

ТАКТИКА ВВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Адилова И.Г.,

Ташкентский институт Усовершенствования врачей.

✓ Резюме,

Данный обзор посвящён зарубежным и нашему исследованиям для сравнительного изучения конечной точки, как снижение смертности после трех разных лечебных мероприятий, как аортокоронарное шунтирование оптимальная медицинская терапия, чрез кожное вмешательство оптимальная медицинская терапия, изолированная оптимальная медицинская терапия у асимптомных и симптомных пациентов ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, чрез кожное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, оптимальная медицинская терапия.

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ВА ҚАНДЛИ ДИАБЕТИ БОР БЕМОЛЛАРИНИ ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ

Адилова И.Г.,

Тошкент малака ошириш институти.

✓ Резюме,

Қуйидаги чоп этилган мақолалар шарҳи чет эл ва мамлакатимизнинг илмий таҳлилий изланишлар натижалари таҳлилни баён қилиб, юрак ишемик касаллиги ва қандли диабет бор белгилари ва белгисиз беморларда уч хил даводан, жумладан аортокоронар шунтлаш+оптимал терапевтик даво, тери орқали амалиёти+оптимал терапевтик даво, ягона оптимал терапевтик даводан кейинги ўлим сони пасайишини ўрганишга қаратилган.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, қандли диабет, тери орқали амалиёт, аортокоронар шунтлаш, оптимал терапевтик даво.

TREATMENT APPROACH IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS

Adilova I.G.,

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education,
100007 Uzbekistan Tashkent, Parkent 51 <https://t.me/tashiv>.

✓ Resume,

The current review article is devoted to foreign and our study to comparatively evaluate the end-point as the decline of the death rate after three various treatment approaches coronary bypass grafting+optimal conservative therapy, percutaneous coronary intervention+optimal conservative therapy, isolated optimal conservative therapy in both asymptomatic and symptomatic ischemic heart disease and diabetes mellitus patients.

Keywords: coronary heart disease, diabetes mellitus, percutaneous coronary intervention, coronary bypass grafting, optimal conservative therapy.

Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности у людей с сахарным диабетом. Пациенты с сахарным диабетом в 2-4 раза увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем у пациентов без сахарного диабета, а также в 2-5 раз увеличивают смертность, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по сравнению с возрастом и полом недиабетических людей [1]. Ускоренный атерогенез, аномалии крови (измененная функция тромбоцитов, воспаление, гипопофибринолиз и гиперкоагуляция) и уязвимость миокарда у пациентов с диабетом теперь рассматриваются как причинные факторы для опасных для жизни сердечно-сосудистых событий [2].

При ишемической болезни сердца (ИБС) атеросклеротические бляшки могут нанести ущерб либо прогрессивной эволюцией объема бляшек, что приводит к сужению просвета коронарных артерий с последующей ишемией, либо с нестабильной трещиной, вы-

зывающей местный тромбоз, что приводит к острому коронарному синдрому.

