

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОТСРОЧЕННОГО И НЕМЕДЛЕННОГО СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ НА РИСК РАЗВИТИЯ ФЕНОМЕНА ЗАМЕДЛЕНИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ КРОВОТОКА («NO- OR SLOW REFLOW») У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ DEFER-STEMI (DEFERRED STENTING VERSUS IMMEDIATE STENTING TO PREVENT NO- OR SLOW REFLOW IN ACUTE ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION)

Источник: Carrick D., Oldroyd K.G., McEntegart M., et al. A Randomized Trial of Deferred Stenting versus Immediate Stenting to Prevent No- or Slow Reflow in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (DEFER-STEMI) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – P. 2088–2098.

Предпосылки к проведению исследования

Выполнение первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) со стентированием непосредственно после достижения реперфузии относится к вмешательствам, которые позволяют «спасти» миокард в области, подвергаемой наибольшему риску повреждения, а также улучшить прогноз у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Такая тактика рекомендуется в качестве стандартного лечения больных с ОИМпST. Феномен отсутствия кровотока («no-reflow») диагностируют в случаях развития острого снижения кровотока в миокарде, несмотря на проходимость эпикардальной коронарной артерии (КА). Механизмы развития феномена «no-reflow» включают обструкцию микрососудистого русла, которая обусловлена закупоркой дистальных участков КА тромбом, а также спазм сосудов микроциркуляторного русла и их тромбоз. Феномен «no-reflow» отмечается примерно в 10% случаев выполнения первичного ЧВКА и обычно у больных пожилого возраста, которые были госпитализированы с задержкой, а также при полной окклюзии КА и выраженном тромбозе.

В настоящее время не разработана терапия с доказанной эффективностью для профилактики развития феномена «no-reflow», а если она применяется, то только на основании эмпирических данных в виде использования вазодилататоров и внутриаортальной баллонной контрпульсации. Основанием для выполнения исследования стало предположение о возможности избежать развития нежелательных эффектов немедленного стентирования у больных, имеющих наибольшую вероятность развития феномена «no-reflow». Отсроченная имплантация стента предоставляет время для уменьшения выраженности тромбоза в КА и восстановления функции микрососудов, за счет чего снижается вероятность развития феномена «no-reflow».

Цель исследования

В условиях реальной клинической практики лечения больных с ОИМпST, которым выполняют первичное ЧВКА, проверить гипотезу о том, что небольшая отсрочка стентирования КА после начального достижения реперфузии миокарда и нормализации коронарного кровотока приведет к снижению частоты развития феномена «no-reflow» по сравнению со стандартной тактикой, при которой стентирование выполняется сразу после достижения реперфузии, а также о том, что такая тактика обусловит увеличение объема «спасенного» миокарда.

Структура исследования

Проспективное одноцентровое рандомизированное клиническое исследование; продолжительность наблюдения 352±79 дней после рандомизации.

Больные

В исследование включали больных, у которых при катетеризации использовался доступ через лучевую артерию и выполнялся хотя бы один из следующих критериев: 1) ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), пожилой возраст (65 лет или старше), продолжительность периода после развития клинических проявлений инфаркта более 6 ч; 2) патологические изменения коронарной артерии, кровоснабжающую зону инфаркта (КАКЗИ), включая ее окклюзию (кровоток 0 или 1-й степени по классификации TIMI — *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) по данным первой ангиографии, тяжелый тромбоз КА (соответствующий 2-й или более степени по классификации TIMI), большая протяженность поражения КА (24 мм или более), небольшой диаметр сосуда (2,5 мм или менее); 3) клинические признаки острого поражения микрососудов после начального достижения реперфузии при сохранении подъема сегмента ST от изоэлектрической линии более чем на 50%. Критерии исключения: 1) отсутствие нормального кровотока в КА, который бы соответствовал 3-й степени по классификации TIMI, после достижения начальной реперфузии с использованием аспирационной тромбэктомии как в сочетании с баллонной ангиопластикой, так и в ее отсутствие (тяжесть остаточного стеноза КАКЗИ при решении вопроса о включении в исследование не учитывалась, если имелись явные признаки кровотока, соответствующего 3-й степени по классификации TIMI); 2) кардиогенный шок; 3) противопоказание к выполнению магнитно-резонансной томографии — МРТ (например, постоянная электрокардиостимуляция); 4) неспособность подписать информированное согласие.

