

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ

Шевченко И.И.

Городская клиническая больница №10 «Электроника», Воронеж

## Резюме

Традиционно считается, что заболеваемость и летальность пациентов с ОИМ в целом выше в популяции мужчин, чем женщин. В то же время, оценки летальности и выживаемости пациентов с КШ, в зависимости от пола и возраста, неоднозначны. Проведен анализ летальности и выживаемости 103 пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком. Показано, что летальность при КШ носит экспоненциальный характер, медиана летальности составляет 25,5 часа; различия летальности и выжи-ваемости в группах мужчин и женщин значимы ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** кардиогенный шок, выживаемость, медиана летальности.

Летальность пациентов с острым инфарктом (ОИМ), осложненным кардиогенным шоком (КШ), остается высокой, достигая 60-90%, по данным различных клиник неотложной кардиологии [2,5]. Традиционно считается, что заболеваемость и летальность пациентов с ОИМ в целом выше в популяции мужчин, чем женщин [2]. Однако некоторые исследователи отмечают другую зависимость частоты осложнений ОИМ от возраста и пола: жизнеопасные нарушения ритма, отек легких, кардиогенный шок чаще встречаются в популяции женщин, особенно старше 70 лет [7,8]. В многоцентровых исследованиях изучено влияние различных методов противошоковой терапии, включая ранний системный тромболизис, традиционную противошоковую терапию, ангиопластику на выживаемость пациентов с КШ [9]. В то же время, оценки летальности и выживаемости пациентов с КШ, в зависимости от пола и возраста, неоднозначны [6,7]. Представляется актуальным детальный анализ зависимости летальности и выживаемости от времени пребывания в клинике, возраста и пола пациентов в группах пациентов с кардиогенным шоком.

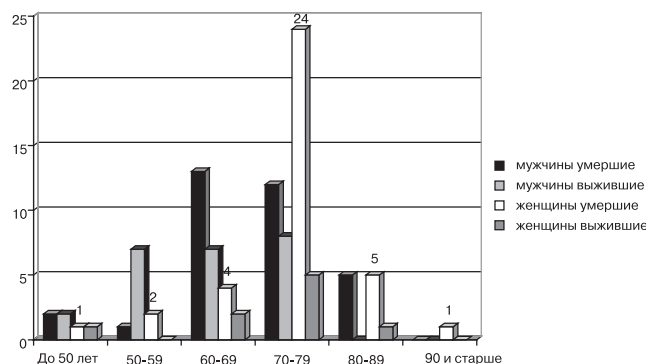
## Материалы и методы

Работа выполнена в 1993-2003 гг. на базе палаты интенсивной терапии кардиологического отделения городской клинической больницы. Группу с острым инфарктом миокарда, осложненным КШ, составили 103 пациента, из них 57 мужчин (55,34%), 46 женщин (44,66%), в возрасте от 42 до 84 лет, средний возраст — 69,13 лет. Средний возраст мужчин — 66, 88; стандартное отклонение (ст. откл.) — 10,1, стандартная ошибка (ст. ошиб.) — 1,35. Средний возраст женщин — 72,32; ст. откл — 9,42, ст. ошиб. — 1,38. Первичный ОИМ — у 58 пациентов (56,08%), повторный — у 45 (44,01%). Локализация ОИМ следующая: передний трансмуральный и крупноочаго-

вый — у 55 больных (53,72%), нижний трансмуральный и крупноочаговый с распространением на заднебазальные отделы — у 18 (17,25%), передний с распространением на заднюю стенку — у 15 (14,5%), нижний с распространением на правый желудочек — у 10 (9,8%), циркулярный с распространением на правый желудочек — у 5 (4,73%).

Пациенты обследовались при госпитализации и в ходе проведения противошоковых мероприятий, при этом определялись следующие параметры: систолическое (САД), диастолическое (ДАД) артериальное давление (по Короткову); разница между САД и ДАД — пульсовое артериальное давление (ПАД). Среднее артериальное давление (СрАД) определялось по формуле Хикема (ДАД плюс 1/3 ПАД). ЭКГ-исследование проводилось на электрокардиографе Кардис 340 (Геолинк, Россия—Швеция). Помимо записи традиционных 12 отведений, при необходимости записывались дополнительные (на 2 ребра выше и ниже по Вильсону, по Слопаку, Небу). Инвазивно определялось центральное венозное давление (ЦВД) в см вод. ст. (катетеры «Medifix», Braun) при катетеризации подключичных вен по методике Сельдингера. Центральная гемодинамика оценивалась неинвазивно электрокардиографическим компьютерным анализатором «Бианкор» («Медан», Россия), который позволяет определять следующие параметры: конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО) в см<sup>3</sup>, фракцию выброса (ФВ) %; затем рассчитывался сердечный индекс (СИ) л/м<sup>2</sup> [3].

