

ВЛИЯНИЕ ПОЛА ПАЦИЕНТОВ НА РАЗВИТИЕ РЕСТЕНОЗОВ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.В. Протопопов*, А.Н. Федорченко**, Т.А. Кочкина*, Я.О. Федченко*, Д.П. Столяров*,
К.В. Кочкина*

* Краевая клиническая больница, Красноярск

** Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского, Краснодар

В многоцентровое исследование по определению влияния пола пациентов на частоту рестенозов после стентирования коронарных артерий (КА) вошли 4 374 пациента (1 025 женщин и 3 349 мужчин) со стабильной и нестабильной стенокардией. В течение первого месяца после вмешательства сочетанный показатель неблагоприятных исходов, включающий смерть и ОИМ, составил 3,2% у женщин и 1,8% у мужчин ($p=0,004$). За 6 месяцев наблюдения риск развития рестенозов у пациентов женского пола был ниже, чем у мужчин (28,9 и 33,9%, соответственно, $p=0,01$). Критическая степень рестенозирования стентированных сосудистых сегментов ($>75\%$) была менее присуща женщинам (17,2% у женщин и 21,1% у мужчин, $p=0,02$). Многофакторный анализ в качестве независимых прогностических факторов риска развития рестенозов после ЧКВ выявил сахарный диабет ($p=0,045$), гипертензию ($p=0,047$), малый диаметр КА ($p<0,001$), длину поражений ($p<0,001$) и рестеноотический характер поражений ($p<0,001$). Кроме того, созданная модель выявила взаимосвязь сахарного диабета и пола больных ($p=0,05$), тогда как диаметр артерий и пол пациентов не достигли статистически значимой взаимосвязи. Смертность по итогам года у женщин составила 5,2%, у мужчин – 4,5% ($p=0,36\%$). Сочетанный показатель неблагоприятных исходов, включающий смерть и инфаркт миокарда, был 7,2% у женщин и 6,0% у мужчин ($p=0,14$). Женщины имеют более высокий риск развития осложнений в течение первых 30 дней после вмешательства, однако годовые результаты лечения сопоставимы с результатами лечения пациентов мужского пола.

Популяционные наблюдения показывают, что, по сравнению с мужчинами, пациенты женского пола с ишемической болезнью сердца (ИБС), как правило, старше и имеют большее количество сопутствующих заболеваний, определяющих повышенный риск развития осложнений во время и после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Также общепринято считать, что у женщин с ИБС исходы лечения хуже, чем у мужчин. Результаты исследований по влиянию пола пациентов на исходы лечения после ЧКВ свидетельствуют, что у женщин отмечается выраженная динамика увеличения риска развития ранних тромботических осложнений в течение первых 30 суток, с дальнейшим выравниванием или даже более благоприятным показателями клинических результатов в отдаленном периоде после вмешательства [4, 10, 12]. Иллюстрацией этого положения может служить установленная в ряде исследований более низкая частота повторных вмешательств у женщин, чем у больных мужского пола [4]. С другой стороны, после ЧКВ женщины чаще жалуются на боли в груди и принимают большее количество антиангинальных препаратов [6, 13]. При конт-

рольной коронарографии после проведения баллонной ангиопластики отмечена низкая частота развития рестенозов среди пациентов женского пола [6]. С широким внедрением в клиническую практику методики коронарного стентирования определение степени полового влияния на исходы ЧКВ у больных ИБС не проводилось. Поэтому целью нашего исследования стало изучение влияния пола пациентов на частоту развития рестенозов после стентирования КА в большой когорте пациентов с использованием систематической контрольной коронарографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 4 374 пациента (1 025 женщин и 3 349 мужчин), подвергнутых стентированию КА с клинической картиной стабильной и нестабильной стенокардии. Вмешательства выполнялись в краевой клинической больнице г. Красноярска и краевой клинической больницы № 1 им. С.В. Очаповского г. Краснодара.

Чрескожные коронарные вмешательства выполнялись по стандартной методике. Сопутствующая антиагрегантная терапия включала

назначение аспирина (100 мг per os) и терапевтические дозировки тиаенопиридинов (250 мг тиклида два раза в день, 75 мг плавикса в день на протяжении как минимум четырех недель). Пациентам с высоким риском развития тромбозов стентов (тромботические поражения, распространенная диссекция, компрометированный коронарный кровоток) назначались ингибиторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

Поражения тип В и С по классификации АНА/АСС определялись нами как сложные [8] (табл. 1). Для объективизации оценки результатов вмешательств использовали цифровую ангиографию в идентичных проекциях до и после выполнения вмешательства с последующей количественной оценкой (QCA). Необходимые расчеты диаметра сосуда, баллонного катетера производили после выполнения калибровки по заполненному контрастом кончику проводникового катетера.

