

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.12-005.4-055.1:616.1-06

Новые возможности оценки прогноза сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ишемической болезнью сердца

Ф. Т. Агеев, Я. А. Орлова, Э. Ю. Нуралиев, Е. Б. Яровая

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса (ген. дир. — академик Е. И. Чазов) Росздрава, Москва

Формирование эффективной стратегии ведения больных, страдающих ИБС, с целью прогнозирования повторных сердечно-сосудистых событий является важной задачей. Скорость пульсовой волны — самостоятельный предиктор риска развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ИБС, который может стать маркером их начала и критерием эффективности терапевтических подходов, направленных на снижение жесткости артерий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, скорость пульсовой волны, жесткость артерий.

Прогнозирование повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС может способствовать формированию эффективной стратегии ведения этой когорты больных. В Роттердамском исследовании выявлена достоверная связь скорости пульсовой волны (СПВ) как маркера жесткости артерий с проявлениями атеросклероза [18]. Его результаты стали предпосылкой к изучению СПВ как фактора, определяющего прогноз у пациентов с ИБС.

С 2002 г. начала использоваться новая «плечелодыжечная» методика оценки СПВ (СПВпл) [10]. Ее отличает от классической «каротидно-фemorальной» методики высокая воспроизводимость и простота в использовании. За 4 года существования методики было доказано, что СПВпл является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пожилых пациентов [4], у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [5] и с острым коронарным синдромом (ОКС) [7].

Целью настоящего исследования было оценить возможности использования СПВпл в прогнозировании развития ССО у мужчин, страдающих ИБС.

Материал и методы

Исследование было проспективным, в него вошли 178 мужчин в возрасте от 39 до 72 лет, страдающих ИБС. Продолжительность наблюдения составила 3 года. Набор больных проводился в течение 2003 г. в амбулаторных условиях на базе научно-диспансерного отдела Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова. Наблюдение продолжалось до сентября 2006 г. Все пациенты ранее были госпитализированы в клинику Института, где у них был подтвержден диагноз ИБС. 125 (67,6%) больным была выполнена коронароангиография, подтвердившая наличие атеросклероза венечных артерий. Для остальных 60 (32,4%) пациентов достаточным свидетельством наличия ИБС считали перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденный изменениями на ЭКГ и динамикой кардиоспецифических ферментов. В исследование не включались пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ) в предшествующие 3 месяца; страдающие хронической сердечной недостаточностью II ФК (по NYHA) и более; с мерцательной аритмией, в связи с невозможностью проведения сфигмографии, и пациенты с сопутствующими забо-

леваниями, отрицательно влияющими на прогноз. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Конечными точками в исследовании были: ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), реваскуляризация миокарда, включившая аортокоронарное шунтирование (АКШ) и ангиопластику со стентированием, а также смерть от любых причин и госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии.

Всем пациентам при включении в исследование проводилось общеклиническое обследование, измерялись окружность талии, вес и рост для расчета индекса массы тела (ИМТ), лабораторное обследование включало измерение глюкозы в крови и общего холестерина (ОХС), а также выполнялась объемная сфигмография для оценки жесткости артерий.

Объемная сфигмография выполнялась с помощью прибора Vasera VS-1000 («Fukuda Denshi», Япония). Скорость распространения пульсовой волны (СПВпл) определялась «плечелодыжечным» способом [1]. В основе этой методики лежит регистрация сфигмограмм на 4 конечностях (с помощью манжет). СПВпл рассчитывается автоматически по формуле:

$$\text{СПВпл} = (\text{АЛ} - \text{АП}) / \Delta T,$$

где АЛ – расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на лодыжку; АП – расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на плечо; ΔT – время между началом пульсовой волны, регистрируемым на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемым на голени.

Методы статистического анализа. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0 и Statistica 6.0.

Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана и квартили распределения в зависимости от типа распределения исследуемой величины. Гипотеза о нормальном распределении изучае-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов ($n=178$)

Параметры	Значения
Возраст ($M \pm SD$), годы	54,5 \pm 8,4
ОИМ в анамнезе	84 (45,4%)
ФВ ($M \pm SD$), %	57,5 \pm 8,2
<i>Число пациентов, имевших факторы риска:</i>	
АГ	114 (61,6%)
гиперлипидемия	147 (79,4%)
курение	71 (38,3%)
СД II типа	15 (8,1%)
<i>Число пациентов, принимавших терапию:</i>	
аспирином/клопидогрелем	160 (86,5%)
нитратами	30 (16,2%)
бета-блокаторами	149 (80,5%)
блокаторами кальциевых каналов	27 (14,6%)
ИАПФ+АРА	92 (49,7%)
статинами	139 (75,1%)

мого показателя проверялась с использованием критерия Шапиро–Вилка. При сравнении группы пациентов с развившимся ССО в ходе трехлетнего наблюдения и группы пациентов без ССО по основным показателям, полученным при включении в исследование, в зависимости от характера распределений использовались t -критерий Стьюдента и U -критерий Манна–Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применялся точный двухсторонний критерий Фишера.

