

На правах рукописи

**Травникова
Екатерина Олеговна**

**ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ
СИНДРОМОМ И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор Павлов В.Н.)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор кафедры пропедевтики
внутренних болезней ГБОУ ВПО
«Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Загидуллин Науфаль Шамилевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры врача общей практики и
внутренних болезней с курсом скорой
медицинской помощи ГБОУ ВПО
«Ижевская государственная
медицинская академия» Минздрава России

Ежов Андрей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО
"Пермская государственная медицинская
академия им. ак. Е.А. Вагнера" Минздрава России

Мишланов Виталий Юрьевич

Ведущая организация

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « ____ » января 2015 года в « ____ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России - 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), а с авторефератом – на сайте академии www.pdma.ru. и сайте ВАК www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. В последнее десятилетия смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает лидирующие позиции в Российской Федерации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от ССЗ умирает более 16,5 млн человек в год, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) - более 7 млн, что составляет 29,3 и 12,6% соответственно от общей летальности. ИБС и, в первую очередь, острая коронарная окклюзия, останется ведущей причиной заболеваемости и смертности до 2020г. (Беленков Ю.Н., Оганов Р.В, 2008). В этой связи особую актуальность для практической медицины приобретают вопросы диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС), который сопровождается повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ), развивающегося в ближайшие 1-2 недели у 5-10-20% больных, а у 11% - в течение первого года после ОКС.

В последнее время признано актуальным создание шкал оценки риска летального исхода при ОКС в стационаре и в отдалённом периоде, таких как шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (Fox KA, Fitzgerald G, Ruymirat E, et al, 2014). Это необходимо для определения экстренности проводимых лечебных мероприятий, необходимости госпитализации в отделение реанимации и длительности пребывания в нём. Несмотря на то, что данная шкала ориентирована на Европейскую популяцию, в связи с высокой частотой ССЗ и более высокой частотой летальности от ОКС существует потребность в создании таких шкал и в Российской Федерации.

В нескольких крупных международных исследованиях (например, данных Фрамингемского исследования) (Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS et al, 1987) было показано, что частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым предиктором смертности от ССЗ, как в популяции, так и в отдельных группах населения (пожилые, больные ИБС и т.п.) (Goldberg R, Larson M, Levy D, 1996). Снижение ЧСС является одним из самых важных направлений лечения больных ИБС. Несмотря на то, что была показана значимость повышенной ЧСС как фактора риска у амбулаторных больных, для больных, госпитализированных в стационар с ОКС (Fox K., Borer J.S., Camm J., et al, 2007), исследований, направленных на изучение ЧСС как фактора риска смерти при данном состоянии, проведено не было.

Снижение ЧСС является краеугольным камнем лечения ИБС, что достигается в основном приёмом бета-блокаторов (Lee Park K, Goldberg RJ, Anderson FA, et al, 2014). Сравнительно недавно был синтезирован первый специфический f-ингибитор - ивабрадин, в отношении которого в настоящее время продолжают крупными

клинические исследования по оценке его эффективности и безопасности у разных категорий больных (Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З., 2008). Однако влияние селективных f -ингибиторов на некоторые показатели сердечно-сосудистой системы, такой как вариабельность ритма сердца, при прямом сравнении с бета-блокаторами, до сих пор проведены не были.

Цель исследования. Оценка влияния частоты сердечных сокращений и других факторов неблагоприятного исхода на прогноз острого коронарного синдрома и исследование влияния ивабрадина на вариабельность ритма сердца в острой фармакологической пробе у больных стабильной стенокардией напряжения.

Задачи исследования:

1. Оценить значимость влияния различных факторов риска на выживаемость у больных с острым коронарным синдромом.
2. Создать математическую модель выживаемости у больных с острым коронарным синдромом в зависимости от частоты сердечных сокращений и других факторов при поступлении и в ходе лечения в стационаре.
3. Оценить значение частоты сердечных сокращений как фактора риска летального исхода при остром коронарном синдроме при поступлении в стационар и в течение периода лечения.
4. Оценить влияние ритмурежающих препаратов: f -ингибитора (ивабрадина) и селективного бета-блокатора (метопролола тартрата) на частоту сердечных сокращений, артериальное давление у больных стабильной стенокардией напряжения в слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой.
5. Сравнить влияние f -ингибитора (ивабрадин) и бета-блокатора (метопролола тартрат) на вегетативный статус больных стабильной стенокардией напряжения в слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой

Научная новизна

Изучено влияние ЧСС на прогноз больных с ОКС в условиях стационара и диагностическое значение ЧСС в отношении их выживаемости. Показано, что уровень ЧСС >84 может являться неблагоприятным фактором для прогноза летального исхода. Выявлен оптимальный уровень ЧСС в группах у больных различного пола, возраста, а также у больных с постинфарктным кардиосклерозом и острым инфарктом миокарда. Проведена оценка влияния различных факторов на выживаемость у больных с ОКС,

выделены наиболее значимые факторы: ЧСС, возраст, ИМ в анамнезе, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий. Создана программа «Кардиориск», позволяющая оценить риск летального исхода у больных с ОКС. Проведено исследование электрофизиологической эффективности f-ингибитора ивабрадина и бета-адреноблокатора метопролола у больных стабильной стенокардией напряжения.

Практическая ценность

На основании анализа историй болезни архива ГБУЗ РБ ГKB № 21 г.Уфа выполнена оценка терапевтического и прогностического значения ЧСС у лиц с ОКС для разработки стратегии по ведению данной группы больных, создана компьютерная программа «Кардиориск», позволяющая оценивать степень тяжести состояния пациентов и риск летального исхода, с проведением оценки эффективности программы на выборке из 50 пациентов. Проведена сравнительная оценка нового лекарственного средства группы f-ингибитора ивабрадина и бета-адреноблокатора метопролола тартрата и особенности их воздействия на вариабельность ритма сердца для комплексной характеристики данного класса препаратов.

Гипотеза исследования

ЧСС является важным фактором риска при ОКС. Для оценки риска летального исхода при ОКС возможно создание модели с использованием различных факторов риска. Ивабрадин обладает сравнимым с метопрололом влиянием на вариабельность ритма сердца.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Из 9 факторов (пол, возраст, ЧСС, ИМ в анамнезе, стаж ИБС, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, предсердная экстрасистолия) наибольшее влияние на летальный исход у больных с ОКС оказывают «ЧСС», «возраст», «ИМ в анамнезе», «фибрилляция предсердий» и «желудочковая тахикардия».

