

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ КОРОНАРНЫЕ СОБЫТИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ИСХОДЫ

Митьковская Н.П.¹, Абельская И.С.², Галицкая С.С.^{1,2},
Постоялко А.С.², Статкевич Т.В.¹

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра кардиологии и внутренних болезней,

²ГУ «Республиканский клинический медицинский центр»
Управления делами Президента Республики Беларусь
г. Минск, Республика Беларусь

Галицкая Светлана Сергеевна

Аспирант заочной формы обучения кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», врач кардиологического отделения ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь.

Научные интересы: кардиология, функциональная диагностика.

Тема диссертации на соискание ученой степени к.м.н. «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: предикторы рецидивирующих коронарных событий после чрескожных коронарных вмешательств». Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна.

Работа выполнялась в рамках инновационного проекта «Разработать и внедрить технологию выбора реперфузионной тактики и профилактических мероприятия у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST с высоким риском ретромбоза в раннем и отдаленном постинфарктном периоде».

В настоящее время одним из актуальных вопросов неотложной кардиологии является изучение патофизиологии и принципов лечения острого коронарного синдрома (ОКС). Патогенез ОКС включает дестабилизацию, разрыв или изъязвление атеросклеротической бляшки с активацией тромбоцитарного и плазменного гемостаза и развитием стенозирующего или окклюзирующего коронарного тромбоза [21]. Приоритетной задачей лечения ОКС является восстановление антеградного кровотока в инфаркт-связанной артерии. Ключевым фактором при принятии решения о проведении реперфузионной терапии является время от начала болевого синдрома до восстановления кровотока, с максимальной эффективностью реперфузии в течение 2–3 часов от начала симптомов [5, 6]. Несмотря на широкое применение реперфузионной терапии при ОКС с подъемом сегмента ST, у части пациентов с ангиографическим успехом реперфузии наблюдается развитие рецидивирующих коронарных событий (РКС), ассоциированных с рецидивом ишемии, ретромбозом, либо резидуальным стенозом в инфаркт-связанной артерии, реже на фоне стенозирующих изменений в других коронарных артериях [3]. Развитие указанных осложнений часто является не только непосредственной причиной смерти, но и существенно отягощает течение заболевания, ухудшает прогноз, снижая реабилитационный потенциал. Тяжесть инфар-



кта миокарда (ИМ) связана с высокой смертностью от осложнений как в остром, так и в отдаленном периоде заболевания [1].

Рецидивы ишемии после успешно выполненной реперфузии могут проявляться в виде приступов стенокардии и/или безболевой ишемии миокарда, приводить к развитию рецидива ИМ. Прогноз у пациентов с РКС существенно ухудшается в связи с высоким риском развития и прогрессирования сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма на фоне пролонгированной ишемии миокарда [4].

В условиях возрастающего применения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в лечении ОКС с подъемом сегмента ST, для оптимизации ведения данной группы пациентов актуальной является оценка течения и исходов заболевания на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных данных с учетом накопленного собственного опыта Республики Беларусь.

Цель исследования: изучить особенности течения и исходы острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, осложненного развитием рецидивирующих коронарных событий, выделить предикторы рецидивирующих коронарных событий после чрескожных коронарных вмешательств.

Материалы и методы

В исследование включены 158 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в возрасте от 39 до 86 лет, соответствующие следующим критериям включения в исследование: наличие болевого синдрома в грудной клетке ишемического характера продолжительностью не менее 30 минут давностью до 12 часов, при наличии подъема сегмента ST на электрокардиограмме в точке J в двух и более смежных отведениях, более 0,2 мВ (2 мм) – в отведениях V₁, V₂, V₃ и более 0,1 мВ (1 мм) – в остальных отведениях либо предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса; достижение ангиографического успеха ЧКВ. Ангиографический успех ЧКВ предполагал достижение антеградного кровотока TIMI 3, отсутствие резидуального стеноза, превышающего 20% от референтного диаметра целевого сегмента, угрожающей диссекции и окклюзии значимой боковой ветви (диаметр более 2-х мм).

