

Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий

© Голухова Е.З., Кузнецова Е.В.

ФГБУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва

Для больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) характерно многососудистое, диффузное поражение коронарного русла. Эта группа пациентов подвержена более быстрому прогрессированию атеросклероза, что значительно повышает потребность в проведении реваскуляризации миокарда. Выбор оптимального подхода определяет улучшение прогноза и течения ИБС. Анализ результатов рандомизированных исследований показывает, что использование чрескожных коронарных вмешательств с применением стентов с лекарственным покрытием приемлемо, если речь идет об одно- или двухсосудистом поражении коронарного русла. При многососудистом поражении предпочтительно выполнение операции аорто-коронарного шунтирования, что значительно снижает риски неблагоприятных событий в отдаленном периоде. Отметим также, что использование современных поколений стентов позволяет добиваться сопоставимых результатов по показателям отдаленной летальности, что наиболее убедительно продемонстрировано у пациентов с одно- и двух-сосудистым поражением.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2 типа; аорто-коронарное шунтирование; чрескожное коронарное вмешательство; стенты

Myocardial revascularization in patients with type 2 diabetes mellitus: An overview of modern techniques

Elena Z. Golukhova, Elena V. Kuznetsova

Bakoulev Scientific Center for cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

For patients with coronary artery disease (CAD), in combination with diabetes mellitus, diffuse multivessel coronary artery lesions are common. Such patients are prone to a more rapid progression of atherosclerosis, significantly increasing the need for myocardial revascularization. The choice of an optimal approach determines the prognosis and course of CAD. The results of randomized trials show that the use of percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents is appropriate for patients with one or two coronary artery lesions, but that coronary artery bypass graft surgery is preferred in cases of multivessel disease and significantly reduces the risk of long-term adverse events. It should also be noted that the use of modern generations of stents allows the achievement of comparable results in terms of long-term mortality, which was most convincingly demonstrated in patients with one or two vascular lesions.

Keywords: coronary heart disease; diabetes mellitus 2 type; coronary artery bypass graft surgery; percutaneous coronary interventions

Основной причиной летальности в мире продолжают оставаться сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирают около 17 млн человек, что составляет 29% от всех случаев смерти в мире [1].

Многочисленные исследования показали, что сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза сосудов и значительно повышает риски развития кардиоваскулярных событий [2, 3].

По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2014 г. достигла 387 млн человек [4].

Согласно данным Государственного регистра больных СД, на 1 января 2015 г. в России зарегистрировано 4,1 млн случаев (данные на 1 января 2014 – 3,9 млн), из них число больных СД 2 типа (СД2) составило 3,7 млн [5]. Между тем, по данным эпидемиологических исследований, выполненных в период 2002–2010 гг. в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ, истинная распространенность данного заболевания в 3–4 раза была выше официально зарегистрированного числа больных и достигала 9–10 млн случаев, что составляет около 7% населения. СД в 4 раза увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и обуславливает три четверти связанных с диабетом летальных исходов [2]. У больных ИБС и СД часто выявляется

многососудистое, диффузное поражение коронарного русла с дистальным его поражением. Эта группа больных подвержена более быстрому прогрессированию атеросклероза, что значительно повышает потребность в проведении реваскуляризации миокарда. Так, сегодня на долю больных ИБС с СД2 приходится около 20–30% всех выполняемых чрескожных коронарных вмешательств.

С середины 80-х гг. XX в. начаты сравнительные исследования различных подходов к реваскуляризации миокарда у больных ИБС и СД. В начале это было сравнение аортокоронарного шунтирования (АКШ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), а именно баллонной ангиопластики. С появлением стентов (сначала без лекарственного покрытия, в дальнейшем — с различными типами лекарственного покрытия) исследования стали включать большие когорты пациентов с ЧКВ. Основной целью всех сравнительных исследований являлись выбор оптимальной тактики реваскуляризации миокарда и снижение риска развития неблагоприятных событий в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с ИБС в сочетании с СД2. Таким образом, все исследования в этой области можно условно разделить на три группы. Первая — это сравнение АКШ и ангиопластики коронарных артерий (регистр Kip K. и соавт., BARI, EAST, CABRI), вторая — это сравнение АКШ и ЧКВ с имплантацией стентов без лекарственного покрытия (BARI 2D, ARTS I+II, ERAC II) и, наконец, третья группа исследований — сравнение АКШ и ЧКВ с имплантацией стентов с различными видами лекарственного покрытия (SYNTAX, CARDia, FREEDOM). В последние годы большое внимание привлекают исследования по сравнению стентов II поколения с различными покрытиями (зотаралимус — ZES и эверолимус — EES; исследования RESOLUTE, COMPARE, ESSENCE-DIABETES, TUXEDO и др.), а также биodeградируемых, биополимерных и биоабсорбируемых стентов (ISAR-TEST, LEADERS, ABSORB, SPIRIT и др.).

