

## Исходы у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, стентированных по поводу стенокардии напряжения

Ахтереев Р. Н.<sup>1</sup>, Галявич А. С.<sup>2</sup>, Балеева Л. В.<sup>2</sup>, Галеева З. М.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучение клинических исходов у стентированных по поводу стабильной стенокардии напряжения III функционального класса (ФК) пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от сопутствующего сахарного диабета (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** В исследование было включено 295 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет. Всем пациентам была проведена коронарная ангиография с последующим плановым стентированием. Клинические исходы оценивались в среднем через 44 мес. амбулаторного наблюдения. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа — 214 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с АГ; 2 группа — 81 пациент с ИБС в сочетании с АГ и СД 2 типа.

**Результаты.** В группе пациентов без СД 2 типа за время наблюдения стенокардия напряжения III ФК сохранилась у 92 пациентов (43%). Снижение систолического артериального давления (АД) (САД) и диастолического АД (ДАД) в этой подгруппе составило 18 и 14 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$ ), при этом 35 пациентов (38%) перенесли инфаркт миокарда (ИМ). В группе пациентов с СД 2 типа стенокардия напряжения III ФК сохранилась у 60 пациентов (74,1%). Снижение САД и ДАД в этой подгруппе составило 19 и 12 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). Число случаев ИМ в данной подгруппе пациентов составило 58 (96,7%).

**Заключение.** У стентированных пациентов с ИБС с АГ и СД 2 типа с сохранившейся стенокардией напряжения III ФК возникает больше ИМ, чем в аналогичной по выраженности стенокардии группе пациентов без СД 2 типа. Этот факт может говорить о большей значимости СД 2 типа в возникновении ИМ, несмотря на равное снижение систолического АД у пациентов без и с СД 2 типа.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, сахарный диабет, систолическое артериальное давление, стенокардия напряжения.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГАУЗ Городская клиническая больница № 7 г. Казани, Казань; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия.

Ахтереев Р. Н. — врач отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-1904-8632, Галявич А. С.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Балеева Л. В. — ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-9580-3695.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): agalyavich@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс.

**Рукопись получена** 21.03.2020

**Рецензия получена** 08.04.2020

**Принята к публикации** 13.04.2020



**Для цитирования:** Ахтереев Р. Н., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М. Исходы у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, стентированных по поводу стенокардии напряжения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3800. doi:10.15829/1560-4071-2020-3800

## Outcomes in patients with hypertension and type 2 diabetes receiving a stent for angina

Akhtereyev R. N.<sup>1</sup>, Galyavich A. S.<sup>2</sup>, Baleeva L. V.<sup>2</sup>, Galeeva Z. M.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the outcomes in hypertensive (HTN) patients receiving a stent for class III angina, depending on concomitant type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** The study included 295 patients aged 45 to 75 years. All patients underwent coronary angiography followed by elective stenting. Clinical outcomes were evaluated after outpatient follow-up (average 44 months). Patients were divided into two groups: group 1 — 214 patients with coronary artery disease (CAD) in combination with HTN; group 2 — 81 patients with CAD in combination with HTN and T2D.

**Results.** In the group of patients without T2D, during the follow-up period, class III angina was observed in 92 patients (43%). The decrease in systolic blood pressure (BP) (SBP) and diastolic BP (DBP) in this subgroup was 18 and 14 mm Hg, respectively ( $p < 0,001$ ); 35 patients (38%) had myocardial infarction (MI). In the group of patients with T2D, class III angina was recorded in 60 patients (74,1%). The decrease in SBP and DBP in this subgroup was 19 and 12 mm Hg, respectively ( $p < 0,001$ ). There were 58 cases of MI in this subgroup (96,7%).

**Conclusion.** After stent insertion, patients with CAD, HTN and T2D still reporting class III angina were more likely to have MI than patients without T2D. This indicates a greater contribution of T2D to MI development, despite an equal decrease of SBP in patients with/without T2D.

**Key words:** hypertension, myocardial infarction, diabetes, systolic blood pressure, angina of effort.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 7, Kazan; <sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Akhtereyev R. N. ORCID: 0000-0002-1904-8632, Galyavich A. S.\* ORCID: 0000-0002-4510-6197, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695.

