

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТОЙ МИОКАРДА АДЕНОЗИНОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С НИЗКОЙ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Попова М.А.¹, Максименко А.В.², МIRONENKO И.В.³

¹ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры»

²БУ ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут

³МБУЗ Городская поликлиника №3, Сургут

Проведено проспективное трехгодичное наблюдение 172 пациентов с хронической ИБС, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий (КС). Первую группу составили 42 больных ХИБС с НФВ_{ЛЖ} (ФВ_{ЛЖ} ≤ 45%), которым было проведено ЧКВ с КС без фармакологической защиты миокарда аденозином; во вторую группу вошли 34 больных ХИБС с НФВ_{ЛЖ}, которым во время ЧКВ непосредственно перед КС с целью фармакологической защиты миокарда интракоронарно вводили аденозин – индуктор ишемического preconditionирования; третью группу составили 45 больных ХИБС с сохраненной (ФВ_{ЛЖ} > 45%) фракцией выброса левого желудочка (СФВ_{ЛЖ}), которым было проведено ЧКВ с КС без применения аденозина; четвертую группу составили больные ХИБС с СФВ_{ЛЖ}, которым во время ЧКВ с целью фармакологической защиты миокарда интракоронарно вводили аденозин (n=51). Показано, что фармакологическая защита миокарда индуцированным аденозином ишемическим preconditionированием перед плановым стентированием коронарных артерий у больных хронической ИБС снижает частоту развития ассоциированного с коронарным вмешательством инфаркта миокарда VIa при сохраненной ФВ_{ЛЖ} с 13,3% до 1,96%, при низкой ФВ_{ЛЖ} – с 23,8% до 5,8%; сопровождается уменьшением повторных операций реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев после ЧКВ у больных ХИБС с сохраненной ФВ_{ЛЖ} с 17,8% до 5,8%; у больных ХИБС с низкой ФВ_{ЛЖ} – с 38,0% до 14,7%.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ишемическое preconditionирование, аденозин, фармакологическая защита миокарда, реваскуляризация, низкая фракция выброса левого желудочка

CLINICAL EFFICACY CORONARY INTERVENTION FROM A PHARMACOLOGICAL MYOCARDIAL PROTECTION ADENOSINE IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH LOW AND PRESERVED EJECTION FRACTION LEFT VENTRICULAR

Popova M.A.¹, Maksimenko A.V.², Myronenko I.V.³

¹ Surgut State University, Surgut

² BU Khanty -Mansiysk District cardiology clinic "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut

³ MBUZ Polyclinic number 3, Surgut

A prospective three-year observation of 172 patients with chronic coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting of the coronary arteries. The first group consisted of 42 patients with CHD (LVEF ≤ 45%), which was held PCI without pharmacological myocardial protection by adenosine, the second group included 34 patients CHD with low LVEF that during PCI directly to the COP to pharmacological myocardial protection intracoronary administered adenosine - inducer of ischemic preconditioning, the third group consisted of 45 patients with preserved CHD (LVEF > 45%) left ventricular ejection fraction (PLVEF), which was conducted with the COP PCI without the use of adenosine, a fourth group consisted of patients CHD with PLVEF that during PCI to pharmacological myocardial protection intracoronary adenosine was administered (n = 51). It is shown that pharmacological myocardial protection by adenosine-induced ischemic preconditioning before the planned stenting of coronary arteries in patients with chronic coronary artery disease reduces the incidence of coronary intervention associated with myocardial infarction VIa with preserved LVEF from 13.3% to 1.96%, with a low LVEF, with 23.8% to 5.8%, accompanied by a decrease reoperation revascularization within 12 months after PCI in patients with preserved LVEF from CHD 17.8% to 5.8% in patients with low LVEF - from CHD 38.0% to 14.7%.

Keywords: coronary heart disease, ischemic preconditioning, adenosine, pharmacological protection of myocardial revascularization, low left ventricular ejection fraction

Введение. Больные хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) с низкой фракцией выброса левого желудочка (НФВЛЖ) – наиболее прогностически неблагоприятный контингент кардиологических пациентов при проведении операций реваскуляризации миокарда в связи с высоким риском развития аритмий, острой сердечной недостаточности, ассоциированного с оперативным вмешательством повреждения миокарда. Этой категории больных требуется многокомпонентная консервативная терапия систолической сердечной недостаточности [1,2].

