

Первичные чрескожные вмешательства на коронарных артериях у пациентов с сахарным диабетом

И.С. БЕССОНОВ, В.А. КУЗНЕЦОВ, И.П. ЗЫРЯНОВ, С.С. САПОЖНИКОВ, Н.А. МУСИХИНА, А.Г. РОЖКОВ

Тюменский кардиологический центр — филиал ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», Тюмень, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить особенности и результаты чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧКВ) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента *ST* и сахарным диабетом (СД) в клинической практике.

Материал и методы. Основную группу составили 120 пациентов с СД 2-го типа в анамнезе, которым в период с 2008 по 2013 г. выполнены первичные ЧКВ. Группу сравнения составил 601 пациент без СД в анамнезе.

Результаты. При оценке госпитальных результатов вмешательств в основной группе и группе сравнения различий по смертности (4,1 и 3,2% соответственно; $p=0,376$), тромбозов стента (0,8 и 1,2% соответственно; $p=0,601$), рецидивов ИМ (0% против 1,5% соответственно; $p=0,189$) не выявлено. Отсутствовали различия по комбинированному показателю, включающему смерть, рецидив ИМ и тромбоз стента (5% против 5%; $p=0,985$). При этом феномен «no-reflow» статистически значимо чаще развивался у пациентов с СД (7,4% против 2,8%; $p=0,019$). С помощью бинарной логистической регрессии установлены независимые взаимосвязи наличия СД и возраста пациентов (отношение шансов — ОШ 1,04 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,02 до 1,07; $p<0,001$), женского пола (ОШ 0,36 при 95% ДИ от 0,23 до 0,56; $p<0,001$), а также увеличения индекса массы тела (ОШ 1,1 при 95% ДИ от 1,06 до 1,16; $p=0,04$).

Заключение. Первичные ЧКВ у пациентов с СД являются эффективным и безопасным методом реваскуляризации при остром ИМ с подъемом сегмента *ST* и не сопровождаются увеличением летальности и частоты развития основных неблагоприятных кардиальных осложнений на госпитальном этапе, несмотря на более частое развитие феномена «no-reflow».

Ключевые слова: инфаркт миокарда, первичные чрескожные вмешательства на коронарных артериях, сахарный диабет.

Primary percutaneous interventions into the coronary arteries in patients with diabetes mellitus

I.S. BESSONOV, V.A. KUZNETSOV, I.P. ZYRYANOV, S.S. SAPOZHNIKOV, N.A. MUSIKHINA, A.G. ROZHKOVA

Tyumen Cardiology Center, Branch, Research Institute of Cardiology, Tyumen, Russia

Aim. To investigate the specific features and results of percutaneous interventions (PCI) into the coronary arteries in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (MI) and diabetes mellitus (DM) in clinical practice.

Subjects and methods. A study group consisted of 120 patients with a history of type 2 DM, who had undergone primary PCI in 2008 to 2013. A comparison group included 601 patients without a history of DM.

Results. Assessment of the results of hospital interventions revealed no differences between the study and comparison groups in mortality rates (4.1 and 3.2%, respectively; $p=0.376$), stent thromboses (0.8 and 1.2%, respectively; $p=0.601$), and recurrent MI (0 and 1.5%, respectively; $p=0.189$). No differences were determined in the combined index including death, recurrent MI, and stent thrombosis (5 and 5%; $p=0.985$). At the same time, the no-reflow phenomenon developed statistically significantly more frequently in the patients with DM (7.4 and 2.8%; $p=0.019$). Binary logistic regression established independent associations between the presence of DM and patient age (odds ratio (OR) 1.04; 95% confidence interval (CI) 1.02 to 1.07; $p<0.001$), female sex (OR 0.36; 95% CI 0.23 to 0.56; $p<0.001$), and higher body mass index (OR 1.1; 95% CI 1.06 to 1.16; $p<0.04$).

Conclusion. Primary PCIs in patients with DM are an effective and safe method for revascularization in acute ST-segment elevation MI and these are not followed by increases in mortality and frequency of major poor cardiac complications at the hospital stage despite the more common development of the no-reflow phenomenon.

Keywords: myocardial infarction, primary percutaneous interventions into the coronary arteries, diabetes mellitus.