2. Построена многофакторная модель летальности пациентов с ОКС в стационаре. Модель с использованием 8 факторов (возраст, пол, ЧСС, пребывание в реанимации, ИМ в анамнезе, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, предсердная экстрасистолия) достоверна на 51,4%, 7 (без фактора – «пол») – 51,3 %, 6 (без фактора «фибрилляция предсердий») – 51,2%, 5 факторов (без фактора «желудочковая тахикардия») – 50%. Модель с 4 факторами достоверна на 49,4%. Созданная на основе модели из 8 факторов компьютерная программы оценки риска летального исхода «Кардиориск» показала высокую чувствительность и специфичность.

3. У больных с ОКС ЧСС >84 уд/мин является неблагоприятным фактором риска; у женщин и мужчин (>89 и >84); у больных с и без постинфарктного кардиосклероза (>98 и >84); в возрастных группах от 49 до 79 лет >74-83, а старше 80 лет ЧСС - <74.

4. ЧСС у больных с ОКС достоверно различалась у умерших и выживших больных в стационаре. Снижение ЧСС в первые дни госпитализации является благоприятным прогностическим признаком исхода заболевания, а стабильно высокий уровень или увеличение - неблагоприятный. В диапазоне 90-100 уд/мин при учащении ЧСС на 1 уд/мин вероятность смерти увеличивалась на 1,25%.

5. В слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой у больных стабильной стенокардией напряжения при применении ивабрадина 7,5 мг и метопролола тартрата 50 мг было показано одинаковое снижение ЧСС при применении данных препаратов и недостоверное снижение артериального давления. Ивабрадин приводит к снижению очень низко- и низкочастотного спектра вегетативной составляющей вариабельности ритма сердца, а метопролола тартрат - только низкочастотного спектра. Метопролола тартрат повлиял на вегетативный баланс за счет сдвига в сторону парасимпатического отдела нервной системы.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в практику работы ГКБ №21 г.Уфа, Железнодорожной больницы г.Уфа и кафедры пропедевтики внутренних болезней Башкирского государственного медицинского университета. Концептуальные положения исследования используются в учебном процессе, включены в план лекционных и практических занятий на кафедре пропедевтики внутренних болезней.

Связь работы с научными программами. Тема работы утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ 22 декабря 2011 года, протокол № 10.

Личный вклад соискателя. Научные результаты, изложенные в диссертационной работе Травниковой Е.О., получены автором самостоятельно в ГБУЗ РБ ГКБ №21 г.Уфа. Автор лично участвовала в ретроспективном анализе историй болезней, составлении протоколов исследования; в клиническом обследовании больных ИБС, включающих в себя определение вариабельности сердечного ритма с помощью аппарата «Респикард» Проводила регистрацию и анализ, интерпретацию и обсуждение данных, полученных в результате исследования. Выполнила статистическую обработку результатов исследования, подготовила выводы и практические рекомендации.

Апробация работы и публикации. Апробация диссертации проведена на проблемной комиссии по кардиологии ГБОУ БГМУ (протокол № 8 от 26 апреля 2014 года). Материалы диссертации отражены в 16 научных работах, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций. Способ прогнозирования риска смерти у больных с острым коронарным синдромом с применением программного обеспечения «Кардиориск» подтвержден авторским свидетельством № 2013619300 от 1.10.2013.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 201 источник, в том числе 71 отечественных и 130 зарубежных авторов. Текст содержит клинические примеры, иллюстрирован 16 таблицами и 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В первой части работы было проведено ретроспективное исследование историй болезни 1000 пациентов, поступивших в ГКБ №21 г.Уфа с диагнозом ОКС, а во второй – слепое рандомизированное контролируемое исследование влияния бета-блокатора (ББ) метопролола тартрата (Мет) и f-ингибитора ивабрадина (Ива) с перекрёстным дизайном и острой фармакологической пробой у 33 больных со стабильной стенокардией напряжения (ССН).

В ретроспективном исследовании был проведен анализ 1000 историй болезни больных с ОКС (с подъемом/без подъема сегмента ST, результирующий в Q/non-Q ИМ левого желудочка или переведённых в ССН) в отделениях интенсивной терапии и реанимации и кардиологии ГКБ №21 г. Уфа за 2011-2014 годы (рисунок 1). При анализе историй болезни в группе «выживших» (1-ая группа) и «умерших» (2-ая группа) регистрировались следующие параметры (по электрокардиограммам, реанимационным картам и записям в дневниках истории болезни): ЧСС при поступлении, в отделениях интенсивной терапии и кардиологии, исход ОКС, наличие осложнений, стаж ИБС, наличие ИМ в анамнезе, наличие аритмий - предсердной экстрасистолии (ПЭ), желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), фибрилляции или трепетания предсердий (ФП и ТП), желудочковой тахикардии (ЖТ).

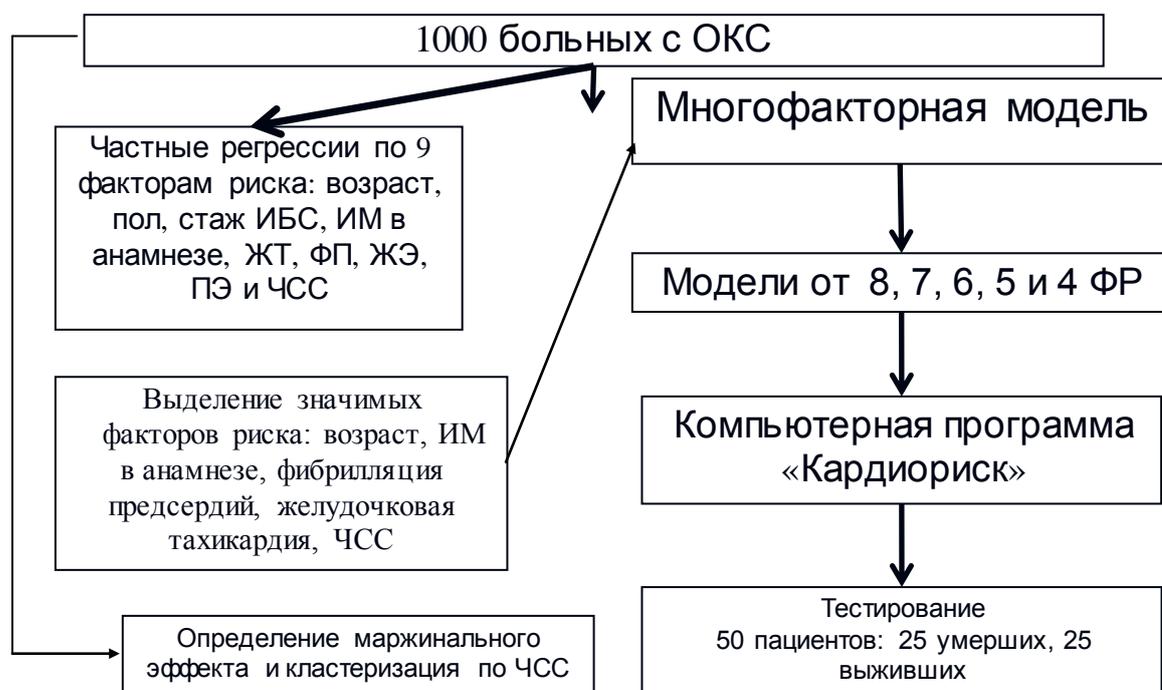


Рисунок 1 - Математическое анализ и моделирование в ретроспективном исследовании.