В зависимости от развития РКС после выполнения реперфузии выделены 2 изучаемые группы пациентов. В основную группу исследования (n=55) включены пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST, у которых после выполнения ЧКВ наблюдались РКС. В рамках РКС после проведения реперфузионной терапии рассматривали рецидив ИМ, раннюю постинфарктную стенокардию, рецидивирующую ишемию.

В группу сравнения (n=103) включены пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST, у которых течение инфаркта не осложнилось развитием РКС в 28-дневный период.

Исследуемые группы достоверно не различались по возрастному и половому составу, продолжительности болевого синдрома до обращения за медицинской помощью, медикаментозному лечению на догоспитальном и стационарном этапах лечения, срокам проведения ЧКВ, типу и количеству имплантированных стентов.

Структура РКС у пациентов основной группы была представлена следующими осложнениями: ранняя постинфарктная стенокардия выявлена у 23,6% (n=13), рецидивирующая ишемия – у 38,2% (n=21), рецидивирующий ИМ диагностирован у 38,2% (n=21) пациентов.

Анализ традиционных кардиоваскулярных факторов риска включал в себя изучение распространенности в исследуемых группах артериальной гипертензии (АГ), курения, семейного анамнеза развития **ранней ишемической болезни сердца (ИБС)**, мужской пол, оценку индекса массы тела (ИМТ), наличия сахарного диабета 2 типа (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика групп

Показатель	Группа с РКС, (n=55)	Группа без РКС, (n=103)
Возраст, лет; M±m	63,8±1,35	60,54 ±1,06
Мужской пол, % (n)	80 (44)	80,6 (83)
Курение, % (n)	54,5 (30)	41,7 (43)
АГ, % (n)	94,55 (52)	92,23 (95)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	29,1 (16)	19,4 (20)
Сахарный диабет, % (n)	21,8 (12)	10,7 (11)
ИМТ, кг/м ²	29 (27; 32)*	26 (24; 29)

Примечание – * - достоверность различия показателей при сравнении с группой без РКС при $p < 0,05$.

В группе пациентов с РКС отмечены более высокие среднegrupповые значения ИМТ (29 (27; 32) кг/м²), по сравнению с группой пациентов с неосложненным течением ИМ (26 (24; 29) кг/м², $p < 0,05$). Кроме того, группа с РКС характеризовалась большим удельным весом пациентов с ИМТ > 25 кг/м² по сравнению с группой без РКС (81,8% (n=45) и 56,3% (n=58), $\chi^2 = 10,3$, $p < 0,01$).

В ходе исследования применялись клинические, антропометрические, лабораторные, инструментальные и статистические методы. Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием статистических пакетов Statistica 10.0, Excel. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку, распределение которого соответствовало закону нормального распределения, проводили при помощи t-критерия Стьюдента, при отличии от нормального распределения признака использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественному признаку использовали тест χ^2 . Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$). С целью выделения наиболее информативных признаков, значимо влияющих на течение ИМ, проведен регрессионный логистический анализ полученных данных.

Отдаленные исходы оценивали на основании опроса пациентов. Через 36 месяцев от начала ОКС посредством телефонного опроса проводили сбор данных о пациентах, включенных в исследование. Во время беседы с пациентом или его родственниками выясняли данные о развившихся неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях за указанный период (развитие повторного ИМ, нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации, смерти, с уточнением причины смерти), сроках осложнений, приверженности к медикаментозной терапии.

Результаты

По результатам клинических, лабораторных и инструментальных исследований был проведен регрессионный анализ для разработки прогностической модели, позволяющей оценить вероятность развития РКС у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST на основании комплекса доступных в рутинной практике и информативных признаков. Регрессионный анализ с использованием метода последовательного исключения переменных позволил построить модель, включающую следующие переменные: локализация поражения инфаркт-связанной артерии в 1–м сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, класс острой сердечной недостаточности Killip, уровень систолического артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении, данные ЭКГ (максимальный подъем сегмента ST), уровень тропонина I, суммарную сократимость пораженных сегментов

(ССПС) по данным эхокардиографического исследования (таблица 2). Для анализа качества модели выполнен ROC-анализ с построением ROC-кривой. Показатель *AUC* – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, для разработанной модели составил $AUC=0,973$.

