

Предикторы отдалённых фатальных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств

Вершинина Е. О., Репин А. Н.

Цель. Оценить частоту и выявить предикторы отдалённых фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование, включившее 150 пациентов, которым выполнено плановое эндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях. Исходы вмешательств оценивались через 6 лет после индексного ЧКВ путём анализа медицинской документации и телефонного интервью. Первичной конечной точкой исследования была смерть от сердечно-сосудистых причин.

Результаты. Фатальные СССР были зарегистрированы у 10,6% больных. Установлена статистически значимая взаимосвязь развития фатальных СССР в отдалённый период после плановых ЧКВ с наличием у пациентов исходно хронической обструктивной болезни лёгких (ОШ=12,3; ДИ (3,6-41,5); $p < 0,001$), фибрилляции предсердий (ОШ=5,1; ДИ (1,6-16,3); $p = 0,003$), сахарного диабета (ОШ=3,2; ДИ (1,1-9,8); $p = 0,032$), перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОШ=8,6; ДИ (2,0-36,4); $p = 0,001$), любыми клиническими осложнениями вмешательств (ОШ=3,1; ДИ (1,1-9,0); $p = 0,028$), приёмом антиаритмических препаратов (ОШ=5,9; ДИ (1,3-27,4); $p = 0,012$), приёмом статинов на момент проведения ЧКВ (ОШ=0,3; ДИ (0,1-0,8); $p = 0,013$). По результатам ROC-анализа наиболее значимым предиктором фатальных СССР в отдалённый период при удовлетворительном качестве модели была величина скорости оседания эритроцитов более 14,5 мм/ч (AUC=0,677; ДИ (0,507-0,835); $p = 0,027$). При построении кривых Каплана-Мейера по данным 6-летнего наблюдения выявлено значимое влияние мультифокального атеросклероза, острого перипроцедурного повреждения почек и нарушений ритма сердца, регистрируемых во время ЧКВ, на частоту развития отдалённых фатальных СССР.

Заключение. Установлена статистически значимая взаимосвязь между развитием фатальных СССР в отдалённый период после плановых ЧКВ и наличием у пациентов исходной коморбидной патологии (хронической обструктивной болезни лёгких, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, мультифокального атеросклероза, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения), исходной скоростью оседания эритроцитов более 14,5 мм/ч, сопутствующей медикаментозной терапией на момент проведения вмешательства (приёмом антиаритмических препаратов, статинов). Значимыми предикторами неблагоприятного отдалённого прогноза после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда оказались регистрируемые в течение госпитального периода клинические осложнения ЧКВ, в особенности, острое перипроцедурное повреждение почек и нарушения сердечного ритма.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):34–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-34-42>

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смертность, чрескожные коронарные вмешательства, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Вершинина Е. О.* — к.м.н., н.с. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-2665-9108, Репин А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-7123-0645.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
oliver@cardio-tomsk.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое повреждение почек, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СЛП — стенты с лекарственным покрытием, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СССР — сердечно-сосудистые события, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

Рукопись получена 07.09.2018

Рецензия получена 10.10.2018

Принята к публикации 17.10.2018

Predictors of long-term fatal cardiovascular events after planned percutaneous coronary interventions

Vershinina E. O., Repin A. N.

Aim. To evaluate the frequency and identify predictors of long-term fatal cardiovascular events (CVE) after planned percutaneous coronary interventions (PCI).

Material and methods. We conducted a retrospective study that included 150 patients who underwent planned endovascular intervention on the coronary arteries. Outcomes of interventions were assessed 6 years after the PCI, by analyzing medical records and telephone interviews. The primary endpoint of the study was cardiovascular-related death.

Results. Fatal CVE were recorded in 10,6% of patients. A statistically significant relationship was found between the development of fatal CVE in the long-term period after planned PCI and the presence of initial chronic obstructive pulmonary disease in patients (OR=12,3; CI (3,6-41,5); $p < 0,001$), atrial fibrillation (OR=5,1; CI (1,6-16,3); $p = 0,003$), diabetes mellitus (OR=3,2; CI (1,1-9,8); $p = 0,032$), acute cerebrovascular accident (OR=8,6; CI (2,0-36,4); $p = 0,001$); any clinical complications of interventions (OR=3,1; CI (1,1-9,0); $p = 0,028$), taking of antiarrhythmic drugs (OR=5,9; CI (1,3-27,4); $p = 0,012$), statins taking at the time of

PCI (OR=0,3; CI (0,1-0,8); $p = 0,013$). According to the results of the ROC-analysis, the most significant predictor of fatal CVE in the long-term period was erythrocyte sedimentation rate more than 14,5 mm/h (AUC=0,677; CI (0,507-0,835); $p = 0,027$). According to 6-year observation, Kaplan-Meier curves showed a significant effect of multifocal atherosclerosis, acute periprocedural kidney injury and heart rhythm disorders recorded during PCI, on the incidence of long-term fatal CVE.