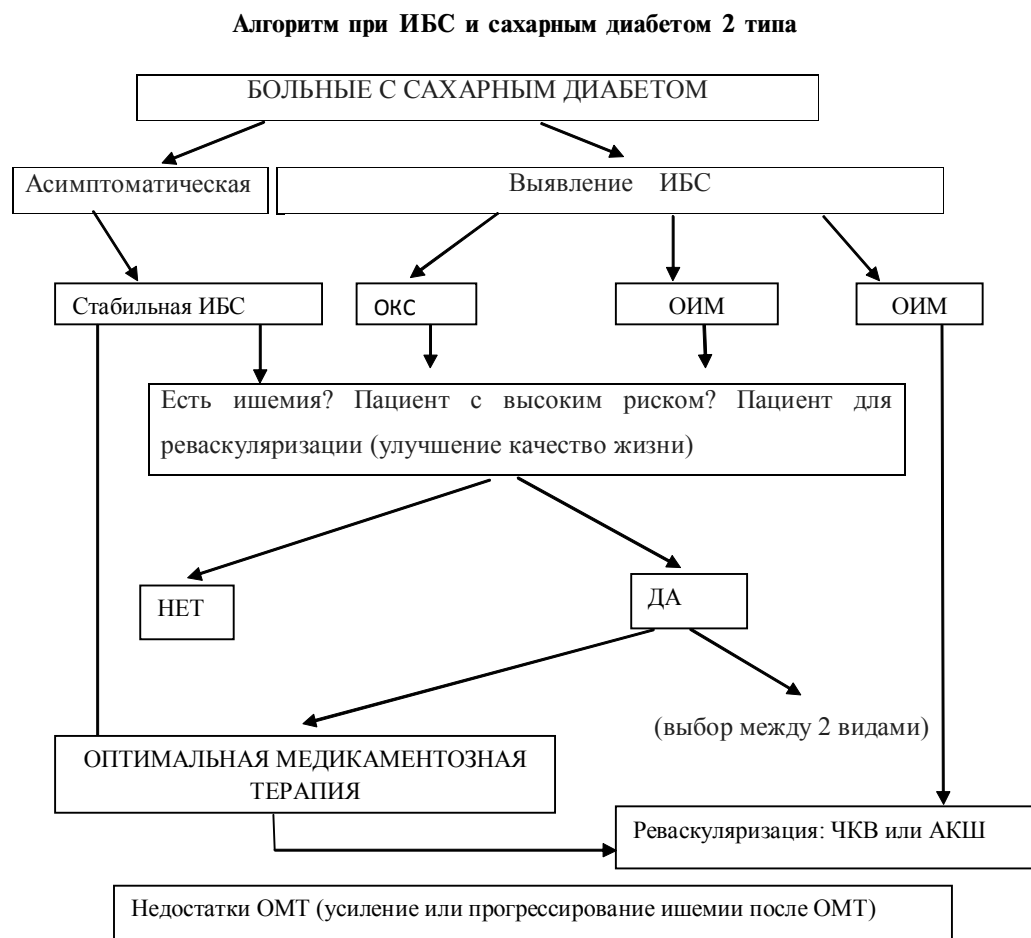
Первичная и вторичная профилактика ИБС остаются неудовлетворенными терапевтическими проблемами у пациентов с диабетом. Управление лекарственными средствами ИБС развилось аналогичным образом у пациентов с диабетом и недиабетической болезнью, хотя риск осложнений и долгосрочный прогноз различаются. Присутствие симптомов (типичная стенокардия или эквиваленты) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2 типа) ассоциировалось с худшими результатами, чем с недиабетическими пациентами, потому что это может указывать на тяжелую ИБС. Бесшумная ишемия миокарда, обнаруженная через аномалии покоя ЭКГ, аномалии движения стенки в эхокардиографии, скрининг ишемического стресс-теста или стенозов во время коронарной ангиографии, чаще встречается у пациентов с диабетом, чем у недиабетических пациентов, и связана с худшим прогнозом. Управление ИБС варьируется от оптимальной медицинской терапии (ОМТ)

до коронарной реваскуляризации с чрескожной коронарной интервенцией (ЧКВ) или хирургии шун-

тирования коронарной артерии (АКШ) (рис. 1).

Оптимальная медикаментозная терапия против ре-

Рисунок 1



Примечание: ИБС- Ишемическая болезнь сердца; ОКС - острый коронарный синдром; ОМТ -оптимальная медицинская терапия;

васкуляризации. Бессимптомные пациенты без ишемии или с ограниченной ишемией должны лечиться только с помощью ОМТ. Тем не менее, существует неопределенность в отношении терапевтической стратегии, когда присутствуют симптомы или умеренная или тяжелая ишемия. Прогресс в области ЧКВ и хирургических методов продолжал повышать безопасность и эффективность реваскуляризации коронарных артерий. Однако результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивали реваскуляризацию миокарда с ОМТ, были последовательными, демонстрируя отсутствие выгоды от реваскуляризации для снижения смертности или инфаркта миокарда у пациентов с диабетом со стабильной ИБС.

Исследование клинических исходов с использованием реваскуляризации и агрессивной оценки ОМТ (n = 2287) оценило, было ли ОМТ плюс ЧКВ лучше, чем ОМТ, только у пациентов со стабильным ИБС, у которых были объективные признаки ишемии миокарда и значительных стенозов коронарных поражений. 3,4 первичная конечная точка смерти от любой причины и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) во время медианного 4,6 года наблюдения не отличалась между двумя стратегиями лечения, а также не была установлена частота ИМ или инсульта. 766 пациентов с диабе-

том, включенных в исследование COURAGE, имели более высокий процент первичных конечных точек, чем недиабетические пациенты (24,5% против 16%), однако не было обнаружено различий между двумя терапевтическими стратегиями в этой подгруппе пациентов со скоростью первичных конечных точек 24,5% только с ОМТ против 25% с ОМТ плюс ЧКВ (коэффициент риска 0,99, доверительный интервал 95%, 0,73-1,32) [3].