В 1996 г. Kip K. и соавт. опубликовали данные (исследование было не рандомизировано) о проведении баллонной ангиопластики у 2114 больных, 281 (13,3%) из которых страдали СД. Этот регистр включал пациентов, которым было выполнено ЧКВ, — транслюминальная баллонная ангиопластика в Национальном институте сердца, легких и крови в США (National Heart, Lung, and Blood Institute) с 1985 по 1986 гг. Следует отметить, что исходно в группе пациентов с СД было больше женщин (38,4% vs 23,5%, $p < 0,01$), они имели более высокий класс стенокардии (3–4 ФК по Канадской классификации) и у них чаще отмечалось трехсосудистое поражение по данным коронарографии (27,7% vs 17,7%, $p < 0,01$). По данным проведенного анализа, смертность в течение 9 лет была в 2 раза выше в группе пациентов с СД (35,9% vs 17,9%, $p < 0,001$), нефатальный инфаркт миокарда более часто отмечался в группе с СД (29% vs 18,5%, $p < 0,001$), (АКШ) после выполнения ЧКВ (36,7% vs 27,4%, $p < 0,001$) и повторные ЧКВ также чаще выполнялись в группе пациентов с СД (43,7% vs 36,5%, $p < 0,01$).

Госпитальная летальность после выполнения процедур реваскуляризации (АКШ или ЧКВ) у пациентов с СД была в 6 раз выше.

Таким образом, при проведении многофакторного анализа СД оказался независимым фактором риска при прогнозировании 9-летней выживаемости и развитии неблагоприятных событий, включая повторные реваскуляризации миокарда [6].

Сравнение различных подходов к реваскуляризации миокарда было выполнено в исследовании BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation). Это рандомизированное исследование было инициировано в 1987 г.; его целью являлось сравнение ЧКВ и коронарного шунтирования (КШ) по показателям выживаемости у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и выраженной стенокардией. В исследование включено 1829 пациентов, 914 вошли в группу АКШ (61,1%) и 915 пациентов — в группу ЧКВ (61,8%). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и характеру поражения коронарного русла — 41% пациентов в каждой из групп имели трехсосудистое поражение коронарных артерий по данным ангиографии. Средний срок наблюдения составил 5,4 года, конечные точки — смерть, перенесенный инфаркт миокарда (Q- и не-Q-образующий), экстренные и повторные процедуры ЧКВ и АКШ, инсульты. Было показано, что средняя пятилетняя выживаемость в группах с разным подходом к реваскуляризации миокарда практически не различалась (АКШ — 89,3%, ЧКВ — 86,3%, $p = 0,19$). В обеих группах пятилетняя свобода от Q-образующего инфаркта была сопоставимой (в группе АКШ — 80,4%, в группе ЧКВ — 78,7%, $p = 0,18$). Повторные операции в течение 5-летнего срока наблюдения выполнялись у 8% в группе АКШ и в 54% в группе ЧКВ (в этой группе 69% пациентов впоследствии было выполнено АКШ).

Таким образом, при пятилетнем наблюдении в группах АКШ и ЧКВ различий в выживаемости и частоте возникновения инфарктов не было. Различия были получены только при анализе подгрупп пациентов, страдающих СД, — 353 пациента (19% от общего числа включенных пациентов). После рандомизации в группе АКШ было 180 пациентов, ЧКВ — 173 пациента. Пятилетняя выживаемость в группе АКШ с СД составила 80,6%, в то же время в группе ЧКВ с СД — 65,5% ($p = 0,003$). Лучший 5-летний прогноз в группе АКШ у больных с СД был связан с достоверно более редким возникновением инфарктов миокарда (34,8% vs 50%, $p = 0,049$) и меньшей частотой повторных реваскуляризаций (13,1% vs 59,7%, $p < 0,001$) [7]. Таким образом, в данном исследовании были показаны лучшие результаты по показателям выживаемости, меньшей частоте возникновения инфарктов миокарда и выполнения повторных реваскуляризаций миокарда у пациентов с СД и многососудистым поражением коронарного русла, которым была выполнена операция АКШ.