Conclusion. A statistically significant relationship between the development of fatal CVE in the long-term period after planned PCI and the presence of initial comorbid pathology in patients (chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus, multifocal atherosclerosis, acute cerebrovascular accident), erythrocyte sedimentation rate more than 14,5 mm/h, concomitant drug therapy at the time of the intervention (taking of antiarrhythmic drugs, statins). Significant predictors of adverse long-term outcome after planned endovascular myocardial revascularization were clinical complications of PCI, recorded during the hospital period, especially acute periprocedural kidney injury and heart rhythm disorders.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):34–42
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-34-42

Key words: cardiovascular mortality, percutaneous coronary interventions, coronary heart disease.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia.

Vershinina E. O. ORCID: 0000-0002-2665-9108, Repin A. N. ORCID: 0000-0001-7123-0645.

Received: 07.09.2018 **Revision Received:** 10.10.2018 **Accepted:** 17.10.2018

Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике говорят о том, что пациенты с документированным ССЗ, в среднем, подвергаются очень высокому риску рецидивов сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертности [1]. Это, однако, не означает, что все пациенты похожи. Фактически, имеется существенный разброс в оцененном 10-летнем риске повторных сосудистых событий, даже если все модифицируемые факторы риска достигают целевых значений [2]. Проведение реваскуляризации миокарда также меняет прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), чаще всего улучшая, если речь идёт о коронарном шунтировании. Отдельным группам больных показано проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), хотя влияние этих процедур на прогноз всё ещё вызывает оживлённые дискуссии [3].

Положительное значение выполнения первичных ЧКВ у пациентов с острым коронарным синдромом неоспоримо, и, действительно, значительно способствует снижению смертности в этой популяции пациентов [4]. У пациентов со стабильной ИБС влияние ЧКВ на стенокардию и жёсткие конечные точки менее ясно. Неутешительные данные исследования COURAGE [5] о влиянии ЧКВ на выживаемость были частично перевешены несколько лучшими результатами с точки зрения качества жизни в течение 36 месяцев. Однако более поздний анализ показал, что новейшее поколение стентов с лекарственным покрытием, особенно, покрытых эверолимусом, может предотвратить жесткие конечные точки [6]. В прошлом году исследование ORBITA снова поставило под сомнение превосходство антиангинальных эффектов ЧКВ по сравнению с медикаментозной терапией у пациентов со стабильной ИБС [7]. Однако последующий анализ показал, что исследование ORBITA существенно ограничено [8], была выявлена четкая тенденция к улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов, перенесших ЧКВ, по сравнению с теми, кто получал только антиангинальные препараты, и, кроме того, авторы обнаружили значительно лучшую эффективность работы левого желудочка в группе ЧКВ.

Выявление факторов, способствующих развитию неблагоприятных ССС в средне-срочный и отдалённый периоды после ЧКВ, может объяснить ограниченное влияние эндоваскулярной реваскуляризации

миокарда на выживаемость пациентов со стабильной стенокардией. Кроме того, более индивидуализированная оценка риска отдалённой сердечно-сосудистой смертности у пациентов с предшествующими ЧКВ должна улучшить последующее наблюдение для выявленных лиц с высоким риском, усилить мотивацию самих пациентов и обосновать применение у них более интенсивных схем вторичной профилактической терапии. Терапевтические ресурсы, которые можно использовать у пациентов с высоким риском, могут включать: более низкие целевые значения артериального давления и холестерина, более интенсивное наблюдение, дорогостоящие методы лечения или терапию с высоким риском побочных эффектов (например, риск кровотечения при двойной антиагрегантной терапии) [1].

Цель исследования: оценить частоту отдалённых фатальных ССС после плановых ЧКВ и выявить предикторы неблагоприятного прогноза.

Материал и методы

На базе Научно-исследовательского института кардиологии проведено ретроспективное исследование, включившее 150 пациентов, которым было выполнено плановое эндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях. Показания к эндоваскулярной реваскуляризации миокарда определялись согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии [9]. Используемыми стентами преимущественно были стенты с лекарственным покрытием (СЛП) — 81%. Из них СЛП 1-й генерации составили 20,6%, 2-й генерации — 53,9%, 3-ей генерации — 6,5%. Через 1 год после вмешательства все пациенты прошли плановое клиническое амбулаторное обследование. Исходы вмешательств оценивались через 6 лет после индексного ЧКВ путём анализа медицинской документации и телефонного интервью. Первичной конечной точкой исследования была смерть от сердечно-сосудистых причин.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS 17, R и STATISTICA 10. Количественные данные представлялись в виде

Таблица 1

Исходная клинико-anamnestическая характеристика больных в зависимости от развития фатальных ССС