Всем больным, по возможности, выполняли контрольную коронарографию в течение 6 мес. после вмешательства. Клиническое наблюдение пациентов включало собеседование (амбулаторный прием, опрос по телефону) в течение 30 дней, амбулаторный поликлинический прием через 6 мес. и 1 год после вмешательства.

Первичной контрольной точкой анализа был ангиографически подтвержденный рестеноз, определяемый нами как возникновение стеноза $\geq 50\%$ от диаметра стентированного сосудистого сегмента на момент окончания вмешательства.

Вторичной контрольной точкой был клинический рестеноз, определяемый как потребность в повторной реваскуляризации (ЧКВ, КШ) на основании симптомов или признаков ишемии миокарда при наличии ангиографически подтвержденного рестеноза. Мониторингу подвер-

гались все случаи смерти и развития инфаркта миокарда, который регистрировался нами при наличии, как минимум, двух критериев: длительного эпизода загрудинных болей, появления нового патологического зубца Q или двукратного повышения уровня сердечных ферментов (креатинкиназы или ее миокардиального изоэнзима) от нормального уровня.

Продолженные величины суммировались как среднее значение $\pm SD$, категориальные величины обозначались как пропорции (%). Сравнения пациентов женского и мужского полов проводили с использованием t-теста Стьюдента для продолженных признаков и χ^2 или критерия Фишера для категориальных признаков. Специальному анализу подвергались подгруппы больных с сахарным диабетом и малым диаметром КА. Эти два фактора являются наиболее распространенными критериями в прогнозировании развития рестеноза и чаще встречаются у женщин. Для определения независимого влияния пола больных на возникновение ангиографического рестеноза мы пользовались методом логической регрессии. Построение модели включало все анализируемые клинические и ангиографические характеристики пациентов. Взаимное влияние сахарного диабета и малого диаметра артерий, с одной стороны, и пола пациентов, с другой, исследовалось нами для создания многофакторной модели развития рестеноза. Независимые факторы риска развития рестеноза, выявленные с помощью многофакторного анализа, отбирались нами для включения в классификацию и регрессивную модельную схему. Выживаемость пациентов анализировалась с использованием метода Каплан-Майера. Для изучения независимых факторов риска смертности, включая все основные клинические и ангиографические характеристики больных, прибегали к построению рег-

Таблица 1

Классификация типов поражений коронарных артерий по АНА/АСС

Тип поражения по АНА/АСС	Характеристика поражений
А	Дискретные, концентрические, легко доступные, расположенные на участках с углом $<45^\circ$, с гладкими контурами, без кальция, без окклюзий, без вовлечения крупных боковых ветвей, без тромбов
В	Эксцентрические, с умеренной извитостью проксимального сегмента, расположенные на участках от 45° до 90° , с нерегулярным контуром, умеренным или выраженным кальцинозом, содержащие тромб, устьевые, бифуркационные, с окклюзиями <3 мес.
С	Диффузные, с выраженной извитостью проксимального сегмента, с выраженной изогнутостью $>90^\circ$, с окклюзиями >3 мес., невозможностью защиты боковой ветви, дегенеративно измененными венозными шунтами

рессивной модели Кокса. Значения $p < 0,05$ считали показателем достоверного статистически значимого различия сравниваемых параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как мы и предполагали, пациенты женского и мужского полов имели выраженные отличия по основным клиническим характеристикам (табл. 2). По сравнению с мужчинами, женщины были приблизительно на 5 лет старше и имели худшие клинические показатели, но в то же

время меньшую частоту ИМ и КШ в анамнезе. У женщин отмечали достоверное увеличение частоты сахарного диабета. Мы также выявили важные ангиографические различия между группами (табл. 3).

