

МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Сайгитов Р.Т.¹, Глезер М.Г.², Семенцов Д.П.², Костомарова И.В.¹, Малыгина Н.А.¹

¹Российский научно-исследовательский институт геронтологии; ² НИЦ ММА им. И.М. Сеченова, городская клиническая больница №59

Резюме

Предлагается прогностическая модель для оценки риска смерти у больных, госпитализируемых с острым коронарным синдромом (предполагаемый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия). Модель основана на использовании показателей, регистрируемых при поступлении пациента в стационар и расчета, с их помощью, вероятности развития летального события в период госпитального наблюдения. Величина вероятности позволяет формировать группы риска — от минимального (летальность <1%) до очень высокого (летальность >40%). Данная технология отличается высокой эффективностью и воспроизводимостью результатов прогноза.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, оценка риска смерти, прогнозирование госпитальных исходов.

Ведущими кардиологическими обществами рекомендовано выделять пациентов с предположительным инфарктом миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардией (НС) в группу больных с «острым коронарным синдромом» (ОКС) [1, 2, 3]. Важность подобного обобщения продиктована необходимостью как можно более раннего применения средств тромболитической, антитромботической и антиишемической терапии у больных с острой ишемией миокарда. Вместе с тем, очевидно, что интенсивность лечебных мероприятий определяется вероятностью развития летального события, определение которой и является целью математического прогнозирования исходов ОКС. Ранее вопросы прогнозирования решались с использованием данных ретроспективного анализа больных с подтвержденным ИМ, либо характеристик больных, включенных в клинические исследования. Использование подобных подходов несет в себе ряд серьезных ограничений, главным из которых является нерепрезентативность исследуемых выборок, что, в конечном итоге, и препятствует широкому использованию результатов прогноза.

Наиболее применимым в вопросах прогнозирования является дизайн сплошного проспективного исследования, реализуемый в рамках составления регистра заболевания. Примером тому может служить регистр ОКС GRACE. По результатам данного регистра Granger с соавт. (2002) предложили использовать для прогнозирования 8 показателей, зарегистрированных при поступлении в стационар: возраст, уровень систолического АД (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), уровень креатинина, класс по Killip, диагностическое повышение биомаркеров некроза, изменение сегмента ST, а также наличие эпизода остановки сердца [4]. Преимущество использования данных

сплошного исследования ОКС для создания прогностической модели в дальнейшем было неоднократно подтверждено. В частности, дискриминантная мощность модели GRACE значительно превосходила таковую при использовании моделей, основанных на результатах клинических исследований (TIMI, PURSUIT) [5, 6]. В то же время, перечень использованных в модели GRACE переменных позволяет предположить существование резерва для увеличения точности прогнозирования за счет включения в нее ряда биохимических показателей периферической крови, а также более детального рассмотрения изменений, зарегистрированных на ЭКГ.

Целью настоящего исследования явилось изучение предикторов летального развития ОКС и использование их в рамках математической модели для прогноза госпитального исхода заболевания.

Материал и методы

Настоящее исследование было проведено в период с 01.05.2003 по 30.04.2004. на базе отделения кардиореанимации ГКБ №59. В исследование включались все случаи ОКС (предположительный ИМ или НС), зарегистрированного на момент поступления в стационар, всего 1613 больных. Кроме того, в указанный период был проведен дополнительный ретроспективный анализ случаев ИМ и НС, диагностированных в ходе госпитального наблюдения (всего 54 случая). Ограничения по возрасту, срокам поступления, длительности госпитализации не вводились.

При поступлении в стационар учитывались клинико-демографические характеристики текущего заболевания (пол, возраст, сроки поступления, уровень АД, ЧСС и др.), клеточный и биохимический состав

Таблица 1

Общая характеристика больных с ОКС

Признак	Госпитальный исход, % больных		p
	Благоприятный	Смерть	
Всего, абс	1573	94	-
Мужчины	50	33	0,001
Возраст, годы	67 (58;75)	77 (73;80)	0,001
При поступлении			
ИМ	48	87	0,001
НС	49	4	0,001
Другой диагноз	3	9	0,001
Killip ≥ 2 класса	14	63	0,001
В анамнезе			
Артериальная гипертония	87	92	0,202
Стенокардия напряжения (0,2)*	80	79	0,813
ИМ (0,1)	44	45	0,828
Инсульт (0,7)	10	14	0,142
Аритмия (0,8)	20	22	0,601
Хроническая СН (0,8)	11	14	0,377
Сахарный диабет (0,1)	16	22	0,112
АКШ и др. (0,7)	2	0	0,266
Болезни сосудов	9	10	0,773
ХНЗЛ	16	18	0,645
ХЗП	24	16	0,084
Курение (67)	45	29	0,053

Обозначения: СН – сердечная недостаточность, АКШ – аорто-коронарное шунтирование и другие вмешательства, направленные на восстановление коронарного кровотока, болезни сосудов – атеросклероз сосудов нижних конечностей, тромбозы, резекция сосудов по поводу указанных причин и др.; ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких, ХЗП – хронические заболевания почек, курение – привычка курения, предшествовавшая госпитализации.

