

Оптимальные сроки выполнения второго этапа реваскуляризации в лечении пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении

Р.С. ТАРАСОВ, В.И. ГАНИУКОВ, П.А. ШУШПАННИКОВ, О.Л. БАРБАРАШ, Л.С. БАРБАРАШ

ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Optimal Timing of the Second Stage of Revascularization in the Treatment of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and Multivascular Involvement

R.S. TARASOV, V.I. GANYUKOV, P.A. SHUSHPANNIKOV, O.L. BARBARASH, L.S. BARBARASH

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases of SB of the RAMS, Sosnovy boul. 6, 650002 Kemerovo, Russia

Проведена оценка результатов лечения 187 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) при многососудистом поражении (МП) коронарного русла, подвергшихся первичным чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), которые были определены ко второму этапу реваскуляризации (ЭР). Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n=39$) — второй ЭР выполнен на протяжении 60 дней после индексного события, 2-я группа ($n=148$) — ЭР был выполнен или запланирован на срок более 60 дней. На протяжении 12 мес отмечены значимые различия между группами по частоте комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация целевого сосуда) и реваскуляризации целевой артерии ($p=0,05$), тенденция к меньшей частоте развития повторного ИМ ($p=0,09$). По числу смертельных исходов значимых различий между группами не получено. Таким образом, в когорте пациентов с ИМнST при МП коронарного русла, которые подверглись первичным ЧКВ, выполнение второго ЭР на протяжении 60 дней имеет преимущества по сравнению с периодом времени более 60 дней по частоте комбинированной конечной точки, реваскуляризации целевой артерии, а также тенденции к меньшей частоте повторных ИМ на протяжении 12 мес наблюдения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, первичное ЧКВ, этапная реваскуляризация, многососудистое поражение.

An assessment of outcomes in 187 patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) with multivessel coronary disease who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) was done. All patients were divided into two groups: in group 1 ($n=39$) second phase of revascularization was performed within 60 days, in group 2 ($n=148$) it was carried out or planned in more than 60 days after index event. During 12 months of follow up rates of combined end point (death, myocardial infarction, target vessel revascularization [TVR]) and TVR in group 1 were lower than in group 2 (5.1 vs 27.7%, and 0 vs 11.5%, respectively, $p=0.05$). We also observed tendency to lower reinfarction rate in group 1 (0 vs 9.46%, $p=0.09$). There was no significant difference between groups in number of deaths (5.1% vs 6.7%, respectively).

Key words: myocardial infarction; primary PCI; staged revascularization; multivessel disease.

Пациенты с многососудистым поражением (МП), перенесшие инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), относятся к группе высокого риска развития значимых сердечно-сосудистых осложнений в течение года после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1–3]. Существует несколько основных лечебных стратегий для пациентов с ИМнST и МП: ЧКВ только на инфарктзависимой артерии (ИЗА), многососудистое стентирование в рамках первичного ЧКВ, этапная реваскуляризация (ЭР). В современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда при ИМнST нет четких указаний на вид, объем и сроки реваскуляризации сосудов, не связанных непосредственно с зоной инфаркта. При этом данные исследований, сопоставляющих стратегию многососудистого стентирования в рамках первичного ЧКВ и стандартный подход, носят неоднозначный характер. Вопрос об оптимальных сроках выполнения второго ЭР остается открытым [4–6]. Потенциальным преимуществом выполнения второго этапа ЧКВ в ближайшем периоде времени после первичного ЧКВ у пациентов с МП является нивелирование риска развития осложнений в области стенозов в не-ИЗА и сокращение периода

пребывания больных в стационаре. При этом основной недостаток данного подхода заключается в возрастании нагрузки рентгеноконтрастным веществом с увеличением риска возникновения контрастиндуцированной нефропатии (КИН) и риска развития осложнений при ЧКВ на не-ИЗА [8]. В то же время в ранний период после перенесенного ИМнST состояние пациента весьма нестабильное, что является далеко неидеальной ситуацией для выполнения ЧКВ по поводу стабильных стенозов [9]. Вероятно, это можно сделать в более безопасный период времени после стабилизации состояния.

