

БЛИЖАЙШАЯ И ОТДАЛЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ ИБС С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Р.Р. Ярбеков, Н.А. Чигогидзе, И.Ю. Сигаев, М.А. Керен*

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия), Москва, 121552, Российская Федерация

Введение. Потребность во множественном стентировании коронарных артерий неизбежно увеличивается в связи с увеличением числа больных, для которых коронарное шунтирование связано с высоким риском развития осложнений. В данном исследовании проведена оценка ближайших и отдаленных результатов чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стентов с лекарственным покрытием у больных с сахарным диабетом (СД).

Материал и методы. В исследование включены 188 больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий, которым было выполнено коронарное стентирование с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Из них 97 больных страдали СД II типа, 91 – без диабета – составили группу контроля. Средний период наблюдения – 52 ± 5 мес. Оценивались госпитальные и отдаленные результаты. Конечными точками исследования считали смерть, развитие нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, потребность в повторной реваскуляризации миокарда. Также оценивали совокупность осложнений («большие» кардиоваскулярные осложнения (БКО – смерть, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация)).

Результаты. В нашем исследовании госпитальные результаты у больных СД и без диабета были сопоставимы. При анализе результатов пятилетних наблюдений было выявлено, что больные СД, перенесшие ЧКВ с покрытыми стентами (ПС), в сравнении с больными без диабета после ЧКВ с ПС имеют достоверно более низкие выживаемость, свободу от инфаркта миокарда и более высокую потребность в повторной реваскуляризации. Пятилетняя кумулятивная выживаемость без развития БКО оказалась значимо ниже в группе больных СД ($p < 0,001$).

Заключение. Несмотря на применение стентов с антипролиферативным покрытием, отдаленные результаты ЧКВ при многососудистом поражении у больных СД хуже, чем у больных без диабета.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; стенты с антипролиферативным покрытием; сахарный диабет; многососудистое поражение коронарных артерий.

Для цитирования: Анналы хирургии. 2014; 5: 21–26.

THE EARLY AND MID-TERM RESULTS OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH DIABETES AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

R.R. Yarbekov, N.A. Chigogidze., I. Yu. Sigaev, M.A. Keren

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Introduction. Need for multiple coronary artery stenting inevitably increases due to the increase in the number of patients for whom coronary artery bypass surgery is associated with a high risk of complications. This study assessed the short- and long-term results of percutaneous coronary intervention (PCI) with implantation of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus (DM).

Material and methods. The study included 188 patients with multivessel coronary artery disease who underwent coronary stenting with implantation of drug-eluting stents (DES). 97 patients with type 2 diabetes mellitus, 91 – non-diabetic control group. Median follow-up – 52 ± 5 months. Estimated hospital and long-term results. Study endpoints were mortality, the development of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, the need for repeat revascularization of the myocardium. Also, estimated development of all complications (death, myocardial infarction, stroke, repeat revascularization).

Results. In our study, patients with diabetes and without diabetes were comparable in-hospital outcomes. When analyzing the results of five years of observations revealed that patients with diabetes who underwent PCI with DES, compared with patients

* Ярбеков Рустам Раимкулович, канд. мед. наук, докторант; e-mail: yarbekov@mail.ru
119049, Москва, Ленинский просп., д. 8, корп. 7.

without diabetes after PCI with DES had significantly lower survival, freedom from myocardial infarction and need for repeat revascularization. Five-year cumulative survival without development MACE was significantly lower in the group with diabetes ($p < 0.001$).

Conclusion. Despite the use of drug-eluting stents long-term results of PCI in multivessel lesions in patients with diabetes is worse than in patients without diabetes.

Key words: coronary artery disease; drug-eluting stent; diabetes mellitus; multivessel coronary artery lesion.

Citation: Annaly khirurgii. 2014; 5: 21–26. (In Russ.)

Введение

В настоящее время широкое распространение получили хирургические методы лечения хронической ИБС. Даже в случаях, когда продолжительность жизни одинакова при медикаментозном и хирургическом лечении, у оперированных больных отмечается значительное улучшение качества жизни [1]. Проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием при хронических формах ИБС сопровождается хорошими клиническими результатами и в настоящее время является одним из самых эффективных методов хирургического лечения [2]. Как известно, использование стента при ЧКВ обеспечивает высокую частоту непосредственного успеха и предотвращает ряд серьезных осложнений, свойственных баллонной ангиопластике – выраженные диссекции, острые или угрожающие окклюзии коронарных артерий. Однако основным недостатком и лимитирующим фактором рентгенэндоваскулярного лечения является процесс рестенозирования в отдаленные сроки после стентирования [3, 4]. В подавляющем большинстве случаев рестеноз развивается в сроки 6–9 мес после ангиопластики [3, 5].