Похожие результаты были получены в исследовании CABRI (Coronary Angioplasty versus bypass Revascularization Investigation). В него были включены 1054 пациента,

подвергшихся процедурам реваскуляризации миокарда (ЧКВ или АКШ), в том числе 125 больных с СД. При сравнении двух подходов к реваскуляризации миокарда у больных со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла без сопутствующего СД не выявлено существенных различий в показателях смертности, рисках развития ИМ и повторных процедур реваскуляризации. Показатели смертности за 4-летний период наблюдения в группе АКШ составили 2,7%, в группе ЧКВ – 3,9% ($p>0,05$), инфаркт миокарда был зарегистрирован у 2,9% пациентов в группе АКШ и у 3,5% в группе ЧКВ ($p>0,05$). Однако при анализе подгрупп пациентов с СД были получены данные о преимуществе АКШ перед ЧКВ. Четырехлетняя смертность среди пациентов с СД составила 22,6% в группе ЧКВ и 12,5% в группе АКШ ($p<0,01$) [8]. Наличие СД у пациентов со стабильной ИБС, подвергшихся ЧКВ, обуславливало более частое возникновение рестеноза коронарных артерий, что проявляется в более низкой выживаемости пациентов, а также в более частом возникновении инфаркта миокарда и проведении повторной реваскуляризации миокарда.

Все предыдущие исследования анализировали пациентов, которым было выполнено только ЧКВ, без имплантации стентов. В 2009 г. были опубликованы результаты исследования BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), целью которого было сравнение двух стратегий лечения больных диабетом и ИБС – инвазивной, с выполнением реваскуляризации миокарда методом ЧКВ или АКШ, и неинвазивной – терапевтической, на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), с выполнением реваскуляризации миокарда при возникновении показаний (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда). Это одно из первых крупных исследований, в котором анализировались результаты не только ангиопластики коронарных артерий, но и ЧКВ с имплантацией стентов (стенты были имплантированы 34,7% больным, причем в 37,4% случаев – с лекарственным покрытием). В исследование были включены 2368 пациентов, первичной конечной точкой была общая смертность, а вторичные точки учитывали комбинированные события (смертность, инфаркт миокарда и инсульт). В группу АКШ были включены 763 пациента, в группу ЧКВ – 1605 пациентов. Далее в пределах этих групп пациенты были рандомизированы на подгруппы: реваскуляризации и ОМТ. Хотим подчеркнуть, что в группе ОМТ реваскуляризация проводилась только при наличии клиники прогрессирующей стенокардии, острого коронарного синдрома или тяжелой ишемии, доля таких пациентов за 5-летний срок наблюдения – 41%. Средний срок наблюдения составил 5,3 года. Пятилетняя выживаемость в группах существенно не различалась, в группе ОМТ этот показатель составил 87,8%, в группе реваскуляризации миокарда – 88,3% ($p=0,97$), доли пациентов без «больших» сердечно-сосудистых событий (вторичные конечные точки) в группах были также сопоставимы – 77,2% в группе реваскуляризации миокарда против 75,9% в группе оп-

тимальной медикаментозной терапии ($p=0,7$). В группе АКШ сердечно-сосудистых осложнений было значительно меньше в подгруппе пациентов, которым была проведена реваскуляризация миокарда по сравнению с группой медикаментозной терапии (22,4% vs 30,5%, $p=0,002$). В группе ЧКВ частота наступления сердечно-сосудистых событий достоверно не отличалась между подгруппами реваскуляризации и ОМТ. По результатам исследования были сделаны выводы, что в том случае, если, несмотря на ОМТ, у пациентов сохраняются симптомы стенокардии, – целесообразно выполнение реваскуляризации миокарда. Преимущества в снижении неблагоприятных отдаленных событий сохраняются за АКШ. Выполнение ЧКВ не уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ОМТ [9].

Одним из крупных исследований по сравнению различных подходов к реваскуляризации миокарда является исследование SYNTAX (The Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery). В исследовании были рандомизированы 1800 пациентов – 897 включены в группу АКШ, 903 – в группу ЧКВ со стентированием стентами TAXUS с лекарственным покрытием первого поколения – паклитаксел. В исследование были включены пациенты с трехсосудистым поражением коронарного русла и/или со стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) более 50%. Первичной конечной точкой были большие кардиальные и цереброваскулярные события (смерть, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация). В первый и пятый год наблюдения частота первичных конечных точек была достоверно ниже в группе АКШ по сравнению с группой ЧКВ (1-й год – 12,4% vs 17,8%, $p=0,002$, 5-й год – 26,9% vs 37,3%, $p<0,001$). В исследовании был выполнен также сравнительный анализ по частоте первичных конечных точек у пациентов с СД ($n=452$) и без ($n=1348$). Через 5 лет было выявлено, что у пациентов с СД2 большие кардиальные и цереброваскулярные события чаще отмечены в группе ЧКВ по сравнению с группой АКШ (46,5% vs 29%, $p<0,001$), повторная реваскуляризация также чаще применялась в группе ЧКВ (35,5% vs 14,6%, $p<0,001$). У больных ИБС без диабета различия в конечных точках были получены преимущественно за счет разницы в частоте повторных реваскуляризаций; она чаще выполнялась у пациентов в группе ЧКВ по сравнению с группой АКШ (22,8% vs 13,4%, $p<0,001$), и по частоте развития ИМ, он также чаще регистрировался в группе пациентов с ЧКВ (9,9% vs 3,4%, $p<0,001$) [10]. У больных СД результаты в целом оказались менее оптимистичными, чем при отсутствии последнего (этот эффект был особенно выражен у больных с инсулинозависимым СД после ЧКВ). Однако ЧКВ у пациентов с СД по сравнению с АКШ не привели к достоверно более высокой частоте развития летальных исходов (19,5% vs 12,9%, $p=0,065$), инсульта (3,0% vs 4,7%, $p=0,34$) и ИМ (9,0% vs 5,4%, $p=0,2$).