	Пациенты без фатальных ССС, n=134	Пациенты с фатальными ССС, n=16	p
Мужчины, %	85,8	81,3	0,71
Возраст, годы, M±SD	57,6±7,8	62,5±7,96	0,03
Индекс массы тела, M±SD	29,1±4,2	30,8±8,1	0,72
Артериальная гипертензия, %	87,2	93,8	0,69
СД, %	15,7	37,5	0,13
ОНМК в анамнезе, %	3,7	25	0,01
ФП, %	10,5	37,5	0,01
Хроническая болезнь почек, %	35,8	56,3	0,17
ХОБЛ, %	6,0	43,8	0,001
Курение, %	74,6	81,3	0,76
Отягощённая наследственность по ССЗ, %	35,1	43,8	0,58
Постинфарктный кардиосклероз, %	73,9	93,8	0,12
Стаж ИБС, годы, M±SD	4,6±5,6	5,8±7,07	0,39
Функциональный класс ХСН, исходно, %			0,17
1 фк	38,8	18,8	
2 фк	59,0	68,8	
3 фк	2,2	12,5	
Предшествующая ревакуляризация миокарда, %	35,2	19,1	0,21
МФА, %	21,1	42,9	0,05
ФВЛЖ (В), Me (Q1-Q3)	62 (56-65)	56 (46-67)	0,12
Сумма баллов по шкале R. Mechran, Me (Q1-Q3)	9 (6-11)	10,5 (8,5-13,25)	0,11
Приём антиаритмических препаратов исходно, %	3,8	18,8	0,04
Выполнение вмешательств на фоне приёма статинов, %	87,9	62,5	0,02
СРБ исх., мг/л, Me (Q1-Q3)	5 (4,5-7)	11 (7-25)	<0,001
СОЭ исх., мм/час, Me (Q1-Q3)	10 (6-17)	18 (14-26)	0,02
Растворимые фибрин-мономерные комплексы исх., мг/%, Me (Q1-Q3)	6,5 (5-8,75)	11 (7,5-14)	0,004
Глюкоза натощак исходно, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	5,5 (5,2-6)	6,15 (5,4-7,1)	0,03
Постпрандиальная глюкоза исходно, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	7,45 (6,1-8,78)	9,6 (8,4-11,3)	0,03
Скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕР1 исходно, мл/мин/1,73 м ² , Me (Q1-Q3)	86,5 (74-93)	70,5 (63,5-80,5)	0,01

M±SD, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение или Me (Q₁-Q₃), где Me — медиана, Q₁ и Q₃ — нижний и верхний квартили. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: при сравнении двух независимых групп — критерий Стьюдента или Манна-Уитни; для сравнения двух зависимых выборок — критерии знаков и Вилкоксона. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с расчетом отношения шансов. Для независимых групп использовали критерий χ^2 Пирсона; если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера (для таблиц 2x2). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод пошаговой логистической регрессии, а также ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Для выбора оптимального порога разделения использовали критерий максимальной суммарной чувстви-

тельности и специфичности. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали лог-ранговый критерий. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05.

Результаты

Выживаемость в исследуемой группе больных через 6 лет после индексного ЧКВ составила 86,1%. Фатальные ССС были зарегистрированы у 16 человек (10,6%). Из них у 25% пациентов причиной смерти было острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у 50% пациентов — инфаркт миокарда (ИМ), у 12,5% пациентов — фатальные нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии — у 6,25%, разрыв аневризмы аорты — также у 6,25% больных.

Для выявления факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистой смерти, нами выполнено сравнение исходных клинико-anamnestических

Таблица 2

Характеристика поражения коронарных артерий и выполненных эндоваскулярных вмешательств

Показатели	Пациенты без фатальных ССС, n=134	Пациенты с фатальными ССС, n=16	p
Количество поражённых сосудистых бассейнов исх., %			0,48
1	43,75	43,75	
2	34,1	31,25	
3	36,4	25	
Рестенозы ранее установленных стентов, %	3,8	6,25	0,50
Стентирование ствола левой коронарной артерии, %	3,03	0	1,00
Стентирование передней нисходящей артерии, %	75,8	68,75	0,55
Стентирование огибающей артерии, %	50	62,9	0,42
Стентирование правой коронарной артерии, %	65,15	56,25	0,58
Механическая реканализация и стентирование хронической окклюзии, %	17,43	12,5	1,00
Количество установленных стентов, M±SD	1,55±0,87	1,25±0,45	0,24
Диаметр стента, мм, M±SD	3,1±0,25	3,07±0,19	0,76
Длина стента, мм, M±SD	32,4±16,1	26,6±12,4	0,08
СЛП, % (от количества установленных стентов в группе)	84,6	73,3	0,28
Объём контраста/скорость клубочковой фильтрации, Me (Q1-Q3)	2,6 (2,15-3,73)	2,88 (2,2-4,1)	0,51