Вмешательство

Всех последовательно госпитализированных больных обследовали для оценки наличия критериев включения и исключения. В период транспортировки в стационар больные принимали 300 мг аспирина и 600 мг клопидогрела, а также им вводили гепарин в дозе 5000 МЕ. После достижения реперфузии миокарда в операционной в присутствии свидетелей получали устное информированное согласие. По возвращении больного в отделение для лечения больных с острым коронарным синдромом (ОЛБОКС) больного знакомили с информационным листком, одобренным локальным этическим комитетом, после чего он подписывал информированное согласие. Больных, которые не были рандомизированы, включали в регистр. Больных с использованием электронной рандомизационной системы с доступом через интернет в соотношении 1:1 распределяли в группу немедленного стентирования коронарных артерий (НСКА) и группу отсроченного стентирования коронарных артерий (ОСКА).

Тактика выполнения ЧВКА с ОСКА включала предполагаемое стентирование КА через 4–16 ч после начального достижения реперфузии. Такая продолжительность периода между начальным достижением реперфузии и выполнением стентирования КА была выбрана на основании учета возможных преимуществ и рисков. Короткая минимальная продолжительность периода (4 ч) была принята с учетом мнения о возможной продолжительности периода, в течение которого может сохраняться высокий риск повторной окклюзии КА. В ходе выполнения исследования ОСКА рекомендовали выполнять не менее чем через 8 ч для обеспечения положительных эффектов реперфузии и антитромботической терапии, так что всем больным повторное ЧВКА могло выполняться в период между 7 и 23 ч в течение первых 24 ч после госпитализации для того, чтобы время выполнения второго ЧВКА позволяло персоналу и больным отдохнуть после первого вмешательства. Верхняя граница периода выполнения ОСКА была выбрана для минимизации продолжительности пребывания в стационаре.

В соответствии с протоколом тактика лечения больных группы ОСКА включала госпитализацию в ОЛБОКС, длительное введение ингибитора гликопротеиновых рецепторов (ГПР) IIb/IIIa (тирофибан 0,15 мг на 1 кг массы тела в 1 мин) и подкожное введение низкомолекулярного гепарина — НМГ (эноксапарин 1 мг на 1 кг массы тела каждые 12 ч) при максимальной продолжительности такой терапии 16 ч. После выполнения первого ЧВКА проводник в лучевой артерии либо оставляли, либо удаляли, в зависимости от предпочтений врача и больного. Во время пребывания больного в ОЛБОКС периодически измеряли артериальное давление и наблюдали за местом установки катетера в лучевую артерию. Кроме того, в период пребывания в ОЛБОКС у всех больных длительно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ). В группе НСКА стентирование выполняли при первом ЧВКА сразу после достижения реперфузии, а внутривенное введение ингибитора ГПР IIb/IIIa (тирофибан 0,15 мг на 1 кг массы тела в 1 мин) продолжали в течение 12 ч. После выполнения ЧВКА больных этой группы переводили в ОЛБОКС, где продолжалось лечение с использованием средств, применяемых с целью вторичной профилактики.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: частота развития феномена «no-reflow», который диагностировали в отсутствие кровотока (кровоток, соответствующий 0 степени по классификации *TIMI*) и при неполном заполнении КА (кровоток, соответствующий 1-й степени по классификации *TIMI*), и частота развития феномена «slow-reflow», который диагностировали при замедленном, но полном кровотоке (кровоток, соответствующий 2-й степени по классификации *TIMI*) в КАКЗИ по данным ангиографии, которую выполняли в период проведения ЧВКА или после его завершения. В группе ОСКА обе ангиограммы анализировали и учитывали ту, на которой определялись наименьшая степень кровотока в КАКЗИ и наименьшая степень «румянца» миокарда. Для диагностики феномена «no-reflow» требовалось также отсутствие диссекции КА или ее обструкции (например, тромбом), которые могли обуславливать снижение коронарного кровотока.

Дополнительные показатели: ангиографические, показатели ЭКГ и МРТ. Дополнительные ангиографи-