* в скобках указана частота случаев (%), в отношении которых состояние признака определено не было.

периферической крови, изменения конечной части желудочкового комплекса (подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм, депрессия ST ≥ 1 мм, инверсия зубца T ≥ 1 мм, патологический зубец Q). В ходе госпитального наблюдения регистрировались изменения диагноза, а также случаи неблагоприятного развития ОКС (смерть, рецидив ИМ, в том числе и случаи ИМ, осложнившие течение НС, инсульт).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 11.0. Сравнение протяженных величин, представленных в виде медианы (25;75 перцентиль), осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни и Крускала-Уоллеса для независимых выборок. Для оценки различий дискретных величин был использован критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитанных методом бинарной логистической регрессии, как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. При многофакторном анализе выделение значимых переменных проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости включенных переменных $p < 0,1$. Объем прогностической информации, определяемый регрессионной моделью, описывался объясненной дисперсией (ОД) в модификации по Наделькеркесу (R²). Дискримина-

нтная способность многофакторной модели оценивалась с использованием программной опции ROC Curve (площадь под кривой), результаты которой (возможный диапазон значений от 0 до 1; порог эффективности 0,5) указывают на качество классификации.

Для математического моделирования госпитальных исходов ОКС общая группа включенных в исследование больных была разбита на «исходную» выборку (поступившие с 01.05.2003 по 31.03.04, n=1530) и «тестовую» выборку (госпитализировались в течение апреля 2004 года, n=137). Данные первой использовались для выявления предикторов летального события и построения с их помощью прогностической модели. Данные «тестовой» выборки были использованы для оценки эффективности и воспроизводимости результатов прогнозирования.

Результаты исследования

Проведенное исследование показало, что уровень госпитальной летальности (медиана длительности наблюдения - 18 (14;22) дней) составил 5,6%, частота рецидива/повторного ИМ составила 3,5%, развитие инсульта было зарегистрировано в 1,3% случаев. Хотя бы одно из указанных состояний развилось у 8,7% больных. Общая характеристика больных с благоприятным и летальным исходом ОКС представлена в табл. 1. Показано, что умершие больные были в среднем на 10 лет старше пациентов с благоприятным ис-

Таблица 2

Предикторы летального развития ОКС. Результаты однофакторного регрессионного анализа

Признак	ОШ (95% ДИ)	ОД, %
Возраст, +5 лет (>45)	1,6 (1,4;1,9)	12,8
Killip, +1 класс	2,5 (2,1;2,9)	20,5
САД, +10 мм рт ст (>70)	0,96 (0,95;0,97)	16,6
ЧСС, +10 уд/мин (>60)*	1,03 (1,02;1,03)	7,7
Мочевина, +1 ммоль/л (>3,0)	1,3 (1,2;1,4)	18,4
Креатинин, +10 мкмоль/л (>60)	1,03 (1,02;1,04)	11,4
Глюкоза, +1 ммоль/л (>4,0)	1,3 (1,2;1,3)	12,4
Фибриноген, +50 мг% (>250)	1,004 (1,001;1,006)	1,9
Натрий, +1 ммоль/л (>130)	0,95 (0,90;0,99)	1,1
Калий, +0,2 ммоль/л (>3,0)	2,0 (1,3;3,0)	2,2
Лейкоциты, +1 тыс кл мм3 (>4,0)	1,2 (1,1;1,3)	8,9
Эритроциты, +0,2 млн кл мм3 (>2,9)	0,55 (0,37;0,81)	1,9
Гемоглобин, +10 г/л (>80)	0,98 (0,97;0,99)	2,3
Гематокрит, +2% (>24)	0,94 (0,90;0,98)	2,2

Примечание: * без учета больных, госпитализированных с ЧСС <50 уд/мин.