Таблица 3

Острые осложнения процедуры реваскуляризации миокарда

Показатели	Пациенты без фатальных ССС, n=134	Пациенты с фатальными ССС, n=16	p
Технически невыполненное вмешательство, %	4,5	0	1,00
Технические осложнения вмешательства (диссекция интимы, пересечение боковых ветвей, острая окклюзия стента и др.), %	12,7	6,25	0,69
Болевой синдром в грудной клетке во время и после процедуры, %	2,99	6,25	0,44
Нарушения ритма во время и после процедуры, %	5,2	18,75	0,08
Аллергическая реакция во время и после вмешательства, %	6,7	18,75	0,12
Гипотония во время и после вмешательства, %	5,97	6,25	1,00
Контраст-индуцированное острое почечное повреждение, %	11,6	25	0,23
Суммарно любые клинические осложнения (кроме технических), %	30,6	56,25	0,05

характеристик пациентов, выраженности поражения коронарных артерий, объёма выполненных вмешательств, их осложнений у больных с фатальными ССС и без них. Клинико-анамнестическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Пациенты, погибшие в течение 6 лет от фатальных ССС, исходно статистически значимо были старше по возрасту, чаще страдали хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), чаще имели мультифокальный атеросклероз (МФА), ОНМК в анамнезе, у них исходно чаще была диагностирована фибрилляция предсердий (ФП). У этих больных перед ЧКВ определялись более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), растворимых фибрин-мономерных комплексов, глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы. Кроме того, у этих пациентов исходно была ниже скорость клубочковой фильтрации. Пациенты, погибшие от сердечно-сосудистых осложнений в отдалённый после ЧКВ период, исходно существенно чаще принимали антиаритмические препараты

и, наоборот, им значимо реже проводили ЧКВ на фоне приёма статинов. Остальное сопутствующее медикаментозное лечение у пациентов перед, во время и после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (частота назначения и дозы антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, сахароснижающих и других препаратов), статистически значимо не различалось между группами.

Также группы исходно не различались по выраженности коронарного атеросклероза, объёму выполненных вмешательств и их техническим осложнениям (табл. 2 и 3), но пациенты с последующими фатальными ССС статистически достоверно чаще имели любые клинические осложнения во время и сразу после вмешательств (болевой синдром, нарушения ритма, аллергические реакции, гипотония, гематомы в месте пункции, кровотечения из места пункции, желудочно-кишечные кровотечения и др.).

Таблица 4

Предикторы развития фатальных ССС в отдалённый период после ЧКВ по данным однофакторного логистического регрессионного анализа

Переменные	ОШ	95% ДИ	p
Сопутствующий СД	3,23	1,06-9, 84	0,03
Перенесенное ранее ОНМК	8,6	2,03-36,36	0,001
Сопутствующая ХОБЛ	12,25	3,62-41,46	<0,001
Наличие исходно ФП	5,14	1,6-16,3	0,003
Факт приёма антиаритмических препаратов	5,86	1,26-27,37	0,01
Выполнение вмешательства на фоне приёма статинов	0,26	0,08-0,80	0,01
Любые клинические осложнения вмешательства (кроме технических)	3,13	1,09-9,0	0,03

Таблица 5

Предикторы развития ССС после ЧКВ по результатам ROC-анализа

Переменные	Площадь под кривой (AUC)	Пороговое значение	p	Чувствительность	Специфичность
СОЭ исх.	0,671 ДИ [0,507-0,835]	14,5 мм/ч	0,027	0,750	0,652

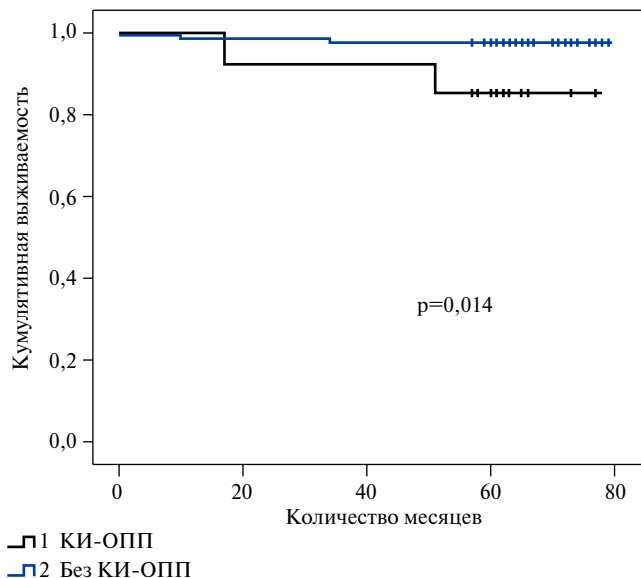


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера. Отдалённая выживаемость без фатальных ССС в зависимости от развития KI-ОПП после индексного ЧКВ.