При математическом моделировании создавались частные бинарные регрессии по 9 факторам и определялась их значимость как факторов риска: возраст, пол, стаж ИБС, ИМ в анамнезе, ЖТ, ФП, ЖЭ, ПЭ, ЧСС. После этого на основании 8, 7, 6, 5 и 4-х факторов риска строились многофакторные модели выживаемости. На основании выявленных наиболее значимых факторов риска и многофакторной модели летальности была создана компьютерная программа оценки риска летального исхода больных с ОКС «Кардиориск», которая была протестирована на 50 больных с данным диагнозом.

При создании бинарной регрессии для каждого фактора определялся маргинальный эффект - степень влияния каждого кластера на выживаемость больных, а точнее насколько изменится риск летального исхода при изменении фактора риска на единицу. При создании бинарной модели регрессии проводилась кластеризация по ЧСС при поступлении: первый кластер с ЧСС <90 уд/мин, второй – от 90 до 99, третий – 100–109, четвертый – 110–129 и пятый – >130, и в каждом кластере определялся его маргинальный эффект по влиянию на летальный исход.

Во второй, клинической части работы, в слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с перекрёстным дизайном и острой фармакологической пробой было исследовано влияние пульсурежающих препаратов ретос бета-блокатора (ББ) Мет и f-ингибитора Ива на вариабельность ритма сердца (ВРС). Исследовано 33 человека из группы 485 больных с ОКС, которые на 7-30 день болезни были отобраны для исследования. Большинство пациентов были обследованы

амбулаторно после выписки из стационара. Если пациент подписывал информированное согласие, то начинался отмывочный период.

Критерии включения: ССН ФК II-III, информированное согласие.

Критерии исключения: хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма, невозможность отмены ББ в отмывочный период, АВ-блокада II и III степеней тяжести, брадикардия менее 60 уд/мин, синдром слабости синусового узла, тахикардия более 100 уд/мин, артериальная гипотензия менее 110/70 мм рт.ст., высокая артериальная гипертензия более 160/100 мм рт. ст., хроническая сердечная недостаточность IIБ - III ст, сахарный диабет, пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий, трепетание предсердий, выраженное ожирение, частая предсердная и желудочковая экстрасистолия.

Дизайн клинического исследования представлен на рисунке 2. Пациенты отбирались для исследования на 5 день после стабилизации состояния и перехода ОКС в стабильную стенокардию. В первый день проводилась беседа с больным, объяснялись цель, задачи, риски и особенности проведения исследования. После подписания пациентом информированного согласия во время отмывочного периода производилась отмена ББ на срок не менее двух с половиной дней до начала исследования. Приём других препаратов, не влияющих на ритм сердца, не прекращался.

При обследовании №1 всем пациентам производилось физическое обследование, которое включало в себя измерение роста и веса, подсчет ЧСС, измерение АД. Затем пациентам проводилось исследование вариабельности ЧСС, после чего была проведена рандомизация больных с помощью генератора случайных чисел. В соответствии с ответом больные получили *per os* Ива 7,5 мг («Кораксан», Сервье, Франция) или Мет 50 мг («Эгилук», Гедеон Рихтер, Венгрия). Через четыре часа, на пике действия препарата, пациентам проводилось повторное обследование №2.

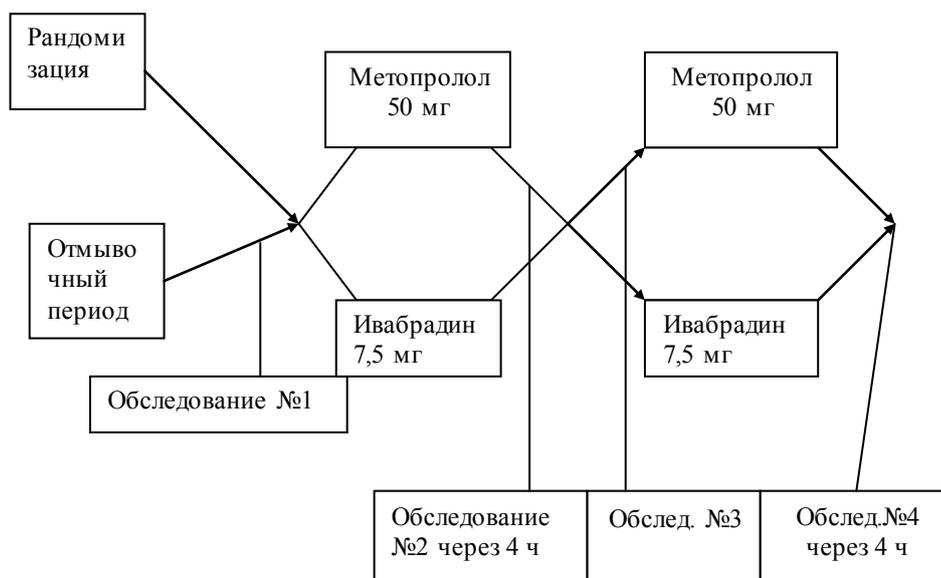


Рисунок 2 - Дизайн клинического исследования.

Не менее чем через 2 дня проводился второй тест с препаратом сравнения. Снова проводилось физикальное исследование и исследование ВРС (обследование №3). Затем больные, получавшие ранее Ива, принимали Мет, и наоборот, получавшие Мет – Ива. Через 4 часа у больных были повторно обследованы витальные функции и ВРС (обследование №4).

Для исследования вегетативной регуляции сердечного ритма путём анализа ВСР использовался аппаратно-программный комплекс «Респикард 1.3». Длительность регистрации сердечного ритма составляла 10 минут. Интервал регистрации в 10 минут был выбран в соответствии с требованием к стационарности процесса сердечного ритма. Полученные данные оцифровывались с частотой 500 Гц и вводились в компьютер. Цифровая обработка сигнала ЭКГ проводилась согласно рекомендациям международной рабочей группы по вариабельности ритма сердца.

При статистической обработке использовались достоверность различий для критерия Стьюдента в парных группах, ROC анализ, вычисление чувствительности, специфичности и корреляционный анализ по Спирмену.

