КЪСНА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ СЪС ST-T-ЕЛЕВАЦИЯ И ЕДНОКЛОНОВА КОРОНАРНА БОЛЕСТ

П. Кръстев[1], Ф. Абединов[2], П. Николов[3], Д. Трендафилова[1], Ю. Джоргова[1], Г. Начев[1]

[1]Клиника по инвазивна кардиология, УМБАЛ „Св. Екатерина“ – София
[2]Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Св. Екатерина“ – София
[3]Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

LATE REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-T-ELEVATION AND SINGLE CORONARY DISEASE

P. Krastev[1], F. Abedinov[2], P. Nikolov[3], D. Trendafilova[1], J. Jorgova[1], G. Nachev[1]

[1]Cardiology Clinic, University Hospital “Sv. Ekaterina” – Sofia
[2]Clinic of Anesthesiology and Intensive care, University Hospital “Sv. Ekaterina” – Sofia
[3]Cardiology Clinic, University Hospital “Sv. Georgi” – Plovdiv

Резюме. *Сърдечно-съдовите заболявания имат широко социално въздействие, тъй като са водеща причина за смърт в икономически развитите и много от развиващите се страни по света. Първичната перкутанна коронарна интервенция (PPCI) е предпочитана стратегия за реперфузия на коронарната артерия в условията на ОМИ, ако може да се извърши бързо и от опитен оператор. Подобряването на левокамерната функция предвещава по-добра краткосрочна и дългосрочна прогноза. Целта на проучването е оценка на успеха на първичната ангиопластика в зависимост от времето от началото на симптомите до прилагане на интервеционално лечение при пациенти с ОМИ със ST-T-елевация и едноклонова коронарна болест по отношение на възстановяване на кръвотока в инфаркт-зависимата артерия, ЛК систолна функция, ранни и късни MACE. Популацията, обект на проучване, са пациенти от УМБАЛ „Света Екатерина“ – София. Доброволното участие на всички изследвани лица е удостоверено с писмено информирано съгласие. При пациентите с възраст 62 години и повече рискът за летален изход е около 8 пъти по-висок, отколкото при по-младите; като при жените рискът за летален изход е около 3,3 пъти по-висок, отколкото при мъжете. Наличието на хронично бъбречно заболяване увеличава леталния риск около 5,7 пъти. С най-голямо влияние върху преживяемостта е кардиогенният шок, който е свързан с около 18 пъти по-висок риск за смъртност. Достъпът през a. femoralis е свързан с около 4,8 пъти по-висок риск за смърт спрямо този през a. radialis. В нашето проучване като основни прогностични фактори за преживяемост на пациентите се определят възрастта, полът, наличието на хронично бъбречно заболяване, дислипидемията, предсърдното мъждене, артериален достъп за извършване на интервенцията. Късната реперфузия може да увеличи ползите за оцеляване, особено при възрастните пациенти.*

Ключови думи: *сърдечно-съдови заболявания, първична ангиопластика, систолна функция на лява камера, ранни и късни усложнения*

Abstract. *Cardiovascular diseases (CVDs) have a broad social impact for being the leading cause of death in economically developed and many developing countries in the world. Primary angioplasty (PA) is the treatment of choice in ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) and provided it is performed by an experienced team. Improving the left ventricular function predicts a better short-term and long-term prognosis. The aim of the study was to assess the success of primary angioplasty, depending on the time from the onset of symptoms to the use of interventional treatment in patients with STEMI and single coronary artery disease with respect to blood flow recovery in the target artery, LV systolic function, early and late MACE. The population surveyed are patients from „St. Ekaterina“ University Hospital – Sofia. Patients aged 62 years or older have an 8 times higher risk of lethal outcome than younger patients, women have a 3.3 times higher risk of fatal outcome than men. The presence of chronic kidney disease increases* *the lethal risk by about 5.7 times. The greatest impact on survival is cardiogenic shock, which is associated with an 18 times higher mortality risk; access via a. femoralis is associated with a 4.8 times higher risk of death than a. radialis. In our study, age, gender, presence of chronic kidney disease, dyslipidemia, atrial fibrillation, arterial access to the intervention are defined as the main prognostic factors for patient survival. Late reperfusion may increase survival benefits, especially in elderly patients.*

Key words: *Cardiovascular diseases, primary angioplasty, left ventricular systolic function, early and late MACE*