Кроме того, течение ИМнST характеризуется чрезвычайно высокой протромботической и провоспалительной активностью, что создает потенциальный риск для выполнения ЧКВ на не-ИЗА в раннем периоде после первичного ЧКВ. При этом диффузный спазм коронарных артерий, в той или иной степени наблюдающийся у больных ИМнST вследствие дисфункции эндотелия и высокого уровня катехоламинов, нередко приводит к переоценке значимости стенозов [10].

К сожалению, по тематике, касающейся выбора оптимального времени для осуществления второго этапа ЧКВ, нет ни одного опубликованного крупного рандомизированного исследования. В литературе имеются результаты лишь нескольких относительно небольших рандомизированных исследований, включающих от 69 до 219 пациен-

тов [11–14]. В этих работах представлены данные о низкой летальности (от 1,9% в госпитальном периоде до 3,9% — в отдаленном), что, безусловно, является следствием очень жесткого отбора пациентов с ИМпСТ. При этом в 4 из 5 приведенных выше исследований получены данные об уровне летальности в ближайшем после индексного события периоде от 0 до 1,4%, в связи с чем их результаты не могут быть применены в реальной практике.

Возможно, ответы на поставленные вопросы могут предоставить данные регистрационных исследований, максимально приближенных к реальной клинической практике. Не исключено, что оптимальный интервал между первичным ЧКВ и вторым ЭР, с одной стороны, должен находиться за пределами периода, наиболее опасного для развития КИН, и пика протромботической и провоспалительной активности, с другой стороны, не должен превышать срок, опасный развитием сердечно-сосудистых осложнений, связанных со стенозами в не-ИЗА.

Материал и методы

Материалом для настоящего анализа послужили данные регистрационного исследования, выполненного в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ.

Критериями включения были: 1) ИМпСТ давностью <12 ч и выполненное первичное ЧКВ; 2) гемодинамически значимое поражение ($\geq 70\%$) 2 коронарных артерий и более. Критерии исключения: 1) острая сердечная недостаточность (Killip III–IV); 2) поражение ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$.

Всем больным перед ЧКВ назначалась нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты 250–500 мг и клопидогрела 300–600 мг с последующим приемом данных препаратов в дозе 100 мг/сут (длительно) и 75 мг/сут (не менее 12 мес) соответственно.

Пациенты были распределены в 2 группы в зависимости от сроков выполнения второго ЭР. В 1-ю группу вошли пациенты ($n=39$), которым второй этап ЧКВ был выполнен на протяжении 60 дней (в среднем $29,9 \pm 19,6$ дня) после индексного события; 2-ю группу составили больные ($n=148$), которым второй ЭР был запланирован на срок более 60 дней (в среднем $183,4 \pm 90,7$ дня) после индексного события.

Оцениваемыми исходами — «конечными точками» исследования в отдаленном периоде (12 мес) — были смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и реваскуляризация целевого сосуда; кроме того, оценивалась частота «комбинированной конечной точки», включающей смерть, ИМ и реваскуляризацию целевого сосуда. Определенный тромбоз стента изучали на всем протяжении наблюдения, согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium). Оценку отдаленных результатов проводили с помощью сбора клинических данных во время визита пациента в клинику или телефонного опроса. Больные групп наблюдения были сопоставимы по основным клинко-демографическим показателям (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп больных