Научное исследование было выполнено при поддержке гранта Президента РФ для докторов наук (Загидуллин Н.Ш.) МД-2459.2014.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ретроспективном исследовании из 1000 пациентов с ОКС умерло – 72, выжило – 928, из них женщин – 409, мужчин – 519. Средний возраст больных составил $64,3 \pm 0,5$ лет ($64,9 \pm 1,4$ в 1-й группе и $69,5 \pm 2$ – во 2-й). Средняя продолжительность ИБС в анамнезе составила $6,93 \pm 0,3$ лет. ИМ в анамнезе установлен у 423 больных (таблица 1).

Осложнения имелись у 64 человек, из них кардиогенный шок - у 50 больных, отек легких – у 13 больных и у 1 больного - разрыв сердца. Исходы ОКС: ИМ развился у 515 больных, из них у 280 – без зубца Q, у 235 – ИМ с зубцом Q, у 485 больных ОКС перешел в стабильную стенокардию. У мужчин ИМ с зубцом Q отмечен в 143 случаях, у женщин - в 92. От ИМ с зубцом Q умерло 59 больных, они имели следующие осложнения: кардиогенный шок – в 43 случаях, отек легких – в 11 и разрыв сердца – в 1 случае. От ИМ без зубца Q умерло 13 пациентов, из них кардиогенный шок был у 7, отек легких - у 2 больных.

Таблица 1 - Характеристика контингента исследования у больных с ОКС

Параметр	Вся группа, n=1000	группа 1, n=928	группа 2, n=72
Возраст	64,3±0,5	64,9±1,4	69,5±2
Пол М/Ж	591/409	554/374	37/35
ИМ в анамнезе	423	400	23
Стаж ИБС, лет	6,93±0,3	5,94±0,3	5,94±0,3
ФП	95 (9,5%)	39 (3,9%)	56 (5,6%)
ЖТ	25 (2,5%)	5 (0,5%)	20 (2%)
ПЭ	66 (6,6%)	64 (6,4%)	2 (0,2%)
ЖЭ	96 (9,6%)	90 (9%)	6 (0,6%)

Прим.: ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИМ- инфаркт миокарда, ФП- фибрилляция предсердий, ЖТ – синусовая тахикардия, ПЭ – предсердная экстрасистолия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЧСС – частота сердечных сокращений

Тромболитическую терапию получали 102 больных с ИМ с зубцом Q, 133 человека не проходили процедуру тромболиза вследствие противопоказаний и длительного временного промежутка от начала ангинозного приступа. В группе больных получавших тромболитическую терапию умерло 19 человек (10 от кардиогенного шока, 9 от отека легких), в группе больных без тромболиза - 40 человек. В настоящем исследовании не ставилась задача глубокого анализа лечения пациентов с ОКС.

Сопутствующие заболевания встречались у 587 человек, в 385 случаях гипертоническая болезнь, в 112 случаях сахарный диабет и в 90 случаях их сочетание.

Все больные, находясь в стационаре, получали стандартную терапию, включающую в себя ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-блокаторы, статины, нитраты, дезагреганты.

Различные виды аритмий были распределены следующим образом: желудочковая тахикардия – у 25 больных, ПЭ – у 66 больных, ЖЭ – у 97 больных, ФП – у 95 больных.

Средняя ЧСС при поступлении в стационар оказалась равной 81,5±0,7 уд/мин (у мужчин – 81,3 уд/мин, у женщин – 83,6), при поступлении в отделение интенсивной терапии – 86,7±0,6. В течение всей госпитализации в стационаре в 1-й группе больных

ЧСС резко снижалась на 2-й день (с $81,5 \pm 0,6$ до $71,8 \pm 0,5$ уд/мин, $p < 0,05$), затем имела тенденцию к снижению до $66,9 \pm 0,5$ на 23-й день. Динамика ЧСС за время госпитализации в 1-й группе лучше всего описывалась логарифмической функцией $y = -3,35 \ln(x) + 76,68$ ($R^2 = 0,734$). В первой группе при поступлении ЧСС была недостоверно меньше, чем во второй ($81,3 \pm 0,7$ против $81,5 \pm 0,6$, $p > 0,05$). В то же время, ЧСС в первой группе достоверно снижалась при выписке ($66,9 \pm 0,5$ против $81,5 \pm 0,6$; $p < 0,001$), а во второй – недостоверно увеличивалась в момент смерти ($81,3 \pm 0,7$ против $90,8 \pm 3,9$, $p > 0,05$). ЧСС у больных, находящихся в реанимации, имела прямую корреляцию средней степени связи со смертностью ($r = 0,41$ по Спирмену). В отделении интенсивной терапии за первые 4 дня ЧСС достоверно различалась между 1-й и 2-й группами (рисунок 3). Следует отметить, что при построении линейной регрессии в 1-й группе ЧСС прогрессивно снижалась, а во 2-й – оставалась на том же уровне.

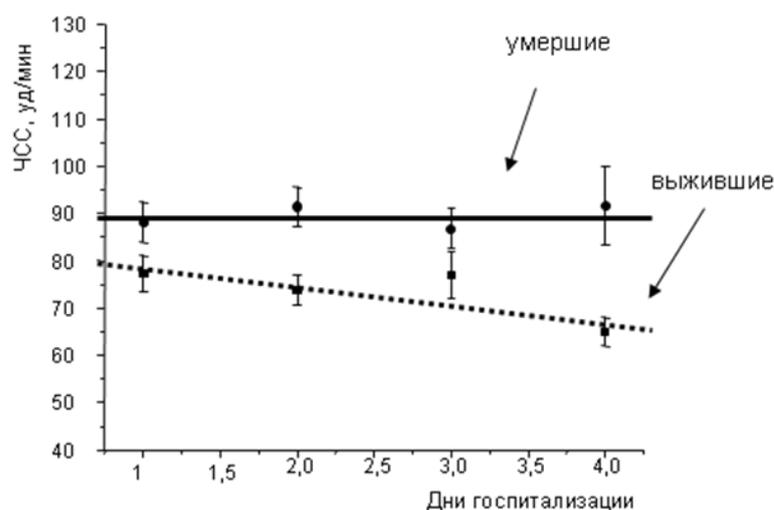


Рисунок 3 - Тренд ЧСС в отделении интенсивной терапии у больных с ОКС в 1-й группе (прерывистая линия) и 2-й (сплошная) в течение 4-х дней нахождения в интенсивной терапии.

В результате построения частных регрессий показателей пациентов с ОКС по моделям гомпит (функция стандартного распределения экстремальных значений (минимума) *I*-го типа), пробит (функция стандартного нормального распределения) и логит (функция стандартного логистического распределения) на основании данных при поступлении в стационар были выделены следующие факторы, наиболее значимые для исхода пациента с острым коронарным синдромом: 1) возраст, 2) ИМ в анамнезе, 3) ФП, 4) ЖТ и 5) ЧСС (таблица 2).