Исследование диабета (BARI 2D) (n = 2368) оценило, будет ли ЧКВ или АКШ (выбор оставлен на усмотрение лечащего врача) в сочетании с ОМТ лучше, чем только ОМТ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа со стабильной ИБС и ангиографически документированной ИБС (5). Первичная конечная точка смертности от всех причин в течение 5 лет наблюдения не отличалась между двумя стратегиями лечения, а также показателями ИМ или инсульта. В совокупности, COURAGE и BARI-2D благоприятствуют ОМТ только у стабильных пациентов с ИБС и особенно у пациентов с сахарным диабетом.

Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью и должны быть индивидуализированы, зная, что существуют ограничения для этих двух испытаний. Высокие коэффициенты кроссовера от ОМТ

до реваскуляризации предполагают, что реваскуляризация была отложена только у одной трети пациентов, рандомизированных на консервативный подход. Кроме того, не все подгруппы пациентов со стабильной ИБС, обычно встречающиеся в клинической практике, были представлены в этих двух исследованиях. Таким образом, результаты могут быть неприменимы ко всем пациентам с диабетом. Документированная ишемия не была обязательной для регистрации в любом исследовании. Таким образом, многие пациенты с тяжелой ишемией подверглись реваскуляризации вскоре после ангиографии, прежде чем их можно было зачислить в исследование. Напротив, пациенты без значительной ишемии могут быть рандомизированы более легко. Наконец, пациенты с самым высоким риском с тяжелым представлением, те, у кого сложное ИБС или артериальное заболевание или аритмическая или гемодинамическая нестабильность, не были зарегистрированы в исследованиях COURAGE или BARI 2D. Не были также пациенты, для которых необходима реваскуляризация для оперативного контроля тяжелой стенокардии. Ни ОМТ, ни реваскуляризация не переопределяют тот факт, что диабетические пациенты с ИБС испытывают худшие результаты по сравнению с пациентами без диабетической ИБС. Единственная ситуация, в которой реваскуляризация не обсуждается, это клиническое представление инфаркта миокарда с повышением уровня ST или неврологического острого коронарного синдрома.

Реваскуляризация АКШ или ЧКВ. В отсутствие многососудистого заболевания или поражения левой коронарной артерий (ЛКА), ЧКВ представляет собой простой и эффективный метод реваскуляризации одного сосуда. Как только левая основная артерия или 2 крупных эпикардиальных сосуда участвуют, особенно передняя нисходящая артерия (ПНА), должно быть обсуждено применение метода реваскуляризации. Выгода от АКШ у больных сахарным диабетом все еще обсуждается [6].

При многососудистом поражении было первоначально связано с использованием стентов из голых металлов, неадекватной антитромбоцитарной терапии для предотвращения тромбоза стента и отсутствия оптимального ОМТ для вторичной профилактики. Синергия между ЧКВ с исследованиями Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) ($n = 1800$), сравнивающая ЧКВ с первым элюирующим стентом (паклитаксел) с первым поколением (DES) с АКШ для лечения пациентов с ранее не обработанной 3-й или левой основной коронарной артерией (или оба) пришли к выводу, что АКШ является наилучшим вариантом для пациентов с 3-сосудом с или без пораженного ЛКА. У 452 пациентов с диабетом в исследовании SYNTAX был отмечен 1-летний основной неблагоприятный сердечный и цереброваскулярный случайный случай с ЧКВ с лекарственным покрытием, чем с АКШ, разница обусловлена увеличением повторной реваскуляризации, которая достигла 20,3% у пациентов с диабетическим ЧКВ против 6,4% у пациентов с диабетом АКШ ($P < 0,001$). Более того, смертность у пациентов с диабетом была выше в ЧКВ по сравнению с АКШ (13,5% против 4,1%, $P = 0,04$) [8]. В недавно опубликованной оценке будущей реваскуляризации у пациентов с сахарным диабетом.