Значительная часть больных ИБС имеет резко сниженную сократительную способность миокарда, что обуславливает прогрессирование ХСН [2]. Прогноз у данной категории больных крайне неблагоприятен: по данным Роттердамского исследования 5-летняя выживаемость при ХСН составляет лишь 35% [4,7], что требует внедрения в клиническую практику современных высокоинформативных методов диагностики и эффективного лечения.

Адекватная реваскуляризация миокарда способствует улучшению контрактильной функции миокарда, обусловленной ишемией [1,8]. В мире проведены многочисленные рандомизированные исследования у пациентов с низкой (менее 40%) фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), показан хороший отдаленный прогноз применения операций реваскуляризации, однако как интраоперационная, так и госпитальная летальность у данной категории больных выше, чем у пациентов с ФВЛЖ более 40% [5].

Выбор оптимального способа лечения больных ХИБС с НФВЛЖ – одна из нерешенных проблем практической кардиологии. В связи с этим требует изучения вопрос эффективных способов защиты миокарда при коронарных вмешательствах у больных хронической ИБС с НФВЛЖ, среди которых может быть использован феномен ишемического preconditionирования, индуцированный введением аденозина [3,4,6].

Цель исследования. Определить клинические исходы операций реваскуляризации (ангиопластики и стентирования) в селективных группах больных ХИБС с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка в раннем послеоперационном периоде и при проспективном трехгодичном наблюдении.

Материалы и методы. В период 2009-2012 годов в Окружном кардиологическом диспансере «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» г. Сургута проведено проспективное трехгодичное наблюдение 172 пациентов с хронической ИБС, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий (КС) с целью оценки клинической эффективности применения фармакологической защиты миокарда ишемическим preconditionированием интракоронарным введением аденозина при проведении реваскуляризации миокарда ангиопластикой и стентированием.

Критерии включения: мужской пол, возраст от 35 до 60 лет, стабильная стенокардия II-III функционального класса (ФК), перенесенный инфаркт миокарда, документированная по коронароангиографии ИБС, отсутствие таких сопутствующих заболеваний, как онкологические и гематологические заболевания, сахарный диабет, тяжелая почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда),

Пациенты были разделены на четыре группы: первую группу составили 42 больных ХИБС с НФВ_{ЛЖ} (ФВ_{ЛЖ} ≤ 45%), которым было проведено ЧКВ с КС без фармакологической защиты миокарда аденозином; во вторую группу вошли 34 больных ХИБС с НФВ_{ЛЖ}, которым во время ЧКВ непосредственно перед КС с целью фармакологической защиты миокарда интракоронарно вводили аденозин – индуктор ишемического preconditionирования; третью группу составили 45 больных ХИБС с сохраненной (ФВ_{ЛЖ} > 45%) фракцией выброса левого желудочка (СФВ_{ЛЖ}), которым было проведено ЧКВ с КС без применения аденозина; четвертую группу составили больные ХИБС с СФВ_{ЛЖ}, которым во время ЧКВ с целью фармакологической защиты миокарда интракоронарно вводили аденозин (n=51).

Средний возраст больных составил 50,9 ± 6,9 года, группы сравнения были сопоставимы по возрасту, уровню артериального давления, показателям углеводного и липидного обмена, уровню креатинина, по локализации окклюзии, типу антеградного и коллатерального кровотока, частоте непосредственного успеха реканализации ИБС, количеству больных с одно-, двух-, трех сосудистым поражением (>50%), частоте имплантации стентов с «покрытием».

Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий проводилось по методу A.Gruentzig (1977) непосредственно после выполнения диагностической коронароангиографии (КАГ). Баллонный сегмент дилатационного катетера подбирался по диагностической КАГ в соответствии с протяженностью стеноза и средним диаметром непораженного артериального сегмента, прилегающего к месту стеноза в соотношении 1:1. Диаметр стента подбирался после баллонной преддилатации или по исходной КАГ в соотношении 1:1 к должному диаметру стентированного сегмента.

Фармакологическую защиту миокарда ишемическим preconditionированием проводили интракоронарным однократным болюсным введением 10 мг аденозина после успешного проведения баллонного катетера в дистальные отделы коронарной артерии и регистрации появления антеградного кровотока на контрольной КАГ до первого раскрытия баллона по методике A.Massoud с соавт. (1997) [9] и W.Desmet с соавт. (2001) [6]. За 1 час до ЧКВ, через 18-24 часа и на 5-е сутки после ЧКВ определяли кардиоспецифические маркеры –

тропонин I (Тн I), МВ фракцию креатинфосфокиназы (МВ-КФК). В госпитальном периоде и в течение 12 месяцев после ЧКВ оценивали частоту развития ассоциированного с ЧКВ инфаркта миокарда (ИМ) согласно критериям ESC/ACCF/АНА/WHF (2007), необходимость в повторной реваскуляризации.