Потребность в множественном стентировании коронарных артерий неизбежно увеличивается в связи с увеличением числа больных, для которых АКШ связано с высоким риском развития осложнений. Абсолютное большинство многоцентровых исследований продемонстрировали неоспоримое преимущество стентов с лекарственным покрытием в снижении частоты рестенозов у больных СД перед обычными металлическими стентами.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности проведения ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием у больных СД с многососудистым поражением коронарных артерий.

Материал и методы

В исследование включены 188 больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в НЦССХ им. А.Н. Бакулева за период с 2004 по 2007 год. Из них 97 больных страдали сопутствующим СД II типа, остальные пациенты ($n = 91$) без диабета составили контрольную группу. В исследование включались пациенты, которым

при выполнении ЧКВ были имплантированы стенты с антипролиферативным покрытием в две или более исходно пораженные коронарные эпикардальные артерии. Не включали в исследование больных после ЧКВ, выполненного на фоне текущего острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST*, больных с непереносимостью антиагрегантов, больных, которым было выполнено стентирование ствола ЛКА или при наличии гемодинамически значимого его поражения, а также больных с сопутствующей тяжелой клапанной патологией и тяжелой сердечной недостаточностью.

Всем пациентам, направленным на ЧКВ, имплантировали сиролимус-покрытые стенты Cypher («Johnson & Johnson»). Оценка эффективности стентирования традиционно проводилась по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [6]. Результаты оценивались в два этапа: ближайшем (госпитальном) и отдаленном периодах. Средний срок послеоперационного наблюдения составил 52 ± 15 мес (около 4,3 года). Максимальный промежуток между двумя этапами исследования составил 68 мес, минимальный – 11 мес. На период наблюдения после ЧКВ с покрытыми стентами (ПС) всем пациентам рекомендовали регулярный прием антиагрегантов: аспирин 75–100 мг/сут, клопидогрел 75–150 мг/сут – в течение 12 мес обязательно, а также прием плановых препаратов. Кроме этого больным СД рекомендовалась сахароснижающая терапия по рекомендации эндокринолога, контроль гликированного гемоглобина (целевой уровень менее 7%), поддержание оптимального липидного профиля крови.

Конечные точки исследования – смерть, развитие нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, потребность в повторной реваскуляризации миокарда. Также оценивалась совокупность осложнений (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация) («большие» кардиоваскулярные осложнения – БКО).

Статистическая оценка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для признаков с нормальным распределением при сравнении между группами использовали *t*-критерий Стьюдента. При не нормальном распределении признаков для сравнения двух групп применяли непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При обработке данных исследования применяли анализ выживаемости

по методам Каплана–Мейера и таблиц выживаемости, при сопоставлении актуарных кривых использовались тесты Гехана–Вилкоксона и F-тест Кокса.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, сократительной способности миокарда. Однако пациенты в группе с СД чаще имели инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, страдали артериальной гипертензией, мультифокальным атеросклерозом и дислипидемией, но реже курили. В группе с СД 18,6% больных регулярно получали инсулин, остальные пациенты принимали таблетированные пероральные препараты. Также среди больных СД в сравнении с больными группы контроля наблюдалось более выраженное поражение коронарных артерий: чаще выявлялись стенозы типа С, средняя длина стеноза была больше. По характеристикам выполненных вмешательств группы были сопоставимы, однако средняя длина стента оказалась больше в группе с СД.

На госпитальном этапе у большинства больных наблюдался удовлетворительный клинический эф-

фект, который выражался в снижении функционального класса стенокардии, повышении порога толерантности к физической нагрузке, отсутствии ишемии при провокационных тестах, улучшении сократительной способности миокарда ЛЖ. Ангиографический результат был получен у 98% в группе с СД и 99% в группе контроля.

Общая госпитальная летальность составила 1,6% (3 пациента). Нами не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами в летальности, частоте развития инфаркта миокарда, инсульта и потребности в проведении повторной реваскуляризации, а также в отношении развития «больших» сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, достоверных различий в достижении конечных точек на госпитальном этапе наблюдения между группами не наблюдалось (табл. 2).

