продолжить прием статинов и возобновить его как можно раньше после проведенного вмешательства. Если в хирургическую клинику поступает пациент, не принимавший ранее статины, необходимо их назначить перед операцией для профилактики интра- и послеоперационных осложнений и продолжить такую терапию неопределенно долго.

Роль кардиохирурга в назначении и обосновании приема статинов у пациентов хирургического профиля трудно переоценить. Его мнение в отношении подходов к снижению риска развития новых сосудистых катастроф и профилактике новых хирургических вмешательств очень важно для пациента. Однако кардиохирурги не очень «прогрессивны» в этом отношении – их убежденность в назначении статинов в периоперационном периоде невысока. По-видимому, это связано с тем, что они не наблюдают пациентов в постгоспитальном периоде и опасаются за возможность развития побочных эффектов на фоне лечения статинами в госпитальном периоде. Вместе с тем в настоящее время для пациентов с острым коронарным синдромом доказаны преимущества начала терапии статинами во время госпитализации, а не после выписки из стационара [57]. Целесообразно перенести такой подход и на пациентов хирургического стационара при планировании коронарного шунтирования.

Литература

1. Бокерия ЛА, Зарубина ЕЮ. Возможности прогнозирования развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Грудная и сердеч.-сосуд. хирургия*. 2006; 2: 21–9.
2. Taggart DP, Browne SM, Halligan PW, Wade DT. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 414–21.
3. Abreu JE, Reilly J, Salzano RP et al. Comparison of frequencies of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting with and without the use of cardiopulmonary bypass. *Am J Cardiol* 1999; 83 (5): 775–6.
4. Pinon P, Kaski JC. Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59 (3): 247–58.
5. Esposito S, Tremolati E, Begliatti E et al. Evaluation of rapid bedside test for the quantitative determination of C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 438–40.
6. *Advances in cardiac surgery*. Eds. R.Karp, H.Laks. St. Louis, 1995: 131–67.
7. Patti G, Cbello M, Cadura D et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the Armyda-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455–61.