У женщин чаще встречалось поражение передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА). Им реже выполнялись повторные вмешательства и реже определялось многососудистое поражение коронарного русла. В целом, женщинам был присущ малый диаметр КА и короткая протяженность поражений. Ло-

Таблица 2

Основные клинические характеристики больных

Характеристики	Женщины (n=1025)	Мужчины (n=3349)	p
Возраст, годы	69±10	64±11	<0,001
Артериальная гипертензия, %	78	70	<0,001
Сахарный диабет, %	28	20	<0,001
Инсулин инъекции, %	11	5	<0,001
Инсулин таблетки, %	10	9	0,51
Инсулин диета, %	7	6	0,05
Курильщики, %	22	44	<0,001
Гиперхолестеринемия, %	62	54	<0,001
Нестабильная стенокардия, %	38	33	0,007
ОИМ в анамнезе, %	31	37	<0,001
КШ в анамнезе, %	10	15	<0,001

Таблица 3

Основные ангиографические характеристики больных

Характеристики	Женщины (n=1025)	Мужчины (n=3349)	p
Фракция выброса ЛЖ, %	57,8±14,0	56,9±14,0	0,08
Многососудистое поражение, %	68	78	<0,001
Ствол ЛКА, %	3	1	
ПМЖВ ЛКА, %	44	40	
ОВ ЛКА, %	18	23	<0,001
ПКА, %	31	28	
Коронарный шунт, %	4	8	
Сложные поражения (В, С), %	71	73	0,21
Хронические окклюзии, %	8	9	0,80
Рестенозные поражения, %	17	20	0,02
Повторные вмешательства, %	26	30	0,01
Длина поражения, мм	12,2±6,8	12,8±7,5	0,01
Диаметр сосуда, мм	2,89±0,50	2,95±0,53	0,004
Степень стеноза, %	75,9±16,2	75,9±15,8	0,99

гично, что при выполнении ЧКВ у женщин мы чаще использовали стенты меньшего диаметра и длины. Мужчинам и женщинам имплантировали стенты одинаковых типов. В обеих группах стентирование заканчивалось успехом в 98,9% случаев.

При выписке из стационара не наблюдали статистической разницы у женщин и мужчин в частоте назначения статинов (75 и 76%, соответственно; $p=0,28$), β -блокаторов (по 80%, $p=0,57$), ингибиторов АПФ (67 и 69%, соответственно; $p=0,35$) и нитратов (20 и 19%, соответственно; $p=0,24$). Однако женщины чаще получали антагонисты кальция (6 и 4%, соответственно; $p=0,01$).

В течение первого месяца наблюдения после выполнения вмешательства умерли 21 женщина (2,0%) и 33 мужчины (1,0%) ($p=0,007$), а 17 женщин (1,7%) и 31 мужчина (0,9%) перенесли ОИМ ($p=0,049$). Таким образом, 30-тидневный сочетанный показатель неблагоприятных исходов, включающий смерть и ОИМ, составил 3,2% у женщин и 1,8% у мужчин ($p=0,004$). Среди пациентов женского пола была отмечена повышенная частота выполнения экстренных повторных ЧКВ (3,0% у женщин и 2,2% у мужчин, $p=0,14$).

Главным анализируемым параметром принятого нами исследования была частота возникновения рестенозов после ЧКВ. Мы не выявили статистических различий в частоте выполнения повторных коронарографий среди женщин и мужчин в течение первых 6 мес. (79 и 80%, соответственно, $p=0,48$). За этот же период времени риск развития рестенозов у пациентов женского пола был ниже, чем у мужчин (28,9 и 33,9%, соответственно, $p=0,01$) (рис. 1). К тому же критическая степень рестенозирования стентированных сосудистых сегментов ($>75\%$) была менее присуща женщинам (17,2% у женщин и 21,1% у мужчин, $p=0,02$).

Для коррективки возможного влияния других сопутствующих факторов, кроме пола пациентов, мы применили многофакторный регрессивный анализ. В этот анализ мы включили все основные клинические и ангиографические параметры (пол, возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, нестабильной стенокардии, перенесенного ОИМ, КШ, значение ФВ ЛЖ, количество пораженных и стентированных КА, сложность поражения (типы А, В, С), наличие хронических окклюзий коронарных артерий (ХОКА), рестенозов, длину поражений, диаметр артерий и степень стенозов). В результате построения модели мы установили, что женщинам

было свойственно снижение развития риска ангиографического рестеноза на 23%, по сравнению с мужчинами (доверительный интервал 95% (0,63–0,93)). Многофакторный анализ в качестве независимых прогностических факторов риска развития рестенозов после ЧКВ выявил сахарный диабет ($p=0,045$), гипертензию ($p=0,047$), малый диаметр КА ($p<0,001$), длину поражений ($p<0,001$) и рестенозический характер поражений ($p<0,001$). Кроме того, созданная модель выявила взаимосвязь сахарного диабета и пола больных ($p=0,05$), тогда как диаметр артерий и пол пациентов не достигли статистически значимой взаимосвязи.

