

Возможности улучшения прогноза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Е.В. Шляхто, А.В. Панов, М.Л. Гордеев, Б.А. Татарский, А.А. Тотолян¹

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова Росмедтехнологий, ¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова Росздрава. Санкт-Петербург, Россия

Improving prognosis in coronary heart disease patients after coronary bypass surgery

E.V. Shlyakhto, A.V. Panov, M.L. Gordeev, B.A. Tatarsky, A.A. Totolyan*

V.A. Almazov Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology, *I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. St. Petersburg, Russia

В статье представлены существующие и возможные перспективные способы улучшения прогноза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ). Увеличение количества операций КШ в России сопряжено с необходимостью активного внедрения методов, улучшающих ближайшие и отдаленные результаты этих вмешательств. В механизмах развития стенозирующего процесса в шунтирующем материале опосредованную роль играет система хемокинов. Вторичная профилактика ИБС включает борьбу с факторами риска, применение антиагрегантов, β -адреноблокаторов (β -АБ), гиполипидемических средств и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. В последние годы проведен целый ряд исследований, позволяющих рассматривать ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты в качестве дополнительного средства для улучшения исходов оперативного лечения ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, хемокины.

The article contains present and possible promising methods for improving prognosis in coronary heart disease (CHD) patients after coronary bypass surgery (CBS). Increasing CBS rates in Russia requires active implementation of methods improving short and long-term prognosis. Bypass stenosis mechanisms involve chemokine system. Secondary CHD prevention includes risk factor control, anti-aggregant, beta-adrenoblocker, lipid-lowering, and ACE inhibitor therapy. Recent studies have demonstrated beneficial ω -3 polyunsaturated fatty acid role in improving surgery outcomes and prognosis in CHD patients.

Key words: Coronary heart disease, coronary bypass surgery, ω -3 polyunsaturated fatty acids, chemokines.

Одним из важнейших способов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) является хирургическая реваскуляризация миокарда (РВМ). Между тем, хирургическая РВМ у больного ИБС не приводит к его излечению. Сам факт выполнения коронарного шунтирования (КШ) отражает наличие выраженного и часто распространенного атеросклероза. Хирургическая РВМ сопряжена с риском как операционных, так и послеоперационных осложнений. Госпитальный послеоперационный период нередко осложняется неврологическими расстройствами, постперикардотомным синдромом, фибрилляцией предсердий

(ФП) [6]. Частота возникновения послеоперационной ФП достаточно широко варьирует и составляет от 10% до 65%. Такой широкий разброс объясняется различной организацией исследований, неоднородной выборкой пациентов, типом хирургического вмешательства, методами диагностики и трактовки ФП. Чаще в работах последнего десятилетия упоминаются цифры 20-40%, при этом частота возникновения послеоперационной ФП не меняется, несмотря на улучшение анестезиологического пособия и хирургической техники. Послеоперационная ФП нередко сопровождается гемодинамическими нарушениями,

может способствовать возникновению послеоперационных инсультов, удлинению госпитального периода, что увеличивает стоимость лечения [13].

В отдаленном периоде после КШ нередко ввиду продолжения действия модифицируемых факторов риска (ФР) атеросклероза, генетической предрасположенности к развитию заболевания, у пациента сохраняется риск возобновления симптоматики ИБС и ее осложнений. Приблизительно у 10% больных, перенесших КШ, происходит окклюзия венозных шунтов в течение 2 месяцев после операции и еще у 10% — в течение 1 года после операции. В одном из недавних зарубежных проспективных наблюдений после КШ в течение 5 лет возврат стенокардии наблюдался у 15% больных, у 10% — острые коронарные события (ОКС) [5]. Рецидив стенокардии у российских пациентов через год после операции КШ достигает 20% [1]. Отличительной особенностью этих пациентов, подвергавшихся КШ, является сочетание множественных ФР, низкая приверженность рекомендациям в послеоперационном периоде. Учитывая рост числа операций КШ, достаточно высокое число негативных непосредственных и отдаленных последствий оперативного вмешательства, связанных с этим существенных экономических затрат, актуальным представляется активное внедрение методов вторичной профилактики ИБС после хирургической РВМ, изучение механизмов развития стенозирующего процесса в шунтирующем материале, разработка новых способов улучшения исходов операций КШ.