Статистический анализ проводился с применением программы Statistica 5. Использовались следующие модули: дескриптивной статистики, непараметрической статистики (Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова), анализ выживаемости (таблицы жизни, метод Каплана-Майера), критерии значимости, таблицы сопряженности [1, 4].



**Рис. 1.** Летальность пациентов с кардиогенным шоком в зависимости от возраста и пола: ось X – возраст; ось Y – число пациентов

### Результаты исследования

Женщины оказались старше мужчин на 5,44 года, различия достоверны ( $p=0,0061$ ). Летальность составила в группе пациентов с КШ 67,96%, умерло 33 мужчины из 57 (57,89%) и 37 женщин из 46 (80,43%). Средний возраст умерших мужчин – 69,54 лет, 95% доверительный интервал – 66,07-73,01 лет; ст. откл. – 9,79; ст. ошиб. – 1,7. Средний возраст умерших женщин – 72,78 лет, 95% доверительный интервал – 69,81-75,74 лет, ст. откл. – 8,89; ст. ошиб. – 1,46. Различия летальности в группах достоверны ( $c^2=5,94$ ;  $p=0,0148$ ) (рис.1).

Проведен анализ зависимости летальности от возраста. До 50 лет соотношение выживших и умерших в обеих группах было практически одинаковым (2 слу-

чая и 1, соответственно,  $c^2=0$ ;  $p=1,0$ ); у 50-60-летних мужчин выживаемость выше, чем у женщин, различия достоверны (7 и 0;  $c^2=5,83$ ;  $p=0,015$ ); в возрасте 60-70 лет летальность у мужчин превышала таковую у женщин, хотя различия в группах недостоверны (13 и 4 случая;  $c^2=0,01$ ;  $p=0,94$ ), а в возрасте 70-80 лет максимальной была летальность в группе женщин (24 случая, а в группе мужчин – 12;  $c^2=2,35$ ;  $p=0,125$ ). На этот возрастной период приходится 59,46% всей летальности женщин, однако и в этой возрастной группе различия в летальности мужчин и женщин также недостоверны. Таким образом, превалирование летальности в этой возрастной группе женщин обусловлено более пожилым возрастом пациенток с кардиогенным шоком.

Был проведен анализ достоверности различий клинических параметров в группах мужчин и женщин. Оказалось, что в группах с летальным исходом различия недостоверны практически по всем определяемым параметрам: возрасту, САД, ДАД, Ср.АД, ПАД, локализации инфаркта и объему поражения миокарда левого и правого желудочков, времени от начала клиники до госпитализации, времени олигурии и анурии, ЦВД, КДО, КСО, УО, ФВ, СИ. Достоверность различий оценивалась с использованием непараметрических критериев (U тест Манна-Уитни, тест Колмогорова-Смирнова). Их использование на данном этапе было обусловлено тем, что в обеих группах не было цензурированных (выписанных, переведенных) пациентов. Начиная с 18 суток (432-х ча-