ходом заболевания, среди них преобладали женщины ($p < 0,001$). Кроме того, пациенты с летальных исходом ОКС чаще госпитализировались с предположительным ИМ (87% в сравнении с 48% в группе больных с благоприятным исходом, $p < 0,001$). Напротив, с подозрением на НС поступали только 4% впоследствии умерших больных, тогда как среди больных, выписанных из стационара, данный диагноз считался вероятным в 49% случаев ($p < 0,001$). Атипичное течение острой ишемии миокарда («другой» сердечный диагноз при поступлении) регистрировался в 9% и 3% случаях, соответственно ($p < 0,001$). Вместе с тем, анализируемые группы практически не отличались по частоте встречаемости в анамнезе основных сердеч-

но-сосудистых заболеваний (гипертонии, стенокардии и др.). Также была сопоставима в группах сравнения и частота такой сопутствующей патологии как хронические заболевания легких и почек. В то же время, среди умерших было 29% куривших, тогда как в группе больных с благоприятным исходом данный показатель составил 45% ($p = 0,053$).

Результаты однофакторного анализа свидетельствовали, что риск летального события увеличивался с возрастом (на каждые 5 лет после 45 приходилось увеличение риска в 1,6 раза), при поступлении в стационар с признаками остро возникшей сердечной недостаточности (на каждое увеличение класса по Killip риск повышался в 2,5 раза), низкими значениями САД (каждое увеличение АД на 10 мм рт. ст. сопровождалось снижением риска на 4,2%) (табл. 2). В свою очередь, влияние ЧСС на прогноз заболевания носило U-образный характер, будучи ассоциированным с высоким риском летального исхода как при увеличении данного показателя (на каждые 10 уд/мин риск увеличивался на 3%), так и при его снижении ниже уровня 50 уд/мин. Причем, в последнем случае величина риска (ОШ 15,6 (2,9;85,1)) соответствовала таковой при ЧСС >120 уд/мин [ОШ 16,0 (3,6;69,8)].

Анализ клеточного и биохимического состава периферической крови показал, что риск летального события был связан с уровнем мочевины (на каждый 1 ммоль/л приходилось увеличение риска на 30%), креатинина (на каждые 10 мкмоль/л — на 3%), глюкозы (на каждый 1 ммоль/л — на 30%) и калия (на каждые 0,2 ммоль/л риск увеличивался вдвое). Напротив, увеличение концентрации натрия сопровождалось снижением риска (на каждый 1 ммоль/л на 5%). Аналогичное снижение риска наблюдалось и при увеличении числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и значения гематокрита (на 82%, 2% и 6%, соответственно). В то же время, увеличение числа лейкоци-

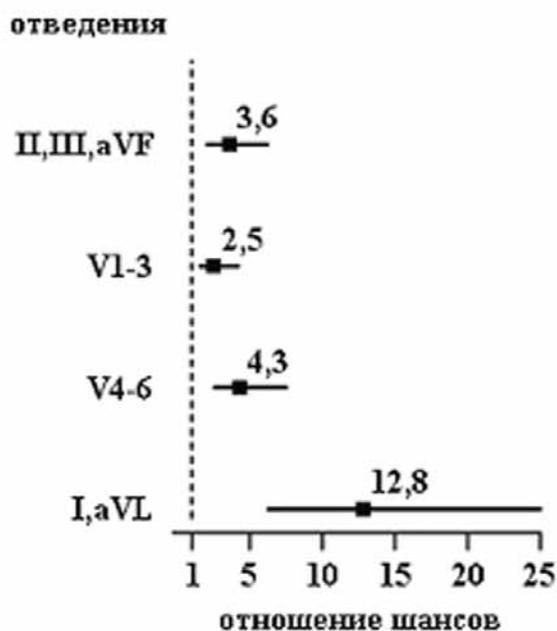


Рис. 1. Роль локализации элевации ST в прогнозе летального события при ОКС.

Таблица 3
Независимые предикторы летального исхода при ОКС.
Результаты многофакторного регрессионного анализа

Признак	ОШ (95% ДИ)	ОД, %
Возраст, +5 лет (>45)	1,6 (1,3;1,9)	9,8
Killip, +1 класс	1,6 (1,2;2,0)	18,8
САД, +10 мм рт. ст. (>70)	0,98 (0,97;0,99)	7,4
ЧСС, <50/>100 уд/мин	2,8 (1,4;5,8)	2,6
Элевация ST (I,aVL)	8,0 (2,1;30,4)	9,4
Элевация ST (V4-6)	2,4 (0,9;6,7)	1,0
Элевация ST (II,III,aVF)	2,7 (1,2;6,3)	2,6
Депрессия ST	3,0 (1,4;6,6)	2,6
КФК/КФК-МВ, >348/24 Ед/л	4,5 (2,2;9,4)	8,9
Мочевина, +1 ммоль/л (>3,0)	1,3 (1,2;1,4)	33,4
Глюкоза, +1 ммоль/л (>4,0)	1,12 (1,02;1,22)	3,7