Вторичная профилактика ИБС после КШ

Наряду с обязательной коррекцией модифицируемых ФР — прекращение курения, коррекция артериальной гипертензии (АГ), повышение физической активности, достижение идеальной массы тела, устранение гипергликемии при сахарном диабете (СД), пациенты, несмотря на отсутствие симптоматики ИБС, должны принимать целый ряд лекарственных препаратов.

Антиагрегантная терапия. Аспирин значительно снижает частоту окклюзий венозных шунтов в течение первого года после операции. При этом аспирин практически не действует на проходимость артериальных шунтов. Прием препарата следует начинать в раннем послеоперационном периоде [17]. В проспективных, плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано, что оптимальное время для начала его приема — это 1-й, 7-й, либо 24-й час после операции [11]. Если прием аспирина начат позже 48 часов после окончания операции, он теряет свои свойства в отношении влияния на проходимость венозных шунтов. Эффективные дозировки аспирина колеблются от 100 мг/сут. и более. Увеличение диаметра шунтируемой артерии снижает частоту окклюзии венозных шунтов, при этом положительное влияние аспирина, в сравнении с плацебо, ослабевает [7]. Тиклопидин и клопидогрель — достаточно эффективные препараты, но сегодня нет доказательств их до-

полнительных преимуществ после планового КШ по сравнению с аспирином, за исключением, когда они назначаются пациентам с доказанной аллергией на аспирин. Варфарин не обладает постоянным положительным эффектом, предупреждающим окклюзию венозных шунтов, его назначение может быть связано с повышенным риском кровотечения по сравнению с антиагрегантными препаратами.

Таким образом, аспирин является препаратом выбора для профилактики ранних тромботических окклюзий венозных шунтов и признан стандартным препаратом для назначения в первые часы после операции [6]. В дальнейшем, пациенты продолжают прием аспирина неопределенно долго с позиций вторичной профилактики ИБС.

β-адреноблокаторы (β-АБ). Целесообразность применения β-АБ в составе комплексной терапии больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), при отсутствии противопоказаний, считается абсолютно доказанной. Мета-анализ 82 рандомизированных исследований показал, что длительное применение β-АБ после ИМ достоверно снижает заболеваемость и смертность, в т.ч. на фоне препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз: тромболитики, аспирин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [6]. Учитывая высокую эффективность этой группы лекарств, в настоящее время проведение сравнительных исследований медикаментов у больных ИБС без перенесенного ИМ в отсутствии β-АБ невозможно по этическим соображениям. У больных ИБС, перенесших хирургическую РВМ, дополнительным поводом для назначения является антиаритмическая активность β-АБ. Возобновление терапии β-АБ в раннем послеоперационном периоде позволяет достоверно уменьшить вероятность развития пароксизмов ФП. Дальнейшая терапия β-АБ определяется их безусловными показаниями в качестве средств вторичной профилактики ИБС.

ИАПФ. Назначение ИАПФ в комплексной терапии больных ИБС после КШ имеет клиническое и патогенетическое обоснование. Известно, что ангиотензин II (АТ II) является одним из важнейших модуляторов пролиферации клеток. Хирургическая РВМ способствует непривычному повышению давления на стенки венозных шунтов, которое приводит к феномену up-регуляции пролиферативного эффекта АТ II [15], что сопровождается увеличением восприимчивости сосудистой стенки к факторам роста и гиперплазией интимы [2]. Следует подчеркнуть, что активность АПФ в венозных шунтах в 3 раза выше, чем во внутренней грудной и лучевой артериях [3]. Таким образом, протективный эффект ИАПФ в отношении окклюзии шунтов вследствие гиперплазии интимы касается преимущественно венозного материала.

Результаты многочисленных, многоцентровых исследований: SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study), AIRE (Acute Infarction Ramipril

Efficacy study), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation), SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), AIREX (AIRE Extension study), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) показали, что ИАПФ у больных ИБС улучшают прогноз, уменьшают количество таких событий, как ИМ, госпитализации по поводу стенокардии, необходимость в РВМ, в т.ч. у пациентов без дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Исследованиями, давшими достаточно определенный ответ на вопрос о необходимости использования ИАПФ после КШ, стали испытания QUO VADIS (QUinapril On Vascular Ace and Determinants of Ischemia) [14] и APRES (The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post — Revascularization Study) [10]. Рекомендации ACC/AHA (2004) определяют необходимость длительного (по сути пожизненного) приема ИАПФ после КШ не только больными СД, симптомной сердечной недостаточностью и дисфункцией ЛЖ, но и при наличии ФР: АГ, курение, гиперхолестеринемия (ГХС), микроальбуминурия.