В исследовании был разработан калькулятор SYNTAX Score для оценки анатомической сложности поражений коронарного русла. Данный подход позво-

лил разделить пациентов на 3 группы: группу низкого риска с SYNTAX Score до 22 баллов, группу среднего риска с SYNTAX Score 23–32 балла, группу высокого риска – SYNTAX Score более 32 баллов. В группе пациентов с низким риском не было получено достоверной разницы в регистрации первичных конечных точек между группами ЧКВ и АКШ (32,1% vs 28,6%, $p=0,43$), напротив, в группе пациентов промежуточного риска частота первичных конечных точек в группе ЧКВ уже составляла 36,0%, а в группе АКШ – 25,8% ($p=0,008$). В группе пациентов высокого риска по SYNTAX Score (более 32 баллов) разница в частоте первичных конечных точек была еще более значимой – 44,0% в группе ЧКВ и 26,8% в группе АКШ ($p<0,0001$).

Таким образом, исследование продемонстрировало преимущества АКШ перед ЧКВ у пациентов с диабетом в снижении количества неблагоприятных событий, в том числе количества повторных реваскуляризаций миокарда, в группе больных с тяжелым поражением коронарных артерий. Однако в группе пациентов с низким показателем SYNTAX Score ЧКВ может рассматриваться как приемлемая стратегия реваскуляризации, хотя и ассоциированная с большим количеством повторных процедур [11].

В 2010 г. были представлены результаты исследования CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes). В исследование было включено 510 пациентов, которые были рандомизированы на группу АКШ (254 пациента) и группу ЧКВ (256 пациентов). В группе ЧКВ применялись как стенты с лекарственным покрытием – сиролимус-покрытые стенты (69%), так и стенты без лекарственного покрытия (31%). Период наблюдения составил 1 год. Результаты показали, что первичная конечная точка (смерть от любых причин) была сопоставимой в обеих группах (3,2%), комбинированная конечная точка (смерть от любых причин, инфаркт миокарда или инсульт) в группе АКШ составила 10,5%, в группе ЧКВ – 13,0% ($p=0,39$). Группы различались лишь по частоте выполнения повторных реваскуляризаций – 2,0% и 11,8% ($p<0,001$) соответственно. Таким образом, исследование не продемонстрировало различий в возникновении «больших» неблагоприятных событий у пациентов с ИБС и диабетом при выполнении различных методик реваскуляризации миокарда [12].

Сравнение разных подходов к реваскуляризации миокарда у больных ИБС в сочетании с СД было продолжено в исследовании FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal Management of multivessel disease) – самом крупном исследовании, ориентированном на анализ результатов разных методов реваскуляризации миокарда у больных СД. Цель исследования состояла в оценке эффективности реваскуляризации миокарда с помощью ЧКВ с использованием современных стентов с лекарственным покрытием и коронарного шунтирования. В исследование было включено 1900 пациентов с СД и ИБС, у большинства больных имелось трехсосудистое поражение коронарного русла (83%), пациенты со стенозом

ствола левой коронарной артерии более 50% в исследовании не включались. Пациенты были рандомизированы в группу АКШ – 947 пациентов и в группу ЧКВ – 953 пациента, максимальный срок наблюдения за пациентами составил 7 лет, средний срок наблюдения 3,8 лет. В 100% случаев при ЧКВ использовались стенты с лекарственным покрытием. Через 5 лет после рандомизации частота комбинированной первичной конечной точки (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт) в группе АКШ составила 18,7%, а в группе ЧКВ – 26,6% ($p=0,005$); уровень общей смертности составил 10,9% в группе АКШ и 16,3% в группе ЧКВ ($p=0,049$), частота инфаркта миокарда 6% и 13,9% соответственно ($p<0,001$). Преимущества ЧКВ были выявлены в снижении частоты периоперационного инсульта – 2,4%, а в группе АКШ – 5,2% ($p=0,03$). При анализе было выявлено, что это различие касалось только первых 30 дней после операции. В повторной реваскуляризации миокарда нуждались 12,6% пациентов после ЧКВ и 4,8% пациентов после АКШ ($p<0,001$) к первому году наблюдения [13]. В исследовании FREEDOM оценивалось также качество жизни пациентов после реваскуляризации миокарда различными методами. В течение первого месяца после ЧКВ пациенты отметили быстрое улучшение самочувствия и качества жизни, в группе АКШ эта позитивная динамика отмечалась с 6-го месяца наблюдения. После 2 лет наблюдения эти различия исчезли [14].