тов на тысячу клеток сопровождалось увеличением риска в 1,2 (1,1;1,3) раза. Минимальный риск был связан с увеличением концентрации фибриногена (+0,4% на каждые 50 мг%). Наиболее значимыми, с точки зрения прогноза заболевания (в зависимости от величины объясненной дисперсии), были такие признаки как класс Killip, уровень мочевины, САД, возраст, уровень глюкозы и креатинина. Меньшую роль в прогнозе ОКС играли такие признаки, как уровень лейкоцитов и ЧСС (ОД 8,9% и 7,7%, соответственно). Роль таких показателей, как уровень фибриногена, натрия, калия, гемоглобина, гематокрита и число эритроцитов была минимальной.

В числе важных предикторов неблагоприятного развития ОКС было выделено диагностическое повышение (>348/24 Ед/л) уровня КФК/КФК-МВ при поступлении в стационар. Положительный результат указанного теста свидетельствовал о повышении риска в 4,5 (2,8;7,3) раза. Интересно, что в группе больных, поступивших в течение первых 24 часов с момента развития клинического события, приведшего к госпитализации, указанный риск был втрое ниже аналогичного, рассчитанного для пациентов, госпитализированных через сутки и более [ОШ 2,9 (1,7;5,2)] и 10,3 (4,1;26,2), соответственно.

Анализ первой ЭКГ, зарегистрированной при поступлении больных в стационар, показал, что риск летального события в значительной степени зависел как от типа, так и от локализации изменений сегмента ST. Так, максимальный риск смерти был отмечен среди больных с элевацией ST в отведениях I, aVL [ОШ 12,8 (6,2;26,6)]. Втрое меньший риск летального события был отмечен у пациентов с элевацией ST в переднебоковых (V4-6, ОШ 4,3 (2,5;7,6)) и нижних (II, III, aVF, ОШ 3,6 (2,0;6,3)) отведениях (рис. 1). Минимальное увеличение риска отмечалось при регистрации элевации в переднеперегородочных (V1-3) отведениях - ОШ 2,5 (1,5;4,3). Локализация депрессии сегмента ST в прогнозе исходов ОКС была менее значима, сопровождаясь увеличением риска в 2,7,

2,8, 2,3 и 2,2 раза при определении указанного изменения в отведениях (I, aVL), (V4-6), (V1-3) и (II, III, aVF), соответственно. Вместе с тем, сочетание элевации и депрессии ST (дискордантные изменения) сопровождалось увеличением риска смерти в 11,2 (5,8;21,8) раза, тогда как при изолированном изменении сегмента ST риск летального развития ОКС был значительно меньше, составив 3,8 (1,7;8,4) и 3,3 (1,7;6,3) при элевации и депрессии ST, соответственно.

Многофакторный анализ исследованных выше признаков, зарегистрированных при поступлении в стационар, позволил выделить 11 независимых предикторов летального исхода (табл. 3). В их числе наиболее значимую для прогноза роль играли такие признаки, как уровень мочевины (33,4% эффекта модели) и класс по Killip (18,8%). Меньшую прогностическую информацию модели определяли возраст, подъем сегмента ST в боковых отведениях, диагностическое повышение КФК/КФК-МВ и уровень САД. Роль ЧСС, глюкозы, а также элевации ST в нижних и переднебоковых отведениях и депрессии ST была наименьшей, хотя указанные признаки в целом определяли 12,5% всей прогностической информации. Указанная модель имела хорошие статистические характеристики (уровень p для критерия согласия Хосмера-Лемешова составил 0,987; объясненная дисперсия 56,2%; дискриминантная мощность 0,96 (0,92;0,98).

Используя коэффициенты регрессии в качестве оценочных баллов, полученная многофакторная модель была адаптирована для клинического использования (табл. 4). Для каждого случая «исходной» выборки с помощью представленной модели рассчитывался суммарный балл, медиана которого (для $n=1361$) составила 92 (77;110) единицы, средний балл составил 95 ± 26 единицы, минимальный балл – 32, максимальный – 208.