Гипохолестеринемическая терапия. Эффективность лечения статинами после операции КШ была впервые продемонстрирована в Post Coronary Bypass Graft Trial 1997 [6]. Ангиографически подтвержденное прогрессирование атеросклероза венозных шунтов было существенно замедленно ловастатином (иногда, в целях усиления гиполипидемического эффекта в комплекс лечения включали холестерамин. В течение 4 лет в группе интенсивной гиполипидемической терапии, в которой удалось добиться снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП) до $< 2,6$ ммоль/л, зарегистрировано прогрессирование заболевания в 29% венозных шунтов по сравнению с 39% прогрессирования в группе менее активного лечения (ЛНП $< 3,6$ ммоль/л) ($p < 0,001$). Агрессивное лечение привело к снижению количества повторных операций в сравнении с группой умеренной тактики: 6,5% и 9,2% соответственно (29% снижение, $p = 0,03$). Результаты клинических исследований с участием > 50 тыс. человек по изучению эффектов снижения содержания липидов, опубликованные в последнее время, привели к необходимости создания в новой редакции руководства Национальной Образовательной Программы по Холестерину 2004 (АТР III) с указанием целевого уровня холестерина (ХС) ЛНП у больных ИБС и высокого риска $< 2,6$ ммоль/л. Уже после выхода новой редакции АТР III, появились обоснования для снижения этого показателя у больных ИБС и с любым другим проявлением атеросклероза $< 1,8$ ммоль/л (к этой категории, безусловно, следует отнести больных после КШ).

Биологическое значение хемокинов

В последние годы установлена важная роль хемокинов (хемотаксических цитокинов) и хемокиновых рецепторов в поддержании гомеостаза организма. На уровне клетки биологическая активность хемокинов

проявляется хемотаксисом лейкоцитов, активацией респираторного взрыва. Одновременно на уровне целостного организма хемокины участвуют в самых различных процессах в физиологических и патологических условиях: циркуляции лимфоцитов, дифференцировке Т-лимфоцитов (Th1/Th2), ангиогенезе и ангиостазе, развитии лимфоидных органов, рекрутировании клеток, воспалении, заживлении ран [19]. Хемокины и их рецепторы слабо экспрессированы на эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках (ГМК) различных сосудистых областей. В настоящее время идет процесс накопления экспериментальных данных, свидетельствующих об активации хемокинов и их рецепторов при развитии атеросклероза [9,12,16]. Установлена опосредованная роль системы хемокинов в трансформации сократительного фенотипа ГМК в синтетический [18]. Все это может иметь прямое отношение к механизмам развития стенозирующих процессов в артериальных и венозных кондуктах после операции КШ. Исходя из этого, представляется актуальным исследование, позволяющее уточнить принадлежность хемокиновой активности непосредственно к коронарному атеросклерозу при ИБС. В случае выявления у пациентов ИБС экспрессии хемокинов и их рецепторов, требует разрешения вопрос, в какой мере обнаруживаемые изменения влияют на дальнейшее течение заболевания после хирургической РВМ. Изучение состояния системы хемокинов позволит не только лучше понимать роль этих молекул в развитии физиологических и патологических процессов при ИБС, но и является перспективным с позиций создания на их основе новых лекарственных препаратов.

Хемокины представляют в настоящее время большое семейство цитокинов (> 50 различных молекул) преимущественно с 4 консервативными цистеинами. Три из них (СС, СХС и СХХС) содержат по 4 цистеина, а четвертый класс (С) — только 2, соответствующие первому и третьему цистеинам в других группах [19]. Изучение роли хемокинов в механизмах развития и прогрессирования атеросклероза на основе определения их активности представляет собой чрезвычайно трудоемкую и дорогостоящую процедуру в связи с многообразием форм атеросклероза и многочисленностью семейства изучаемых молекул. С этих позиций, наиболее рациональным представляется исходное определение экспрессии хемокиновых рецепторов на тканевых клетках. Выполнение подобного исследования у больного ИБС возможно во время операции КШ. С одной стороны, это повышает информативность предполагаемых данных, поскольку при хирургической РВМ возможен забор гистологического материала как аорты, так артерий и вен, используемых в качестве кондукта. С другой стороны, определение хемокиновой активности в шунтирующем материале представляется перспективным с позиций изучения механизмов развития сужения и окклюзии шунтов.