За период пятилетнего наблюдения после ЧКВ с ПС в общей группе пациентов умерли 24 (12,8%) больных, из них с СД – 15 (15,5%), в группе контроля – 9 (9,9%). Среди больных СД после ЧКВ с ПС кумулятивный уровень послеоперационной выживаемости составил через 1 год – 97,9% (станд. ошибка – 0,001), через 2 года – 95,9% (станд. ошибка – 0,002), через 3 года – 94,9% (станд.

Таблица 1

Общая характеристика больных и выполненных им вмешательств

Показатель	Больные СД (n=97)	Без диабета (n=91)	p
Возраст, годы	58 ± 6,6	57 ± 8,9	нд
Женщины	11 (11,3%)	9 (10%)	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе	26 (27%)	17 (19%)	0,04
АГ	76 (78%)	47 (52%)	0,01
Курение	27 (28%)	36 (39,6%)	0,04
Инсульт в анамнезе	8 (8%)	4 (4,4%)	0,02
Мультифокальный атеросклероз	17 (17,5%)	10 (11%)	0,04
ХОБЛ	21 (22%)	21 (23%)	нд
ОФВ ЛЖ, %	57 ± 4,3	58 ± 3,8	нд
Дислипидемия	45 (46%)	32 (35%)	0,01
Прием инсулина	18 (18,6%)	–	0,001
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,9 ± 3,6	4,7 ± 1,2	0,01
Hb A1c более 8%* (n = 48)	9 (19%)	–	
Стеноз типа А	10 (10%)	14 (15%)	нд
Стеноз типа В	45 (46%)	64 (70%)	0,01
Стеноз типа С	42 (43%)	13 (14%)	0,01
Длина стеноза, мм	18,11 ± 4,7	16,1 ± 2,9	0,01
Средняя степень стеноза, %	88,7 ± 1,9	87,2 ± 1,1	нд
Диаметр коронарных артерий, мм	2,79 ± 0,6	2,92 ± 0,5	нд
Ангиографический успех	98%	99%	нд
Число стенозов на 1 пациента	3,1 ± 1,45	3,0 ± 1,12	нд
Число стентов на 1 пациента	2,3 ± 0,77	2,1 ± 0,9	нд
Более 1-го стента в коронарную артерию	26 (27%)	28 (31%)	нд
Полная реваскуляризация	75 (77%)	75 (82%)	нд
Средняя длина стента, мм	20,03 ± 5,6	18,1 ± 3,7	0,02
Средний диаметр стента, мм	3,00 ± 0,33	3,07 ± 0,41	нд

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ ЛЖ – общая фракция выброса левого желудочка; нд – нет достоверных различий.

Таблица 2

Госпитальные осложнения у больных после ЧКВ с покрытыми стентами

Осложнение	Больные СД	Без диабета	<i>p</i>
Смерть	2 (2,1%)	1 (1,1%)	нд
Инфаркт миокарда	2 (2,1%)	2 (2,2%)	нд
Инсульт	0	1 (1,1%)	нд
Повторная реваскуляризация	2 (2,1%)	1 (1,1%)	нд

ошибка – 0,008), через 4 года – 89,7% (станд. ошибка – 0,015), через 5 лет – 84,6% (станд. ошибка – 0,032), к 6-му году – 81,5% (станд. ошибка – 0,035). Среди больных без СД после ЧКВ с ПС кумулятивный уровень послеоперационной выживаемости составил через 1 год – 98,9% (станд. ошибка – 0,000), через 2 года – 95,6% (станд. ошибка – 0,005), через 3 года – 94,5% (станд. ошибка – 0,009),

через 4 года – 93,4% (станд. ошибка – 0,016), через 5 лет – 90,1% (станд. ошибка – 0,022), через 6 лет – 87,9% (станд. ошибка – 0,027). Построение кривых выживаемости продемонстрировало достоверно более низкую пятилетнюю выживаемость у больных СД в сравнении с группой контроля ($p = 0,043$) (рис. 1).

Всего за период наблюдения после ЧКВ в общей группе больных ($n = 188$) «большие» кардиоваскулярные события произошли у 99 (52,7%) больных, их них в группе с СД – 62 (63,9%), в группе контроля – 37 (40,7%). Как видно на рисунке 2, за пятилетний период наблюдения у больных СД после ЧКВ частота инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации была достоверно выше, чем у больных без СД. Среди больных СД после ЧКВ с ПС кумулятивный уровень выживаемости без развития БКО составил через 1 год 86,6% (станд. ошибка – 0,003), через 2 года – 74,2% (станд.