В соответствии с вероятностью летального события были выделены 4 группы риска (рис. 1). Первой

Таблица 4
Определение группы риска летального развития ОКС

Показатели	баллы	Изменение ST*	баллы
Класс по Killip, ≥ 2 кл	12	Подъем (I,aVL)	23
ЧСС, <50/ ≥ 110 уд/мин	14	(V4-6)	9
КФК/КФК-МВ >348/>24 Ед/л	17	II,III,aVF)	10
		Депрессия**	12

САД, мм рт ст	баллы	Мочевина, ммоль/л	баллы	Глюкоза, ммоль/л	баллы
≥ 120	0	<6,0	0	<6,0	0
100-119	7	6,0-9,9	12	6,0-9,9	13
80-99	19	10,0-16,9	17	10,0-16,9	17
<80	25	$\geq 17,0$	41	$\geq 17,0$	19

Примечание: * подъем/депрессия ST $\geq 0,5/1,0$ мм в одном или более из указанных отведений; ** любой локализации.

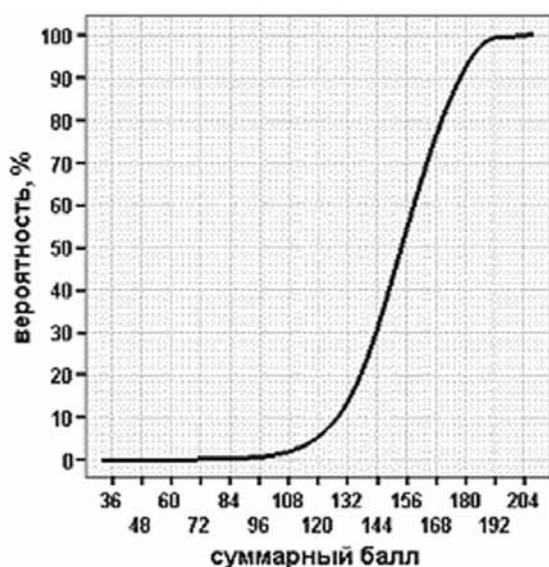


Рис. 2. Зависимость величины суммарного балла и вероятности летального события.

группе – группе низкого риска (<105 баллов) соответствовала вероятность летального события <1%. Второй группе, группе умеренно высокого риска (105-120 баллов) соответствовала вероятность 1-5% (медиана 1,5% (1,0;2,4)). Группа высокого риска регистрировалась при суммарном балле 121-143 единицы, что соответствовало вероятности летального исхода от 6% до 30% (медиана 8% (5;14)). У пациентов четвертой группы, группы очень высокого риска (144 балла и более), вероятность летального исхода превышала 30% [медиана 66% (44;89)]. Больные «исходной» выборки распределились по указанным группам риска следующим образом (табл. 5). Так, почти три четверти пациентов с благоприятным исходом ОКС составили группу низкого риска, тогда как среди умерших больных данная категория риска не определялась ни разу. Напротив, в группу очень высокого риска были включены всего 1,9% пациентов с благоприятным исходом и более 65% больных, умерших в ходе госпи-

тального наблюдения. Летальность в прогнозируемых группах риска составила 0,0%, 1,9%, 12,2% и 62,1%, соответственно.

Эффективность прогнозирования была оценена с использованием данных «тестовой» выборки. Из 137 пациентов указанной выборки вероятность летального развития была рассчитана для 124 случаев (у 13 больных значения одного или более использованных в модели признаков отсутствовали). Дискриминантная мощность (ROC) модели на новых случаях ОКС составила 0,97 (0,93;1,00). Была подтверждена и высокая воспроизводимость результатов прогноза (табл. 6). В частности, более чем для двух третей больных с благоприятным исходом ОКС была определена группа низкого риска (ни одного случая в группе умерших больных). Напротив, высокий и очень высокий риск определялся у 90% больных с летальным исходом заболевания и лишь у каждого десятого пациента с благоприятным исходом госпитализации. При этом летальность в группах риска составила 0,0%, 3,8%, 28,6% и 71,4%, соответственно.

Определение групп риска, помимо прочего, указывало и на возможные сроки наступления летального события (рис. 2). Так, у половины умерших больных с очень высоким риском смерти летальное событие развилось уже в первые сутки госпитального наблюдения. Среди умерших с высокой вероятностью летального исхода (третья группа риска) в течение первых 24 часов с момента поступления событие развилось в каждом четвертом случае. При умеренно высоком риске развитие летального события в первые сутки наблюдения не происходило ни разу, тогда как в 60% случаев летальный исход развился только после 10 суток наблюдения. Среди умерших, составлявших группу очень высокого риска, доля таких случаев была минимальна (около 17%). Медиана длительности госпитального наблюдения для умерших с умеренным, высоким и очень высоким риском составила при этом 11 (7;24) дней, 8 (1;17) дней и 1,0 (0,3;6,0) день, соответственно.