Все больные после поступления в стационар перед ЧКВ получали клопидогрел (плавикс) в нагрузочной дозе 300 мг, и после имплантации стента в течение 12 месяцев клопидогрел (плавикс) 75 мг и аспирин-кардио 100 мг, метопролола сукцинат (беталок ЗОК) 50-200 мг/сутки или бисопролол (конкор) 2,5-10 мг в сутки; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – лизиноприл (диротон) 5-20 мг, периндоприл (престариумА) 5-10 мг, эналаприл (ренитек) 10-20 мг, статины – розувастатин (крестор) 10 мг в сутки, аторвастатин (липримар) 10-40 мг.

Для оценки межгрупповых различий использовали U-критерий Манна-Уитни, для оценки качественных различий – критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера. Для оценки динамики показателей использован метод анализа по Вилкоксоу (W). Анализ взаимосвязей переменных проводился методом ранговой корреляции Спирмена (R_s). Для статистического анализа применяли программу «Statistica 8.0».

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что клинические исходы ЧКВ с КС без применения фармакологической защиты миокарда у больных ХИБС как с СФВ_{ЛЖ}, так и с НФВ_{ЛЖ} не имели значимых статистических различий (табл.1).

Тем не менее, следует отметить, что ассоциированный с ЧКВ инфаркт миокарда, инфаркт миокарда и необходимость в повторных реваскуляризациях в госпитальный период и в течение первого года после ангиопластики и стентирования коронарных артерий чаще возникали. в группе больных ХИБС с НФВ_{ЛЖ} (инфаркт миокарда VIa – 23,8%, инфаркт миокарда в течение 12 месяцев – 11,9%; общее число повторных реваскуляризаций в течение 12 месяцев – 38,0%), чем у больных с СФВ_{ЛЖ} (инфаркт миокарда VIa – 13,3%, инфаркт миокарда в течение 12 месяцев – 4,4%; общее число повторных реваскуляризаций в течение 12 месяцев — 17,8%).

Таблица 1

Частота развития инфаркта миокарда и повторных операций реваскуляризации в течение 12 месяцев после ангиопластики и стентирования коронарных артерий у больных ИБС с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Показатели	ХИБС	
	НФВ _{ЛЖ} ≤ 45%	СФВ _{ЛЖ} > 45%

	n = 42	n = 45
	абс. (%)	абс. (%)
Инфаркт миокарда IVa	10 (23,8%)	6 (13,3%)
Инфаркт миокарда IVb	1 (2,4%)	2 (4,4%)
Повторные ЧКВ в госпитальном периоде	1 (2,4%)	1 (2,2%)
АКШ в госпитальном периоде	2 (4,8%)	1 (2,2)
Инфаркт миокарда в течение 12 мес	5 (11,9%)	2 (4,4%)
Повторные ЧКВ в течение 12 мес	8 (19)	4 (8,9)
Аорто-коронарное шунтирование в течение 12 мес	3 (7,14%)	2 (4,4)
Общее число повторных реваскуляризации в течение 12 мес	16 (38,0%)	8 (17,8%)
Сердечно-сосудистая смерть в течение 12 мес	2 (4,7%)	1 (2,2%)
Инфаркт миокарда в течение 36 мес	7 (16,7%)	5 (11,1%)
Повторные ЧКВ в течение 36 мес	9 (21,4)	5 (11,1%)
АКШ в течение 36 мес	5 (11,9%)	2 (4,4%)
Общее число повторных реваскуляризации в течение 36 мес	21 (50,0%)	12 (26,6%)
Сердечно-сосудистая смерть в течение 36 мес	4 (9,5%)	3 (6,7%)

Примечание: различия между группами по критерию χ^2 статистически незначимы.

В целом в госпитальный период частота развития инфаркта миокарда IVa и IVb типа по диагностическому уровню тропонинов составила 26,2% у больных ХИБС с НФВЛЖ и 17,7% при СФВЛЖ. Относительный риск развития ассоциированного с коронарным вмешательством ИМ при НФВЛЖ был выше на 46,6%, чем при СФВЛЖ.