Показатель	1-я группа (второй этап ≤ 60 дней; $n=39$)	2-я группа (второй этап > 60 дней; $n=148$)	<i>p</i>
Возраст, годы	$58,3 \pm 9,8$	$60,3 \pm 9,9$	$> 0,05$
Мужской пол	27 (69,2)	96 (64,8)	$> 0,05$
ФВ ЛЖ, %	$50,7 \pm 7,7$	$50,3 \pm 7,9$	$> 0,05$
АГ	37 (94,8)	132 (89,2)	$> 0,05$
Сахарный диабет	6 (15,4)	34 (22,9)	$> 0,05$
Мультифокальный атеросклероз	13 (33,3)	43 (29)	$> 0,05$
Постинфарктный кардиосклероз	6 (15,4)	32 (21,6)	$> 0,05$
Резидуальные явления ОНМК	3 (7,7)	9 (6,1)	$> 0,05$
Острая сердечная недостаточность (Killip II)	6 (15,4)	18 (12,1)	$> 0,05$

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; АГ — артериальная гипертензия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Группы были сопоставимы по ангиографическим показателям и по базовым характеристикам имплантированных стентов. Выявлено различие лишь по среднему числу дней между ЭР, что и предполагал дизайн исследования ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов и имплантированных стентов в группах больных

Показатель	1-я группа (второй этап ≤ 60 дней; $n=39$)	2-я группа (второй этап > 60 дней; $n=148$)	<i>p</i>
Среднее число дней между этапами	$29,9 \pm 19,6$	$183,4 \pm 90,7$	$< 0,05$
Трехсосудистое поражение	24 (61,5)	88 (59,5)	$> 0,05$
Средний балл по шкале «Syntax Score»	$23,3 \pm 9,2$	$21,9 \pm 8,6$	$> 0,05$
Объем рентгеноконтрастного вещества, мл	$251,3 \pm 92,1$	$255,5 \pm 111,4$	$> 0,05$
Доза излучения, миллигрэй	$3161,3 \pm 1810,2$	$3183,4 \pm 1494,3$	$> 0,05$
Среднее число стентов в ИЗА	$1,3 \pm 0,5$	$1,25 \pm 0,4$	$> 0,05$
Стентов с лекарственным покрытием (DES) в ИЗА	5 (12,8)	13 (8,8) ?	$> 0,05$
Среднее число стентов в не-ИЗА	$1,15 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$> 0,05$
Стентов с лекарственным покрытием (DES) в не-ИЗА	14 (35,9)	25 (52)	$> 0,05$
Средняя длина стентов в ИЗА, мм	$23,4 \pm 6,2$	$20,2 \pm 8,2$	$> 0,05$
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	$3,3 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,8$	$> 0,05$
Средняя длина стентов в не-ИЗА, мм	$19,7 \pm 7,6$	$23,9 \pm 9,6$	$> 0,05$
Средний диаметр стентов в не-ИЗА, мм	$3,0 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,6$	$> 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 3: ИЗА — инфарктзависимая артерия.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот или среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для сравнения данных между группами использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Частота успеха ЧКВ в 1-й и 2-й группах, под которым понимали финальный кровоток по коронарной артерии не ниже 3 по шкале TIMI в отсутствие осложнений, составила 97,4 и 95,9% соответственно ($p > 0,05$). Следует отметить, что по результатам представленного регистрационного исследования, отражающего, в частности доступность второго этапа реваскуляризации для больных ИМнСТ с МП в реальной клинической практике, во 2-й группе запланированная реваскуляризация была выполнена лишь 32,4% больным на протяжении 12 мес наблюдения, тогда как пациенты 1-й группы получили запланированное ЧКВ в 100% случаев (табл. 3). Это отражает недостаточную доступность реваскуляризации в отдаленном периоде после первичного ЧКВ и придает особую важность выполнению полной реваскуляризации в течение госпитального периода или в ближайшее время после выписки из стационара ($29,9 \pm 19,6$ дня).