В представленной работе отношение шансов представляет собой отношение вероятности развития ССО при повышенном уровне исследуемого показателя к вероятности развития ССО при нормальном или сниженном уровне этого показателя за трехлетний период наблюдения. Для построения 95% доверительных интервалов (ДИ) и точечной оценки отношения шансов (ОШ) для каждого из исследуемых показателей применялась модель бинарной логистической регрессии. Уровень значимости регрессии (p) оценивался

с помощью метода максимального правдоподобия.

Чтобы установить точку разделения по СПВпл использовалась характеристическая кривая (receiver operating characteristic curve, ROC-curve), то есть кривая взаимной зависимости вероятностей ложноположительных и истинно положительных результатов. В качестве точки разделения (cut off) для данного исследования рассматривалось значение СПВ, при котором чувствительность равна 1 минус специфичность.

Для представленной выборки пациентов с ИБС был проведен анализ выживаемости с трехлетним периодом наблюдения. Для сравнения кривых дожития (построенных с помощью метода Каплана–Мейера) в зависимости от значения СПВпл (принятого как точка разделения) применялся лог-ранговый тест.

Для статистического изучения связи между различными параметрами применялся непараметрический метод – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

За период наблюдения у больных развились 38 сердечно-сосудистых осложнений: 5 ИМ, 19 операций АКШ и ангиопластики со стентированием, 13 госпитализаций из-

за нестабильной стенокардии, одна внезапная смерть.

Пациенты без ССО (1-я группа) были сопоставимы с пациентами, имевшими ССО (2-я группа), по возрасту, величине фракции выброса левого желудочка, наличию основных факторов риска (артериальная гипертония – АГ, гиперлипидемия – ГЛП, курение). Единственным отличием было достоверно меньшее число пациентов с СД (2,6% против 9,5%) в группе с ССО.

Основные результаты обследования пациентов представлены в таблице 2. На момент включения у 63% пациентов, страдавших АГ, на фоне проводимой терапии были достигнуты целевые уровни АД, только 29,2% пациентов имели абдоминальное ожирение (ОТ более 102 см), и 28,6% имели ИМТ более 30 кг/м². У всех пациентов с сахарным диабетом была достигнута его компенсация на фоне диеты и/или пероральных сахароснижающих препаратов.

При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная связь между СПВпл и возрастом, АД, уровнем сахара и ОХС в крови (табл. 3).

Из данных таблицы 2 видно, что группы не различались ни по возрасту, ни по уровню АД, ни по большинству других

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от развития ССО (медиана, верхн. и нижн. квантили)

Параметры	Все пациенты (n=178)	Пациенты, не имевшие ССО (n=140)	Пациенты, имевшие ССО (n=38)	p
СПВпл, м/с	13,0 (12,0; 14,8)	12,9 (12,0; 14,6)	13,7 (12,8; 15,3)	0,023
Возраст, годы (M±SD)	54,5±8,4	54,0±7,7	56,6±7,2	НД
САД, мм рт. ст.	133,0 (123,0; 146,0)	133,0 (123,0; 146,5)	136,0 (126,0; 146,0)	НД
ДАД, мм рт. ст.	86,0 (80,0; 96,0)	86,0 (80,0; 95,5)	88,5 (80,0; 98,0)	НД
ПАД, мм рт. ст.	46,2 (39,0; 53,2)	46,0 (39,0; 53,0)	47,9 (41,0; 54,0)	НД
ОТ, см	96,0 (86,0; 101,0)	96,0 (86,0; 101,5)	90,5 (82,0; 100,0)	НД
ИМТ, кг/м ²	27,1 (25,2; 30,2)	27,4 (25,3; 30,1)	26,3 (25,2; 30,3)	НД
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,0; 6,2)	5,6 (5,2; 6,0)	5,5 (5,3; 6,2)	НД
ОХС, ммоль/л	4,8 (4,2; 5,7)	4,8 (4,2; 5,7)	4,9 (4,3; 5,7)	НД

Таблица 3

Связь СПВпл с другими факторами риска (n=178)

Параметры	Коэф. Спирмена (R)	p
Возраст	0,44	0,0000
САД	0,47	0,0000
ДАД	0,42	0,0000
Глюкоза	0,16	0,033
ОХС	0,16	0,027
ИМТ	-0,03	0,60
ОТ	0,02	0,66

изучаемых параметров, значимые отличия имелись только по СПВпл, то есть пациенты, у которых за период наблюдения развились ССО, имели достоверно большую жесткость магистральных сосудов в сравнении с пациентами со стабильным течением ИБС.