**Received:** 21.03.2020 **Revision Received:** 08.04.2020 **Accepted:** 13.04.2020

**For citation:** Akhtereyev R. N., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M. Outcomes in patients with hypertension and type 2 diabetes receiving a stent for angina. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3800. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3800

Известно, что сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) с артериальной гипертонией (АГ) значительно ухудшает прогноз пациентов [1]. Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [2]. Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) с СД 2 типа существенно ухудшает прогноз пациентов. В связи с этим пациенты с СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями относятся к группе очень высокого риска [3].

Наличие выраженной стенокардии требует принятия мер для улучшения качества жизни за счет снижения ишемии миокарда. В этом отношении наряду с лекарственным лечением эффективно применяется реваскуляризация коронарных артерий. Тем не менее, сохранение или возникновение стенокардии после стентирования коронарных артерий встречается у 20–40% пациентов [4]. Данных о сохранившейся стенокардии у пациентов с СД 2 типа в сочетании с АГ после проведенного стентирования коронарных артерий и исходах в отдаленном периоде наблюдения весьма незначительно [5].

Целью нашего исследования было изучение клинических исходов у стентированных по поводу стабильной стенокардии напряжения III функционального класса (ФК) пациентов с АГ в зависимости от сопутствующего СД 2 типа.

### Материал и методы

В исследование было включено 295 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст  $61,35 \pm 8,2$  лет). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на включение в исследование. Критериями включения в исследование были: возраст до 75 лет, стабильная стенокардия напряжения III ФК (по классификации Канадской кардиоваскулярной ассоциации 1976г), АГ с уровнями артериального давления (АД) не более 180/110 мм рт.ст., синусовый ритм на электрокардиограмме (ЭКГ). Критериями исключения из исследования были: возраст пациентов старше 75 лет, отказ пациентов подписать информированное согласие на участие в исследовании, хроническая сердечная недостаточность 2 стадии и более, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, выраженная почечная недостаточность (креатинин плазмы крови  $>160$  мкмоль/л), печеночная недостаточность (превышение нормального уровня трансаминаз в  $\geq 3$  раза), любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии, атриовентрикулярные блокады, брадикардия  $\leq 50$  уд./мин, синоатриальная блокада, дыхательная недостаточность II степени и более, неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации, алкоголизм, наркомания, онкологические заболевания в анамнезе.

Всем пациентам проводилось обследование: общий анализ крови, показатели липидного профиля, определение уровней креатинина, глюкозы, калия плазмы крови, ЭКГ, эхокардиография, коронарная ангиография. Всем пациентам было проведено стентирование коронарных артерий с последующим назначением двойной антиагрегантной терапии и статинов. Общепринятая антигипертензивная терапия подбиралась с учетом индивидуального ответа пациентов и продолжалась в амбулаторных условиях при хорошей переносимости.

Все пациенты были разделены на две группы: 1 группа — 214 пациентов с ИБС в сочетании с АГ; 2 группа — 81 пациент с ИБС в сочетании с АГ и СД 2 типа.

Клиническая динамика течения стенокардии напряжения оценивалась методом расспроса пациентов. Оценка показателей АД основывалась на данных самоконтроля пациентов. Динамика функционального класса стенокардии и степени снижения АД оценивались в среднем через 44 мес. после выписки из стационара методом телефонного опроса.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась в среде операционной системы Windows XP с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднюю арифметическую величину (M), среднеквадратическое (стандартное) отклонение ( $\sigma$ ) в виде выражения формата  $M \pm \sigma$ . Для описания выборочного распределения количественных признаков, которые отличались от нормального, использовали медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили ( $Q_1$  и  $Q_3$ ) в формате Me [ $Q_1; Q_3$ ]. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по непараметрическому U критерию Манна-Уитни, а качественных показателей по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Для описания качественных признаков рассчитывались относительные частоты и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Для определения связи между лабораторными и инструментальными показателями использовался метод корреляционного анализа для непараметрических критериев — критерий Спирмена. Для оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический критерий Вилкоксона.