Таблица 5

Распределение больных исходной выборки по группам риска

Исход ОКС	Группы риска, % больных			
	Низкий	Умеренный	Высокий	Очень высокий
Благоприятный (n=1298)	72,1	15,9	10,0	1,9
Летальный (n=63)	-	6,3	28,6	65,1
Летальность, %	-	1,9	12,2	62,1

Таблица 6

Распределение больных тестовой выборки по группам риска

Исход ОКС	Группы риска, % больных			
	Низкий	Умеренный	Высокий	Очень высокий
Благоприятный (n=114)	67,5	21,9	8,8	1,8
Летальный (n=10)	-	10,0	40,0	50,0
Летальность, %	-	3,8	28,6	71,4

Необходимо отметить, что формирование групп риска может послужить отправной точкой и при попытке оптимизировать лечебную тактику. В частности, было показано, что использование у больных 2-4 групп риска уже в первые часы после поступления β -блокаторов, нефракционированного гепарина (НФГ) и аспирина коррелировала со снижением риска летального развития ОКС в 2,6, 2,7 и 4,7 раза, соответственно.

Обсуждение результатов

Острый коронарный синдром характеризуется высокой частотой неблагоприятных кардиоваскулярных событий, регистрируемых уже в ранние сроки госпитального наблюдения. Так, по данным регистра GRACE, в первые сутки госпитализации развивается до четверти всех летальных событий, отмечаемых в стационаре [4]. В нашем исследовании досуточная летальность составляла до половины всех случаев смерти или более 60% летальных исходов, зарегистрированных в первые 10 дней госпитализации. В этой связи, прогнозирование исходов ОКС представляется ключевым компонентом госпитального ведения больных, позволяющим определять не только группы риска, но и связанную с ними интенсивность лечебных мероприятий, а также длительность госпитального наблюдения. Необходимо подчеркнуть, что использование для этих целей методов статистического анализа (логистической регрессии, Соx регрессии и др.) может быть более эффективным, нежели определение вероятности летального события на основании только лишь опыта специалиста [7, 8].

Для реализации математических принципов прогнозирования оптимально использование данных сплошного исследования больных с ОКС. К сожалению, большинство работ в этой области основывается на результатах исследований нерепрезентативных выборок (только подтвержденный ИМ, больные с ИМ после проведенного тромболитика и др.), что существенно сужает диапазон применения созданных на их основе прогностических моделей. Примером прогностической модели, основанной на результатах сплошного исследования ОКС, является модель GRACE [Granger]. В то же время, необходимо отметить, что в ряде клиник, принявших участие в исследовании GRACE, не учитывались случаи ранней госпитальной смерти, а также больные с тяжелой сопутствующей патологией. Число таких случаев авторами исследования не приводится, что затрудняет объективную оценку репрезентативности использованной выборки.

Дискриминантная мощность модели GRACE (0,83-0,84) была значительно ниже аналогичной, полученной при использовании нашей модели. В числе факторов, возможно определяющих указанное преимущество, необходимо выделить использование нами таких биохимических параметров периферической

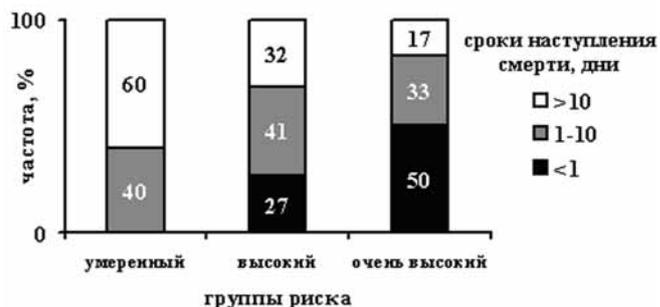


Рис. 3. Сроки наступления летального события в зависимости от группы риска.