ДИ — доверительный интервал
ИМ — инфаркт миокарда
ОИМпST — острый ИМ с подъемом сегмента *ST*

ОШ — отношение шансов
СД — сахарный диабет
ЧКВ — чрескожные вмешательства на коронарных артериях

Доказано, что чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ) — наиболее эффективный метод лечения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМпST); метод характеризуется снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. При этом наличие сахарного диабета (СД) является фактором, ухудшающим прогноз у таких пациентов. В ря-

де исследований у пациентов с СД отмечено увеличение частоты развития основных кардиальных осложнений при отдаленном наблюдении, в том числе смерти, рецидивов инфаркта миокарда (ИМ), случаев тромбозов стента [3, 4]. Тем не менее до настоящего времени нет единого мнения о непосредственном влиянии СД на исход ЧКВ при остром коронарном синдроме [5]. Поэтому целью на-

стоящей работы явилась оценка особенностей и госпитальных результатов ЧКВ у пациентов с ОИМпСТ и СД.

Материалы и методы

Основную группу составили 120 пациентов (56 мужчин и 64 женщины) в возрасте от 38 до 83 лет (средний возраст $64,1 \pm 10,3$ года) с СД 2-го типа в анамнезе, которым в период с 2008 по 2013 г. выполнены первичные ЧКВ по поводу ОИМпСТ.

В группу сравнения вошел 601 пациент (485 мужчин и 116 женщин) в возрасте от 20 до 90 лет (средний возраст $58,1 \pm 10,9$ года) без СД в анамнезе, которым за аналогичный период времени выполнялись первичные ЧКВ по поводу ОИМпСТ.

Все вмешательства выполнены в Тюменском кардиологическом центре, который принимает больных из двух административных округов города Тюмень (население города 679 861 человек).

Критериями СД считали уровень глюкозы в капиллярной крови в произвольное время (вне зависимости от времени приема пищи) $11,1$ ммоль/л или более; уровень глюкозы в капиллярной крови натощак (голодание не менее 8 ч) при трехкратном измерении, $6,1$ ммоль/л или более; уровень глюкозы в капиллярной крови при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе $11,1$ ммоль/л или более [6].

Все вмешательства до 2011 г. выполняли с использованием трансфеморального доступа, а начиная с 2011 г. — преимущественно трансрадиальным доступом (в 2011 г. — 77,3%, в 2012 г. — 90%, в 2013 г. — 99%).

У всех пациентов рассчитывали время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, время от поступления в стационар до раздувания баллона в коронарной артерии (время дверь—баллон). В случае использования тромболитической терапии на догоспитальном этапе дополнительно рассчитывали время от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата (время боль—игла), время от введения тромболитического препарата до выполнения ЧКВ.

У всех пациентов оценивали степень коронарного кровотока в артерии, кровоснабжающей зону ИМ, по шкале TIMI до и после вмешательства. Непосредственный ангиографический успех определяли как полное (TIMI 3) восстановление коронарного кровотока в артерии, кровоснабжающей зону ИМ. При оценке результатов вмешательств анализировали следующие показатели: летальность, частота рецидивов ИМ, тромбозов стентов, развития феномена «no-reflow», который определялся как отсутствие адекватной перфузии миокарда после восстановления коронарного кровотока. Кроме того, оценивали частоту развития основных кардиальных осложнений (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента) на госпитальном этапе.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических прикладных программ («SPSS Inc.», версия 17.0). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го перцентилей. Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. При сопоставлении количественных переменных при нормальном распределении использовали критерий

t Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий χ^2 . Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Применяли многофакторный анализ — бинарную логистическую регрессию.

Результаты

В табл. 1 представлена клиническая характеристика обследованных пациентов. Выявлено, что пациенты с СД старше, среди них чаще встречались женщины. Артериальная гипертония и хроническая почечная недостаточность чаще выявляли у пациентов основной группы. Кроме того, у пациентов с СД индекс массы тела был выше, чем без СД. Однако по таким показателям, как ИМ в анамнезе, дислипидемия, не выявлено статистически значимых различий. Различия также отсутствовали по тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар и локализации ИМ.

По данным ангиографии (табл. 2) не выявлено различий по локализации артерии, кровоснабжающей зону ИМ, характеру поражения коронарного русла. Стенты с антипролиферативным покрытием имплантировали одинаково часто в обеих группах, при этом среднее число имплантированных стентов на человека статистически значимо не различалось. Полная окклюзия артерии, кровоснабжающей зону ИМ (кровоток TIMI 3), одинаково часто возникала в обеих группах. Необходимо отметить, что у пациентов основной группы несколько чаще при проведении вмешательств применяли трансрадиальный доступ, однако эти различия статистически незначимы.