При раздельном анализе результатов ЧКВ у больных с сахарным диабетом и без него, мы обнаружили различия по частоте развития рестенозов у женщин и мужчин только среди пациентов без сахарного диабета. В подгруппе сахарного диабета частота рестенозов составила 36,8% у женщин и 36,1% у мужчин ($p=0,86$), тогда как без диабета рестенозы зарегистрированы у 26% женщин и 33,5% мужчин ($p<0,001$) (рис. 2).

У пациентов с малым диаметром КА частота рестенозов была 36,6% у женщин и 45,2% у мужчин ($p=0,01$). У больных с большим диаметром сосудов рестенозы выявлены у 24,5% женщин и у 28,6% мужчин ($p=0,07$) (рис. 2).

Мы провели раздельное изучение наиболее важных факторов развития рестенозов у женщин и мужчин. Важнейшим прогностическим фактором развития рестенозов у пациентов обоих полов был малый диаметр КА. Вторым по значимости прогностическим фактором, присутствующим только пациентам женского пола, был сахарный диабет.

К концу годового периода наблюдений тенденции, выявленные в течение первых 30 дней, нивелировались. Смертность по итогам года у женщин составила 5,2%, у мужчин – 4,5% ($p=0,36\%$). Сочетанный показатель неблагоприятных исходов, включающий смерть и ИМ, был 7,2% у женщин и 6,0% у мужчин ($p=0,14$).

Клинически (необходимость выполнения повторных реваскуляризаций) частота рестенозов была ниже у женщин (14,8 и 17,5% у мужчин, $p=0,048$) (рис. 1). Жалобы на стенокардию предъявляли 15,4% женщин и 17,9% мужчин ($p=0,06$) (рис. 1). У больных, не подвергавшихся контрольной коронарографии, годовая смертность составила 10,0% у женщин и 12,3% у мужчин ($p=0,41$), а частота повторных реваскуляризаций 1,7 и 3,7%, соответственно ($p=0,18$).

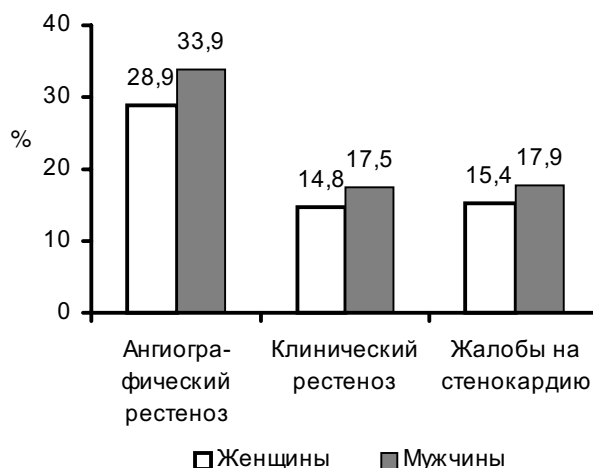


Рис. 1. Частота ангиографически подтвержденных и клинических рестенозов.

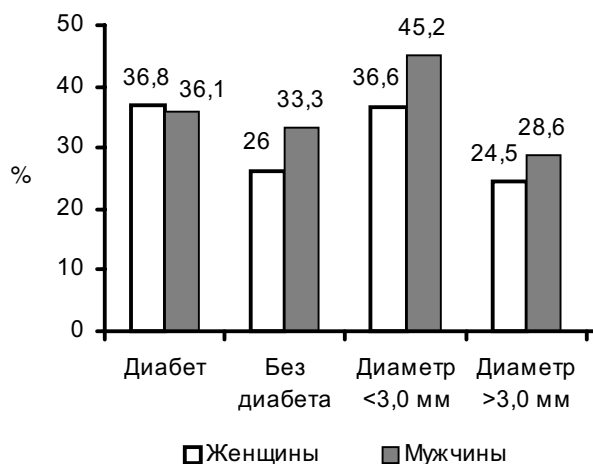


Рис. 2. Частота ангиографически подтвержденного рестеноза у женщин и мужчин в зависимости от наличия сахарного диабета и диаметра КА.