Далее нами был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ взаимосвязи развития фатальных ССС с различными предикторными переменными (табл. 4). Было выяснено, что наличие ХОБЛ увеличивает шансы развития сердечно-сосудистой смерти в 12,3 раза, ФП — в 5,1 раза, сахарный диабет (СД) — в 3,2 раза, перенесенное ОНМК — в 8,6 раза. Факт приёма антиаритмических препаратов пациентами, направленными на ЧКВ, увеличивает шансы последующих отдалённых фатальных ССС в 5,9 раза, по-видимому, как отражение имеющих у таких пациентов клинически значимых нарушений ритма. Напротив, выполнение вмешательства

на фоне приёма статинов снижает риск отдалённой сердечно-сосудистой смерти (ОШ=0,26; ДИ (0,1-0,8); p=0,013). Развитие любых клинических осложнений вмешательств маркирует увеличение риска в 3,1 раза.

При построении ROC-кривых для выявления взаимосвязей используемых переменных с развитием фатальных ССС были получены характеристические кривые, которые не пересекали контрольную диагональ, обеспечивали чувствительность и специфичность >50%, площадь под кривой >0,6 (как минимум, удовлетворительное качество модели) при уровне статистической значимости p<0,05. Результаты ROC-анализа представлены в таблице 5. Наиболее значимым предиктором ССС в отдалённый период при удовлетворительном качестве модели оказался уровень СОЭ (AUC=0,677; ДИ (0,507-0,835); p=0,027). При пороговом значении 14,5 мм/ч чувствительность и специфичность составили 75,0% и 65,2%, соответственно.

Кроме того, с помощью построения кривых Каплана-Мейера по данным 6-летнего наблюдения за пациентами удалось выявить влияние ещё нескольких факторов на частоту развития последующих фатальных ССС. Этими факторами оказались наличие исходно МФА у пациентов, направленных на плановое ЧКВ, а также развитие острого перипроцедурного повреждения почек и регистрация нарушений ритма во время и сразу после выполнения индексного ЧКВ (рис. 1, 2, 3).

Обсуждение

Через 1 год после ЧКВ остаётся устойчивый риск поздних тромботических осложнений, которые связаны либо с нарушением проходимости оригинального установленного коронарного устройства, либо с прогрессированием ИБС [10]. Связанные с устрой-

ством поздние осложнения включают очень поздний тромбоз стента и повторную реваскуляризацию целевого сосуда и обусловлены задержкой заживления из-за хронического воспаления и неоатеросклерозом в стенте после его имплантации. Сообщалось об очень позднем тромбозе стента с частотой примерно 0,1, 0,2-0,8 и 0,1-0,2 на 100 человеколет для голометаллических стентов [11], СЛП раннего поколения и СЛП нового поколения [12], соответственно. Поздняя повторная реваскуляризация целевого сосуда связана с продолжающимся поздним увеличением потери просвета и, по крайней мере, частично вызвана неоатеросклерозом стента. Риск составляет приблизительно 1% в год при голометаллических стентах [13], 1-2% в год при СЛП раннего поколения [14], и <1%/год при СЛП нового поколения в течение 5 лет.

Более 50% поздних осложнений не связаны с устройством и являются вторичными по отношению к прогрессированию болезни в нативных сегментах коронарных артерий. В исследовании SYNTAX через 5 лет после ЧКВ большие неблагоприятные ССС произошли у 37,3% пациентов, 5-летняя смертность от всех причин составила 13,9%, частота ИМ — 9,7%, инсульта — 2,4% и повторной реваскуляризации 25,9% [15].

В исследовании DAPT острый ИМ, не связанный с поражением целевого сегмента, был более распространенным, чем ИМ, обусловленный тромбозом стента, который происходил с годовой частотой приблизительно 1-1,5% [16]. В этом исследовании были определены девять факторов (возраст, застойная сердечная недостаточность/низкая фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), стентирование венозного трансплантата, ИМ при включении в исследование, предшествующий ИМ или ЧКВ, СД, диаметр стента <3 мм, курение и стент с паклитакселом), влияющих на частоту ишемических событий в отдаленный период (до 3х лет) [17]. Целью исследования было создать калькулятор оценки риска для определения продолжительности двойной антиагрегантной терапии. Однако в нём не оценивалась отдаленная сердечно-сосудистая смертность (более 5 лет) после индексного ЧКВ и не определялись её предикторы.