Таблица 2 - Результаты регрессионного анализа

	Оценка	Стандартная ошибка	Z	р-уровень	ДИ -95%	ДИ +95%
Константа	-4,2766	3,4260	-1,2483	0,2119	-10,9913	2,4382
Локализация 1	2,5330	1,2241	2,0693	0,0385	0,1338	4,9321
Killip 2	9,8059	3,3985	2,8854	0,0039	3,1449	16,4668
Killip 3-4	5,9917	2,5846	2,3183	0,0204	0,9260	11,0574
САД	-0,0996	0,0303	-3,2915	0,0010	-0,1589	-0,0403
ЧСС	0,0707	0,0351	2,0170	0,0437	0,0020	0,1395
ЭКГ max	0,8451	0,3454	2,4466	0,0144	0,1681	1,5221
Тропонин	0,1478	0,0734	2,0145	0,0440	0,0040	0,2917
ССПС	0,1517	0,0750	2,0223	0,0431	0,0047	0,2987

Изучены течение исходы ОКС в раннем и отдаленном периодах наблюдения. Летальные исходы в течение 28 дней наблюдения наступили у 14 пациентов группы с РКС. Таким образом, доля умерших в остром и подостром периоде ИМ была значительно выше в группе пациентов с РКС по сравнению с группой без РКС (25,5% (n=14) и 0% (n=0), $\chi^2=28,8$, $p<0,001$). Летальные исходы наблюдались на 8 (2; 17) сутки от начала ИМ.

При проведении телефонного опроса получены данные об отдаленных исходах у 113 пациентов, что составило 78,5% пациентов выживших в остром и подостром периодах ИМ, из них 27 пациентов из группы с РКС и 86 пациентов из группы без РКС.

Частота смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин суммарно за 36 месяцев наблюдения, включая умерших в острый и подострый период ИМ, была достоверно выше в группе пациентов с РКС по сравнению с группой без РКС (41,5% (n=17) и 5,8% (n=5), $\chi^2=24,6$, $p<0,001$). Доля умерших от сердечно-сосудистых причин в период постгоспитального наблюдения составила 11,1% (n=3) в группе пациентов с РКС и 5,8% (n=5) в группе без РКС (рисунок 1). Таким образом, смертельные исходы в группе пациентов с РКС преимущественно наблюдались в остром и подостром периодах ИМ, с сопоставимой частотой развития в отдаленном постгоспитальном периоде наблюдения.

При анализе конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ и эпизоды нестабильной стенокардии, потребовавшие госпитализации, неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 36 месяцев от начала ОКС чаще наблюдались в группе с РКС по сравнению с группой без РКС (61% (n=25) и 22,1% (n=19), $\chi^2=27,2$, $p<0,001$).

Не получено достоверных различий по частоте развития повторного ИМ в период постгоспитального наблюдения в группе с РКС и без РКС (7,4% (n=2) и 3,5% (n=3), соответственно) и эпизодов нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации (29,6% (n=8) и 16,3% (n=14), соответственно) (рисунок 1).