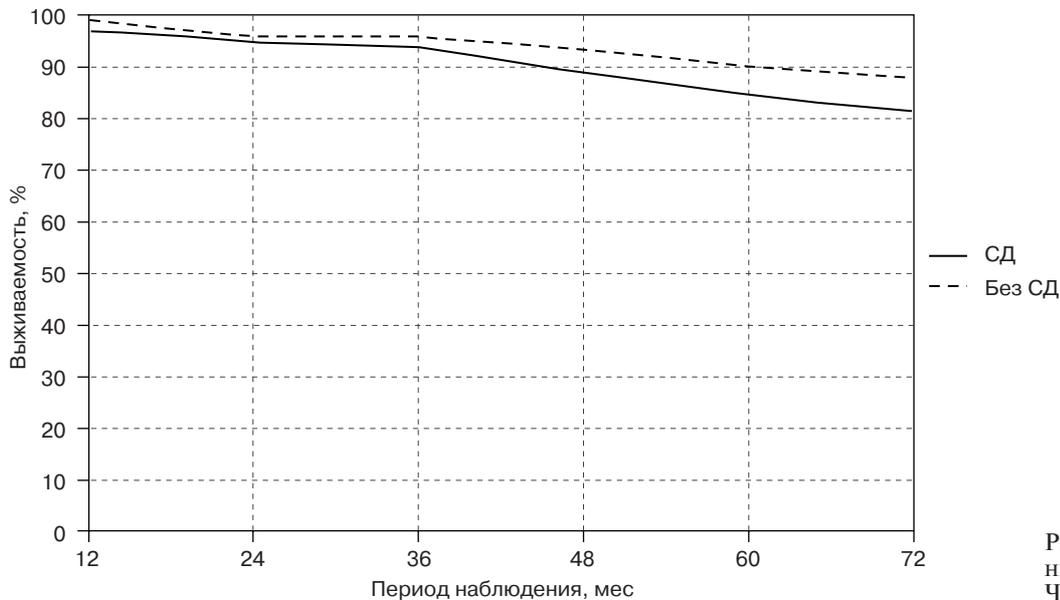


Рис. 1. Выживаемость больных СД и без диабета после ЧКВ с покрытыми стентами

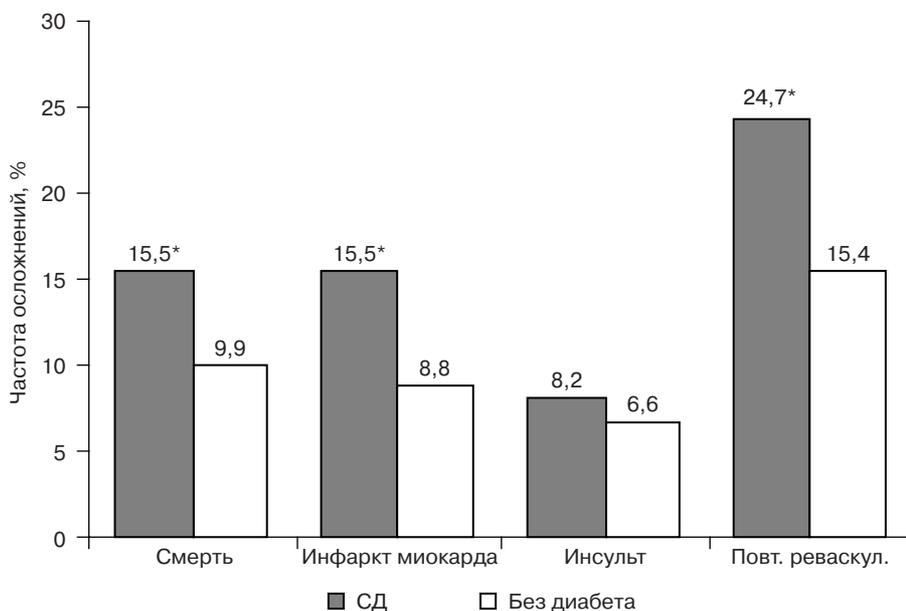


Рис. 2. Частота осложнений за 5 лет у больных СД и без диабета после ЧКВ с покрытыми стентами