Оптимальное лечение многососудистой болезни (СВОБОДА), 1900 пациентов с диабетом с многососудистым заболеванием, подходящим для обеих методов реваскуляризации, были рандомизированы по ЧКВ с DES (паклитаксел и сиролимус) по сравнению с АКШ [9].

Первичная конечная точка смертности от всех причин, нефатальный ИМ или инсульт в среднем на 3,8 года после операции одобрили АКШ, при этом 18,7% случаев в 5 лет с АКШ против 26,6% с ЧКВ ($P = 0,005$). Смертность от всех причин была ниже в АКШ на 5 лет (10,3% против 16,3% $P = 0,049$). Повторная реваскуляризация (13% против 5% $P < 0,001$) и нефатального ИМ (13,9% против 6,0% $P < 0,001$) были выше с ЧКВ. ЧКВ имело более низкую скорость инсульта (2,4% против 5,2% $P < 0,001$). Эти результаты от SYNTAX и FREEDOM являются убедительными в пользу АКШ для пациентов с тройным сосудистым заболеванием (только 15% имели 2-сосудистую болезнь в СВОБОДЕ). Единственная подгруппа пациентов, у которых ЧКВ, по-видимому, одинаково хорошо справляется с ЧКВ, хотя и с более высокой частотой повторной реваскуляризации, является группой со стволным поражением, когда она изолирована или с заболеванием 1 сосуда [10]. Данные о наилучшей возможности реваскуляризации для ПНА должно быть обеспечено проводимой оценкой Xience Prime по сравнению с АКШ для эффективности исследование левой основной реваскуляризации (EXCEL), сравнивающего АКШ с ЧКВ с использованием элюирующего стента Xience everolimus у 2500 пациентов.

Улучшение показателей повторной реваскуляризации и более низкие показатели тромбоза стента с DES повлияли на выбор врача по типу реваскуляризации для пациентов с диабетом. Это особенно верно для второго поколения DES, использующего everolimus [11]. АКШ также более привлекателен для пациентов с чрескожным подходом, его более низкой частотой инсульта и более короткой продолжительностью пребывания в больнице. Согласно результатам реестров и рандомизированных исследований, сравнивающих 2 метода (таблица 1) и отсутствие противопоказаний к операции, ЧКВ можно предусмотреть у пациентов с диабетом с однососудистым или двухсосудистым заболеванием без сложных поражений, когда проксимальный ПНА не участвует [18,19]. Пациенты с инфарктом миокарда с повышением уровня ST должны пройти первичный ЧКВ только у пострадавшего, а затем быть пересмотрены после стабилизации для АКШ, если есть многососудистая болезнь с участием ПНА. При остром коронарном синдроме выбор сложнее. Эти пациенты могут считаться стабильными пациентами ИБС с точки зрения реваскуляризации. Основываясь на недавних результатах исследования FAME-2, поддерживающего использование измерения FFR в стабильной ИБС, рекомендуется использовать 20 FFR-ЧКВ для оценки повреждений у пациентов с диабетом, которые идентифицированы с многососудистым поражением.

У пациентов с низким риском развития ИБС стратегия первоначального ОМТ является безопасной и должна быть по умолчанию. Выбор может быть ЧКВ у пациентов с диабетом с однососудистым или 2-сосудистым заболеванием без поражения ПНА. Обсуждение случая пациента с мультидисциплинарной командой сердца должно рассматриваться как взвешивающее преимущества и риск ЧКВ против АКШ (таблица 2).

Выбор терапии реваскуляризации у пациентов с диабетом с ИБС

Пациенты с Сахарным диабетом и ИБС	
Пациенты с ИБС с Сахарным диабетом и нуждающиеся в реваскуляризации	
- Однососудистое или двухсосудистое поражение (не проксимальный ЛКА, не ПНА) - высокий хирургический риск (коморбидность) - старческий возраст (выше 80 лет) или хрупкий пациент	ЧКВ лучше
- Многососудистое поражение - Поражение проксимального отдела ЛКА - левый тип кровоснабжения - рестеноз стента	АКШ лучше

Примечание: АКШ - аортокоронарное шунтирование; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПНА - левая передняя нисходящая артерия; и ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство.