При проведении однофакторного анализа уровнем разделения для большинства параметров – САД, ДАД, ПАД, ИМТ, ОТ, уровня ОХС, глюкозы крови стало значение верхней границы общепринятой нормы. Для нахождения «точки разделения» СПВпл была использована характеристическая кривая (ROC-curve). СПВпл, равная 13,35 м/с, оказалась оптимальной для предсказания будущих ССО.

Проведенный однофакторный анализ с использованием бинарной логистической регрессионной модели выявил достоверную связь развития ССО только со СПВпл (табл. 4). Остальные параметры, включая возраст, не оказали в данной когорте пациентов значимого влияния на прогноз.

Таким образом, пациенты со СПВпл, превышающей 13,35 м/с, имели в 2,3 раза

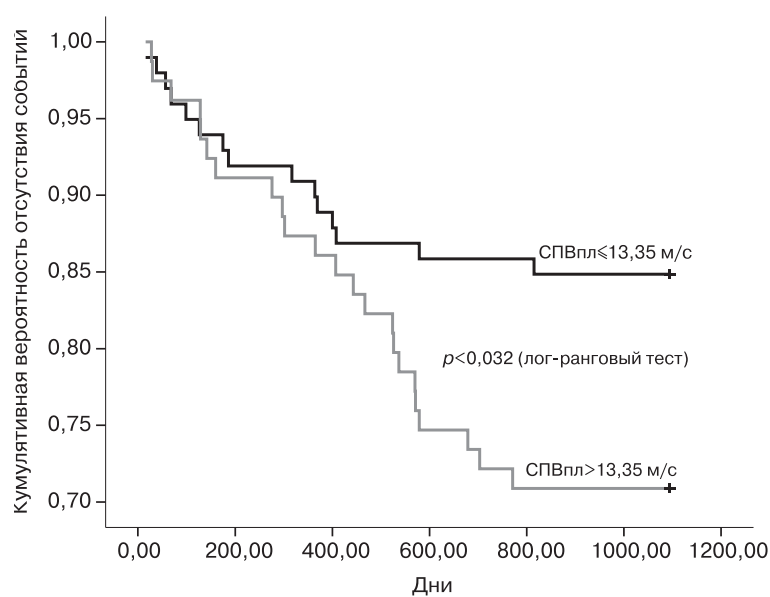
Таблица 4

Результаты однофакторного анализа. Отношение шансов развития ССО

Параметры	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст ≥50 лет	1,96 (0,83–4,63)	0,109
СПВ >13,35 м/с	2,30 (1,10–4,81)	0,024
ИМТ >30 кг/м ²	1,03 (0,45–2,35)	0,940
ОТ >102 см	0,69 (0,26–1,81)	0,431
ОХС >5,0 ммоль/л	1,50 (0,73–3,10)	0,270
Глюкоза крови >5,0 ммоль/л	1,83 (0,51–6,61)	0,324
САД >140 мм рт. ст.	1,14 (0,51–6,61)	0,323
ДАД >90 мм рт. ст.	1,14 (0,54–2,39)	0,731
ПАД >50 мм рт. ст.	0,97 (0,45–2,07)	0,928

большие шансы развития сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты со СПВпл 13,35 м/с и менее.

Для пациентов со СПВпл, менее либо равной 13,35 м/с (n=99), и со СПВпл более 13,35 м/с (n=79) были построены кривые Каплана–Мейера. Сравнение кривых выживаемости с использованием лог-рангового критерия дало достоверные различия (p<0,032) (см. рис.).



Кривые Каплана–Мейера кумулятивных вероятностей отсутствия событий в группах с высокой и низкой скоростью пульсовой волны.

Обсуждение

В настоящее время накоплено достаточно данных [3], подтверждающих высокую прогностическую ценность жесткости артерий для пациентов с риском развития ССО при отсутствии клинических проявлений окклюзирующего атеросклероза. Однако остается неясным значение ригидности магистральных сосудов при манифестации заболеваний артерий. В исследовании SMART показано, что только у пациентов с клинически выраженным поражением артерий, исходно имеющих низкий уровень АД, выявляется влияние жесткости артерий на прогноз [2]. В то же время у пациентов с повышенным уровнем АД после поправки на классические факторы риска достоверной связи между эластическими свойствами артерий и риском ССО не обнаружено. Эти данные получены при оценке функции каротидных артерий посредством УЗ-исследования. Во многих работах показано, что состояние сонных артерий строго коррелирует с развитием цереброваскулярных осложнений, тогда как жесткость аорты, оцененная по СПВ, определяет и все кардиоваскулярные риски, и общую смертность. Нельзя исключить, что отличия результатов исследования SMART от большинства опубликованных ранее сопряжены именно с различием использованных методик для оценки жесткости артерий. К сожалению, в этой работе параллельно не проводилась оценка СПВ.