Въведение

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са една от водещите причини за смърт и инвалидност в икономически развитите и много от развиващите се страни по света. Исхемичната болест на сърцето (ИБС) е в основата на половината от смъртните случаи при ССЗ [1], причинявайки смъртта на повече от 4,35 милиона в 52-те държави, членки на европейския регион на Световната здравна организация (СЗО), и повече от 1,9 милиона в държавите от Европейския съюз [2]. Пациентите с остра гръдна болка са голям процент от спешните хоспитализации в Европа. Независимо от новите възможности за диагностика и лечение, честотата на смърт, миокарден инфаркт и повторна хоспитализация при пациентите с остър коронарен синдром (ОКС) остава висока. Честотата на исхемичната болест на сърцето се увеличава прогресивно с възрастта и като се има предвид застаряването на населението през последните десетилетия, процентът на хоспитализации с ОМИ в напреднала възраст повече ще се повишава. Настъпващите сериозни морфологични и функционални нарушения в засегнатите от миокарда некротични участъци в условията на остър миокарден инфаркт и съседните исхемизирани участъци определят съдбата на болния непосредствено след оклузията на коронарния съд и за по-дълъг период от време. Ранната реперфузия на инфаркт-свързаната артерия подобрява преживяемостта на пациентите. Първичната перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) е предпочитана стратегия за лечение при пациенти, постъпващи в първите 12 часа от болковата симптоматика, ако може да се извърши бързо и прецизно от опитен екип. Доказана е по-ниска смъртност в PCI центрове с голям обем на коронарни интервенции [3]. Първичната ПКИ е значително по-добра от фибринолизата по отношение на намаляване на смъртността, реинфаркта и/или мозъчния инсулт [4]. Ремоделирането на лявата камера настъпва веднага след инцидента (до 72 часа) и по-късно след първата седмица и месеци. За възвратимостта ѝ от съществено значение е наличието на витален миокард, особено след извършено реперфузионно лечение. Ремоделирането на лявата камера, както и наличието или отсъствието на витален миокард във и около зоната на инфаркта имат съществено прогностично значение за пациентите след ОМИ. Подобряването на глобалната и още по-важно – на регионалната систолна и диастолна функция на ЛК предвещава по-добра краткосрочна и дългосрочна прогноза. Ето защо от първостепенно значение за болните с ОМИ е изследването за наличие на жизнеспособен миокард във всеки един момент от развитието на заболяването.

Целта на проучването е да се оценят предимствата и недостатъците на първичната перкутанна коронарна интервенция при пациентите с остър миокарден инфаркт със ST-T-елевация и едноклонова коронарна болест по отношение на възстановяване на кръвотока в инфаркт-зависимата артерия, ЛК систолна функция, ранни и късни MACE.

Материал и метод

В проучването са включени и проследени 178 пациенти на средна възраст 59,79 ± 13,29 години в диапазона 32-95 години. Включването на пациентите е проспективно. Популацията, обект на анализа, са пациенти от УМБАЛ „Света Екатерина“ – София. Доброволното участие на всички изследвани лица е удостоверено с писмено информирано съгласие.

Критерии за включване:

1. Повишаване на сърдечните биомаркери (за предпочитане тропонин – Tn) с наймалко една стойност над 99-ия персентил за

нормалната референтна популация с най-малко един от следните белези на исхемия:

– Наличие на гръдна болка с продължителност повече от 20 минути;

– ЕКГ критерии за исхемия при липса на ляв бедрен блок и левокамерна хипертрофия. ЕКГ данни за ST-елевацията – дефинира се като елевация от точка J в две последователни отвеждания, най-малко 0.2 mV при мъже и 0.15 mV при жени за V2-V3 отвеждания и най-малко 0.1 mV за останалите отвеждания. ST-депресията трябва да бъде най-малко 0.05 mV в две последователни отвеждания. Инверсията на T-вълната е сигнификантна, когато е най-малко 0.1 mV в две последователни отвеждания с проминиране на R-зъбеца или R/S съотношение > 1;

– Поява на патологични Q-зъбци в ЕКГ;

– Новопоявил се ляв бедрен блок;

– Образен метод, обективизиращ загуба на миокард или нови сегментни нарушения в кинетиката на миокарда; изследването на биомаркерите е предпочитан метод за диагностицирането на МИ, но ехокардиографията или миокардната перфузионна сцинтиграфия имат висока негативна предиктивна стойност за изключване на остър МИ;

– Внезапна, неочаквана сърдечна смърт, често придружена от симптоми на новопоявила се сърдечна исхемия, ЕКГ данни за исхемия или ангиографски (аутопсионни) данни за пресен коронарен тромб.