**Таблица 1**

### Анализ выживаемости пациентов с кардиогенным шоком с помощью таблиц жизни

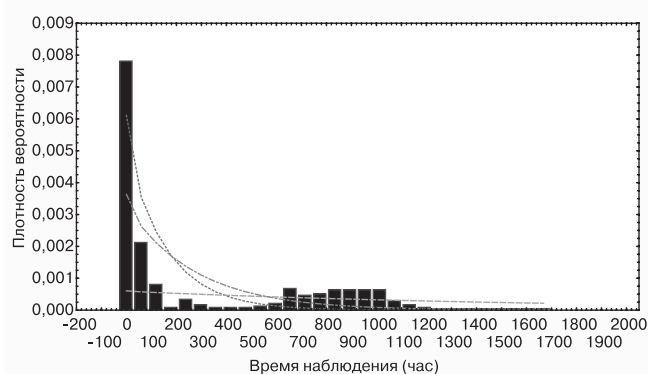
| Интервалы | Начало интервала | Число наблюдавшихся | Число выбывших | Число умерших | Доля умерших | Доля выживших | Кумулятивная функция выживаемости | Медиана ожидаемого времени выживаемости | Стандартная ошибка функции выживаемости |
|-----------|------------------|---------------------|----------------|---------------|--------------|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 1         | 0,00             | 103                 | 0              | 48            | 0,466        | 0,534         | 1,000                             | 75,63                                   | 0,000                                   |
| 2         | 59,58            | 55                  | 0              | 13            | 0,236        | 0,764         | 0,534                             | 626,04                                  | 0,049                                   |
| 3         | 119,17           | 42                  | 0              | 5             | 0,119        | 0,881         | 0,408                             | 684,74                                  | 0,048                                   |
| 4         | 178,75           | 37                  | 0              | 0             | 0,013        | 0,986         | 0,359                             | 668,68                                  | 0,047                                   |
| 5         | 238,34           | 37                  | 0              | 2             | 0,054        | 0,946         | 0,354                             | 612,94                                  | 0,046                                   |
| 6         | 297,93           | 35                  | 0              | 1             | 0,028        | 0,972         | 0,335                             | 568,54                                  | 0,046                                   |
| 7         | 357,51           | 34                  | 0              | 0             | 0,014        | 0,986         | 0,326                             | 516,54                                  | 0,046                                   |
| 8         | 417,1            | 34                  | 2              | 0             | 0,015        | 0,985         | 0,321                             | 460,75                                  | 0,046                                   |
| 9         | 476,69           | 32                  | 10             | 0             | 0,018        | 0,982         | 0,316                             | 405,02                                  | 0,046                                   |
| 10        | 536,27           | 22                  | 8              | 0             | 0,028        | 0,972         | 0,31                              | 350,07                                  | 0,046                                   |
| 11        | 595,86           | 14                  | 6              | 0             | 0,045        | 0,955         | 0,301                             | 297,31                                  | 0,046                                   |
| 12        | 655,45           | 8                   | 2              | 1             | 0,143        | 0,857         | 0,288                             | 248,59                                  | 0,049                                   |
| 13        | 715,03           | 5                   | 1              | 0             | 0,111        | 0,889         | 0,247                             | 221,59                                  | 0,056                                   |
| 14        | 774,62           | 4                   | 1              | 0             | 0,142        | 0,858         | 0,219                             | 183,72                                  | 0,062                                   |
| 15        | 834,21           | 3                   | 1              | 0             | 0,2          | 0,8           | 0,188                             | 148,97                                  | 0,067                                   |
| 16        | 893,79           | 2                   | 0              | 0             | 0,25         | 0,75          | 0,15                              | 119,17                                  | 0,071                                   |
| 17        | 953,38           | 2                   | 1              | 0             | 0,333        | 0,667         | 0,113                             | 89,38                                   | 0,071                                   |
| 18-30     | 1012,97-1728,0   | 1                   | 1              | 0             | 0,5          | 0,5           | 0,0                               | 59,59                                   | 0,0                                     |

сов) начали выписываться пациенты, у которых противошоковые мероприятия оказались эффективными: 24 мужчины и 9 женщин. Средний возраст выживших мужчин — 63,2 лет; 95% доверительный интервал — 59,08–67,33 лет; ст. откл. — 9,77; ст. ошиб. — 1,99. Средний возраст выживших женщин — 70,44 лет; 95% доверительный интервал — 61,58–79,5 лет; ст. откл. — 11,79; ст. ошиб. — 3,93. Различия в возрасте групп мужчин и женщин достоверны ( $p=0,0457$ ).

С появлением цензурированных (выписанных) больных стало возможным анализировать выживаемость в целом, с начала госпитализации, с помощью таблиц жизни (табл.1).