Для изучения смертности в регрессивную модель Кокса мы включили все основные характеристики пациентов. Оказалось, что независимый риск смертности был значительно ниже у женщин, по сравнению с мужчинами ($p=0,02$). Нами выявлена достоверная связь пола и сахарного диабета ($p=0,009$), определяющая смертность в течение года (рис. 3). Если среди пациентов без сахарного диабета различий в смертности выявлено не было, то в подгруппе с диабетом женщины характеризовались более высокими показателями смертности (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ большой когорты пациентов, не прошедших какого-либо специального отбора, с

применением систематической контрольной коронарографии для детального выявления рестенозов позволил нам установить, что пациенты женского пола имеют более низкий риск развития рестенозов после ЧКВ, несмотря на частое присутствие у них двух основных predisposing факторов – сахарного диабета и малого диаметра КА. Принимая во внимание широкое клиническое распространение стентирования КА как основного метода лечения больных ИБС и выводы доступных исследований о более низкой частоте применения инвазивных методов лечения коронарного атеросклероза у женщин, наши данные могут иметь важное значение для клинической практики.

В последнее время результаты инвазивной тактики лечения ИБС у женщин широко дискутируются. Мы считаем, что полученные нами данные о результатах стентирования КА у женщин могут быть экстраполированы и на методику «простой» баллонной ангиопластики, теряющую актуальность на современном этапе вследствие развития стентирования. Из результатов проведенного исследования следует, что женщины имеют более высокий риск развития осложнений в течение первых 30 дней после вмешательства, однако годовые результаты лечения сопоставимы с результатами лечения пациентов мужского пола. Учитывая, что в раннем периоде наблюдения прогноз определяют смерть и развитие ИМ, можно сделать вывод, что тромботические осложнения более характерны для пациентов женского пола. В то же время исследование показало, что после 30-дневного периода результаты лечения у женщин становятся лучше, чем у мужчин, вследствие более низкой частоты развития рестенозов.

Рестеноз на сегодня является главным недостатком ЧКВ, включая и стентирование. В то время, как удалось выявить основные факторы риска развития рестенозов, точный механизм их развития остается, по большей части, спорным [3]. Безусловно, что негативное влияние оказывает сахарный диабет [1]. Из морфологических критериев поражения КА наибольшее значение имеет малый диаметр артерий [2]. Протяженность поражений также определяет дополнительный риск развития рестенозов [9].

Абсолютная разница в частоте выявления ангиографически подтвержденного рестеноза составила 5% в пользу пациентов женского пола, что определило ~15% относительного снижения этого показателя, в сравнении с мужчинами. Учитывая относительную пропорцию па-

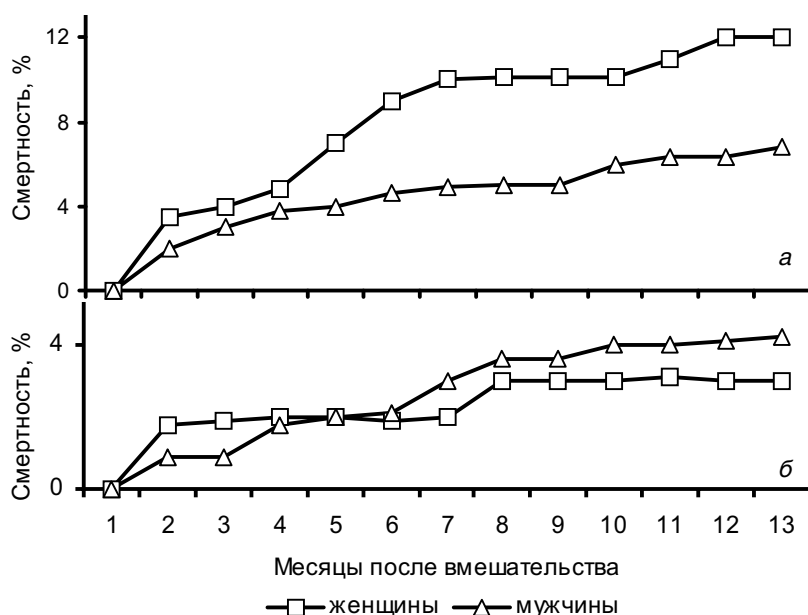


Рис. 3. Смертность у больных с сахарным диабетом (а) и без него (б).