Критерии за изключване:

1. Други форми на ИБС, различни от остър миокарден инфаркт със ST-T-елевация (STEMI) – стабилна и нестабилна стенокардия, тиха исхемия, исхемична кардиомиопатия, вариантна ангина на Prinzmetal, остър инфаркт на миокарда без елевация на ST-T-сегмента;

2. Остър миокарден инфаркт със ST-T-елевация при двуклонова или триклонова коронарна болест;

3. Нежелание или невъзможност за подписване на информирано съгласие за СКАГ и PPCI, както и нежелание за дългосрочно проследяване.

Статистически анализ – Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 23.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0.05$. Използвани са дескриптивен анализ, графичен и алтернативен анализ, анализ на вариациите, тест на Fisher и chi-квадрат тест, непараметрични тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk, тест на Student и Mann-Whitney.

Резултати

В проучването са участвали 178 пациенти със средна възраст 59.79 ± 13.29 години в диапазона 32-95 години. От тях 128 (71.9%) са мъже и 50 (28.1%) жени. Възрастовата група с най-голяма численост (38 пациенти) при мъжете е 50-59 години, следвана от 60-69 години с 32-ма пациенти, а с най-малка (5 пациенти) – 80-89 години. Във възрастова група 90-99 години мъже няма. При жените с най-голяма численост (15 пациенти) е възрастова група 70-79 години, следвана от 60-69 години с 13 пациенти, а с най-малка (1 пациент) – 30-39 години.

Двете групи са статистически изравнени по известните замъгляващи фактори пол и възраст (табл. 1).

Средното време на проследяване е 11.30 ± 2.53 месеца в интервала от 0 до 12 месеца, а средната обща преживяемост е 11.36 ± 0.19 месеца в интервала от 0 до 12 месеца.

В табл. 2 се изобразява преживяемостта на изследваната група, изчислена по метода

Таблица 1. Сравнителен анализ на изследваните групи по показателите пол и възраст

Показател	Реваскуларизирани до 12-и час (n = 112)		Реваскуларизирани след 12-и час (n = 66)		P
	n	%	n	%	
Пол Мъже Жени	 75 37	 67.0 33.0	 53 13	 80.3 19.7	0.060
Възраст (години)	$\bar{X}$ 60.85	SD 13.34	$\bar{X}$ 58.00	SD 13.11	0.168

на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

– От 178 проследени за обща преживяемост пациенти 18 (10.2%) са починали от изследваното заболяване;

– Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 0-6 месец – 13 случая, или 72.2% от общия брой на починалите (18 пациенти) за времето на проследяването;

– Второ място по смъртност заема времето между 6-ия и 12-ия месец, когато са се случили 5 (28.2%) от екзитусите;

– Минималната регистрирана обща преживяемост е била на 0 месеца (починали в болницата), а максималната – 12 месеца (1 година);

– Едномесечната преживяемост е 96.6%, 6-месечната – 92.6%, а едногодишната – 89.8%.

За да се направи количествена оценка на сигнификантните фактори за общата преживяемост бе проведен кокс-регресионен анализ. В него участват следните сигнификантни фактори – възраст, пол, хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), тютюнопушене, дислипидемия, кардиогенен шок, сърдечен ритъм при постъпване, артерия на достъпа и използван антиагрегант в ангиографската зала (табл. 3).

В индивидуален план се вижда, че:

● При пациентите с възраст 62 години и повече рискът за летален изход е около 8 пъти по-висок, отколкото при по-младите;

● Спрямо мъжете, при жените рискът за летален изход е около 3.3 пъти по-висок;

● Наличието на хронично бъбречно заболяване увеличава леталния риск около 5,7 пъти;

Таблица 2. *Таблица на общата преживяемост по Каплан-Майер*

Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	0.972	5	5	0	172
1	0.966	1	6	1	170
6	0.926	7	13	0	163
12	0.898	5	18	158	0

Таблица 3. *Отношение на рисковете и 95% ДИ на установените сигнификантни фактори за общата преживяемост*