Весь период наблюдения был разбит на 30 интервалов. В каждом интервале оценивались: число наблюдавшихся пациентов на начало интервала, число выбывших (выписанных, переведенных в другие учреждения), число и доля умерших и выживших, медиана ожидаемого времени выживаемости — наименьшее время, для которого выживаемость равна 0,5 (50%), а также кумулятивная функция выживаемости, которая определяется как вероятность не умереть на определенное время. Вероятности в каждом интервале независимы друг от друга, поэтому в каждом последующем интервале вероятность определяется как произведение вероятностей предыдущих интервалов. В начале первого интервала кумулятивная функция выживаемости равна 1, затем, на каждом последующем этапе наблюдения, функция выживаемости уменьшается, приближаясь к нулю. В течение первого интервала (59,58 часов) умерло 48 пациентов, и медиана ожидаемого времени выживаемости оказалась минимальной — 75,63 часа. На последующих этапах летальность снизилась и, соответственно, медиана ожидаемого времени выживаемости возросла (максимум — 684,74 часа в третьем интервале). В 8 интервале выписались первые 2 пациента с эффективными противошоковыми мероприятиями, поэтому на всех последующих этапах, по мере уменьшения числа наблюдавшихся, уменьшалась кумулятивная функция выживаемости и медиана ожидаемого времени выживаемости. Начиная с 18 интервала, под наблюдением находился только один пациент, который выписался из стационара на 72-е сутки. Таким образом, летальность пациентов с КШ максимальна в первые часы и сутки (за первые 59,6 часа пребывания в стационаре умерло 68,57% от числа пациентов с летальным исходом), в последующем летальность снижается, вместе с тем снижается и кумулятивная функция выживаемости, и медиана ожидаемого времени жизни.

Кроме кумулятивной функции выживаемости и медианы ожидаемого времени выживаемости, важной характеристикой выживаемости при анализе таблиц жизни является плотность вероятности леталь-



**Рис. 2.** Оценка плотности вероятности летального исхода в зависимости от времени наблюдения: ось X — время наблюдения, час; ось Y — плотность вероятности.

ных исходов (рис. 2) и функция интенсивности смертей в соответствующем интервале.

Плотность вероятности — это оценка вероятности смерти в соответствующем интервале, определяемая как отношение кумулятивной доли выживших к началу этого интервала к ширине интервала. Плотность вероятности летального исхода максимальна в начале наблюдения, снижается в течение первых 100 часов, затем остается на низком уровне до 600 часов. Следует отметить, что в течение последующих 400 часов вновь отмечается некоторое увеличение вероятности летального исхода, что обусловлено появлением поздних осложнений ОИМ.

Таблицы жизни позволяют анализировать выживаемость, только группируя пациентов путем отнесения их в тот или иной временной интервал. Так как вероятности исходов независимы на каждом этапе, то, представив отдельное событие (исход) как временной интервал, можно получить моментную оценку функции выживаемости, перемножив вероятности исходов предшествующих интервалов. На этом основан метод оценки выживаемости Каплана-Майера, который позволяет получить моментную функцию выживаемости для каждого пациента. Для нашей группы пациентов графическая интерпретация оценки Каплана-Майера будет выглядеть следующим образом (рис.3).

Кривая выживаемости не носит линейного характера, поэтому ее характеристикой является медиана выживаемости. Для наблюдаемой группы пациентов медиана выживаемости составляет 65,5 часа. Это точка на временной оси, в которой кумулятивная функция выживаемости равна 0,5. И таблицы жизни с графической интерпретацией плотности вероятности летального исхода, и оценка выживаемости методом Каплана-Майера подтверждают, что при КШ летальность носит экспоненциальный характер, являясь максимальной в первые часы пребывания в стационаре.

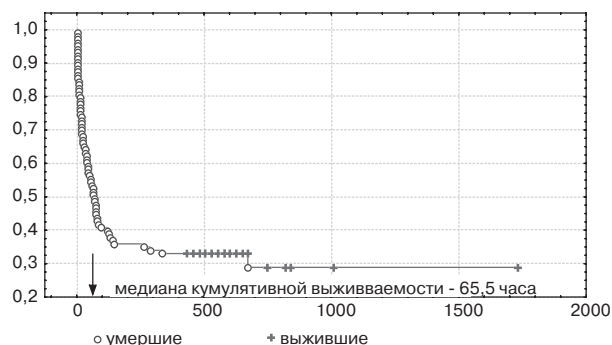


Рис. 3. Оценка выживаемости методом Каплана-Майера.