циентов женского и мужского полов в нашем исследовании и проведение контрольной коронарографии у более чем 3 000 больных, наши результаты, безусловно, статистически не вызывают сомнений. Полученные данные входят в противоречие с ранее сделанными выводами, полученными на основе исследований, включающих малое количество больных. Учитывая различия основных клинических характеристик наших больных, мы намеренно применили метод многофакторного анализа для определения независимого влияния пола пациентов на результаты вмешательств. Исходя из провокационного характера полученных результатов, необходимо сделать некоторые пояснения. На сегодняшний день имеются доказательства защитного влияния эстрогенов не только на процесс развития атеросклероза, но и на характер тканевого ответа при травме сосудистой стенки во время ЧКВ. Количество рецепторов эстрогенов в пораженных атеросклерозом артериях у женщин выше [14]. Эстрогены снижают степень окислительной деградации артериальной стенки, способствуют образованию простагланцинов и синтезу эндотелина. Таким путем эстрогены обуславливают вазодилатацию и подавляют воспалительные реакции в ответ на повреждение во время ЧКВ [5]. Дополнительно эстрогены предотвращают развитие рестенозов, стимулируя рост эндотелия, и блокируют клеточную миграцию – основной компонент развития рестеноза после коронарных вмешательств. С другой стороны, эстрогены

увеличивают экспрессию матричной металлопротеиназы-9 и препятствуют накоплению экстрацеллюлярного матрикса [14]. На основании этих данных можно сделать вывод о возможности применения заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако данные рандомизированных исследований свидетельствуют не в пользу подобного подхода [7].

Стенты с лекарственным покрытием представляют еще один метод борьбы с рестенозами [11].

Однако экономические аспекты и отсутствие или спорные данные об отдаленных результатах их применения определяют стратификационный подход для групп пациентов, где использование подобных стентов наиболее показано. Результаты проведенного нами исследования могут оказаться весьма полезными для решения этой задачи. Нам кажется ошибочной стратегия применения стентов с лекарственным покрытием во всех без исключения клинических ситуациях. Определение факторов риска должно производиться отдельно для пациентов женского и мужского полов, поскольку половая детерминанта играет важнейшую роль.

Дополнительным, на наш взгляд, важным результатом проведенного исследования является отрицательное влияние диабета на возникновение рестеноза, в большей степени у женщин. Это положение, безусловно, нуждается в дальнейшем подтверждении, поскольку является дискуссионным. Если провести объединение наших результатов с ранее опубликованными данными, становится ясно, что диабет относится к факторам риска как острых тромбозов, так и поздних рестенозов стентов у женщин. На основании этого мы вправе сделать вывод, что именно пациенты женского пола, больные ИБС, с сопутствующим сахарным диабетом, должны получать оптимизированную, персонализированную антиагрегантную терапию для улучшения общих результатов применения инвазивных коронарных методик в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abizaid A., Kornowski R., Mintz G.S. et al. // *J. Am. Coll. Cardiology*. 1998. V. 32. P. 584–589.
2. Akiyama T., Moussa I., Reimers B. et al. // *J. Am. Coll. Cardiology*. 1998. V. 32. P. 1610–1618.
3. Bouters C., Hubert E., Elezi S. et al. // *J. Am. Coll. Cardiology*. 1998. V. 31. P. 1291–1298.
4. Bell M.R., Grill D.E., Garrat K.N. et al. // *Circulation*. 1995. V. 91. P. 2876–2881.
5. Chen S.J., Li H., Durand J. et al. // *Circulation*. 1996. V. 93. P. 577–584.
6. Ghali W.A., Faris P.D., Galbraith P.D. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2002. V. 136. P. 723–732.
7. Grady D., Herrington D., Bittner V. et al. // *JAMA*. 2002. V. 288. P. 49–57.
8. Kastrati A., Schomig A., Elezi S. et al. // *Circulation*. 1999. V. 100. P. 1285–1290.
9. Kastrati A., Elezi S., Dirschinger J. et al. // *Am. J. Cardiology*. 1999. V. 83. P. 1617–1622.
10. Mehilili J., Kastrati A., Dirschinger J. et al. // *JAMA*. 2000. V. 284. P. 1799–1805.
11. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. et al. // *N. Eng. J. Med.* 2002. V. 346. P. 1773–1780.
12. Peterson E.D., Lansky A.J., Kramer J. et al. // *Am. J. Cardiology*. 2001. V. 88. P. 359–364.
13. Rathore S.S., Chen J., Wang Y. et al. // *JAMA*. 2001. V. 285. P. 2849–2856.
14. Rossouw J.E. // *Cardiovasc. Res.* 2002. V. 53. P. 550–557.