Таким образом, результаты исследования FREEDOM подтверждают данные более ранних исследований о преимуществе АКШ перед ЧКВ с постановкой стентов с лекарственным покрытием у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и СД2.

В 2013 г. Z. Fanagі и соавт. опубликовали метаанализ, посвященный сравнению реваскуляризации миокарда с помощью ЧКВ и АКШ у пациентов со стабильной ИБС. Проанализировав 123 потенциальные публикации, в метаанализ было отобрано 6 исследований, включавших пациентов, подвергшихся ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Одно исследование включало пациентов как со стентами с лекарственным покрытием, так и со стентами без лекарственного покрытия. В 6 исследованиях период наблюдения составил 1 год, в 4 – 2 года и 5-летний период наблюдения был описан в 3 исследованиях. Оценивались первичные конечные точки – смерть от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт и повторные реваскуляризации.

При анализе результатов наблюдения в первый год после выполнения реваскуляризации миокарда не было выявлено различий в показателях смертности – в группе ЧКВ 3,7% vs 3,6% в группе АКШ ($p=0,88$) и в возникновении нефатального инфаркта миокарда – 4,5% vs 3,3% ($p=0,53$). ЧКВ с имплантацией стентов ассоциировалось с достоверно более высоким процентом выполнения повторных реваскуляризаций – 11,6% vs 4,8% ($p<0,0001$) и более низким процентом развития инсультов – 0,55% vs 1,9% ($p=0,0003$). Во второй год наблюдения также не было отмечено значимых различий в группах ЧКВ и АКШ в показателях смертности – 6,5% vs 5,2% ($p=0,25$),

развитии нефатального инфаркта миокарда — 5,6% vs 4% ($p=0,5$), сохранялся низкий риск развития инсульта после выполнения ЧКВ по сравнению с АКШ — 1,3% vs 2,3% ($p=0,01$). Спустя 5 лет наблюдения показатели смертности в группе ЧКВ составили 13%, в группе АКШ — 10% ($p=0,003$), инфаркт миокарда развился у 10,3% в группе ЧКВ и у 4,6% в группе АКШ ($p<0,0001$). В группе ЧКВ сохранялся низкий риск инсульта по сравнению с группой АКШ — 2,3% vs 3,8% ($p=0,005$). Таким образом, при сравнении различных методов реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла не было получено существенных различий в случаях смертности и нефатальных инфарктах миокарда в первые два года наблюдения. Различия были зарегистрированы в первый год наблюдения в частоте повторных реваскуляризаций в группе ЧКВ и в более высоком риске возникновения инсультов в группе АКШ на всех сроках наблюдения. В отдаленном периоде (5 лет наблюдения) выявлены существенные различия в уровнях развития инфаркта миокарда, он встречался более чем в 2 раза чаще в группе ЧКВ — 10,3% vs 4,6% ($p<0,00001$) и, что очень важно, — в показателях смертности, которая оказалась значимо ниже в группе АКШ [15].

В этом же метаанализе авторы сравнили частоту развития неблагоприятных событий у пациентов с ИБС, осложненной СД2, при разных вариантах реваскуляризации. В первый год наблюдения не было выявлено достоверных различий в уровне смертности в группах ЧКВ и АКШ у пациентов с СД — 4,11% vs 4,16% ($p=0,85$), возникновении инфарктов миокарда — 5,98% vs 3,74% ($p=0,37$). Различия регистрировались в частоте возникновения инсультов: они реже встречались у пациентов, которым было выполнено ЧКВ — 0,76% vs 2,05% ($p=0,011$). Однако спустя 5 лет наблюдения в группе ЧКВ отмечено существенное повышение показателей смертности у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД — 13,56% vs 9,96% ($p=0,003$), а также частоты развития инфарктов миокарда — 10,26% vs 5,3% ($p<0,0001$) соответственно. Таким образом, данные метаанализа показали, что выполнение реваскуляризации миокарда методом ЧКВ у больных ИБС и СД сопряжено с более высоким риском развития неблагоприятных событий в отдаленном периоде — смерти и инфаркта миокарда по сравнению с выполнением реваскуляризации миокарда с помощью АКШ [16].