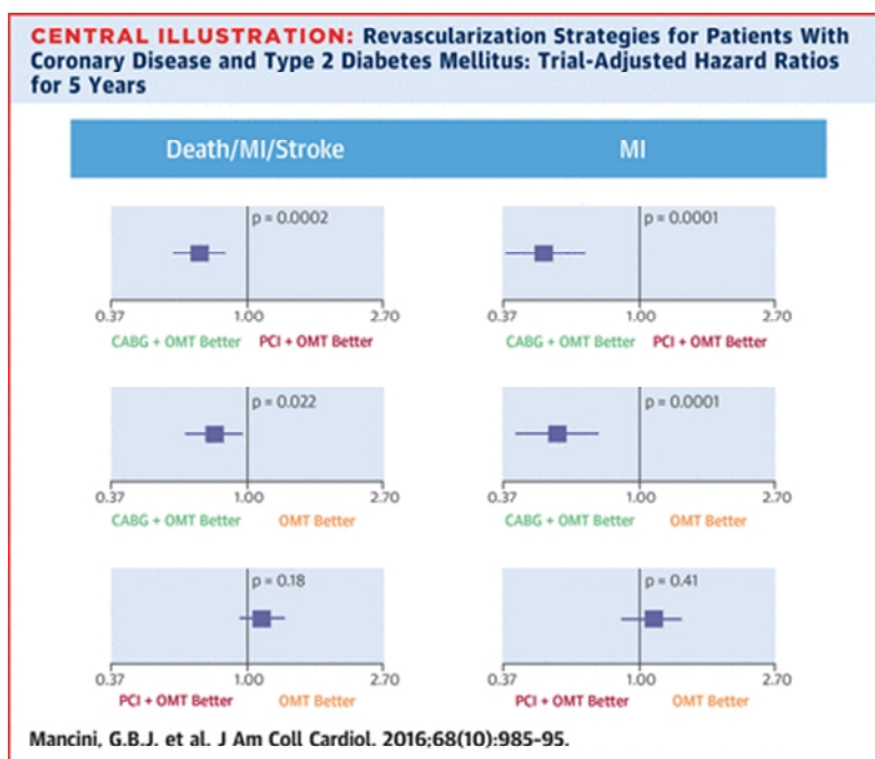
Результат и обсуждение

Этот уникальный анализ на уровне пациентов, проведенный у более 5000 пациентов со стабильным ИБС и СД 2 тип, который получил ОМТ с реваскуляризацией или без нее, показал, что АКШ + ОМТ является предпочтительной стратегией лечения для большинства пациентов с СД 2 типа, поскольку это снижает риск первичного состава смерти, инфаркт миокарда или инсульта на 29% по сравнению с ЧКВ + ОМТ

и на 21% по сравнению с ОМТ в одиночку в среднем за 4,5 года. Из компонентов первичной конечной точки стратегия АКШ + ОМТ значительно снизила общую смертность на 24% и риск ИМ на 50% по сравнению с ЧКВ + ОМТ. По сравнению с ОМТ только АКШ + ОМТ уменьшали риск ИМ на 45%, тогда как смерть не была статистически уменьшена. За этот интервал времени все анализы событий инсульта были незначительными. Наконец, сравнения ОМТ и ЧКВ + ОМТ были равномерно незначительными.

Рисунок 2.

Стратегии реваскуляризации для пациентов с коронарной болезнью и сахарным диабетом типа 2: оцениваемые по степени риска коэффициенты опасности в течение 5 лет.



Примечание: АКШ - шунтирующий шунт коронарной артерии; ИМ - инфаркт миокарда; ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство.

Этот объединенный анализ является самым большим исследованием, посвященным оценке результатов у пациентов с СД 2 типа со стабильной ИБС ($n = 5.034$). Он использует мощность данных на уровне пациента, включая коронарную анатомию и фракцию выброса, и представляет собой весь спектр нагрузки на ИБС и весь спектр доступных стратегий лечения, начиная от современных ОМТ (25) и ЧКВ + ОМТ (94% полученные стенты), и, наконец, АКШ + ОМТ (94% получили артериальные шунты). Соответственно, этот объединенный анализ предоставляет наиболее релевантную информацию, применимую к различным ситуациям управления, стоящим перед клиницистами, которые должны консультировать всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа и стабильной ИБС. Но при использовании очень консервативного порога для статистической значимости большинство анализов подгрупп были нейтральными по всем трем вариантам лечения. Исключениями были пациенты с трехсосудистым заболеванием, у которых было снижение на 28%, и у пациентов с нормальным ФВ ЛЖ, которые на 29% уменьшали составную конечную точку с АКШ + ОМТ по сравнению с ЧКВ + ОМТ.