Таблица 2 - Регрессионный анализ для оценки значимости фактора риска летального исхода у больных с острым коронарным синдромом

Фактор риск	Модель регрессии	Псевдокоэф. МакФаддена	Ошибка регрессии
Возраст	Логит	0,82%	0,258
Пол	Логит	0,36%	0,168
Стаж ИБС	Гомпит	0,06%	0,56
ИМ в анамнезе	Гомпит	0,68%	0,0618
ФП	Логит	2,14%	0,257
ЖТ	Логит	1,25%	0,258
ПЭ	Гомпит	0,44%	0,26
ЖЭ	-	0	0,269
ЧСС	Логит	0,46%	0,25

Прим. Подписи соответствуют таблице 1.

На основе частных бинарных регрессий была построена многофакторная модель смертности пациентов в зависимости от следующих факторов: возраст, пол, ИМ в анамнезе, пребывание в реанимации, ФП, ЖТ, ПЭ, ЧСС. В результате селекции наиболее значимых факторов были созданы достоверные модели с использованием 8, 7, 6, 5 и 4-х факторов (таблица 3).

Таблица 3 - Многофакторные модели смертности больных с острым коронарным синдромом с разным количеством факторов риска

Модель в зависимости от количества факторов	Вид регрессии	Коэф. МакФаддена	Ошибка регрессии
8 факторов	Логит	51,4%	0,199
7 факторов: минус - «пол»	Логит	51,3%	0,199
6 факторов: минус - «ФП»	Логит	51,27%	0,199
5 факторов: минус - «ЖТ»	Логит	50,08%	0,201
4 факторов	Логит	49,4%	0,202

На основании полученных наиболее значимых факторов риска и многофакторной модели летальности была создана программа «Кардиориск», позволяющая оценивать риск смерти у больных с ОКС (авторское свидетельство № 2013619300 от 1.10.2013). В данной программе вводятся следующие показатели: возраст больного, пребывание больного в отделении реанимации или интенсивной терапии, наличие ИМ в анамнезе, наличие какого-либо вида аритмии (ЖТ, ФП, ЖЭ и ПЭ) и ЧСС. Программа предусматривает два сценария расчета риска летальности больного в зависимости от нахождения пациента в реанимации или в кардиологическом отделении (рисунок 4). Таким образом, данная модель прогнозирования может быть использована при поступлении пациента в

стационар с помощью только данных, полученных при объективном обследовании пациента и сборе анамнеза.

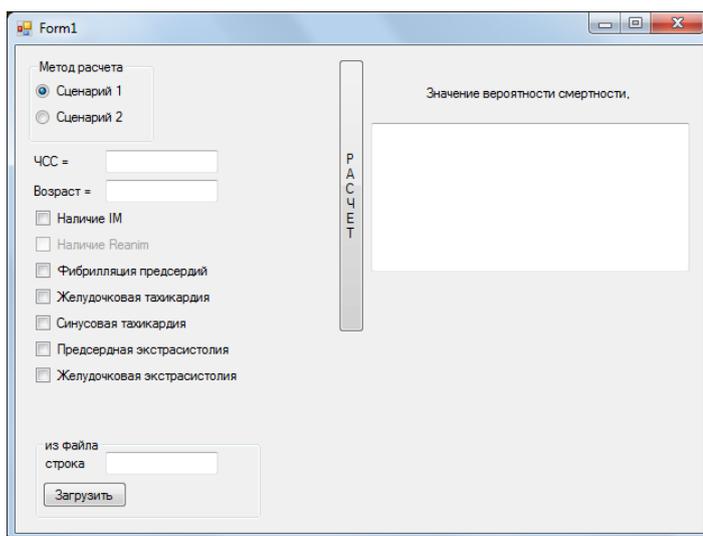


Рисунок 4 - Интерфейс программы «Кардиориск».

При тестировании данной программы были использованы данные других 50-ти больных с ОКС (25 умерших, 25 выживших). Для этого риск смерти стратифицировался исходя из полученных данных в окне «Значение вероятности смертности» показателей: низкий (0-0,5), умеренный (0,5-0,75), высокий (более 0,75) риски. Из 25 выживших больных 14 имели низкий риск смерти, 6 – умеренный риск, 5 – высокий риск, а в группе умерших все 25 пациентов показали высокий риск смерти. Таким образом, чувствительность программы 80% и специфичность - 100%.

В дальнейшем исследована значимость ЧСС как фактора риска при поступлении в стационар. При проведении ROC – анализа было установлено, что у больных с ОКС ЧСС >84 уд/мин является неблагоприятным прогностическим фактором, у женщин данный показатель составил – >89 уд/мин, у мужчин – >84 уд/мин; у больных с постинфарктным кардиосклерозом – >98 уд/мин, без постинфарктного кардиосклероза – >84 уд/мин; в возрастных группах от 49 до 79 лет данный показатель варьировал от 74 до 83 уд/мин, у лиц старше 80 лет ЧСС – <74 уд/мин; при Q-ИМ данный показатель был >89 уд/мин (таблица 4).

Таблица 4 - Точка отсечения по ЧСС по данным ROC-анализа в различных подгруппах больных

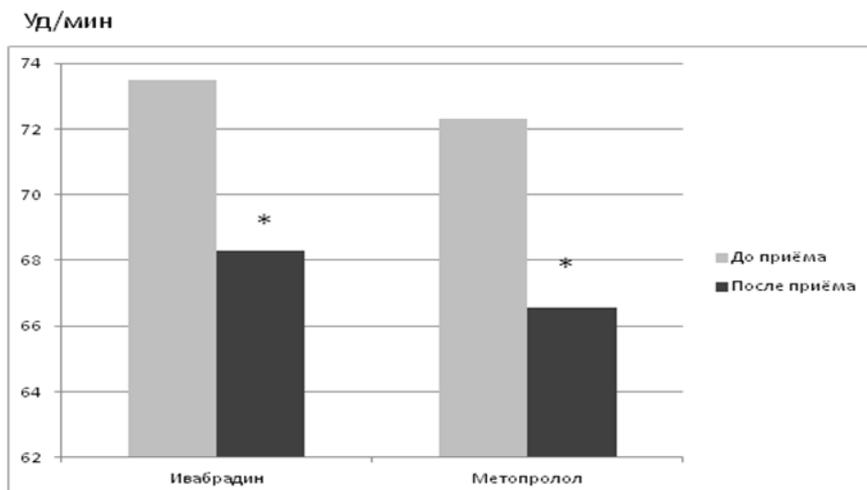
Показатели	Точка отсечения	AUC ± стандартное отклонение	Чувствительность	Специфичность
Мужчины	< 84± 0,05	0,6 ± 0,05	59,4	67,8
Женщины	< 89±0,05	0,7 ± 0,05	62,8	71,1
С ИМ в анамнезе	< 98± 0,08	0,6 ± 0,08	56,5	86,2
Без ИМ	< 84± 0,04	0,6 ± 0,04	67,3	66,4
Возраст менее 49 лет	< 74± 0,09	0,5 ± 0,09	87,5	28,2
От 50 до 59 лет	< 82± 0,06	0,6 ± 0,06	68,7	63,3
От 60 до 69 лет	< 75±0,06	0,5 ± 0,06	80,9	34,7
От 70 до 79 лет	< 83± 0,06	0,5 ± 0,06	56,5	55,2
Более 80 лет	> 74±0,22	0,6 ± 0,22	50	83,8
Острый Q-ИМ	< 89±0,04	0,6 ± 0,04	57,7	73,4