В качестве объяснения возможных причин в различиях результатов АКШ и ЧКВ у больных с СД, как правило, приводятся 2 гипотезы. Первая состоит в том, что АКШ при диффузном поражении коронарного русла исключает большие участки с многоуровневыми атеросклеротическими поражениями, изобилующими «активными» бляшками, тогда как при ЧКВ осуществляется стентирование лишь гемодинамически значимых локальных стенозов. Другой возможной причиной является тот факт, что гипергликемия у пациентов с СД изменяет реакцию гладкомышечных клеток коронарных артерий в ответ на лекарственные вещества, выделяемые стентами с лекарственным покрытием. Это может спо-

собствовать недостаточному подавлению их пролиферации, и в результате у пациентов с СД чаще развиваются рестенозы КА [17]. В этой связи весьма перспективной может оказаться разработка новых поколений стентов с новыми типами лекарственного покрытия [18].

Эволюция стентов, используемых при ЧКВ у больных ИБС, о которой мы лишь коротко упоминали в настоящем обзоре, безусловно, представляет самостоятельную главу в истории интервенционной кардиологии. Использование первого поколения стентов с лекарственным покрытием (сиролимус — SES и паклитаксел — PES) явилось определенным прорывом в улучшении результатов ЧКВ, в основном за счет снижения частоты повторной реваскуляризации таргетного сосуда, причем преимущества по указанному показателю имели стенты, покрытые сиролимусом. Однако относительно высокий уровень поздних и очень поздних тромбозов стентов с покрытием I поколения, особенно имплантируемых больным с СД, послужил стимулом к развитию новых технологий, в том числе — новых лекарственных покрытий. Стенты II поколения имеют лекарственное покрытие в виде зотаралимуса (ZES) и эверолимуса (EES). Результаты и преимущества их использования у больных СД в разных исследованиях зачастую носят противоречивый характер. Усовершенствование полимерного покрытия, позволяющего выделять лекарственное вещество (зотаралимус) в период до 4 месяцев, привело к значимому снижению частоты повторной таргетной реваскуляризации у больных с СД при имплантации Resolute-ZES. Через 2 года наблюдения частота повторной реваскуляризации оказалась сопоставима у пациентов с диабетом (особенно СД2) и без такового [19].

Были также продемонстрированы впечатляющие результаты использования EES по сравнению с PES у больных без СД, заключающиеся в достоверном снижении показателей 2-летней летальности, частоты развития ИМ, тромбоза стента и таргетной повторной реваскуляризации. Однако у больных с СД ни один из указанных показателей эффективности и безопасности достигнут не был [20]. В последующем было показано, что при использовании EES у больных СД2 отмечено снижение повторной таргетной реваскуляризации, а при лечении инсулином — противоположные тенденции. Возможные причины таких различий мы уже упоминали выше. Они определяются разными механизмами действия различных лекарственных покрытий. Так, аналоги рапамицина (EES и ZES) действуют на клеточный митоз, который в значительной степени регулируется ферментами, подвергающимися гликированию. Паклитаксел же действует на различные пути рестенозирования, что определяет его относительную «независимость» от метаболического статуса.

Перспективные регистры использования стентов с лекарственным покрытием II поколения у больных с СД показали сопоставимые однолетние результаты при использовании EES и ZES. Поскольку большинство исследований не продемонстрировало однозначных результатов (прежде всего, вследствие недостаточного

уровня статистической значимости полученных данных), было выполнено несколько метаанализов полученных данных. Так, при сравнении пяти типов стентов — голо-металлических и стентов с лекарственным покрытием I и II поколений — у больных с СД были показаны преимущества «покрытых» стентов в снижении частоты таргетной повторной реваскуляризации, однако конкретные результаты зависели от типа стента. EES показали наилучшие результаты по показателям эффективности и безопасности. Однако на момент анализа этих данных отсутствовали публикации по ZES. Одна из последних публикаций посвящена сравнению результатов имплантации стентов PES и EES у больных с СД (TUXEDO trial, 2015). При использовании PES у больных СД в течение года наблюдения отмечены существенно и достоверно более высокая частота развития спонтанных ИМ, тромбоза стента, повторных таргетных реваскуляризаций, причем результаты не зависели от того, получает ли пациент инсулин [21].

Основной проблемой использования стентов у больных ИБС, в особенности у пациентов с СД, являются поздние и крайне опасные осложнения — тромбоз стента, а также рестенозирование. При использовании стентов II поколения профиль эффективности и безопасности был существенно улучшен, однако проблема персистирующего провоспалительного ответа стенки коронарной артерии остается исключительно актуальной. Возможным путем преодоления этого осложнения может стать использование стентов с биодеградируемым полимером или вовсе без полимерного покрытия, наличие которого способно поддерживать воспалительную реакцию. В таком случае, как предполагали ряд исследователей, удастся уменьшить число отдаленных осложнений. Подобный анализ был проведен в трех крупных рандомизированных исследованиях по сравнению стентов с биодеградируемыми полимерами (BP-DES) и растворимым полимером (SES) — ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 и LEADER. В эти исследования вошли 1094 больных ИБС с СД, рандомизированных в 2 группы, соответственно имплантированному стенту. Через 4 года наблюдения результаты оказались сопоставимыми по конечным точкам — «большим» кардиальным осложнениям. Частота определенного или возможного тромбоза стента оказалась ниже при использовании BP-DES. Тем не менее, авторы пришли к выводу о необходимости подтверждения полученных в качестве «пост-анализа» данных в дальнейших проспективных рандомизированных исследованиях [22].