крови как уровень мочевины и глюкозы. Особый интерес представляет применение для прогнозирования исходов ОКС значений мочевины, в противовес традиционно используемому для этих целей уровню креатинина. Преимущество учета уровня мочевины при прогнозировании острой кардиоваскулярной патологии находит свое подтверждение в исследовании Normand с соавт. (Cooperative Cardiovascular Project), выделивших данный показатель в числе 4-х, наиболее значимых, предикторов госпитальной летальности (вместе с возрастом, уровнем среднего АД и числом дыхательных движений) при ИМ у пожилых [9]. Сходный результат был получен и в исследовании Fonarow с соавт., в котором именно уровень мочевины (а не креатинина) являлся ведущим предиктором госпитальной летальности (наряду с возрастом, уровнем САД и ЧСС) у больных с острой сердечной недостаточностью [10]. Меньшая эффективность использования значений креатинина при прогнозировании, вероятно, связана с возрастными особенностями распределения данного показателя. Так, в противоположность мочеvine, уровень креатинина с возрастом практически не меняется, а величина данного показателя у пожилых вероятно недостаточно точно отражает развитие почечной недостаточности [11, 12]. В частности, по данным Duncan с соавт., у каждого второго амбулаторно наблюдаемого пациента старше 70 лет с уровнем креатинина <130 мкмоль/л клубочковый клиренс был ниже 50 мл/мин, тогда как в возрастной группе 40-59 лет нарушение выделительной функции почек по данным клиренса (при нормальных значениях креатинина) наблюдалось лишь у каждого сотого пациента [12]. По данным Swedko с соавт., в аналогичной когорте пожилых (>65 лет) пациентов гиперкреатинемия (>150 мкмоль/л) регистрировалась лишь у каждого десятого с клубочковым клиренсом менее 50 мл/мин и только у каждого второго – с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс менее 30 мл/мин) [13]. Учитывая, что более 60% всех больных, включенных в наше исследование, а также более 90% умерших были пожилого возраста, относительно низкая эффективность применения значений креатинина для прогнозирования исходов

ОКС не кажется удивительной. Использование в этих целях значений клубочкового клиренса креатинина представляется более оправданным, особенно при расчете этого показателя по Levey (с коррекцией по полу, возрасту и уровню мочевины крови) [11].

Наряду с применением нами показателей мочевины, для целей прогнозирования было предложено использовать значения глюкозы, также зарегистрированные при поступлении в стационар. Ни в одной из ранее предложенных прогностических моделей, в том числе и в модели GRACE, данный показатель использован не был. В то же время, связь гипергликемии с высоким риском летального события у больных с ИМ была показана неоднократно [14, 15]. Однако, в большинстве случаев, изучение прогностического значения данного показателя ограничивалось оценкой его самостоятельной роли, что не позволяет объективно судить о природе этого эффекта. В нашем случае удалось показать независимое влияние гипергликемии на прогноз ОКС, причем увеличение риска коррелировало с концентрацией глюкозы и не было связано с анамнестическим указанием на сахарный диабет (СД). Подобный результат находит подтверждение и при изучении данного параметра у больных с ИМ. Так, по данным Stranders, увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л сопровождается увеличением риска летального события на 4% у пациентов без СД и на 5% — у больных с СД [14].

В числе важных преимуществ представленной модели можно указать и на использование детальных изменений сегмента ST на первой ЭКГ, зарегистрированной в стационаре. Подобный подход позволил определить важность дифференцированного использования изменений сегмента ST и обратить внимание на крайне неблагоприятную роль в прогнозе ОКС элевации ST в боковых (I, aVL) отведениях. В исследовании Crumboltz с соавт., ретроспективно проанализировавших когорту больных с подтвержденным ИМ, также было показано, что худший прогноз характерен именно для случаев ИМ боковой стенки левого желудочка [16]. Вместе с тем, в большинстве исследований используется только суммарное значение изменений сегмента ST, что, вероятно, значительно снижает точность прогноза, уравнивая прогностическую значимость элевации и депрессии ST, элевации ST в боковых и передне-перегородочных отведениях (в нашем случае риск различался почти десятикратно), изолированного и сочетанного изменения данного сегмента.

Обращает на себя внимание U-образный характер влияния величины ЧСС на прогноз ОКС, причем величина риска при брадикардии соответствовала таковой при тахикардии более 120 уд/мин. Для сравне-

ния, в модели GRACE ЧСС менее 50 уд/мин вообще не определялась в качестве фактора риска и, даже напротив, пациенты с подобной частотой сердечных сокращений рассматривались как случаи с минимальным риском смерти [4]. Подобные ошибки, связанные с особенностями применения средств линейной статистики, также могут вносить свой вклад в снижение точности прогноза.