ческие показатели: частота выявления феномена «no-reflow», который диагностировали при кровотоке в КА, соответствующем 0 или 1-й степени по классификации *TIMI*; окончательная степень кровотока в КА по классификации *TIMI*; скорректированная степень кровотока по классификации *TIMI* с учетом числа кадров; степень «румянца» миокарда по классификации *TIMI*; частота развития осложнений, связанных с тромбозом, в ходе выполнения вмешательства, которые диагностировали при развитии новых тромбов или увеличении имевшихся, а также при внезапном закрытии просвета КА или при эмболизации дистального участка КАКЗИ или ее достаточно крупной боковой ветви, диаметр которой достигал 2 мм или более, в любой момент выполнения вмешательства. Эмболию диагностировали при дефекте наполнения в дистальных отделах КА при резком прекращении кровотока в одной из периферических ветвей КАКЗИ, которая выявлялась дистальнее участка, в котором выполнялась ангиопластика. В группе ОСКА в конце первого ЧВКА отмечали тактику предполагаемого стентирования и рассчитанный размер стента, а затем такой размер сравнивали с реальным размером стента, имплантированного тем же самым врачом в ходе второго вмешательства. Кроме того, в начале второго вмешательства сравнивали выраженность тромбоза с таковой в конце первого ЧВКА. Границы тромба определяли по границе дефекта наполнения КА контрастным веществом с помощью компьютерной программы *QCA software (Medis QAngio XA software v. 7.2.34)* (Ралейн, штат Северная Каролина) и выражали в квадратных миллиметрах.

Дополнительные показатели ЭКГ включали частоту регрессирования подъема сегмента *ST*, которое классифицировали как полное (на 70% и более), частичное (от 30 до 70%) или его отсутствие (на 30% или менее), по данным ЭКГ, зарегистрированной через 60 мин после достижения реперфузии, по сравнению с исходной ЭКГ, зарегистрированной до реперфузии. Кроме того, до начала реперфузии измеряли выраженность подъема сегмента *ST* для определения степени поражения миокарда с помощью шкалы *Aldrich*, которую применяют с целью оценки степени повышения сегмента *ST* от изоэлектрической линии.

Дополнительные показатели МРТ включали частоту развития обструкции микрососудов, которую оценивали по данным МРТ по усилению сигнала гадолинием через 2 дня после достижения реперфузии, а также по окончательному размеру инфаркта через 6 мес наблюдения, объему «спасенного» миокарда и индексу «спасенного» миокарда (оба последних показателя рассчитывали на основании окончательного размера инфаркта). «Спасенный» миокард (в процентах от объема левого желудочка) определяли как разницу между площадью возможного поражения миокарда (оцениваемую с помощью начально T_2 -взвешенного МРТ-изображения) и площадью окончательного размера инфаркта (оцениваемую с помощью МРТ с усилением контрастом через 6 мес), которую соотносили с площадью наиболее вероятного поражения миокарда. Т.е. индекс «спасенного» миокарда рассчитывали по формуле: [(площадь возможного поражения миокарда — площадь инфаркта)/площадь наиболее вероятного поражения миокарда] × 100.

Показатели безопасности включали оценку возможного риска выполнения повторной катетеризации (например, кровотечения, обусловленной действием

контрастного вещества нефропатии и таких осложнений, связанных с вмешательством, как тромботические осложнения во время выполнения вмешательства и осложнения, влияющие на состояние здоровья.

Кроме того, в ходе выполнения исследования оценивали частоту развития таких неблагоприятных исходов, как сердечная недостаточность, повторный ИМ, кровотечение и смерть от осложнений заболевания сердца в период первой госпитализации и после выписки. ИМ и повторный ИМ диагностировали в соответствии с универсальным определением ИМ. Клинические исходы подтверждались членами независимого комитета по подтверждению оцениваемых исходов, который включал 3 кардиологов, не связанных со стационаром, в котором выполнялось исследование, в отсутствие информации о результатах распределения больных в группы применения определенной тактики лечения.

Результаты

В целом в период с 11 марта по 21 ноября 2012 г. первичное ЧВКА было выполнено 411 больным и все они были включены в регистр. Из них 101 больной (средний возраст 60 лет; 69% мужчины) был включен в РКИ. В группу ОСКА и группу НСКА были распределены 52 и 49 больных соответственно. Исследование было завершено, когда минимальная продолжительность периода наблюдения за всеми больными достигала 6 мес. В анализ были включены данные обо всех рандомизированных больных.