Метод Каплана-Майера позволяет сравнить две выборки пациентов, и, прежде всего, кривые выживаемости пациентов с КШ, а именно – группу мужчин и группу женщин (рис.4). Медиана выживаемости мужчин – 92 часа, женщин – 41 час. Для оценки достоверности различий выживаемости использованы непараметрические критерии: критерий Гехана-Вилкоксона (тест 1,76;  $p=0,07$ ); критерий Кокса (тест 2,3;  $p=0,01$ ); критерий Кокса-Мантела (тест 2,3;  $p=0,02$ ); логранговый критерий (тест –2,26;  $p=0,02$ ); обобщенный Пето (тест –1,83;  $p=0,06$ ). Таким образом, выборки пациентов достоверно различны со значимостью  $p < 0,05$  при использовании трех критериев, в двух остальных случаях значимость критериев  $p < 0,1$ .

Сравнение групп пациентов (мужчин и женщин) с эффективными противошоковыми мероприятиями (табл.2) показывает, что, в отличие от групп с неэффективными противошоковыми мероприятиями, где не выявлено достоверных различий в группах, в ука-

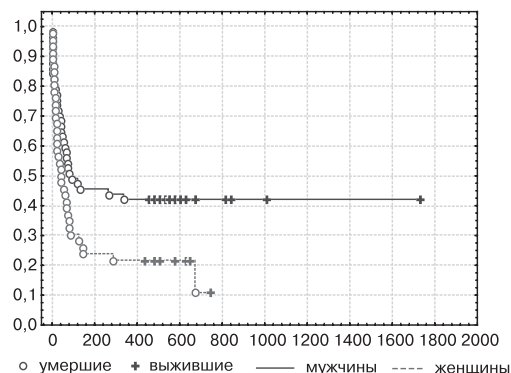


Рис. 4. Сравнение двух кривых выживаемости методом Каплана-Майера.

занных группах различия достоверны по целому ряду переменных.

Группы мужчин и женщин достоверно различались уже при госпитализации по таким параметрам, как возраст, а также важнейшим гемодинамическим параметрам: УО, ФВ, СИ. Через 12 часов от начала проведения противошоковых мероприятий достоверно различался только СИ, а через 24 часа к СИ добавилось САД и СрАД. Таким образом, наиболее значимы различия СИ ( $p < 0,01$ ) через 12 часов от госпитализации и по истечении первых суток (24 часа).

### Обсуждение

Многие исследователи отмечают более высокую частоту ОИМ среди пациентов мужчин, у них же чаще и летальные исходы, если же говорить о долгосрочной тенденции, то в течение последних десятилетий во многих странах отмечается снижение летальности от коронарной болезни [2]. В то же время, анализ временных тенденций в группах пациентов с КШ (R. Goldberg et al., 1975-1997) позволяет говорить о том, что число пациентов с КШ остается относительно стабильным (в среднем 7,1%), госпитальная летальность – высокой (71,7%) [10]. В этом 23-летнем исследовании отмечается тенденция к росту выживаемости пациентов с КШ.

В то же время, ряд исследователей отмечают возрастные особенности летальности и выживаемости. Так, в исследовании L. Jacquemin et al. (1989-1993), где сравнивались две группы пациентов ( $n=151$ ) с ОИМ в возрасте до 65 лет и старше 75 лет летальность в группе пациенток старше 75 лет составила 23,2% (в контрольной группе – 2,6%), а с КШ – 68,6% [8].

В исследовании M. Janion (1992-1996), где сравнивались группы мужчин и женщин с не осложненным и осложненным течением ОИМ, летальность у пациенток с неосложненным течением ОИМ была выше, чем у мужчин (18,3% и 11,4%, соответственно), выше была частота кардиогенного шока и отека легких (21,1% и 15,2%) [7].