Разрабатываются также различные варианты стентов без полимерного покрытия. Результаты использования одного из них у больных СД и с одно- и двухсосудистым поражением изучены в исследовании RESERVOIR [23]. Речь идет о амфилимус-покрытом стенте, изготовленном на основе кобальт-хромиевого сплава с ультратонким пассивным карбоновым покрытием. Этот стент не имеет, как мы уже отмечали, никакого полимерного покрытия, а антипролиферативное «лекарство» (сиролимус) «загружено» в специальные

резервуары. Конечной точкой в данном исследовании был объем неоинтимальной обструкции, определяемой при проведении оптической когерентной томографии через 9 месяцев наблюдения. В результате были обнаружены сопоставимые данные по этому показателю, а также по клиническим конечным точкам — большим кардиальным событиям. Однако дизайн исследования не предусматривал получения достаточно значимых статистических различий.

Уникальными свойствами полного рассасывания полимера в течение 1–2 лет после имплантации обладают биоабсорбируемые (BVS) стенты. Помимо преимуществ, связанных с отсутствием полимера и «подложки», эти стенты обладают способностью восстановления вазомоторной функции, круговой деформации и увеличения просвета коронарной артерии в отдаленном периоде, после исчезновения «подложки». На сегодняшний день представлен только один анализ, включающий 136 больных с СД, вошедших в исследования ABSORB и SPIRIT [20]. Этот анализ сравнивает: 1) 1-летние результаты имплантации биоабсорбируемого стента ABSORB и EES и 2) отдаленные результаты у больных ИБС с СД и без такового (415 больных). Через год наблюдения не было получено значимых различий в частоте клинических событий и стент-ориентированных осложнений у пациентов с СД и без такового. Отметим также, что в исследование входили только пациенты с одно- и двухсосудистым поражением и с относительно низкими значениями по шкале SYNTAX.

На основании данных рандомизированных исследований в 2014 г. на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) были представлены рекомендации по реваскуляризации миокарда у больных ИБС. У стабильных пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, СД и приемлемым хирургическим риском АКШ является предпочтительным методом реваскуляризации миокарда (при SYNTAX > 22) — класс рекомендаций IA. ЧКВ может рассматриваться как альтернатива АКШ при СД и многососудистом поражении коронарного русла при невысокой анатомической сложности поражения КА (при SYNTAX < 22) — класс рекомендаций IIa. Предпочтительным является использование при АКШ левой внутренней грудной артерии в качестве шунта к переднежелудочковой артерии — класс рекомендаций I и выполнение бимаммарного шунтирования у лиц до 70 лет — IIa [24]. У больных СД последняя рекомендация вызывает определенные дискуссии в связи с риском осложненного заживления грудины в послеоперационном периоде.

Таким образом, подход к выбору метода реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с СД должен определяться в первую очередь степенью поражения коронарного русла и имеющимся хирургическим периоперационным риском. Использование ЧКВ с применением стентов с лекарственным покрытием приемлемо, если речь идет об одно- или двухсосудистом поражении коронарного русла. При многососудистом поражении предпочтительно выполнение операции

АКШ, что значительно снижает риски неблагоприятных событий в отдаленном периоде. Перспективным является выполнение операций реваскуляризации миокарда у больных высокого риска, к которым, несомненно, относятся больные ИБС с СД, на работающем сердце (методика «off-pump»). Отметим, что в рекомендациях ESC 2014 г. по реваскуляризации миокарда впервые операции «off-pump» вошли в класс рекомендаций IIА. Данные немногочисленных исследований [25, 26, 27] показывают сопоставимые результаты по эффективности и выживаемости пациентов, оперированных на работающем сердце, и в то же время более низкие риски развития осложнений (в том числе инсульта) в послеоперационном периоде.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 15-15-30040 «Патофизиологические механизмы метаболических нарушений у больных после операции на сердце».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Голухова Е.З. — концепция, дизайн, написание текста; Кузнецова Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста.