### Результаты

Данные по лабораторным показателям обследованных пациентов приведены в таблице 1. Значимые отличия по лабораторным показателям были выявлены по уровню холестерина липопротеидов высокой плотности (которые были выше на 1,9% в группе пациентов без СД 2 типа) и креатинина плазмы крови

Таблица 1

Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа I, n=214	Группа II, n=81	P
	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	
Возраст, лет	61,00 [56,00;68,00]	62,00 [57,00;66,00]	0,36
Калий плазмы крови, ммоль/л	4,70 [4,30;5,00]	4,70 [4,40;5,00]	0,73
ОХ, ммоль/л	5,32 [4,32;6,21]	5,38 [4,64;6,12]	0,70
ХС ЛВП, ммоль/л	1,04 [0,89;1,25]	1,02 [0,84;1,16]	0,047
ХС ЛНП, ммоль/л	3,20 [2,47;4,10]	3,15 [2,50;4,04]	0,94
Креатинин, мкмоль/л	98,00 [87,10;109,00]	91,20 [83,30;107,90]	0,026
Глюкоза крови, ммоль/л	5,51 [5,20;5,97]	7,89 [6,55;10,09]	<0,001
Число лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	6,50 [5,65;7,60]	6,79 [5,70;8,35]	0,15

Примечания: ОХ — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2

Изменение функциональных классов стенокардии и уровней АД у пациентов без СД 2 типа в начале и в конце исследования

ФК стенокардии и осложнения	Число пациентов	$\Delta$ САД, мм рт.ст.	$\Delta$ ДАД, мм рт.ст.
III ФК→III ФК	92	18*	14
ИМ	35		
ОНМК	0		
III ФК→IV ФК	122	10*	18
ИМ	110		
ОНМК	10		

Примечания: \* —  $p < 0,05$ ,  $\Delta$  — разница между показателями давления в начале и в конце исследования.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс.

(которые были выше на 6,9% в группе пациентов без СД 2 типа).

В группе пациентов без СД 2 типа за время наблюдения III ФК стенокардии напряжения сохранился у 92 пациентов (43%). Снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в этой подгруппе составило 18 и 14 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$ ), при этом 35 пациентов (38%) перенесли ИМ (табл. 2). В группе пациентов с СД 2 типа III ФК стенокардии сохранился у 60 пациентов (74,1%). Снижение САД и ДАД в этой подгруппе составило 19 и 12 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). Число случаев ИМ в данной подгруппе пациентов составило 58 (96,7%) (табл. 3).

У 122 пациентов без СД (57%) произошло увеличение выраженности стенокардии из III ФК в IV ФК. Снижение САД и ДАД в этой подгруппе составило 10 и 18 мм рт.ст., соответственно, за время наблюдения было зарегистрировано 110 случаев ИМ (90,2%) и 10 случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (табл. 2). В группе пациентов с СД 2 типа увеличение выраженности стенокардии из III

Таблица 3

Изменение ФК стенокардии и уровней АД у пациентов с СД 2 типа в начале и в конце исследования

ФК стенокардии и осложнения	Число пациентов	$\Delta$ САД, мм рт.ст.	$\Delta$ ДАД, мм рт.ст.
III ФК→III ФК	60	19*	12*
ИМ	58		
ОНМК	0		
III ФК→IV ФК	21	18*	7
ИМ	17		
ОНМК	4		

Примечания: \* —  $p < 0,05$ ,  $\Delta$  — разница между показателями давления в начале и в конце исследования.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс.

ФК в IV ФК было отмечено в 21 случае (26%). Снижение САД и ДАД в этой подгруппе составило 18 и 7 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,001$  и  $p = 0,05$ ), за время наблюдения было зарегистрировано 17 случаев ИМ (80,9%) и 4 случая ОНМК (табл. 3).

### Обсуждение

Эпидемиологические данные говорят о том, что АГ и СД 2 типа часто сочетаются. В патофизиологии СД 2 типа и АГ имеется много общего, ведущего к взаимному увеличению риска сердечно-сосудистых событий, несмотря на адекватный гликемический контроль и контроль АД. Так, в одном из крупных исследований было проведено наблюдение в течение 12,7 лет за 99720 гипертензивными пациентами, включая 7480 пациентов с СД 2 типа, и 244816 нормотензивными лицами. За период наблюдения было зарегистрировано 14050 случаев смерти, при этом смертность среди пациентов с СД 2 типа была выше, чем среди гипертензивных пациентов без СД: общая смертность 14,05% vs 7,43%, сердечно-сосудистая смертность 1,28% vs 0,7% [6].

Другим неблагоприятным сочетанием является СД 2 типа и ИБС. Данные, полученные на основании компьютерной томографии коронарных артерий, показали, что у пациентов с СД 2 больше выраженность поражения коронарных артерий как в отношении степени, так и в отношении распространенности процесса атеросклероза [7].