По частоте развития периоперационной ишемии, тромбоза стента и рестеноза, необходимости проведения повторных коронарных вмешательств в госпитальном периоде у больных ХИБС с НФВЛЖ и при СФВЛЖ значимых различий выявлено не было.

По результатам наблюдений в течение 36 месяцев не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития инфаркта миокарда и повторных операций реваскуляризации, хотя наблюдалась тенденция более высокой частоты встречаемости этих показателей у больных ХИБС с НФВЛЖ.

В отдаленном периоде наблюдения после ЧКВ у 11 больных ХИБС с НФВЛЖ наблюдалось развитие синдрома «возврата» стенокардии, у 5-ти больных по КАГ был

диагностирован тромбоз стентированного сегмента с развитием окклюзии коронарной артерии, из них трём больным провести реканализацию окклюзии не удалось, в связи с чем было проведено аортокоронарное шунтирование. В группе пациентов с СФВ_{ЛЖ} «возврат» стенокардии наблюдался у 6 больных, из них у 2 больных также был диагностирован тромбоз стентированного сегмента и в связи с безуспешной реканализацией окклюзии больным проведено аортокоронарное шунтирование.

Рестенозирование стентированного сегмента коронарной артерии отмечено у 8 с НФВ_{ЛЖ}, всем удалось восстановить адекватный диаметр коронарной артерии после ЧКВ, в группе пациентов с СФВ_{ЛЖ} рестеноз выявлен в 4 случаях, всем также восстановлен адекватный диаметр коронарной артерии после ЧКВ.

После коронарного вмешательства с фармакологической защитой миокарда ишемическим прекондиционированием интракоронарным введением аденозином отмечено снижение частоты инфаркта миокарда и повторных реваскуляризаций у больных ХИБС с НФВ_{ЛЖ} и СФВ_{ЛЖ} (табл.2).

Таблица 2

Частота развития инфаркта миокарда и повторных операций реваскуляризации в течение 36 месяцев после ангиопластики и стентирования коронарных артерий с фармакологической защитой миокарда ишемическим прекондиционированием аденозином у больных ИБС с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Показатели	ХИБС	
	НФВ _{ЛЖ} ≤ 45%	СФВ _{ЛЖ} > 45%
	n = 34	n = 51
	абс. (%)	абс. (%)
Инфаркт миокарда IVa	2 (5,8%)	1 (1,96%)
Инфаркт миокарда IVb	0 (0%)	1 (1,96%)
Повторные ЧКВ в госпитальном периоде	0 (0%)	0 (0%)
АКШ в госпитальном периоде	0 (0%)	0 (0%)
Инфаркт миокарда в течение 12 мес	2 (5,8%)	0 (0%)
Повторные ЧКВ в течение 12 месяцев	2 (5,8%)	0 (0%)
Аорто-коронарное шунтирование в течение 12 мес	1 (2,9%)	1 (1,96%)
Общее число повторных реваскуляризаций в течение 12 мес	5 (14,7)	1 (1,96%)
Сердечно-сосудистая смерть в течение 12 мес	0 (0%)	0 (0%)

Инфаркт миокарда в течение 36 мес	2 (5,8%)	1 (1,9%)
Повторные ЧКВ в течение 36 мес	3 (8,8%)	2 (3,9%)
Аорто-коронарное шунтирование в течение 36 мес	2 (5,8%)	2 (3,9%)
Общее число повторных реваскуляризации в течение 36 мес	7 (20,5%)	5 (9,8%)
Сердечно-сосудистая смерть в течение 36 мес	3 (8,8%)	3 (5,9%)

Примечание: различия между группами по критерию χ^2 статистически незначимы.

При использовании фармакологической защиты миокарда ишемическим прекодиционированием, индуцированным интракоронарным введением аденозина во время проведения ЧКВ непосредственно перед стентированием коронарных артерий, было отмечено снижение периоперационной ишемии миокарда, ассоциированного с ЧКВ инфаркта миокарда и тромбоза стента у больных ХИБС, как с СФВ_{ЛЖ}, так и НФВ_{ЛЖ}.

Периоперационная ишемия отмечена в 9,8% случаев у больных с СФВ_{ЛЖ} и 17,6% у пациентов с НФВ_{ЛЖ}. Следует отметить, что частота развития инфаркта миокарда в госпитальный период была достоверно ниже в группе больных ХИБС и НФВ_{ЛЖ}, которым перед стентированием коронарных артерий с целью ишемического прекодиционирования миокарда интракоронарно вводили аденозин – 5,8%, чем в группе больных без – 26,1%.