*Разница между группами достоверна

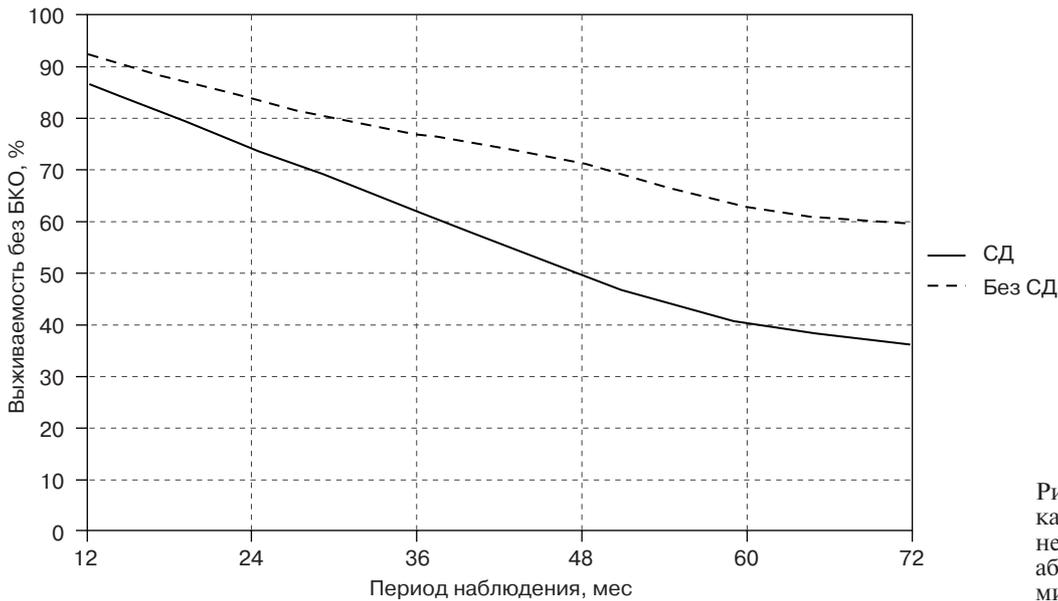


Рис. 3. Свобода от «больших» кардиоваскулярных осложнений у больных СД и без диабета после ЧКВ с покрытыми стентами

ошибка – 0,009), через 3 года – 61,9 % (станд. ошибка – 0,014), через 4 года – 49,5% (станд. ошибка – 0,023), через 5 лет – 40,2% (станд. ошибка – 0,037), через 6 лет – 36,1% (станд. ошибка – 0,048). Среди больных без диабета после ЧКВ с ПС кумулятивный уровень выживаемости без развития БКО составил через 1 год 92,3% (станд. ошибка – 0,008), через 2 года – 83,5% (станд. ошибка – 0,018), через 3 года – 76,9 % (станд. ошибка – 0,025), через 4 года – 71,4% (станд. ошибка – 0,033), через 5 лет – 62,6% (станд. ошибка – 0,039), через 6 лет – 59,3% (станд. ошибка – 0,044) ($p < 0,001$).

Сравнение актуарных кривых выживаемости показало наличие статистически достоверных различий ($p < 0,001$) между анализируемыми группами, появляющихся уже на первом году наблюдения (рис. 3). Таким образом, в группе больных СД в сравнении с больными без диабета отмечался значительно больший процент возникновения БКО.

Обсуждение

Использование в клинической практике стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием значительно улучшило отдаленную эффективность ЧКВ за счет снижения частоты рестеноза и потребности в повторной реваскуляризации. Первоначальные результаты, полученные в группах с СД, демонстрировали уменьшение потребности в повторных операциях, снижение больших кардиальных осложнений и частоты рестеноза у пациентов, которым имплантировали покрытые стенты (ПС) [7, 8]. В исследовании SIRIUS [9] применение сиролимус-покрытых стентов привело к снижению ангиографического рестеноза с 59,5 до 17,6% у пациентов с СД и с 30,7 до 6,1% у пациентов без СД. Также авторы этого исследования

указывали, что у пациентов с инсулинозависимым СД частота рестеноза составила 35% [9].

В исследовании TAXUS-IV trial применение ПС привело к снижению частоты рестеноза на 81% за 9 мес наблюдения (6,4% против 34,5%), а частота повторных реваскуляризаций снизилась на 65% за 12 мес (7,4% против 20,9%) [10]. И действительно, снижение частоты рестеноза до столь ощутимых значений впечатляет, однако необходимо учитывать, что представленные исследования проводились в специально отобранных группах больных. Кроме этого, некоторые крупные рандомизированные исследования [11–13] не продемонстрировали выраженного снижения частоты «больших» кардиальных осложнений (смерть и ИМ) после имплантации ПС в сравнении с обычными металлическими стентами, то есть польза от ПС у пациентов с диабетом на практике могла бы быть не столь выражена [14].