Для каждого фактора при создании регрессии исследовался маргинальный эффект - наибольший имел параметр «ИМ в анамнезе» - 0,488385, что означает, что при наличии ИМ в анамнезе риск смерти увеличивался на 48%. Для ЧСС наибольший маргинальный эффект имел кластер 2 (ЧСС 90-100) - в данном диапазоне увеличение ЧСС на 1 уд/мин увеличивало риск смерти на 1,25%, в кластере 3 – на 1,02%, 4 – на 0,97%, 5 –на 0,06 и меньше всего – в кластере 1 – на 0,1%.

В результате проведенных исследований была показана значимость ЧСС как фактора риска сердечно-сосудистой смертности у больных с ОКС. ЧСС увеличивалась в первые дни заболевания и прогрессивно снижалась до момента выписки из стационара. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с ОКС рекомендуют поддерживать ЧСС в стационаре на уровне 55-60 ударов в минуту. Однако, в то же время не была изучена значимость ЧСС у больных с ОКС. Известно, что шкала GRACE оценивает ЧСС >74 уд/мин (Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT et al, 2009), а шкала BANACH - >78 уд/мин (Filipiak KJ, Koltowski L, Grabowski M et al., 2011) как фактор высокого риск для больного.

В слепом рандомизированном, контролируемом с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой исследовании у больных со ССН при анализе динамики изменений САД и ДАД достоверных различий при применении обоих препаратов отмечено не было, наблюдалась только небольшая тенденция к снижению во всех парах. Основным ожидаемым эффектом для обоих препаратов было снижение ЧСС. Действительно, как Ива (с 73,48±1,25 уд/мин до 68,29±0,96 уд/мин, p<0,05), так и Мет (с 72,32±0,79 уд/мин до 66,55±0,79 уд/мин, p<0,05), снизили ЧСС (рисунок 5). При этом оба

препарата примерно одинаково уменьшили ритм сердца в сравнении с базовым значением (Ива – на 7,08%, а Мет – на 7,98%).



*- $p < 0,05$.

Рисунок 5 - Динамика ЧСС после приёма ивабрадина и метопролола тартрата.

Ива достоверно уменьшил низкочастотную (low frequency, LF) и очень низкочастотную (ultra low frequency, ULF) составляющие ВРС (соответственно на $1625,74 \text{ мсек}^2$, $p < 0,05$; на $889,72 \text{ мсек}^2$, $p < 0,01$), в то же время высокочастотная (high frequency, HF), отражающую тонус парасимпатической системы, достоверно не изменилась (на $35,73 \text{ мсек}^2$, $p > 0,05$). Общая мощность снизилась ($2044,59 \text{ мсек}^2$, $p < 0,01$), но изменений соотношения LF/HF не наблюдалось ($0,99 \text{ мсек}^2$, $p > 0,05$, рисунок 6). Мет, в отличие от Ива, не повлиял на ULF (уменьшение на $889,72 \text{ мсек}^2$, $p > 0,05$), снизил LF (на $301,3 \text{ мсек}^2$, $p < 0,01$) и достоверно не повлиял на мощность ($1244,5 \text{ мсек}^2$, $p > 0,05$). Весьма важным результатом представляется достоверное снижение почти в 2 раза соотношения LF/HF, которое отображает баланс симпатической/парасимпатической систем (с $3,34 \pm 0,54$ до $1,84 \pm 0,38$, $p < 0,05$, рисунок 7). Остальные параметры, (RR, SDNN, RMSSD, NN50) применяются при более длительном анализе ЭКГ (например, 24-часовой записи) и для Мет и Ива ожидаемо достоверно не изменились ($p > 0,05$), демонстрируя тенденцию к снижению (таблица 5).

Таблица 5 - Изменения витальных параметров и параметров ВРС до и после приёма Ива/Мет

Параметры	С Ива (разница)	С Мет (разница)	Сравнение разницы между Ива и Мет
n	33		
ЧСС, уд/мин	5,2	5,8	p>0,05
САД, мм рт. ст.	2,58	4,84	p>0,05
ДАД, мм рт. ст.	1,9	2,26	p>0,05
RR, мсек	135,3482	-30,8886	p<0,05
SDNN, мсек	17,82273	12,43358	p>0,05
RMSSD, мсек	9,680582	3,975123	p>0,05
NN50	-19,6436	8,347304	p>0,05
VLF, мсек ²	1625,738*	889,715	p<0,05
LF, мсек ²	384,6667**	301,325**	p>0,05
HF, мсек ²	35,72619	31,3625	p>0,05
Total, мсек ²	2044,595**	1244,599	p<0,05
LF/HF	0,994236	1,500831**	p<0,05

Прим.: *- p<0,05, p<0,01 для каждого из препаратов до и после приёма.

Сравнение витальных параметров и изменений ВРС для Мет и Ива подтвердило вышеуказанные изменения: достоверно между пульсурежающими препаратами различались VLF и общая мощность (большее снижение для Ива) и LF/HF (большее снижение для Мет).

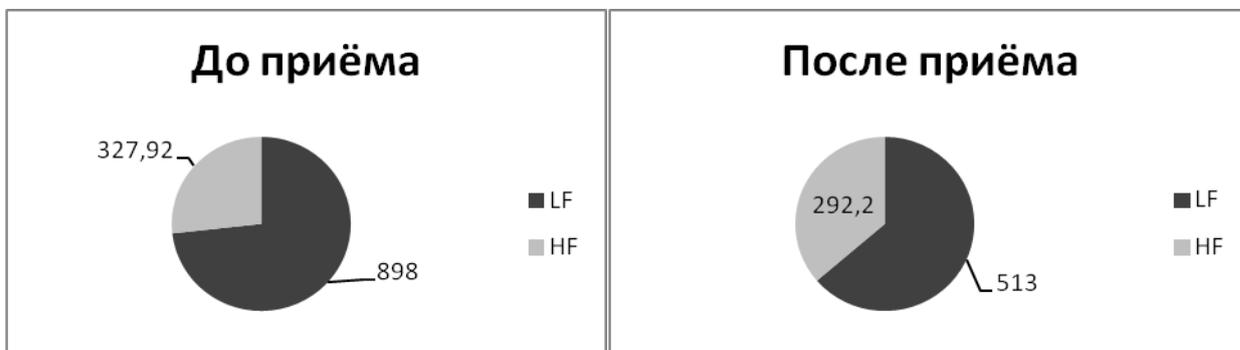


Рисунок 6 - Изменение баланса симпатической/парасимпатической нервной систем при пробе с ивабрадином. Достоверность изменений соотношения LF/HF после пробы не достигнута (p>0,05).