Частота развития феномена «*no-/slow-reflow*» после стентирования (основной показатель) была статистически значимо ниже в группе ОСКА по сравнению с группой НСКА (такой феномен развился у 5,9% и 28,6% больных соответственно; ОШ=0,16 при 95% ДИ от 0,04 до 0,59; $p=0,006$). Эмболия дистальных участков КА и тромботические осложнения в ходе выполнения ЧВКА реже развивались в группе ОСКА. После стентирования частота достижения кровотока в КА, соответствующей 3-й степени, и степень «румянца» миокарда были выше в группе ОСКА. В группе ОСКА отмечено статистически значимое уменьшение числа больных с ангиографическими признаками тромбоза в начале второго ЧВКА по сравнению с первым (62,7% и 98,1% больных соответственно; $p<0,0001$). Площадь тромба в КА (по данным ангиографии) статистически значимо сокращалась в период между окончанием первого и началом второго вмешательства (геометрическое среднее для отношения площадей тромба 0,67 при 95% ДИ от 0,53 до 0,85). По сравнению с предполагаемыми в ходе выполнения первого ЧВКА характеристиками стента в ходе выполнения второго ЧВКА отмечалось статистически значимое увеличение максимального диаметра стента с 3 мм (МКД от 3 до 3,5 мм) до 3,5 мм (МКД от 3 до 4 мм; $p<0,0001$) и максимальной длины стента с 28 мм (МКД от 18 до 32 мм) до 28 (МКД от 20 до 40 мм; $p=0,002$) по данным оценки тем же врачом, выполняющим вмешательство. Трем больным в группе ОСКА не было выполнено стентирование: у одного больного было невозможно выполнение повторной пункции артерии в связи с заболеванием периферических артерий, а у 2 других больных в КАКЗИ отмечался лишь минимальный остаточный стеноз.

Через 6 мес в группе ОСКА по сравнению с группой НСКА статистически значимо увеличивался объем

«спасенного» миокарда (в процентах от массы левого желудочка): в группе ОСКА такой показатель достигал 19,7% (МКД от 13,8 до 26%), а в группе НСКА — 14,7% (МКД от 8,1 до 23,2%; $p=0,027$). В группе ОСКА по сравнению с группой НСКА отмечалось и статистически значимое увеличение индекса «спасенного» миокарда через 6 мес после рандомизации: в группе ОСКА такой показатель достигал 68% (МКД от 54 до 82%), а в группе НСКА — 56% (МКД от 31 до 72%; $p=0,031$).

В группе ОСКА повторный ОИМпST до стентирования развился у 2 больных. У одного из них развилась тяжелая интрамуральная диссекция КА, которая сопровождалась отсутствием кровотока в крупной диагональной ветви. Через 5 ч после первого ЧВКА с достижением реперфузии у больного вновь развился приступ болей в грудной клетке с повторным подъемом сегмента ST на ЭКГ. Повторная коронарография была выполнена в течение 30 мин и ее результаты свидетельствовали о развитии реокклюзии КАКЗИ. Больному был имплантирован стент, и последующее течение ИМ было неосложненным. У второго больного повторный ИМ развился до стентирования в связи с ошибочным отказом от применения НМГ в ОЛБОКС. У этого больного в течение 30 мин после развития клинических проявлений повторного ИМ был имплантирован стент, и последующее клиническое течение ИМ также было неосложненным. Кроме того, еще у одного больного отмечалось быстрое закрытие просвета КАКЗИ и развилось осложнение, связанное с тромбозом, которое было обусловлено диссекцией КА за счет воздействия проводника.

В ходе выполнения исследования случаев развития кровотечений или смерти во время пребывания в стационаре не отмечалось. В группе ОСКА по сравнению с группой НСКА был больше объем вводимого контрастного вещества: в группе ОСКА такой объем достигал 278 мл (МКД от 238 до 312 мл), а в группе НСКА — 205 мл (МКД от 170 до 250 мл; $p<0,0001$). Ни в одном случае не отмечалось развития нефропатии, обусловленной действием контрастного вещества.

Продолжительность наблюдения за больными после рандомизации в среднем достигала 352 ± 79 дней. В ходе наблюдения острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST) в группе ОСКА и группе НСКА развился у 3 и 1 больного соответственно. Еще 2 больных в группе НСКА были госпитализированы в связи с развитием нестабильной стенокардии; у одного из них в связи с этим выполнялось повторное ЧВКА. Частота развития повторного ИМ после рандомизации была сходной в обеих группах. В группе ОСКА во время первого пребывания в стационаре повторный ИМ развился у 2 больных и еще у 3 больных в ходе длительного наблюдения развился ОИМбпST, в то время как в группе НСКА лишь у одного больного в ходе наблюдения развился ОИМбпST ($p=0,108$). В группе ОСКА один больной умер от мелкоочагового рака легкого, т.е. от причины, не связанной с сердечно-сосудистым заболеванием.

Выводы

У больных с ОИМпST и высоким риском развития неблагоприятного исхода, которым выполняют ЧВКА, ОСКА по сравнению с НСКА приводит к снижению частоты развития феномена «*no-reflow*» и увеличению объема «спасенного» миокарда.