Суммарный эффект предложенной нами модели позволял достаточно эффективно разделять больных с благоприятным исходом ОКС и умерших пациентов по группам риска. Обращает на себя внимание и тот факт, что в группу низкого риска включались не менее двух третей всех больных с благоприятным госпитальным исходом заболевания и, напротив, ни одного больного с летальным исходом. Это обстоятельство, как и то, что определение группы риска позволяет прогнозировать сроки развития летального события, способствует оптимизации лечебных мероприятий, увеличению их интенсивности в отношении больных с высоким риском, особенно в первые часы и сутки наблюдения. Интересно отметить, что в ряде исследований показано, что активная антитромботическая терапия при ОКС достигает максимального эффекта именно у больных с высокой вероятностью летального исхода [17].

Кроме лечебной тактики, определение группы риска позволит должным образом скорректировать и сроки наблюдения за больными с ОКС, как в условиях отделения кардиореанимации, так и после перевода больного в кардиологическое отделение. Использование прогностической информации в этом направлении позволит решить вопрос о стандартизации сроков госпитального наблюдения, достаточных для проведения всего комплекса лечебно-диагностических процедур. Учитывая, что, по данным зарубежных регистров ОКС, медиана длительности госпитализации при ИМ и НС составляет от 5 до 7 дней, что почти втрое ниже аналогичного показателя, зарегистрированного в нашем исследовании, снижение сроков нахождения больного в стационаре может быть вполне оправданным, особенно в отношении пациентов низкого риска. А, так как при использовании представленной модели низкий риск может определяться у 65-75% больных с ОКС, экономический эффект от применения средств прогнозирования для снижения сроков госпитализации может быть значительным. Сохранение же в отношении больных высокого риска индивидуального подхода при планировании длительности госпитального наблюдения позволит, в свою очередь, лучше реализовать имеющиеся возможности отечественного здравоохранения.

Литература

1. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. et. al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J 2002; 23: 1809–1840.
2. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et. al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2002. Доступно на: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.
3. Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ // Кардиология, 2004, 4: 9-15.
4. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O.M. et. al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events // Arch. Intern. Med. 2003; 163: 2345-2353.
5. Yan A.T., Jong P., Yan R.T. et. al. Clinical trial-derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome // Am. Heart J. 2004; 148(6): 1020-7.
6. Goncalves P.A., Ferreira J., Aguiar C. et. al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS // Eur. Heart J. 2005; 26: 865–872.
7. Ebell M.H., Bergus G.R., Wärbasse L. et. al. The inability of physicians to predict the outcome of in-hospital resuscitation // J. Gen. Intern. Med. 1996; 11(1): 16-22.
8. Christakis N.A., Lamont E.B. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study // B.M.J. 2000; 320(7233): 469-72.
9. Normand S.T., Glickman M.E., Sharma R.G. et. al. Using admission characteristics to predict short-term mortality from myocardial infarction in elderly patients. Results from the Cooperative Cardiovascular Project // J.A.M.A. 1996; 275(17): 1322-8.
10. Fonarow G.C., Adams K.F., Abraham W.T. et. al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis // JAMA. 2005; 293: 572-580.
11. Fehrman-Ekholm I., Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance // Scand. J. Urol. Nephrol. 2004; 38(1): 73-7.
12. Duncan L., Heathcote J., Djurdjev O. et. al. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? // Nephrol. Dial. Transplant. 2001; 16(5): 1042-6.
13. Swedko P.J., Clark H.D., Paramsothy K. et. al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients // Arch. Intern. Med. 2003; 163(3): 356-60.
14. Stranders I., Diamant M., van Gelder R.E. et. al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. 2004 May 10; 164(9):982-8.
15. Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. et. al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study // Lancet. 2002; 359(9324): 2140-4.
16. Krumholz H.M., Chen J., Wang Y. et. al. Comparing AMI Mortality Among Hospitals in Patients 65 Years of Age and Older Evaluating Methods of Risk Adjustment // Circulation. 1999; 99: 2986-2992.
17. Morrow D.A., Antman E.M., Snapinn S.M. et. al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS // Eur. Heart J. 2002; 23(3): 223-9.

Abstract

The authors propose a prognostic model for assessing death risk in patients hospitalized with acute coronary syndrome (possible myocardial infarction or unstable angina). The model is based on parameters registered at admission and further calculation of death risk during in-hospital follow-up period. This predicted risk gives a chance to divide patients into risk groups – with minimal (lethality <1%) to maximal (lethality >40%) risk. This highly effective technology provides reproducible prognostic results.

Keywords: Acute coronary syndrome, death risk assessment, in-hospital outcome prognosis.

Поступила 14/02-2005