При анализе временных показателей выявлено, что время от начала симптомов до поступления в стационар, а также время дверь—баллон не различались в сравниваемых группах. В случаях, когда применяли догоспитальный тромболитизис, время от начала симптомов до введения тромболитика, было больше в группе пациентов с СД, однако различия статистически незначимы.

При оценке госпитальных результатов вмешательств (табл. 3) различий по смертности, частоте тромбозов стента и рецидивов ИМ не выявлено. Различия также отсутствовали по комбинированному показателю, включающему смерть, рецидив ИМ и тромбоз стента. Кроме того, не было различий по частоте непосредственного ангиографического успеха. При этом феномен «no-reflow» статистически значимо чаще развивался у пациентов с СД. Частота возникновения геморагических осложнений в месте пункции не различалась в сравниваемых группах.

Применяя бинарную логистическую регрессию, установили независимые взаимосвязи наличия СД и возраста пациентов (отношение шансов — ОШ 1,04 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,02 до 1,07; $p < 0,001$), женского пола (ОШ 0,36 при 95% ДИ от 0,23 до 0,56; $p < 0,001$), а также увеличения индекса массы тела (ОШ 1,1 при 95% ДИ от 1,06 до 1,16; $p = 0,04$).

Контактная информация:

Бессонов Иван Сергеевич — к.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения №1; 625026 Тюмень, ул. Мельникайте, 111; e-mail: Ivan_Bessnv@mail.ru

Сведения об авторах:

Кузнецов Вадим Аанатович — д.м.н., проф., засл. деят. науки РФ, директор филиала

Зырянов Игорь Павлович — к.м.н., зав. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения №1; зам. дир. по научной и лечебной работе

Сапожников Станислав Сталикович — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения №1

Мусихина Наталья Алексеевна — к.м.н., врач-кардиолог, с.н.с. отделения неотложной кардиологии научного отд. клинической кардиологии

Рожков Артем Геннадьевич — лаборант-исследователь

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

| Показатель | ЧКВ | | p |
|--|--------------------------|----------------------------|--------|
| | у пациентов с СД (n=121) | у пациентов без СД (n=600) | |
| Возраст, годы | 63,9±10,4 | 58,1±10,9 | <0,001 |
| Мужской пол | 57 (47,1%) | 484 (80,7%) | <0,001 |
| Артериальная гипертония в анамнезе | 110 (90,9%) | 475 (79,2%) | 0,003 |
| Хроническая почечная недостаточность | 14 (11,6%) | 33 (5,5%) | 0,014 |
| ИМ в анамнезе | 26 (21,5%) | 95 (15,8%) | 0,129 |
| Дислипидемия | 116 (95,9%) | 567 (94,5%) | 0,539 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 31,3±5,5 | 28,5±4,6 | <0,001 |
| Острая сердечная недостаточность (класс Killip): | | | |
| I | 102 (86,4%) | 519 (90,7%) | 0,219 |
| II | 10 (8,5%) | 33 (5,8%) | 0,219 |
| III | 2 (1,7%) | 2 (0,3%) | 0,219 |
| IV | 4 (3,4%) | 18 (3,1%) | 0,219 |
| Локализация ИМ: | | | |
| нижний | 64 (52,9%) | 295 (49,2%) | 0,339 |
| передний | 52 (43%) | 291 (48,5%) | 0,339 |
| циркулярный | 5 (4,1%) | 14 (2,3%) | 0,339 |