Таблица 3. Успех и особенности реваскуляризации в исследуемых группах больных

Показатель	1-я группа (второй этап ≤ 60 дней; $n=39$)	2-я группа (второй этап > 60 дней; $n=148$)	p
Успешное ЧКВ ИЗА	38 (97,4%)	142 (95,9%)	>0,05
Выполнение запланированного второго этапа*	39 (100%)	48 (32,4%)	<0,05
Средний срок наблюдения в отдаленном периоде, мес	$11,2 \pm 6,2$	$10,6 \pm 5,5$	>0,05

Примечание. * — на протяжении 60 дней в 1-й группе и на протяжении 12 мес во 2-й группе. ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

На протяжении 12 мес наблюдения в 1-й группе продемонстрированы явные преимущества по сравнению со 2-й группой по частоте повторного вмешательства на целевых сосудах ($p=0,05$). В частности, это было связано с более частыми случаями тромбоза стентов (ТС) у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы. Однако следует учитывать, что достоверных различий как по частоте развития повторных ИМ, так и по частоте выявления определенного ТС между исследуемыми группами не получено, но по сравнению с больными 1-й группы у пациентов 2-й группы имелся худший прогноз в отношении данных осложнений: 6,1% против 0 ($p > 0,05$) и 9,46% против 0 ($p=0,09$) соответственно. «Комбинированная конечная точка», включающая смерть, повторный ИМ и реваскуляризацию целевого сосуда во 2-й группе была зарегистрирована в 27,7% случаев, что достоверно отличалось от 1-й группы, в которой данный показатель соста-

вил 5,1% ($p < 0,05$). При этом различий по частоте смерти между группами не выявлено (табл. 4).

Таблица 4. Отдаленные исходы в исследуемых группах больных

Показатель	1-я группа (второй этап ≤ 60 дней; $n=39$)		2-я группа (второй этап > 60 дней; $n=148$)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Смерть	2	5,1	10	6,7	>0,05
Инфаркт миокарда	0		14	9,46	0,09
Реваскуляризация целевого сосуда	0		17	11,5	0,05
Реваскуляризация нецелевого сосуда	39	100	48	32,4	<0,05
Определенный тромбоз стента	0		9	6,1	>0,05
Смерть+инфаркт миокарда+реваскуляризация целевого сосуда	2	5,1	41	27,7	<0,05

Обсуждение

Несмотря на противоречивые данные и недостаточное число исследований, определяющих оптимальные сроки выполнения второго ЭР у больных ИМнСТ с МП [11–14], результаты настоящего исследования продемонстрировали ряд преимуществ проведения второго этапа ЧКВ на протяжении 60 дней после индексного события (в среднем $29,9 \pm 19,6$ дня) по сравнению с более поздней реваскуляризацией (в среднем $183,4 \pm 90,7$ дня). В частности, на протяжении 12 мес наблюдения пациенты 2-й группы чаще нуждались в повторном вмешательстве на целевых сосудах ($p=0,05$), что, в том числе, было связано с более частыми случаями ТС. В отсутствие достоверных различий в смертельных исходах, проведение второго этапа ЧКВ в более поздние сроки у больных 2-й группы ассоциировалось с менее благоприятным прогнозом в виде частоты развития «комбинированной конечной точки», повторного ИМ и определенного ТС (см. табл. 4).

Объяснением повышенного риска ТС во 2-й группе больных могут быть данные литературы, согласно которым наиболее значимыми факторами, увеличивающими вероятность этого события, помимо прекращения антитромбоцитарной терапии, острого коронарного синдрома, сниженной фракции выброса левого желудочка, возраста старше 60 лет и мужского пола являются также МП, окклюзия коронарной артерии, что нередко выявляют у пациента, длительно ожидающего второй ЭР [15].

Немаловажным фактором успешности лечения больного, перенесшего ИМнСТ при МП коронарного русла, является доступность второго ЭР в реальной клинической практике, выбор оптимальных сроков которой, к сожалению, ограничен не только отсутствием серьезной доказательной базы, но и организационными аспектами системы здравоохранения. Полученные данные свидетельствуют о том, что выполнение полной реваскуляризации в течение госпитального периода или в ближайшее

время после выписки из стационара ($29,9 \pm 19,6$ дня) ассоциируется с большей доступностью второго ЭР по сравнению с запланированным в сроки $183,4 \pm 90,7$ дня.