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Възраст	62+/под 62	7.893	2.285	27.268	0.001	4.047	0.850	19.275	0.079
Пол	Жени/мъже	3.330	1.314	8.440	0.011				
ХБЗ	Да/не	5.670	1.659	19.374	0.006				
Дислипидемия	Да/не	5.623	2.219	14.253	< 0.001	9.693	1.908	49.248	0.006
Кардиогенен шок	Да/не	18.095	6.689	48.950	< 0.001	26.895	4.238	170.671	< 0.001
Ритъм при постъпване	Предсърдно мъждене/синусов	6.470	2.209	18.952	0.001				
	Пейсмейкъров/синусов	11.025	3.019	40.265	<0.001				
Артерия за достъп	a. femoralis/a. radialis	4.752	1.842	12.261	0.001	3.295	0.937	11.589	0.063
Антиагрегант	Plavix®/Brilique®	3.644	1.367	9.713	0.010				

- Дислипидимията увеличава леталния риск около 5.6 пъти;
- С най-голямо влияние върху преживяемостта е кардиогенният шок, който е свързан с около 18 пъти по-висок риск за смъртност;
- Предсърдното мъждене спрямо синусовия ритъм увеличава леталния риск около 6,5 пъти, а пейсмейкъровия ритъм – около 11 пъти;
- Достъпът през a. femoralis е свързан с около 4.8 пъти по-висок риск за смърт спрямо този през a. radialis;
- Прилагането на антиагрегант Clopidogrel (Plavix®) спрямо Ticagrelor (Brilique®) е свързано с около 3,6 пъти по-висок риск за летален изход.

Обсъждане

Нашето проучване е базирано върху пациентите, подложени на късна реваскуларизация на инфаркт-свързаната артерия, които са пропуснали оптималното време за реваскуларизация според действащите световни препоръки. Наблюдава се по-висок риск за летален изход при пациентите над 62-годишна възраст. Освен това се доказа, че напредналата възраст е свързана със забавянето на пациентите. С най-голямо влияние върху преживяемостта е кардиогенният шок, който е свързан с около 18 пъти по-висок риск за смъртност. Наличието на хронично бъбречно заболяване увеличава леталния риск около 5.7 пъти при изследваната популация пациенти. По отношение на половата характеристика, при жените се наблюдава около 3.3 пъти по-висок риск от смъртност спрямо мъжкия пол. Това изследване е първото за България, което се занимава с проблема за късната първична перкутанна интервенция при пациенти с остър миокарден инфаркт и едноклонова коронарна болест.

Множество проучвания показват, че времето е един от основните фактори за съхраняване на регионалната кинетика на лявата камера, левокамерното ремоделиране, левокамерната помпена функция и преживяемостта на пациентите. Зависимостта в случая е правопропорционална. С проучването искаме да докажем, че стратегията за късна PPCI предотвратява левокамерното ремоделиране, съхранява левокамерната помпена функция, намалява честотата на MACE, сърдечно-съдовата смъртност и повторните рехоспитализации по отношение на сърдечна недостатъчност. Редица изследвания са показали зависимостта на смъртността от времето за забавяне на лечението и хоризонталното отношение между времето до реперфузия и смъртност [5, 6]. Високорисковите пациенти са склонни да се появяват рано, докато тези, които се явяват късно, вече са преживели ранните часове, т.е. периодът, в който те са изложени на най-висок риск от смърт [7]. Освен това трябва да се съобрази фактът, че времето за възникване на първите симптоми може да не съвпада с времето на оклузията на коронарната артерия. В редица случаи не може да се определи с точност началото на ОКС, защото се основава на субективни оплаквания на пациентите и може ОКС да се предшества от ритъмно-проводни нарушения и/или нестабилна ангина. При ранна реперфузия и реканализация на коронарната артерия се съхранява по-голямо количество витален миокард. При по-късно хоспитализираните пациенти се наблюдава голямо количество миокард, който е подложен на риск. Остатъчният кръвен поток в инфаркт-свързаната артерия може да се повиши до 50% [8, 9]. Остатъчният антеграден кръвоток осигурява ниско ниво на перфузия за зашеметения и хиберниран миокард и удължава времето за спасяване и съхраняване на миокарда до няколко дни по-късно [10, 11]. Sim et al. оценяват ефикасността на първичната PCI при 2344 пациенти със STEMI, лекувани от 12 до 72 часа след появата на симптомите, и откриват, че PCI е свързана със значително подобрение в 12-месечното клинично проследяване [12]. Нашето проучване установи, че има голям брой пациенти, представящи се късно от началото на болковата (стенокардната) симптоматика.