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов

| Показатель | ЧКВ у пациентов с СД (n=121) | ЧКВ у пациентов без СД (n=600) | p |
|---|------------------------------|--------------------------------|-------|
| Локализация артерии, кровоснабжающей зону ИМ: | | | |
| ствол левой коронарной артерии | 1 (0,8%) | 6 (1%) | 0,667 |
| передняя межжелудочковая артерия | 56 (46,3%) | 270 (45%) | 0,796 |
| огибающая ветвь левой коронарной артерии | 9 (7,4%) | 73 (12,2%) | 0,135 |
| правая коронарная артерия | 52 (43%) | 225 (37,5%) | 0,259 |
| диагональные ветви | — | 7 (1,2%) | 0,275 |
| ветви тупого края | 3 (2,5%) | 12 (2%) | 0,474 |
| интермедиарная артерия | 1 (0,8%) | 6 (1%) | 0,667 |
| Характер поражения коронарного русла: | | | |
| однососудистое | 59 (48,8%) | 324 (54%) | 0,292 |
| двухсосудистое | 17 (14%) | 106 (17,7%) | 0,335 |
| многососудистое | 45 (37,2%) | 170 (28,3%) | 0,052 |
| Окклюзия артерии | 82 (67,8%) | 390 (65%) | 0,559 |
| Среднее число имплантированных стентов | 1,07±0,4 | 1,1±0,5 | 0,545 |
| Стенты с антипролиферативным покрытием | 32 (28,1%) | 135 (23,8%) | 0,198 |
| Использование трансрадиального доступа | 76 (62,8%) | 335 (55,8%) | 0,157 |
| Время от начала симптомов до поступления в стационар, мин | 126 (78,8; 243) | 120 (60; 216) | 0,113 |
| Время от начала симптомов до введения тромболитика, мин | 145 (55,9; 209,3) | 79 (52,8; 162,5) | 0,124 |
| Время дверь—баллон, мин | 87 (70; 114) | 85 (66; 115) | 0,761 |

Таблица 3. Госпитальные результаты вмешательств

| Показатель | ЧКВ у пациентов с СД (n=121) | ЧКВ у пациентов без СД (n=600) | p |
|---|------------------------------|--------------------------------|-------|
| Непосредственный ангиографический успех | 113 (93,4%) | 577 (96,2%) | 0,169 |
| Смерть | 5 (4,1%) | 19 (3,2%) | 0,376 |
| Тромбоз стента | 1 (0,8%) | 7 (1,2%) | 0,601 |
| Рецидив ИМ | — | 9 (1,5%) | 0,189 |
| Феномен «no-reflow» | 9 (7,4%) | 17 (2,8%) | 0,019 |
| МАСЕ (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента) | 6 (5%) | 30 (5%) | 0,985 |
| Осложнения в месте пункции | 4 (3,3%) | 41 (6,8%) | 0,143 |

Обсуждение

Данные, полученные нами при проведении многофакторного анализа, согласуются с результатами ряда

проведенных ранее исследований, в которых показано, что пациенты с СД, госпитализированные с ОИМпСТ, также были старше, имели больше сопутствующих заболеваний, среди них чаще встречались женщины [7, 8].

В нашем исследовании не выявлено различий по частоте неблагоприятных госпитальных исходов для пациентов с СД. Несмотря на то что летальность оказалась несколько выше у больных основной группы, эти различия не достигали статистической значимости. В исследовании М. Tisminetzky и соавт. показано, что с 1997 по 2009 г. с внедрением в широкую клиническую практику первичных ЧКВ наблюдалось значительное снижение летальности как у больных без СД (с 18,6 до 7,5%), так и у пациентов с СД (с 20 до 5,6%). При этом за период наблюдения смертность пациентов с СД была незначимо выше (ОШ 1,23 при 95% ДИ от 0,92 до 1,65), что подтверждает результаты нашего исследования [9]. Данные Американского Национального регистра, включающие более 1,7 млн пациентов, госпитализированных с острым ИМ за период с 1994 по 2006 г., также продемонстрировали тенденцию к снижению риска ассоциированной с наличием СД смерти в госпитальный период [10]. М. Ishihara и соавт. показано, что независимым предиктором 30-дневной летальности (8,4% по сравнению с 2,4%; $p < 0,001$) являлся только уровень глюкозы в крови при поступлении, при этом СД не ассоциировался с увеличением смертности (5,7% по сравнению с 3,9%; $p = 0,29$) [11]. Однако при СД отмечалось увеличение летальности в отделенном периоде [12].

По нашим данным, при СД чаще развивался феномен «no-reflow». Однако многофакторный анализ не выявил независимой взаимосвязи СД и развития данного феномена. Природа феномена «no-reflow» включает множество

компонентов и не имеет точного патофизиологического объяснения. Наиболее часто встречается «ангиографический феномен «no-reflow», развивающийся вследствие реперфузионного повреждения при первичных ЧКВ. Реперфузионное повреждение является сложным процессом, включающим образование свободных радикалов, повреждение клеточных мембран, отек капилляров, изменение метаболизма кальция, активацию комплимента, апоптоз и деградацию клеточных ультраструктур, что в комплексе приводит к развитию прогрессивной микроциркуляторной дисфункции, несмотря на ликвидацию проксимальной окклюзии сосуда [13]. При этом наличие СД усугубляет реперфузионное повреждение за счет усиления процессов окислительного стресса [14]. Развитие феномена «no-reflow» является неблагоприятным прогностическим фактором и ассоциируется со значительным увеличением летальности в отдаленном периоде [15].