Опубликованный в новых рекомендациях Европейского кардиологического общества по двойной антиагрегантной терапии калькулятор риска PRECISE-DAPT был основан на анализе в общей сложности 14963 больных ИБС, которые подверглись плановым или экстренным ЧКВ, что позволило авторам сформировать алгоритм прогнозирования внебольничного кровотечения у пациентов, получавших двойную антиагрегантную терапию, включивший такие переменные, как возраст, гемоглобин, количество лейкоцитов и предшествующее спонтанное кровотечение [18]. Этот прогностический инструмент также был далёк от рассматриваемых нами задач

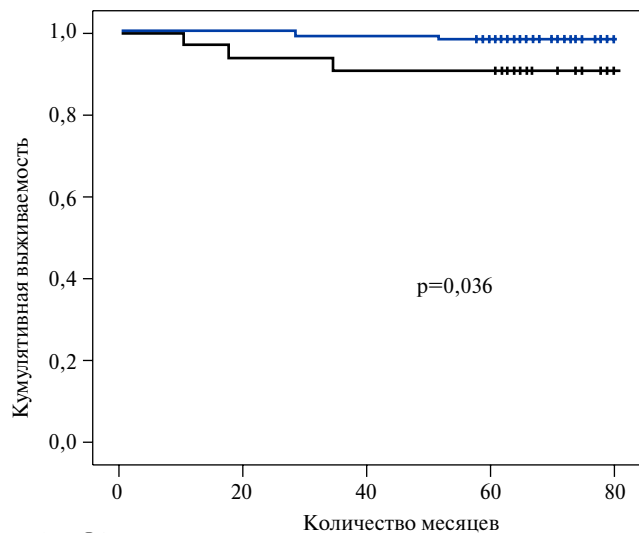


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера. Выживаемость без фатальных ССС в зависимости от исходного наличия у пациентов мультифокального атеросклероза.

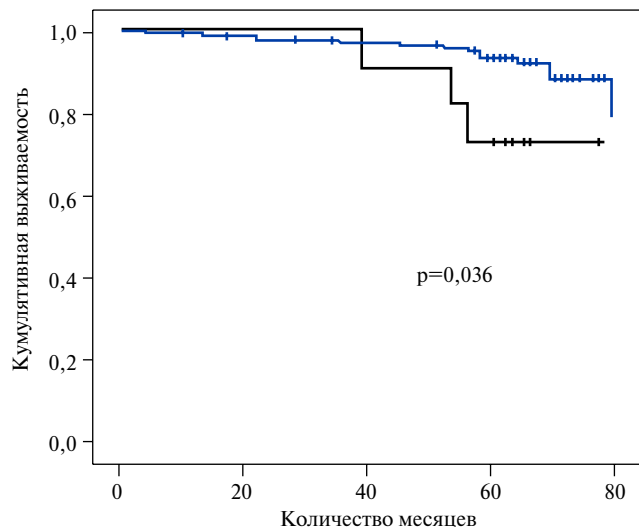


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера. Отдаленная выживаемость без фатальных ССС в зависимости от наличия или отсутствия нарушений ритма во время проведения индексного ЧКВ.

определения факторов отдаленной сердечно-сосудистой смертности.

Уже не вызывает сомнений, что не только антитромботическая терапия влияет на прогноз пациентов после ЧКВ. В ряде работ и мета-анализов показано, что выполнение ЧКВ на фоне применения нагрузочных доз сильнодействующих синтетических статинов (аторвастатина, розувастатина) и длительное их использование после процедур реваскуляризации миокарда уменьшает частоту перипроцедурного повреждения миокарда и почек, а также последующих неблагоприятных ССС у пациентов как с острым

коронарным синдромом, так и со стабильной ИБС [19]. Этот факт нашёл подтверждение и в нашей работе: выполнение вмешательства на фоне приёма статинов существенно снизило шансы развития отдалённых фатальных ССС (ОШ=0,26; ДИ (0,1-0,8); $p=0,013$).

Кроме того, известно, что сердечно-сосудистая смертность среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) остаётся высокой даже при сохранённой ФВЛЖ. В нашем исследовании подавляющее число пациентов имело ФВЛЖ более 40%, то есть относились к подгруппам больных ХСН с сохранённой и умеренно сниженной ФВЛЖ, только 1,3% больных имели ФВЛЖ менее 40%. Общая смертность через 6 лет после индексного ЧКВ в нашем исследовании составила 13,9%, а сердечно-сосудистая — 10,6%. При этом, 76% включённых пациентов перенесли в прошлом ИМ, а 63,3% уже исходно имели клинически значимую ХСН (II и III функционального класса по NYHA). В недавно опубликованном исследовании Lam CSP, et al. (2018) [20] за 2 года наблюдения 17% пациентов с ХСН умерли от всех причин, при этом общая смертность в подгруппах пациентов с сохранённой и умеренно сниженной ФВЛЖ была 14% и 12%, соответственно. Таким образом, относительно высокая отдалённая сердечно-сосудистая смертность после плановых ЧКВ связана с сопутствующей ХСН, в основе которой лежит как ИБС, так и сопутствующая патология, что подтверждается показанной в нашей работе предикторной ролью коморбидных ХОБЛ, ФП, СД, которые сами по себе ассоциированы с развитием и прогрессированием ХСН.