The „open-artery hypothesis“ доказва, че късната реканализация на напълно запушената инфаркт-зависима артерия (IRA) има благоприятен ефект върху ремоделирането на лява камера, спасяването на миокарда и дългосрочните резултати за пациентите [13, 14]. Последните клинични проучвания показват, че миокардът може да бъде спасен след 12-ия час, дори когато IRA е напълно запушена [15]. Доказано е, че късната реперфузия може да спре исхемичната апоптозна каскада и нейните последствия [16] и да предотврати намаляването на капилярната плътност [17]. При някои патологични състояния, като анемия, тютюнопушене, хиперкинетично сърце, ХОББ, засегнатият миокард е прекондициониран, което повишава устойчивостта на миокарда към исхемия [18]. Тези фактори удължават устойчивостта и жизнеността на засегнатия миокард. Ето защо късно реканализираните пациенти вероятно ще имат полза от реперфузията на миокарда [19]. Анализ на няколко проучвания показва, че късната PCI може да подобри функцията и ремоделирането на LV и да намали честотата на сърдечно-съдовите инциденти [20]. Нашите резултати показват, че късната PCI наистина е предотвратила неблагоприятното ремоделиране на LV и влошаването на контрактилната функция и подобрява клиничния изход и резултат при късно представилите се пациенти за реваскуларизация.

Заключение

Извършването на късна реперфузия на инфаркт-свързаната артерия при ОМИ е относително възможно и безопасно в рутинната практика. В нашето проучване като основни прогностични фактори за преживяемост на пациентите се определят възрастта, полът, наличието на хронично бъбречно заболяване, дислипидемията, предсърдното мъждене, артериалният достъп за извършване на интервенцията. Късната реперфузия може да увеличи ползите за оцеляване, особено при възрастните пациенти.

Библиография

1. David J Wheatley et al. Surgery of coronary arrery disease. Second edition. 2004.
2. European Cardiovascular Disease Statistics – British Heart Foundation and European Heart Network. 2005.
3. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, Powe NR. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. N Engl J Med 1999;340(21):1640-1648.
4. West RM, Cattle BA, Bouyssie M et al. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales. Eur Heart J 2011;32(6):706-711.
5. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (< 2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2002;23(7):550-557.
6. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. JAMA. 2000;283(22):2941-2947.
7. Löwel H, Lewis M, Hörmann A. Prognostic significance of pre-hospital phase in acute myocardial infarct: results of the Augsburg Myocardial Infarct Registry, 1985-1988 [in German]. Dtsch Med Wochenschr. 1991;116(19):729-733.
8. McDermott K, Maynard C, Trivedi R, et al. Factors associated with presenting > 12 hours after symptom onset of acute myocardial infarction among Veteran men. BMC Cardiovasc Disord 2012; 12: 82.
9. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 2865-2872.
10. Schömig A, Ndrepepa G, Kastrati A, et al. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. Eur Heart J 2006; 27: 1900-1907.
11. Sawyer DB, Loscalzo J. Myocardial hibernation: restorative or preterminal sleep?. Circulation 2002; 105: 1517-1519.
12. Sim DS, Jeong MH, Ahn Y, et al. Benefit of percutaneous coronary intervention in early latecomers with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2012; 110: 1275-1281.
13. Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium: the open artery hypothesis. Circulation. 1993;88:2426-2436.
14. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Baldi A, et al. The 'open artery hypothesis': new clinical and pathophysiologic insights. Cardiology. 2003;100:196-206.
15. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293:2865-2872.
16. Abbate A, Bussani R, Biondi-Zoccai GG, et al. Infarct-related artery occlusion, tissue markers of ischaemia, and increased apoptosis in the peri-infarct viable myocardium. Eur Heart J. 2005;26:2039-2045.
17. Prech M, Grajek S, Marszalek A, et al. Chronic infarct-related artery occlusion is associated with a reduction in capillary density: effects on infarct healing. Eur J Heart Fail. 2006;8:373-380.
18. Kloner RA, Shook T, Antman EM, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B. Circulation. 1998;97:1042-1045.
19. Schömig A, Ndrepepa G, Kastrati A. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2006;27:1900-1907.
20. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2008;51:956-964.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Пламен Кръстев
Кардиологична клиника
УМБАЛ „Св. Екатерина“
бул. „П. Славейков“ № 52А
1431 София
тел.+359 894 363103
e-mail: plamenkr@mail.bg