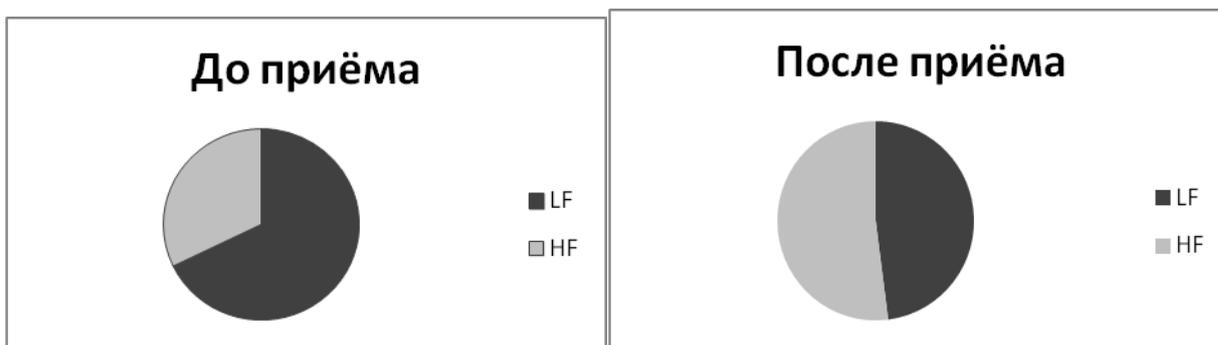


Рисунок 7 - Изменение баланса симпатической/парасимпатической нервной систем (LF/HF) при пробе с метопрололом. Баланс сдвинулся в сторону парасимпатической системы ($p < 0,05$).

Таким образом, как Ива, так и Мет снизили симпатические влияния на сердце - Ива за счёт доменов VLF и LF, а Мет – LF. В то же время, баланс вегетативной системы достоверно сдвигался в сторону парасимпатической нервной системы только с Мет. Если для Мет такие выводы были ожидаемыми, так как широко известно влияние ББ на симпатическую активность, то для Ива действие на симпатическую систему было показано впервые. ББ уменьшают положительное инотропное и хронотропное действие катехоламинов, опосредуемое через β_1 -адренорецепторы и β_2 -адренезависимую релаксацию гладкомышечных клеток сосудов (Schäfers RF, Poller U, Pönicke K, et al., 1997). С другой стороны, отсутствовали данные о прямом эффекте Ива на симпатическую активность и симпатические влияния на миокард. По нашему мнению, снижение симпатических влияний на вегетативную регуляцию сердца препарата может быть связано с уменьшением ишемии миокарда по механизму обратной связи.

Последние рандомизированные клинические исследования свидетельствуют, что антиангинальное действие Ива сравнимо с ББ и антагонистами кальция недигидроперидинового ряда (Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T., 2013) и, в то же время, он сильнее, чем ББ, увеличивает диастолу, в период которой и происходит снабжение миокарда кислородом. Учитывая наличие определённых противопоказаний к ББ (AV-блокада, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких), то дополнительный эффект в виде влияния на вегетативный статус может расширить показания для использования Ива.

Проведённые исследования позволили определить факторы, влияющие на летальный прогноз у больных при ОКС: возраст, наличие ИМ в анамнезе, ФП, ЖТ, ЧСС. На основании регрессионного анализа и моделирования была создана регрессионная модель оценки риска, на основании которой была создана программа «Кардиориск», позволяющая с 80% чувствительностью и 100% специфичностью оценивать риск

летального исхода у пациентов. Было показано, что ЧСС 84 уд/мин является точкой отсечения по риску летального исхода, а кластерный анализ показал, что наибольший маржинальный эффект определялся в кластере ЧСС 90-100 уд/мин, и при изменении ЧСС в данном диапазоне на 1 уд/мин прирост вероятности смерти составил 1,25%. В слепом рандомизированном контролируемом с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой у больных со ССН исследовании было показано снижение активности симпатической системы как для Мет, так и для Ива при одинаковом хронотропном эффекте. В то же время, Мет сдвигал вегетативный баланс в сторону парасимпатической системы. Таким образом, в проведенных исследованиях была создана модель оценки риска летального исхода при остром коронарном синдроме, оценена роль частоты сердечных сокращений как фактора риска при данном состоянии и изучено влияние пульсурежающих препаратов ивабрадина и метопролола на вегетативный баланс.

ВЫВОДЫ

1. Наибольшее влияние на исход у больных с ОКС оказывают факторы «ЧСС», «возраст», «стаж ИБС», «фибрилляция предсердий» и «желудочковая тахикардия».
2. На основе частных регрессий построена многофакторная модель летальности пациентов с ОКС. Созданы модели с использованием 8, 7, 6, 5 и 4 факторов риска. Модель с использованием 8 факторов достоверна на 51,4%, 7 факторов – 51,3 %, 6 факторов – 51,2%, 5 факторов – 50% и последняя модель была достоверна на 49,4%.
3. На основе многофакторной модели создана компьютерная программы оценки риска летального исхода у больных с ОКС «Кардиориск» с чувствительностью 80% и специфичностью 100%.
4. У больных с острым коронарным синдромом ЧСС >84 уд/мин является неблагоприятным фактором риска. Снижение ЧСС отражает благоприятное влияние на исход, а стабильно высокий уровень или увеличение - неблагоприятный. При кластеризации ЧСС наибольший маржинальный эффект наблюдается в кластере с ЧСС 90-99 уд/мин – при изменении ритма сердца на 1 уд/мин вероятность смерти меняется на 1,25%.
5. В слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой у больных ССН при использовании ивабрадина 7,5 мг и метопролола тартрата 50 мг показано одинаковое снижение частоты сердечных сокращений и недостоверное снижение артериального давления.
6. Ивабрадин приводит к снижению очень низко- и низкочастотного спектра variability ритма сердца, в то время как метопролола тартрат - низкочастотного

спектра. Однако, бета-блокатор благодаря сдвигу вегетативного баланса в сторону парасимпатического спектра показал большие возможности кардиопротекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Созданная программа «Кардиориск» может быть использована в практике врача-терапевта и кардиолога (в поликлиниках, приемно-диагностических отделениях) для определения тяжести состояния и риска смерти больных с острым коронарным синдромом.