Таким образом, представленные результаты отражают необходимость выполнения второго ЭР в сроки менее 60 дней от первичного ЧКВ ($29,9 \pm 19,6$ дня), что, с одной стороны, находится за пределами периода, наиболее опасного для развития КИН, и пика протромботической и провоспалительной активности, с другой, не превышает лимита времени, опасного развитием сердечно-сосудистых осложнений, связанных со стенозами в не-ИЗА.

Заключение

В когорте больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронар-

ного русла, которые подверглись первичным чрескожным вмешательствам, выполнение второго этапа реваскуляризации на протяжении 60 дней (в среднем $29,9 \pm 19,6$ дня) имеет преимущества по сравнению с периодом времени более 60 дней (в среднем $183,4 \pm 90,7$ дня) по частоте развития «комбинированной конечной точки», включающей смерть, инфаркт миокарда и реваскуляризацию целевой артерии и частоте повторного вмешательства на целевой артерии, а также тенденции к меньшей частоте развития повторных инфарктов миокарда на протяжении 12 мес наблюдения, что, вероятнее всего, связано со снижением частоты развития контрастиноиндуцированной нефропатии, пика протромботической и провоспалительной активности, а также с непревышением лимита времени, опасного развитием неблагоприятных кардиоваскулярных событий, связанных со стенозами в неинфарктзависимой артерии.

Сведения об авторах:

ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза

Тарасов Р.С. - к.м.н., вед.н.с.

Ганюков В.И. - д.м.н., зав. лабораторией.

Шушпанников П.А. - мл.н.с.

Барбараш О.А. - д.м.н., проф., директор Института.

Барбараш Л.С. - д.м.н., проф., акад. РАМН, глав.н.с. Института.

E-mail: roman.tarasov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Dambrink J.H., Debrauwere J.P., van't Hof A.W. et al. Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? EuroInterven 2010;5:968–975.
2. Cardarelli F., Bellasi A., Fang-Shu Ou. et al. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry). Am J Cardiol 2009;103:766–771.
3. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Барбараш О.А. и др. Выбор стратегии реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении. Патол кровооб и кардиохир 2011; 2:33–37.
4. Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2009;54:2205–2241.
5. Papamichael N.D., Michalis L.K. Staged Percutaneous Coronary Intervention for Multivessel STEMI Patients? Hospital Chronicles 2010;Suppl:58–59.
6. Parodi G., Memisha G., Valenti R. et al. Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single centre experience. Heart 2005;91:1541–1544.
7. Qarawani D., Nahir M., Abboud M. et al. Culprit only versus complete coronary revascularization during primary PCI. Int J Cardiol 2008;123:288–292.
8. Barbarash L.S., Ganyukov V.I. Organization and tactic of percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. Кемерово 2012. Russian (Барбараш Л.С., Ганюков В.И. Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Кемерово 2012).
9. Kornowski R. Completeness of revascularization in patients with ST-Elevation acute myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv 2008;72:934–936.
10. Hanratty C.G., Koyama Y., Rasmussen H.H. et al. Exaggeration of non culprit stenosis severity during acute myocardial infarction: implications for immediate multivessel revascularization. J Am Coll Cardiol 2002;40:911–916.
11. Politi L., Sgura F., Rossi R. et al. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularization in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. Heart 2010;96: 662–667.
12. Dambrink J.H., Debrauwere J.P., van't Hof A.W. et al. Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? EuroInterven 2010;5:968–975.
13. Ijsselmuiden A.J., Ezechiels J., Westendorp I.C. et al. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison. Am Heart J 2004;148:467–474.
14. Ochala A., Smolka G.A., Wojakowski W. et al. The function of the left ventricle after complete multivessel one-stage percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. J Invasive Cardiol 2004;16: 699–702.
15. Ganyukov V.I., Shilov A.A., Bokhan N.S. et al. The Causes of Thromboses in the Coronary artery Stent. J Intervent Cardioangiolog 2011/2012;27–28:26–30.

Поступила 19.10.12