Необходимо подчеркнуть, что в проведенном нами исследовании оценивалась эффективность применения стентов с лекарственным покрытием первого поколения. В последующем ученые сосредоточили усилия для создания более эффективных и безопасных устройств за счет изменения платформы стента, смены самого антипролиферативного препарата и скорости его высвобождения. Таким образом, на смену первому поколению пришло второе поколение стентов с новыми типами лекарственного покрытия (эверолимус, зотаролимус и пр.).

Использование стентов второго поколения значительно улучшило результаты коронарного стентирования, на порядок снизило отдаленную потребность в повторной реваскуляризации (до 12–14%). В нашем исследовании госпитальные результаты у больных СД и без диабета были сопоставимы. При оценке пятилетних результатов было

выявлено, что больные СД, перенесшие ЧКВ с ПС, в сравнении с больными без диабета имеют достоверно более низкую выживаемость, свободу от инфаркта миокарда и более высокую потребность в повторной реваскуляризации. Пятилетняя кумулятивная выживаемость без развития БКО оказалась достоверно ниже в группе с СД ($p < 0,001$). Кроме самостоятельного негативного влияния на прогноз сопутствующего СД, необходимо указать также на исходно имевшиеся факторы риска, преобладавшие в группе больных СД, а именно анамнестические данные по инфаркту миокарда и инсульту, более высокую распространенность артериальной гипертензии, мультифокального атеросклероза и дислипидемии в сравнении с группой контроля. Кроме того, 18,6% больных в группе с СД регулярно получали инсулин, что также может ухудшать отдаленный прогноз.

К основным недостаткам нашего исследования следует отнести неизвестность причины повышенной потребности в повторной реваскуляризации среди больных с СД: было ли это обусловлено непроходимостью имплантированных стентов, или же следствием прогрессирования коронарного атеросклероза, или же совокупностью обоих факторов.

Таким образом, в нашем исследовании отдаленные результаты ЧКВ при многососудистом поражении у больных СД оказались хуже, чем у больных без диабета, несмотря на применение стентов с антипролиферативным покрытием. Среди больных СД, перенесших ЧКВ с ПС, наблюдалась достоверно более низкая пятилетняя выживаемость, а также более высокая частота развития инфаркта миокарда и потребность в повторной реваскуляризации. Несмотря на то, что в последнее время в клинической практике все чаще используются

стенты с покрытием второго поколения, полученные нами данные интересны как для понимания отдаленных перспектив больных СД с уже имплантированными стентами первого поколения, так и для сопоставления отдаленных результатов ЧКВ с ПС первого и второго поколения у больных ИБС высокого риска, в том числе с СД.

Литература/References

1. Nakamura S., Colombo A., Gaglione S. et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation*. 1994; 89: 2026–34.
2. Safian R.D., Freed M.S. (eds). *The manual of interventional cardiology*, 3rd edition. Physicians Press; 2001.
3. Hoffmann R., Mintz G.S. Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1739–49.
4. Mann J., Davies M.J. *Epidemiology and pathophysiology of coronary artery disease. Practical interventional cardiology*. Ed. E.D. Grech, D.R. Ramsdale. Mosby; 1997: 1–9.
5. Kern M. *Basic coronary balloon angioplasty and stenting. The Interventional Cardiac Catheterization*. Handbook. Elsevier Inc.; 2004: 11–72.
6. Taylor H.A., Chaitman B.R., Rogers W.J., Kern M.J. et al. Race and prognosis after myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *Circulation*. 1993; 88: 1484–94.
7. Seabra-Gomes R. Percutaneous coronary interventions with drug eluting stents for diabetic patients. *Heart*. 2006; 92: 410–9.
8. Berry C., Tardif J.C., Bourassa M.G. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 643–56.
9. Moussa I., Leon M.B., Baim D.S. et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004; 109: 2273–8.
10. Hermiller J.B., Raizner A., Cannon L. et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1172–9.
11. Babapulle M.N., Joseph L., Belisle P. et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004; 364: 583–91.
12. Stettler C., Wandel S., Allemann S. et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 370: 937–48.
13. Trikalinos T.A., Alsheikh-Ali A.A., Tatsioni A. et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network metaanalysis. *Lancet*. 2009; 373: 911–8.
14. Legrand V. Therapy insight: diabetes and drug-eluting stent. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007; 4: 143–50.

Поступила 19.09.2014