8. Clark LL, Ikonomidis JS, Crawford FA. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality in patients undergoing cardiac surgery: an 8-year retrospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 679–85.
9. Pan W, Pintar T, Anton J et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004; 110 (Suppl. 1): II45–9.
10. Powell BD, Bybee KA, Valeti U et al. Influence of preoperative lipid-lowering therapy on postoperative outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 99: 785–9.
11. Thielmann M, Neugausser M, Marr A et al. Lipid-lowering effect of preoperative statin therapy on postoperative major adverse cardiac events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1143–9.
12. Ali IS, Butb KJ. Preoperative statin use and outcomes following cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2005; 103: 12–8.
13. Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 394–9.
14. Coleman CI, Lucek DM, Hammond J, White CM. Preoperative statins and infectious complications following cardiac surgery. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1783–90.
15. Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Иванов С.В. и др. Возможности использования модифицированной шкалы EuroScore в прогнозировании неблагоприятных исходов коронарного шунтирования. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010; 2: 52–6.
16. Lefer AM, Campbell B, Shin YK et al. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999; 100: 178–84.
17. Dotani MI, Morise AP, Haque R et al. Association between short-term simvastatin therapy before coronary artery bypass grafting and postoperative myocardial blood flow as assessed by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1107–9.
18. Abovans V, Labrousse L, Lacroix P et al. Predictive factors of stroke in patient undergoing coronary bypass grafting: statins are protective. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 300–4.
19. Tabata M, Khalpey Z, Pirundini PA et al. Renoprotective effect of preoperative statins in coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 442–4.
20. Liakopoulos OJ, Choi Y-H, Haldenwang PL et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30 000 patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 1548–59.
21. Marin F, Pascual DA, Roldan V et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006; 97: 55–60.
22. Mariscalco G, Lorusso R, Klersy C et al. Observational study on the beneficial effect of preoperative statins in reducing atrial fibrillation after coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1158–64.
23. Sbantsila E, Watson T, Lip GY. Atrial fibrillation post-cardiac surgery: changing perspectives. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1437–41.
24. Ji Q, Mei Y, Wang X et al. Effect of preoperative atorvastatin therapy on atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2009; 73: 2244–9.
25. Knayzer B, Abramov D, Natalia B et al. Atrial fibrillation and plasma troponin I elevation after cardiac surgery: relation to inflammation-associated parameters. *J Card Surg* 2007; 22: 117–23.
26. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease. Pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916–31.
27. Holt CM, Francis SE, Newby AC et al. Comparison of response to injury in organ culture of human saphenous vein and internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1522–8.
28. Muluk SC, Vorp DA, Severny DA et al. Enhancement of tissue factor expression by vein segments exposed to coronary arterial hemodynamic. *J Vasc Surg* 1998; 27: 521–7.
29. Lievadot J, Murasawa S, Kureishi Y et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001; 108: 399–405.
30. Теляков А.Т., Мамчур С.Е., Вечерский Ю.Ю. Коронарное шунтирование. Оптимизация восстановительного шунтирования. Томск: Изд-во Томского ун-та 2006; 362.
31. Werda JP, Tremoli E, Massironi P et al. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2132–40.
32. Kangasniemi OR, Biancari F, Luukkonen J et al. Preoperative C-reactive protein is predictive of long-term outcome after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 983–5.
33. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C et al. Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 685–90.
34. Field KM. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on high-sensitivity C-reactive protein levels. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1365–77.
35. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24: 33–50.
36. Holm T, Andreassen AK, Ueland T et al. Effect of pravastatin on plasma markers of inflammation and peripheral endothelial function in male heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2001; 87: 815–8.
37. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848–51.
38. Heeschen C, Hamm CW, Laufer U et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446–52.
39. Furukawa Y, Taniguchi R, Ebara N, Ozasa N. Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease. *Circ J* 2008; 72: 1937–45.
40. Collard C D, Body SC, Sbernan SK et al. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 392–400.
41. Biccari BM, Sear JW, Foex P. Statin therapy: a potentially useful perioperative intervention in patients with cardiovascular disease. *Anaesthesia* 2005; 60: 1106–14.
42. Hindler K, Shaw AD, Samuels J et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006; 105: 1260–72.
43. Karthikeyan G, Bhargava B. Managing patients undergoing non-cardiac surgery: need to shift emphasis from risk stratification to risk modification. *Heart* 2006; 92: 17–20.
44. Schouten O, Bax JJ, Dunkelgrun M et al. Statins for the prevention of perioperative cardiovascular complications in vascular surgery. *J Vasc Surg* 2006; 44: 419–24.
45. Dunkelgrun M, Schouten O, Feringa HH et al. Beneficial effects of statins on perioperative cardiovascular outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 418–22.
46. Schouten O, Kertai MD, Bax JJ et al. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2005; 95: 658–60.
47. Werba JP, Tremoli E, Massironi P et al. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2132–40.
48. Ridker PM, Danielson E, Fonseca C et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
49. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A et al. *Circulation* 2003; 107: 2409–15.
50. Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 394–9.
51. Osamah H, Mira R, Sorina S et al. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 77–83.
52. Brojtjersen A, Eriksson M, Larson PT et al. Effects of function in familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 488–98.
53. Davi G, Averna M, Novo S et al. Effect of synvinolin on platelet aggregation and thromboxane B2 synthesis in type IIa hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1989; 79: 79–83.
54. Notarbartolo A, Davi G, Averna M et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 247–51.
55. Brojtjersen A, Eriksson M, Leijd B et al. No influence of simvastatin treatment on platelet function in vivo in patients with hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 273–8.
56. Brull DJ, Sanders J, Rumley A et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2001; 88: 431–3.
57. Mublestein JB, Horne BD, Bair TL et al. Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease by improving continued compliance and reduced mortality. *Am J Cardiol* 2001; 87: 257–61.