В небольшом инвазивном исследовании С. Stefanadis и соавт. жесткость аорты явилась мощным независимым фактором риска развития ОКС у нормотензивных пациентов с ранее диагностированной ИБС [6].

В работе Н. Tomiyama и соавт. [7] впервые для пациентов с ИБС показано, что СПВпл, измеренная при поступлении в клинику с диагнозом ОКС, является независимым предиктором развития ССО в госпитальном и постгоспитальном периодах. В нашей работе СПВпл оказывала значимое влияние на прогноз у пациентов с хроническим течением ИБС.

Обращает на себя внимание, что в нашей работе ни один из изучаемых классических факторов риска – АД, уровень глюкозы, холестерина и др. – не предопределял развития ССО. Вероятно, это связано с тем, что к моменту включения в исследование пациенты находились под строгим амбулаторным наблюдением, получали адекватную гиполипидемическую и гипотензивную терапию, рекомендации по коррекции образа жизни. Уровень АД, глюкозы и холестерина в крови может достаточно быстро меняться на фоне эффективной терапии и маскировать истинные риски, в то время как СПВпл, отражая степень поражения артериальной стенки, является более стабильным предиктором развития ССО. Влияние возраста, возможно, нивелировалось однородностью группы.

В нашей работе не изучались механизмы влияния жесткости артерий на развитие ССО, однако из данных литературы известно, что хроническая ригидность аорты приводит к смещению отраженной пульсовой волны из диастолы в позднюю систолу, повышению систолического и центрального пульсового АД, увеличению постнагрузки на левый желудочек. Все это в свою очередь ведет к росту потребности миокарда в кислороде, снижает трансмуральную перфузию и усиливает субэндокардиальную ишемию [9]. Помимо этого высказываются предположения, что СПВ, являясь маркером поражения артериальной стенки, косвенно может отражать изменения, происходящие в коронарных артериях. В исследовании, опубликованном D. Fukuda и соавт. в 2006 г. и включавшем 192 пациентов с ИБС, выявлена корреляция СПВпл с количеством пораженных коронарных артерий (по данным коронарографии), а также показано, что СПВпл является независимым фактором, определяющим коронарный резерв [9].

Малое количество развившихся сердечно-сосудистых событий не дало возможности оценить значимость СПВпл как пре-

диктора прогноза при проведении поправок на классические факторы риска. Решение этой задачи требует продолжения наблюдения за данной когортой пациентов.

Однако, несмотря на некоторые ограничения, полученные данные позволяют рассматривать СПВпл как самостоятельный предиктор риска развития ССО у мужчин с ИБС. При этом СПВпл, превышающая 13,35 м/с, может стать маркером их начала и критерием эффективности терапевтических подходов, направленных на снижение жесткости артерий.

Л и т е р а т у р а

1. *Милягин В. А., Милягина И. В., Грекова М. В.* и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны // *Функцион. диагн.* — 2004. — Т. 1. — С. 33–39.
2. *Dijk J. M., Algra A., Van der Graaf Y.* et al., SMART study group. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 12. — P. 1213–1220.
3. *Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L.* et al., on behalf of European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Ibid.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2588–2605.
4. *Matsuoka O., Otsuka K., Murakami S.* et al. Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community — Longitudinal investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study // *Biomed. Pharmacother.* — 2005. — Vol. 59 (Suppl. 1). — P. S40–S44.
5. *Ono K., Tsuchida A., Kawai H.* et al. for the GUNMA Dialysis and ASO Study Group. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients // *Amer. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1591–1598.
6. *Stefanadis C., Dernellis J., Tsiamis E.* et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic heart disease // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22, № 2. — P. 181.
7. *Tomiyama H., Kojima Y., Yambe M.* et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome // *Circ. J.* — 2005. — Vol. 69. — P. 815–822.
8. *Van Popele N. M., Grobbee D. E., Bots M. L.* et al. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis The Rotterdam Study // *Stroke.* — 2001. — Vol. 32. — P. 454.
9. *Watanabe H., Obtsuka S., Kakibana M., Ugisbita Y.* Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 21. — P. 1497–1506.
10. *Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K.* Validity, reproducibility and clinical significance brachial-ankle pulse wave velocity measurement // *Hypertens. Res.* — 2002. — Vol. 25, № 3. — P. 359–364.

Поступила 19.02.2007

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.12-005.4:615.472.5

Применение стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием в лечении больных ишемической болезнью сердца

Л. А. Бокерия, Б. Г. Алекян, Е. З. Голухова, Ю. И. Бузиашвили, Т. Г. Никитина, А. В. Стаферов, Н. В. Закарян

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов применения «непокрытых» стентов и стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием «Сурге» у больных с различными клиническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) и различными морфологическими вариантами поражения коронарного русла.