Значение ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) у больных ИБС

Одним из многообещающих направлений в лечении ИБС является применение ω -3 ПНЖК. В начале 80-х годов была обнаружена взаимосвязь низкого уровня сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у жителей Гренландии с потреблением большого количества морепродуктов с высоким содержанием ω -3 ПНЖК. Было установлено, что в плазме крови жителей Гренландии, по сравнению с датчанами, регистрировались более высокие концентрации эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот при низком содержании линолевой и арахидоновой. Позже эти данные были подтверждены в многоцентровом исследовании GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico Prevenzione). Проспективное, рандомизированное, открытое, со слепой оценкой конечных точек (RN) исследование ω -3 ПНЖК (1 г/сут. на протяжении в среднем 3,5 лет) у 11 324 больных, перенесших ИМ, показало, что даже при использовании рациональной диеты, современного лечения (аспирин, ИАПФ, β -АБ, статины) включение в терапию ω -3 ПНЖК сопровождалось снижением смертности от всех причин и смерти от некоторых видов ССЗ, в особенности внезапной смерти (ВС). Появилось сообщение о сниженном ω -3-индексе (суммарное содержание ЭПК и ДГК) в эритроцитах у пациентах, переносивших ОКС [8]. В только что законченном, крупном, рандомизированном исследовании JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) с участием 18 645 пациентов установлено, что дополнительное назначение к статинам ЭПК (1,8 г/сут. в течение 4,6 лет) при ГХС привело к снижению числа ВС, фатального ИМ и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Следует подчеркнуть, что эффект ЭПК не зависел от его влияния на уровень ЛНП [20]. Литературные данные последних лет свидетельствуют о противовоспалительных свойствах ω -3 ПНЖК [9]. В плацебо-контролируемом исследовании OCEAN (Omacor Carotid EndArterectomy iNtervention) показано, что назначение ω -3 ПНЖК (Омакора®, СОЛВЕЙ ФАРМА, Германия) — лекарственный препарат, в состав которого входят высокоочищенные ω -3 ПНЖК, в т.ч. ДГК и ЭПК, в дозе 2 г/сут. до операции эндакретомии сонных артерий приводило к снижению активности интерлейкина-6 и уровня металлопротеаз в удаленных бляшках. В 2005г были опубликованы результаты пилотного исследования по применению ω -3 ПНЖК в профилактике ФП после КШ. Установлено, что назначение ω -3 ПНЖК в дозе 2 г/сут. во время госпитализации пациентов, перенесших КШ, существенно снижало частоту послеоперационной ФП (54,4%) и сокращало срок пребывания в стационаре [4].

Благоприятные влияния ω -3 ПНЖК в отношении сердечно-сосудистых событий при ИБС, возможное противовоспалительное действие, антиаритмогенные свойства позволяют предполагать возможность использования созданные на основе ω -3 ПНЖК лекарственные препараты для улучшения исходов хирургической РВМ — оперативного лечения больных ИБС.

В этой связи, в ФГУ ФЦ сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова совместно с СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова запланировано и в настоящее время стартовало исследование АКСИОМА (Аорто-Коронарное шунтирование С Использованием ОМАкора®).

Цель исследования — оценить клиническую эффективность Омакора® у пациентов с ИБС при КШ.

Дизайн исследования: параллельное, рандомизированное, открытое исследование с оценкой КТ независимой экспертной комиссией (PROBE-дизайн).

В исследование планируется включить 300 пациентов, готовящихся к операции КШ. Пациенты-участники распределяются на две группы по принципу компьютерной рандомизации: I контрольная группа (обычное лечение) и II группа обычного лечения плюс Омакор®. Терапия Омакором® в дозе 2 г/сут. начинается непосредственно после рандомизации и продолжается в течение, как минимум, 7 дней перед операцией. Лечение Омакором® возобновляется в раннем послеоперационном периоде (24–36 часов) и продолжается в дозе 2 г/сут. весь госпитальный период. После выписки пациент продолжает прием Омакора® в дозе 1 г/сут. до 12 месяца со дня КШ.