Необходимо также отметить, что при проведении ангиопластики и стентирования с защитой миокарда ишемическим прекодиционированием, активированным интракоронарным введением аденозина не зафиксировано повторных коронарных вмешательств в госпитальном периоде. Среди пациентов, которым проводили при ЧКВ фармакологическую защиту миокарда индуцированным аденозином ишемическим прекодиционированием, в группе больных с НФВ_{ЛЖ}, частота повторных реваскуляризации составила 14,7%, что в 4 раза больше, чем в группе пациентов с СФВ_{ЛЖ}.

В течение 36 месяцев проспективного наблюдения по частоте развития инфаркта миокарда, повторных коронарных вмешательств и случаев сердечно-сосудистой смерти у больных ХИБС с НФВ_{ЛЖ} и СФВ_{ЛЖ} статистически значимых различий не выявлено.

Выводы

1. Фармакологическая защита миокарда индуцированным аденозином ишемическим прекодиционированием перед плановым стентированием коронарных артерий у больных хронической ИБС снижает частоту развития ассоциированного с коронарным вмешательством инфаркта миокарда VIa при сохраненной ФВ_{ЛЖ} с 13,3% до 1,96%, при низкой ФВ_{ЛЖ} – с 23,8% до 5,8%.

2. Применение фармакологической защиты миокарда при плановом стентировании коронарных артерий сопровождается уменьшением повторных операций реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев после чрескожных коронарных вмешательств у больных ХИБС с сохраненной ФВ_{ЛЖ} с 17,8% до 5,8%; у больных ХИБС с низкой ФВ_{ЛЖ} – с 38,0% до 14,7%.

3. После плановых коронарных вмешательств со стентированием коронарных артерий через 36 месяцев достоверных различий показателей сердечно-сосудистой смертности у больных ХИБС с сохраненной и низкой ФВ_{ЛЖ} не выявлено. Сердечно-сосудистая смертность после стентирования коронарных артерий без фармакологической защиты миокарда аденозином у больных ХИБС с сохраненной ФВ_{ЛЖ} составила 6,7%, при использовании фармакологической защиты миокарда аденозином – 5,9%; у больных ХИБС с низкой соответственно 9,5% и 8,8%.

4. Фармакологическая защита миокарда индуцированным аденозином ишемическим прекодиционированием улучшает клинические исходы плановых коронарных вмешательств со стентированием коронарных артерий в госпитальном периоде и в течение первого года после операции реваскуляризации (снижает частоту развития инфаркта миокарда, повторных операций реваскуляризации) и не влияет на показатели сердечно-сосудистой смертности через 36 месяцев после стентирования коронарных артерий, что требует анализа качества проводимой консервативной терапии.

Список литературы

1. Беленков Ю. Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. – М : Медиа Медика. – 2000. – 266 с.
2. Бокерия Л. А. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка (диагностика, тактика, лечения) / Л. А. Бокерия, В. С. Работников, Ю. И. Бузиашвили // М. : Изд-во НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН, 2001. – 126 с.
3. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) / H. V. Anderson [et al.]. - J Am Coll Cardiol, 2002. – P. 1096-1103.
4. Comparative effects of low-dose versus high-dose lisinopril on survival and major events in chronic heart failure: the Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS) / M. Packer [et al.] // Europ. Heart J. – 1998. – Vol. 19 (suppl.). – P. 142.

5. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: Excellent survival with improved ejection fraction and functional state / J. A. Elefteriades [et al.]. - J Am Coll Cardiol, 1993. – P. 1411-1417.
6. Desmet W., J. Dens, P. Coussement, F. Van de Werf. Does adenosine limit myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention? Results of the adeline pilot trial // European Heart Journal. – 2001. – Vol. 22. – P. 385.
7. Low Diastolic Blood Pressure and Atherosclerosis in Elderly Subjects. The Rotterdam Study / M. L. Bots [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol. 156. – P. 843-848.
8. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985—1986 : the National Heart, Lung, and Blood Institute registries / D. O. Williams [et al.]. – Circulation, 2000. – P. 2945-2951.
9. Preconditioning of Human Myocardium With Adenosine During Coronary Angioplasty Presented at the 45th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology / A. Massoud [et al.]. – Circulation, 1997– Vol. 95. – P. 2500-1678.

Рецензенты:

Рагозин О.Н., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г.Ханты-Мансийск.

Чумакова Г.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, руководитель курса кардиологии ФУВ ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г.Барнаул.