Заключение

Первичные ЧКВ у пациентов с СД являются эффективным и безопасным методом реваскуляризации при ОИМпСТ и не сопровождаются увеличением летальности и частоты развития основных кардиальных осложнений на госпитальном этапе, несмотря на более частое развитие феномена «no-reflow».

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*. 2003; 61:13-20.
doi:10.1016/s0140-6736(03)12113-7
2. Кузнецов В.А., Ярославская В.И., Пушкарев Г.С., Зырянов И.П., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А., Нямцу А.М. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области. *Российский кардиологический журнал*. 2014;6(110):42-46.
doi:10.15829/1560-4071-2014-6-42-46
3. De Luca G, Dirksen M, Spaulding C, Kelbaek H, Schalij M, Thuesen L, Van der Hoeven B, Vink M, Kaiser C, Musto C, Chiechi T, Spaziani G, Diaz de la Llera L, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Suryapranata H, Stone G. Impact of diabetes on long-term outcome after primary angioplasty insights from the DES-ERT cooperation. *Diabetes Care*. 2013;36:1020-1025.
doi:10.2337/dc12-1507
4. Ergelen M, Uyarel H, Cicek G, Isik T, Osmonov D, Gunaydin Z, Bozbay M, Turer A, Gul M, Abanonu G. Which is worst in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction? Hyperglycaemia? Diabetes mellitus? Or both? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):A104.E975.
doi:10.1016/s0735-1097(10)60976-x
5. Барбараш Л.С., Ганюков В.И. *Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST*. Кемерово: Ареал; 2012.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». *Сахарный диабет*. 2015;18(1S): 1-112.
doi:10.14341/DM20151S1-112
7. Kahn MB, Cubbon RM, Mercer B, Wheatcroft A C, Gherardi G, Aziz A, Baliga V, Blaxill JM, McLenachan JM, Blackman DJ, Greenwood JP, Wheatcroft S B. Association of diabetes with increased all-cause mortality following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. *Diabet Vasc Dis Res*. 2011;9(1):3-9.
doi:10.1177/1479164111427752
8. Brener S, Mehran R, Dressler O, Cristea E, Stone GW. Diabetes Mellitus, Myocardial Reperfusion, and Outcome in Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty (from HORIZONS AMI). *Am J Cardiol*. 2012;109(8): 1111-1116.
doi:10.1016/j.amjcard.2011.11.046
9. Tisminetzky M, Joffe S, McManus DD, Darling C, Gore JM, Yarzebski J, et al. Decade-long trends in the characteristics, management and hospital outcomes of diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Diabet Vasc Dis Res*. 2014; 11(3):182-189.
doi:10.1177/1479164114524235
10. Gore MO, Patel MJ, Kosiborod M, Parsons LS, Khera A, de Lemos JA, et al. Diabetes Mellitus and Trends in Hospital Survival After Myocardial Infarction, 1994 to 2006: Data From the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(6):791-797.

- doi:10.1161/circoutcomes.112.965491
11. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nakama Y, Maruhashi T, Ookawa K, Dai K, Aokage Y. Impact of Admission Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Short- and Long-Term Mortality After Acute Myocardial Infarction in the Coronary Intervention Era. *Am J Cardiol.* 2007;99(12):1674-1679. doi:10.1016/j.amjcard.2007.01.044
 12. Gruppetta M, Calleja N, Fava S. Long-Term Survival After Acute Myocardial Infarction and Relation to Type 2 Diabetes and Other Risk Factors. *Clin Cardiol.* 2010;33(7):424-429. doi:10.1002/clc.20776
 13. *Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства.* Под ред. Ганюкова В.И., Протопопова А.В. Новосибирск: Издательство «АРЕАЛ»; 2014.
 14. Collet JP, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2005;2(3):136. doi:10.3132/dvdr.2005.021
 15. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, Pache J, Alger P, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A. 5-Year Prognostic Value of No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2383-2389. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.054

Поступила 11.06.2015