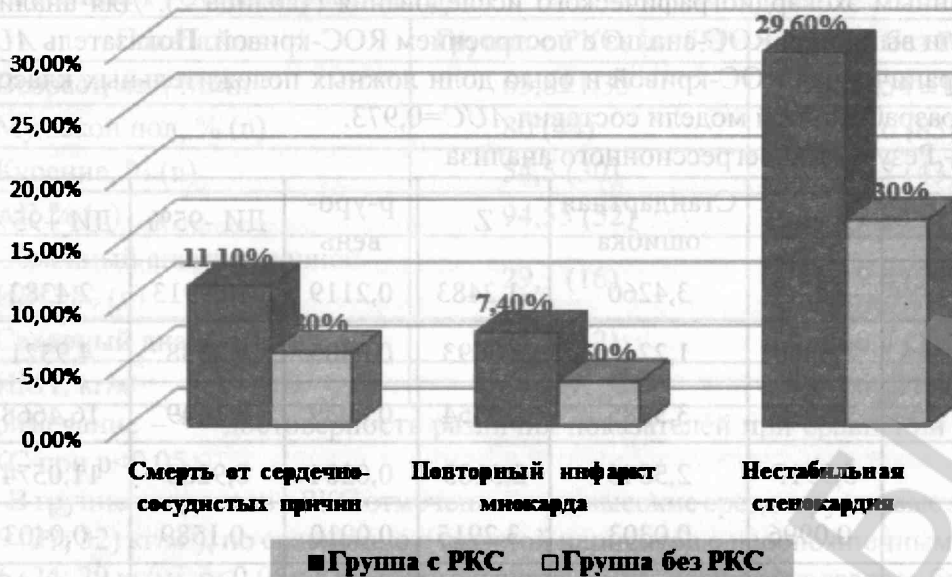


Рисунок 1 – Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев постгоспитального наблюдения

Таким образом, развитие РКС у пациентов после выполнения ЧКВ ассоциировалось с увеличением числа смертельных исходов пациентов в остром и подостром периодах ИМ ($r=0,43$, $p<0,05$) и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев от начала ОКС (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ и эпизоды нестабильной стенокардии, потребовавшие госпитализации) ($r=0,35$, $p<0,05$).

Изучение связи клинико-лабораторных параметров при поступлении пациентов в стационар и смертельными исходами пациентов продемонстрировало прямую, умеренной силы связь между классом острой сердечной недостаточности по классификации Killip ($r=0,34$, $p<0,05$), уровнем молекулы межклеточной адгезии Sp-селектина ($r=0,3$, $p<0,05$), уровнем интерлейкина-6 ($r=0,31$, $p<0,05$) и увеличением числа смертельных исходов в остром и подостром периодах инфаркта.

Изучение связи клинических и инструментальных параметров при поступлении пациентов в стационар и отдаленных исходов ОКС продемонстрировало прямую, умеренной силы связь между классом острой сердечной недостаточности по классификации Killip ($r=0,34$, $p<0,05$), возрастом пациентов ($r=0,28$, $p<0,05$), локализацией поражения в 1-м сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии ($r=0,26$, $p<0,05$) и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев.

Кроме того, наличие более выраженных нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка в остром периоде ИМ по данным эхокардиографического исследования также ассоциировалось с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев – прямая корреляционная связь с индексом локальной сократимости миокарда левого желудочка ($r=0,29$, $p<0,05$) и суммарной сократимостью пораженных сегментов ($r=0,28$, $p<0,05$).

Заключение

Предикторами рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе чрескожного коронарного вмешательства являются: локализация поражения инфаркт-связанной артерии (1-й сегмент передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии), класс острой

сердечной недостаточности Killip, уровень систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений при поступлении, данные электрокардиограммы (максимальный подъем сегмента ST), уровень тропонина I, суммарная сократимость пораженных сегментов по данным эхокардиографического исследования. У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST развитие рецидивирующих коронарных событий ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом – увеличением числа смертельных исходов пациентов в остром и подостром периодах ИМ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда и эпизоды нестабильной стенокардии, потребовавшие госпитализации). Развитие летальных исходов в остром и подостром периодах инфаркта миокарда ассоциировалось с более тяжелым классом острой сердечной недостаточности по классификации Killip при поступлении, более высокими уровнями Sp-селектина и ИЛ-6 в первые сутки заболевания. Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев ассоциировалось с более тяжелым классом острой сердечной недостаточности по классификации Killip при поступлении, более старшим возрастом пациентов, локализацией поражения в 1-м сегменте ПМЖВ ЛКА и более выраженными нарушениями локальной сократимости миокарда левого желудочка в остром периоде ИМ по данным эхокардиографического исследования.

Литература:

1. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С. А. Шальнова [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2012. – Т. 97. – № 5. – С. 6–11.
2. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование : рук. / А. П. Савченко [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
3. Предикторы неблагоприятных исходов чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н. П. Митьковская [и др.] // Мед. панорама. – 2012. – № 3. – С. 3–5.
4. Bunch, T. J. Mechanisms of sudden cardiac death in myocardial infarction survivors insights from the randomized trials of implantable cardioverter-defibrillators / T. J. Bunch, S. H. Hohnloser, B. J. Gersh // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 18. – P. 2451–2457.
5. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P. G. Steg [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2569–2619.
6. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? / A. H. Gershlick [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9892. – P. 624–632.