Высказываются несколько предположений в отношении механизмов прогрессирования атеросклероза при наличии СД 2 типа. Различные фазы атеросклеротического поражения коронарных артерий регулируются различными механизмами и СД ускоряет возникновение сердечно-сосудистых событий за счет ускорения атеросклеротического процесса, т.к. многие индуцируемые глюкозой сигнальные механизмы опосредуются активными липидами. Активация рецепторов окончательных продуктов гликации рассматривается как медиатор атерогенеза. Имеет значение и воспаление, в котором принимают участие как высокие уровни глюкозы, так и модифицированные частицы липопротеинов или насыщенных жирных кислот [8].

Значение стентирования коронарных артерий в уменьшении симптомов стенокардии при соответствующем оптимальном медикаментозном лечении остается противоречивым [9]. В широко обсуждаемом исследовании ORBITA [10] польза стентирования коронарных артерий в сравнении с плацебо осталась неизвестной, однако это исследование критикуется из-за его методологических ограничений [11]. Одним из возможных механизмов сохранения стенокардии после стентирования коронарных артерий, по мнению исследователей, является микроваскулярная стенокардия [10], которая присутствует в том числе и при СД 2 типа. Установка стента может вызывать или усиливать коронарную микроваскулярную дисфункцию, увеличивая склонность эпикардиальных артерий к вазоспазму. По мнению авторов эти механизмы в сочетании могут быть причинами стено-

кардии после стентирования почти у половины пациентов [4].

Клинические исходы и степень выраженности стенокардии через 1, 6 и 12 мес. после стентирования коронарных артерий были представлены в регистре США, включившем 10 центров [5]. Среди 1080 пациентов у 34% был СД 2 типа. Степень выраженности стенокардии была одинаковой среди пациентов с СД 2 типа и без такового. Пациенты с СД 2 типа в дополнение к бета-блокаторам получали антагонисты кальция и пролонгированные нитраты. При многофакторном анализе выяснилось, что через 1 год риск стенокардии был одинаковым у пациентов с СД 2 типа и без СД (относительный риск 1,04; 0,80-1,36). Авторы пришли к заключению, что у пациентов с ИБС и СД 2 типа степень выраженности стенокардии такая же, как у пациентов без СД. Эти данные противоречат общепринятому утверждению о том, что у пациентов с СД 2 типа проявления стенокардии менее выражены из-за наличия безболевой ишемии миокарда.

**Ограничения исследования:** малое число включенных в исследование пациентов, особенно в группе пациентов с СД 2 типа; применение телефонного метода опроса пациентов.

### Заключение

У пациентов с ИБС с АГ и СД 2 типа, несмотря на сохранение ФК III стенокардии напряжения после проведенного стентирования коронарных артерий, за время наблюдения произошло большее число ИМ, чем в аналогичной группе пациентов без СД 2 типа. Этот факт может говорить о большей значимости СД 2 типа в возникновении ИМ, несмотря на равное снижение САД у пациентов без СД 2 типа и с его наличием.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388:2142-52. doi:10.1016/S0140-6736(16)31326-5.
- Das S, Everett B, Birtcher K, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JACC*. 2018;24:3200-23. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.020.
- Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
- Crea F, Merz C, Beltrame J, et al. On behalf of the Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40:2455-62. doi:10.1093/eurheartj/ehy857.
- Grodzinsky A, Kosiborod M, Tang T, et al. Residual Angina After Elective Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003553. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003553.
- Safar M, Gnakanéné J-B, Bahous S, et al. Longitudinal Study of Hypertensive Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. Overall and Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2017;69:1029-35. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08962.
- Rana J, Dunning A, Achenbach S, et al. Differences in prevalence, extent, severity, and prognosis of coronary artery disease among patients with and without diabetes undergoing coronary computed tomography angiography: results from 10,110 individuals from the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation N For Clinical Outcomes): an international multicenter registry. *Diabetes Care*. 2012;35:1787-94. doi:10.2337/dc11-2403.
- La Sala L, Prattichizzo F, Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(2S):15-24. doi:10.1177/2047487319878373.
- Stone G, Hochman J, Williams D, et al. Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischaemia: the case for community equipoise. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:81-99. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.056.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al. ORBITA Investigators. 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 B, Mori Brooks M, Fox K, Luscher T. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? *Eur Heart J*. 2018;39:963-5. doi:10.1093/eurheartj/ehx796.