Список литературы | References

- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-1341. doi: 10.1056/NEJMoa1406656
- Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003;108(13):1655-1661. doi: 10.1161/01.CIR.0000089189.70578.E2
- Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):631-642. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.046
- International Diabetes Federation. IDF Atlas, 6th end. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №1S — С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. [In Russ]] doi: 10.14341/DM20151S1-112
- Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary Angioplasty in Diabetic Patients: The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1996;94(8):1818-1825. doi: 10.1161/01.cir.94.8.1818
- Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(4):217-225. doi: 10.1056/NEJM199607253350401
- Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilesley CD, et al. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol*. 2001;87(8):947-950. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01426-6
- A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *NEJM*. 2009;360(24):2503-2515. doi: 10.1056/NEJMoa0805796
- Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(5):1006-1013. doi: 10.1093/ejcts/ezt017
- Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet*. 2013;381(9867):629-638. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60141-5
- Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):432-440. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.014
- Aggarwal B, Goel SS, Sabik JF, Shishehbor MH. The FREEDOM trial: in appropriate patients with diabetes and multivessel coronary artery disease, CABG beats PCI. *Cleve Clin J Med*. 2013;80(8):515-523. doi: 10.3949/ccjm.80a.13030
- Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(15):1581-1590. doi: 10.1001/jama.2013.279208
- Fanari Z, Weiss SA, Zhang W, et al. Short, Intermediate and long term outcomes of CABG vs. PCI with DES in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Eur J Cardiovasc Med*. 2014;3(1):382-389.
- Fanari Z, Weiss SA, Zhang W, et al. Meta-analysis of three randomized controlled trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention using drug-eluting stenting in patients with diabetes. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2014;19(6):1002-1007. doi: 10.1093/icvts/ivu291
- Patterson C, Mapera S, Li HH, et al. Comparative effects of paclitaxel and rapamycin on smooth muscle migration and survival: role of AKT-dependent signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(7):1473-1480. doi: 10.1161/01.ATV.0000223866.42883.3b
- Bangalore S, Toklu B, Feit F. Outcomes with coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for patients with diabetes mellitus: can newer generation drug-eluting stents bridge the gap? *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):518-525. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001346
- Silber S, Serruys PW, Leon MB, et al. Clinical outcome of patients with and without diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with the resolute zotarolimus-eluting stent: 2-year results from the prospectively pooled analysis of the international global RESOLUTE program. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(4):357-368. doi: 10.1016/j.jcin.2012.11.006
- Pereira e Freitas P.N., Brito J.D. Fifth in a series in diabetes and the heart: Diabetes mellitus and revascularization. Focus on drug-eluting stent choice. *Eur Heart J*. 2016;14(18):18-26.
- Kaul U, Bangalore S, Seth A, et al. Paclitaxel-Eluting versus Everolimus-Eluting Coronary Stents in Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1709-1719. doi: 10.1056/NEJMoa1510188
- de Waha A, Stefanini GG, King LA, et al. Long-term outcomes of biodegradable polymer versus durable polymer drug-eluting stents in patients with diabetes: a pooled analysis of individual patient data from 3 randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5162-5166. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.263
- Romaguera R, Gomez-Hospital JA, Gomez-Lara J, et al. A Randomized Comparison of Reservoir-Based Polymer-Free Amphilimus-Eluting Stents Versus Everolimus-Eluting Stents With Durable Polymer in Patients With Diabetes Mellitus: The RESERVOIR Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(1):42-50. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.020
- Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278
- Lattouf OM, Thourani VH, Kilgo PD, et al. Influence of on-pump versus off-pump techniques and completeness of revascularization on long-term survival after coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(3):797-805. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.065
- Керен М.А., Сигаев И.Ю., Ярбеков Р.Р., и др. Результаты аорто-коронарного шунтирования у больных с многососудистым поражением коронарных

артерий и сахарным диабетом. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – №2 – С.16-21. [Keren MA, Sigalev IY, Yarbekov RR, et al. Coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2015;(2):16-21. (In Russ)]

27. Emmert MY, Salzberg SP, Seifert B, et al. Is off-pump superior to conventional coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(1):233-239. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.003

Информация об авторах [Authors Info]

Кузнецова Елена Владиславовна, к.м.н. [Elena V. Kuznetsova, MD, PhD]; адрес: 119049, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, д. 8 [address: 8, Leninsky prospect, Moscow, 119049 Russian Federation]; e-mail: elena-v-kuznetsova@rambler.ru.

Голухова Елена Зеликовна, д.м.н., профессор, академик РАН [Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, academician of Russian Academy of Sciences]; eLibrary SPIN: 9334-5672.

Цитировать:

Голухова Е.З., Кузнецова Е.В. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19. – №5. – С. 406-413. doi: 10.14341/DM8031

To cite this article:

Golukhova EZ, Kuznetsova EV. Myocardial revascularization in patients with type 2 diabetes mellitus: An overview of modern techniques. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):406-413. doi: 10.14341/DM8031