В настоящее время считается, что известные факторы риска для здоровой популяции по-прежнему определяют частоту повторных событий у тех, кто уже имеет симптомное сосудистое заболевание [21], но могут быть дополнены или заменены детерминантами, специфическими для вторичной профилактики. В нашей работе предиктором отдалённых фатальных ССС после плановых ЧКВ оказались исходно имеющиеся МФА, ОНМК, СОЭ более 14,5 мм/час, а также СД как одна из причин диффузного поражения артериального русла. Наши данные по поиску предикторов отдалённой сердечно-сосудистой смертности у этой категории больных подтверждаются результатами целого ряда ранее опубликованных исследований. Регистр REACH, например, показал, что частота ССС увеличивается с увеличением числа поражённых сосудистых бассейнов (например, клинически значимые ИБС, цереброваскулярная болезнь или поражение периферических артерий) в пределах от 12,6% в течение 1 года у пациентов с одним до 21,1% у пациентов с двумя и 26,3% у пациентов с более чем двумя поражёнными артериальными бассейнами [22]. В другом исследовании авторами показано, что причинами ухудшения про-

гноза и клинического течения ИБС на фоне МФА у пациентов после плановых ЧКВ являются более выраженная активность процессов воспаления и тромбообразования [23].

В ряде работ также было обнаружено, что воспалительные биомаркеры и почечная функция могут добавить инкрементальную прогностическую ценность в разрабатываемые модели риска сердечно-сосудистой смертности [24]. Kleber ME, et al. (2015) продемонстрировали, что фактор фон Виллебранда и натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид (NT-proBNP) улучшили прогноз риска у пациентов с ХСН с сохранённой ФВЛЖ, прошедших коронарную ангиографию [25]. Аналогичным образом, Koller L, et al. (2014) обнаружили, что СРБ является независимым предиктором смертности у пациентов с ХСН с сохранённой ФВЛЖ, прошедших коронарную ангиографию [26]. В своем *post hoc*-анализе Gaggin НК, et al. (2014) стремились идентифицировать клинические предикторы и биомаркеры новообразованной ХСН у пациентов, подвергающихся коронарной и/или периферической ангиографии, включённых в исследование CASABLANCA [27]. Авторы предположили, что комбинация клинических и циркулирующих плазменных биомаркеров обеспечит точность прогнозирования начала новых случаев ХСН. Независимые предикторы вновь развившейся ХСН включили пять клинических переменных (возраст, мужской пол, частота сердечных сокращений, наличие ФП и артериальная гипертензия) и два биомаркера (NT-proBNP и стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2)). С-статистика для модели без биомаркеров составляла 0,69; включив биомаркеры, авторам удалось увеличить с-статистику до 0,76 ($P<0,001$).

Кроме различных биомаркеров, часто при стратификации риска предлагается включать более сложную информацию о тяжести заболевания, полученную при использовании различных методов визуализации. Предыдущие исследования, например, показали, что ФВЛЖ, анатомия стенки сосуда, оценка кальция коронарной артерии, отношение интима/медиа и наличие стеноза сонной артерии являются важными предикторами исхода [28, 29]. Однако дополнительные затраты, время и опыт, необходимые для определения биомаркеров или выполнения дополнительной визуализации у пациентов с клиническими ССЗ, резко ухудшают клиническую полезность любого калькулятора прогноза, основанного на таких характеристиках.

Новым и заслуживающим внимания в представленной работе, на наш взгляд, является выявление важного прогностического значения клинических осложнений ЧКВ. Мы оценивали предикторные возможности в отношении отдалённых фатальных ССС как технических, так и клинических осложне-

ний плановых ЧКВ. При этом технические осложнения, в том числе технически не выполненное вмешательство, диссекция целевого участка коронарной артерии, пересечение боковых ветвей, острый тромбоз стента и другие, произошли у 12% больных и не имели существенного прогностического значения. В то время как клинические осложнения вмешательства, к которым были отнесены все острые клинические события, произошедшие во время и в первые сутки после ЧКВ, такие как болевой синдром в грудной клетке, аллергическая реакция, гипотония, острое повреждение почек, нарушения ритма сердца, местные осложнения (обширные гематомы или малые кровотечения из места пункции), желудочно-кишечные кровотечения и др. оказались значимым маркером отдаленной сердечно-сосудистой смертности с ОШ=3,1 (ДИ (1,1-9,0) $p=0,028$). Из них самостоятельное прогностическое значение имели развитие КИ-ОПП и нарушений ритма сердца, что было доказано построением кривых Каплана-Мейера.

Выявленные нами предикторы отдаленной сердечно-сосудистой смертности являются общепринятыми клиническими детерминантами, простыми в определении и использовании. Их можно условно разделить на несколько взаимно пересекающихся групп: (1) факторы, связанные с прогрессированием и тяжестью атеросклеротического поражения артерий (наличие СД, МФА, ОНМК, приём статинов); (2) факторы, связанные с активностью воспаления (наличие ХОБЛ, величина СОЭ, приём статинов); (3) факторы, связанные с наличием, или предрасполагающие к прогрессированию ХСН (сопутствующие ХОБЛ, ФП, развитие КИ-ОПП). Клинические

осложнения индексного ЧКВ, в том числе КИ-ОПП и нарушения ритма, по-видимому, являются ещё одним значимым предиктором, указывающим на уязвимых в отношении неблагоприятного прогноза пациентов. Таким образом, не только состояние коронарного русла, но и сопутствующая коморбидная патология, влияющая на тяжесть и скорость прогрессирования ХСН, совместно определяют отдаленный прогноз пациентов после плановых ЧКВ.