Оцениваемые показатели. Первичными критериями оценки являются развитие ФП в послеоперационном периоде, продолжительность пребывания больного в стационаре, любые сердечно-сосудистые события в течение 12 месяцев после КШ. Вторичные критерии — экспрессия хемокинов и хемокиновых рецепторов в биоптатах аорты, внутренней грудной артерии, лучевой артерии, большой подкожной вены.

Предварительные результаты. Статистический анализ результатов исследования в связи с продолжающимся включением пациентов не проводили. По предварительной оценке назначение Омакора® в дооперационном периоде снижает риск возникновения послеоперационной ФП и сопровождается меньшей выраженностью гемодинамических нарушений. Побочных эффектов при применении Омакора® не зарегистрировано.

Заключение

Все пациенты, подвергшиеся КШ, должны соблюдать рекомендации по коррекции ФР, получать аспирин, β -АБ, гиполипидемическую терапию, а при высоком риске — ИАПФ.

Есть основания предполагать вовлеченность системы хемокинов в патологические процессы при сосудистом атеросклерозе, в т.ч. у больных, перенесших КШ.

Литература

1. Кулешова Э.В., Казенов П.А., Лоховина Н.Л. и др. Влияние операции коронарного шунтирования на ишемию миокарда (по данным холтеровского мониторирования). Вест аритм 2000; 20: 44-8.
2. Bishop J, Kirnan L, Butt R. Mechanical load enhances the stimulating effect of angiotensin II on human cardiac fibroblast procollagen synthesis. Circulation 1996; 94: 1657-61.
3. Borlan J, Chester A, Crabbe S, et al. Differential action of angiotensin II and activity of angiotensin-converting enzyme in human bypass grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 206-12.
4. Calo L, Bianconi L, Collivicchi F, et al. Prevention of atrial fibrillation by n-3 polyunsaturated fatty acids after coronary artery bypass grafting. JACC 2005; 45: 1723-8.
5. Carlson M, Waynelson O. Five-year results after coronary bypass surgery. N Engl J Med 2003; 348: 1456-63.
6. Eagle K, Guyton R, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. AHA – www.americanheart.org
7. Goldman S, Copeland J, Moritz T. Internal mammary artery and saphenous vein graft patency: effects of aspirin. Circulation 1990; 82(Suppl IV): 273, 42.
8. Harris W, Reid K, Sands S, Spertus J. Red blood cell omega-3 fatty acids in acute coronary syndrome patients. Circulation 2007; 115(8): P267.
9. Belperio J, Keane M, Arenberg D, et al. CXC chemokines in angiogenesis. J Leukoc Biology 2000; 68:123-6.
10. Knoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post-Revascularization Study (APRES). JACC 2000; 35: 8881-8.
11. Lorenz R, Schacky C, Weber M. Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily): effects on platelet aggregation and thromboxane formation. Lancet 1984; 1: 1261-4.
12. Mori T, Beilin L. Omega-3 fatty acids and inflammation. Curr Atheroscl Rep 2004; 6 (6): 461-7.
13. Ommen S, Odell J, Stanton M. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. N Engl J Med 1997; 336: 1429-34.
14. Oosterlaan M, Voors A, Pinto V, et al. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary bypass grafting (the QUOVA study). JACC 2001; 87: 542-6.
15. Predel H, Yang Z, von Segesser L, et al. Implications of pulsatile stretch on growth of saphenous vein and mammary artery smooth muscle. Lancet 1992; 340: 878-82.
16. Reape J, Groot H. Chemokines and inflammation. Atherosclerosis 1999; 147: 213-25.
17. Sethi G, Copeland J, Goldman S, et al. Implications of pre-operative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Antiplatelet Therapy. JACC 1990; 15: 15-20.
18. Sheikine Y, Hansson G. Chemokines and atherosclerosis. Ann Med 2004; 36: 98-118.
19. Wang J, Su S, Gong W, Oppenheim J. Chemokines, receptors and their role in cardiovascular pathology. Int J Clin Lab Res 1998; 28: 83-90.
20. Yokoyama M, Suma H, Takeuchi A, et al. Fish oil bolsters statin reduction of coronary events. Lancet 2007; 369: 1090-8.

Поступила 28/05-2007