Остальные анализы предоставляют информацию о результатах, и они требуют дальнейшего проспективного исследования. Тем не менее, в этих результатах наблюдений наблюдается постоянная картина, согласно которой все оценки HR-точки были $<1,0$ в сравнении между АКШ + ОМТ и только ЧКВ + ОМТ или ОМТ, в пользу АКШ + ОМТ. И наоборот, большинство было $>1,0$ при сравнении ЧКВ + ОМТ с ОМТ в одиночку, в пользу ОМТ.

Несмотря на то, что были опубликованы метаанализы большого числа исследований у лиц с СД 2 типа и стабильной ИБС, только 1 использовали данные на уровне пациента, все они ограничены подмножеством с многососудистым ИБС, и никто не смог оценить относительную роль ОМТ в одиночку (8-20). Метаанализ на уровне пациента, выполненный Hlatkyetal. [19] проанализировали 10 рандомизированных исследований относительно общей смертности, но 6 из этих исследований были получены с эпохи баллонной ангиопластики, а остальная часть - с эпохи голого металлического стента. В подгруппе пациентов с СД 2 типа ($n = 3,131$) смертность была снижена на 30% у пациентов, которым проведена АКШ. Ангиографические особенности, количество больных сосудов и наличие ПНА не оказывали влияния на результат, но эти анализы специально не сообщаются в подгруппе СД 2 типа.

Vermaetal. [11] выполнил метаанализ 8 исследований, в которых сообщалось о результатах отдельно для пациентов с диабетом ($n = 3,612$), а также использовались артериальных шунтов или стенты $\geq 80\%$ пациентов, рандомизированных на ЧКВ или АКШ, соответственно. Они подтвердили долгосрочное снижение смертности у пациентов с АКШ с СД 2 типа и многососудистым ИБС, которое было независимо от использования стентов с голым металлом или лекарственным покрытием, но потенциальная модуляция эффектов лечения на основе LVEF или нагрузки на ИБС не изучался. Хотя это не наша основная конечная точка, наше исследование демонстрирует и поддерживает снижение

смертности на 22% с помощью АКШ + ОМТ по сравнению с ЧКВ + ОМТ, но не сравнивается с ОМТ. Вместе с тем, что примечательно, это сокращение на 50% среди пациентов с СД 2 типа и стабильным ИБС, которые получают исходную стратегию АКШ + ОМТ по сравнению с стратегиями ОМТ или ЧКВ + ОМТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Association AD. Diabetes Statistics. Accessed May 22, 2013.
2. Cardiovascular disease and diabetes: The vulnerable patient. *Eur Heart J Suppl* 2012;14 (suppl B):B4-B13.
3. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-1516.
4. Predicting cardiovascular events with coronary calcium scoring. *N Engl J Med*. 2008;358:1394-1396.
5. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-2515.
6. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in diabetic patients: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1604-1609.
7. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-972.
8. SYNTAX Investigators. 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;43:1006-1013.
9. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-2384.
10. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121:2645-2653.
11. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1482-1490.
12. Comparison of bypass surgery with drug-eluting stents for diabetic patients with multivessel disease. *Int J Cardiol*. 2007;123:34-42.
13. Cavelti-Weder C., Babians-Brunner A. at all Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2012, vol.35 (pg.1654-1662)
14. Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;99:779-784.
15. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;358:331-341.
16. Comparison of coronary artery bypass grafting with drug-eluting stent implantation for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:65-70.
17. ARTS-II Investigators. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1957-1967.
18. Long-term mortality of coronary artery bypass graft surgery and stenting with drug-eluting stents. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:1297-1305.
19. A multi-centre randomised controlled trial of minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting for proximal stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Health Technol Assess*. 2004;8:1-43.
20. A meta-analysis of randomized control trials comparing minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for stenosis of the proximal left anterior descending artery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:691-697.

Поступила 09.03. 2020