2. Частота сердечных сокращений >84 уд/мин может быть неблагоприятным фактором риска летального исхода при поступлении пациента в стационар. Данный показатель может варьировать в зависимости от следующих параметров: пол, возраст, перенесенный инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда с зубцом Q.

3. У больных с острым коронарным синдромом, находящихся в стационаре, необходимо мониторировать динамику ЧСС. Если имеется тенденция к увеличению или сохраняется стабильно высокая ЧСС, то необходимо использовать ритмурежающую терапию, так как данный фактор риска является неблагоприятным в плане исхода заболевания.

4. При стабильной стенокардии напряжения может быть использован Ивабардин, который обладает не только ритмурежающими свойствами, но и снижает тонус симпатической нервной системы.

Список публикаций

Статьи

1. Травникова Е.О. Возрастная динамика электрического поля сердца / Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З., Багаутдинова Е.Р. // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И.Мечникова. – 2009. - Специальный выпуск №2/1. – С.60-65.
2. Травникова Е.О. Возможности применения f-ингибитора Ивабрадина при синусовых тахикардиях / Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З. // Врач. – 2011. - № 7. - С. 40-42
3. Травникова Е.О. Перспективы применения новых биомаркеров в диагностике острого коронарного синдрома / Травникова Е.О., Хафизов Р.Р., Загидуллин Б.И., Загидуллин Н.Ш. // Практическая медицина. – 2012. - № - С.23-28.
4. Травникова Е.О. Частота сердечных сокращений как фактор сердечно-сосудистого риска у больных с острым коронарным синдромом / Травникова Е.О., Лакман И.А., Зубаирова И.Р. Загидуллин Н.Ш. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. - №4. - С.45- 48.
5. Травникова Е.О. Современные возможности регуляции ритма сердца при ишемической болезни сердца / Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Загидуллин Б.И. // Российский кардиологический журнал. – 2013. - №5. - С.61-65.

6. Травникова Е.О. Сравнение влияния ивабрадина и метопролола тартрата на вариабельность ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения / Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5.

Патенты

Загидуллин, Н.Ш. Система прогнозирования риска наступления смерти больного с острым коронарным синдромом. / Загидуллин Н.Ш., Травникова Е.О., Огнев Г.И., Лакман И.А., Попов Д.В. // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013619300.

Материалы конференции

1. Травникова Е.О. Частота сердечных сокращений как фактор риска при остром коронарном синдроме / Травникова Е.О., Загидуллин, Н.Ш. Ш.З. Загидуллин // Материалы Всероссийской конференции кардиоваскулярная терапия профилактика и реабилитация (Москва). – Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 4, Прил. 2. – С. 6.
2. Травникова Е.О. Частота сердечных сокращений как фактор риска смерти при остром коронарном синдроме / Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш., Абдрахманова Г.М. // Мат. Респ. итоговой науч.-практ. конф. студ. и мол-х ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа, 2008. – Т.2. – С.59-62.
3. Травникова Е.О. Взаимосвязь между поверхностными потенциалами сердца и ишемической болезнью сердца / Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Б.И., Плечев В.В. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. - Кардиоваскулярная терапия и профилактика – Москва. - 2008. - № 7(приложение 1 к журналу)- С.142.
4. Травникова Е.О. Динамика электрического поля сердца при проведении коронарной реваскуляризации и в постоперативном периоде / Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З., Загидуллин Б.И. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. - Кардиоваскулярная терапия и профилактика – Москва. - 2008. - № 7(приложение 1 к журналу). - С.142-143.
5. Травникова Е.О. Влияние частоты сердечных сокращений на прогноз жизни при остром коронарном синдроме / Травникова Е.О., Мифтахова А.Ф., Загидуллин Н.Ш., Бакихин В.В. // Мат. Респ. итоговой науч.-практ. конф. студ. и мол-х ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа, 2009. – Т.2. – С.34-36.
6. Травникова Е.О. Дифференциальная диагностика пациентов с острым коронарным синдромом / Травникова Е.О., Багаутдинова Е.Р., Биккинина Л.Б., Сахибгареева Л.Н // Вопросы теоретической и практической медицины. - Уфа. 2010 - Т.1. - С. 50.
7. Травникова Е.О. Особенности электрического поля сердца при остром коронарном синдроме / Травникова Е.О., Загидуллин Б.И., Багаутдинова Е.Р., Загидуллин Н.Ш., // Материалы научн.-практ. конф., посвященной 30-летию деятельности городской клинической больницы №21 г. Уфы. - Медицинский вестник Башкортостана. - 2012. – Т.7, №6 (приложение). - С.89-93.
8. Травникова Е.О. Картирование поверхности сердца в диагностике инфаркта миокарда / Травникова Е.О., Загидуллин Б.И., Багаутдинова Е.Р., Загидуллин Н.Ш., и др. // Материалы научн.-практ. конф., посвященной 30-летию деятельности городской клинической больницы №21 г. Уфы. - Медицинский вестник Башкортостана. - 2012. – Т.7, №6 (приложение)- С. 93-96.
9. Травникова Е.О. Калькулятор по вычислению прогноза выживаемости у больных с острым коронарным синдромом / Травникова Е.О., Загидуллин Ш.З.,

Зулкарнеев Р.Х., Головина Т.Н. // Материалы III международного форума кардиологов и терапевтов. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - Москва. - 2014. – с. 114-115.
10. Травникова Е.О. Сравнение ивабрадина с метопрололом по влиянию на вариабельность ритма сердца в рандомизированном контролируемом исследовании с острым фармакологической пробой у больных с ишемической болезнью сердца / Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З. // Материалы III международного форума кардиологов и терапевтов. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - Москва. - 2014 – С. 115.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ББ – бета-блокаторы
ВРС – вариабельность ритма сердца
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
Ива – Ивабрадин
ИМ – инфаркт миокарда
Мет – Метопролол
ОКС – острый коронарный синдром
ПЭ – предсердная экстрасистолия
ССЗ – сердечно сосудистые заболевания
ССН – стабильная стенокардия напряжения
ФП – фибрилляция предсердий
ЧСС – частота сердечных сокращений
HF – высокочастотная составляющая
LF – низкочастотная составляющая
ULF – очень низкочастотная составляющая

Лицензия ЛР № 020832 от «15» октября 1993 г.

Подписано в печать «10» ноября 2014 г. Формат 60x84/16

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1.

Отпечатано в ООО «Издательство «Диалог». 450076, г. Уфа, ул. М. Гафури, 54.

Тел./факс: (347) 251-78-29. E-mail: dialogufa@mail.ru