Заключение

Установлена статистически значимая взаимосвязь развития фатальных сердечно-сосудистых событий в отдаленный период после плановых ЧКВ с наличием у пациентов исходной коморбидной патологии (ХОБЛ, ФП, СД, МФА, перенесенные ОНМК), повышением СОЭ выше 14,5 мм/ч, сопутствующей медикаментозной терапией на момент проведения вмешательств (приём антиаритмических препаратов, статинов). Статистически достоверной взаимосвязи анатомических характеристик поражения коронарного русла и особенностей выполненных плановых ЧКВ с развитием фатальных ССС в отдаленный период выявить не удалось. Однако значимым предиктором неблагоприятного отдаленного прогноза после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда оказались регистрируемые в течение госпитального периода клинические осложнения ЧКВ, в особенности, острое перипроцедурное повреждение почек и нарушения сердечного ритма.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation.* 2016;134(19):1419-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)1; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. Guidelines on myocardial revascularization *Eur. Heart J.* 2010;31:2501-55. doi:10.1093/eurheartj/ehq277.
- Luscher TF, Obeid S. From Eisenhower's heart attack to modern management: a true success story! *Eur Heart J.* 2017;38:3066-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx569.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g3859. doi:10.1136/bmj.g3859.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:31-40. doi:10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
- Chaitman BR, Mori Brooks M, Fox K, Luscher TF. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? *Eur Heart J.* 2018;39:963-5.
- VNOK. Diagnosis and treatment of stable angina. Russian recommendation (second revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(6):4:1-28. (In Russ.) ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекоменда-
- мандации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6):4:1-28.
- Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S, et al. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36:2167-76. doi:10.1093/eurheartj/ehv227.
- Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation.* 2007;116:2391-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.707331.
- Raber L, Magro M, Stefanini GG, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation.* 2012;125:1110-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058560.
- Yamaji K, Kimura T, Morimoto T, et al. Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:468-75. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.958249.
- Raber L, Wohlwend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation.* 2011;123:2819-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004762.
- Mohr FW, Morice MC, 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. *Lancet.* 2013;381:629-38. doi:10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371:2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.

17. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735-49. doi:10.1001/jama.2016.3775.
18. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025-34. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
19. Vershinina EO, Repin AN. Acute effects of loading doses of statins at the elective percutaneous coronary interventions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(S4):16. (In Russ.) Вершинина Е. О., Репин А. Н. Острые эффекты нагрузочных доз статинов при плановых чрескожных коронарных вмешательствах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(S4):16.
20. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018 Jan 29;0:1-11. doi:10.1093/eurheartj/ehy005.
21. MacKenzie TA, Malenka DJ, Olmstead EM, et al. Prediction of survival after coronary revascularization: modeling short-term, mid-term, and long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:463-72. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.09.042.
22. Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125:695-703.
23. Vershinina EO, Repin AN, Ryabova TR. The impact of multifocal atherosclerosis on the early and late outcomes of elective endovascular treatment of ischemic heart disease. *The Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014;29(3):87-93. (In Russ.) Вершинина ЕО, Репин АН, Рябова ТР. Влияние мультифокального атеросклероза на ближайшие и отдаленные результаты планового эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2014;29(3):87-93.
24. Vershinina EO, Repin AN. Contrast-induced acute kidney injury in a planned endovascular interventions on the coronary arteries. *Klinicheskaya meditsina*. 2017;95(12):1086-93. (In Russ.) Вершинина Е. О., Репин А. Н. Контраст-индуцированное острое повреждение почек при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Клин. мед*. 2017;95(12):1086-93. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-12-1086-1093.
25. Kleber ME, Koller L, Goliash G, et al. Von Willebrand factor improves risk prediction in addition to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients referred to coronary angiography and signs and symptoms of heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:25-32.
26. Koller L, Kleber M, Goliash G, et al. C-reactive protein predicts mortality in patients referred for coronary angiography and symptoms of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:758-66. doi:10.1002/ejhf.104.
27. Gaggin HK, Bhardwaj A, Belcher A, et al. Design, methods, baseline characteristics and interim results of the Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases (CASABLANCA) study. *IJC of Metabolic & Endocrine*. 2014;5:11-8. doi:10.1016/j.ijcme.2014.08.005.
28. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303:1610-6. doi:10.1001/jama.2010.461.
29. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score 1. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:317-26. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.914051.