Таблица 2

### Достоверность различий в группах мужчин и женщин с эффективными противошоковыми мероприятиями

| Переменная | Сумма рангов 1 | Сумма рангов 2 | U тест | z     | p       |
|------------|----------------|----------------|--------|-------|---------|
| Возраст    | 358,5          | 202,5          | 58,5   | -2,0  | 0,045*  |
| САД3       | 356,0          | 205,0          | 56,0   | -2,1  | 0,035*  |
| СрАД3      | 356,0          | 204,5          | 56,5   | -2,08 | 0,037*  |
| КСО1       | 445,0          | 116,0          | 71,0   | -1,49 | 0,134#  |
| УО1        | 360,0          | 201,0          | 60,0   | -1,94 | 0,05*   |
| ФВ1        | 355,0          | 206,0          | 55,0   | -2,14 | 0,032*  |
| СИ1        | 354,0          | 207,0          | 54,0   | -2,18 | 0,029*  |
| СИ2        | 338,0          | 223,0          | 38,0   | -2,82 | 0,004** |
| СИ3        | 345,0          | 216,0          | 45,0   | -2,54 | 0,01**  |

**Примечание:** \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; #  $p > 0,1$  (различия недостоверны); цифры при переменных обозначают время исследования: при госпитализации – 1, через 12 часов – 2 и 3 – на 24 часа от госпитализации; z – значение стандартного нормального распределения; U тест – тест Манна-Уитни; p – уровень значимости; сумма рангов 1 – в группе мужчин; сумма рангов 2 – в группе женщин.

В многоцентровом исследовании (SHOCK Trial Registry, 1993-1998), напротив, не выявлено достоверных различий в летальности и выживаемости пациентов в зависимости от пола. После демографических, ангиографических и гемодинамических исследований 884 пациентов с КШ отмечено, что группа женщин оказалась на 4,6 года старше группы мужчин. Женщины чаще имели осложнения в виде разрыва перегородки или митральной регургитации, а также более низкий сердечный индекс. Общая летальность в целом была высокой (61%). Значимых же различий в госпитальной летальности пациентов мужчин и женщин не выявлено (тест 1,03 с 95% доверительным интервалом от 0,73 до 1,43,  $p=0,88$ ) [6].

Летальность при КШ носит экспоненциальный характер, являясь максимальной в первые часы и сутки. В нашем исследовании без разделения на группы мужчин и женщин медиана летальности пациентов с КШ составляет 25,5 часа, 25% квартиль — 9 часов, 75% квартиль — 68 часов. Различия летальности в этих группах оказались значимыми ( $p<0,05$ ). Сравнение летальности в группе мужчин до 70 лет и старше 70 лет выявило недостоверные различия ( $\chi^2=1,87$ ;  $p=0,172$ ), в группе женщин до 70

и старше 70 лет различия летальности оказались также недостоверны ( $\chi^2=0,88$ ;  $p=0,3471$ ).

Сравнение выживаемости в группе женщин до 70 лет и старше показало недостоверные различия ( $z=0,722$ ;  $p=0,469$ ), то же самое — и в группе мужчин ( $z=1,3$ ;  $p=0,19$ ). Если же не разделять пациентов на группы по возрасту, то различия выживаемости у мужчин и женщин достоверны — из 5 непараметрических критериев, которые применимы для оценки значимости различий, в трех случаях отмечаются достоверные различия. Таким образом, в наших исследованиях наблюдаются значимые возрастные и половые различия в летальности и выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком.

### Выводы

1. Летальность пациентов с КШ носит экспоненциальный характер, являясь максимальной в первые часы и сутки острого инфаркта миокарда.
2. Выявлены достоверные различия в летальности пациентов с КШ мужчин и женщин.
3. Выживаемость мужчин с КШ выше, чем женщин, достоверных же различий в выживаемости пациентов мужчин и женщин в возрастных группах до 70 лет и старше 70 лет не выявлено.

### Литература

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: «Филин», 1998. — 592 с.
2. Кэмпбелл В. Ф.(ред.) Международное руководство по инфаркту миокарда. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1997. — 87 с.
3. Сафонов М.Ю., Швагерус С.Е. Компьютерный электрокардиографический метод диагностики функционального состояния центральной гемодинамики // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий: тез. докл. междунар. симпозиума. — Москва, 1999. — С. 275-277.
4. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. — 459 с.
5. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: МИА, 1998. — 397 с.
6. Wong S.C., Sleppey L.A., Monrad E.S. et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry // J. Am. Coll. Cardiol. 2001 Nov 1; 38 (5): 1395-401.
7. Janion M. Myocardial infarction in women. Gender-related differences in clinical course and 6 year long-term follow-up // Polish Heart Journal, Oct. 1999; Vol.L, Nr. 4, p.305.
8. Jacquemin L., Danchin N., Suty-Selton C. et al. Myocardial infarction in patients over 75 years of age. Hospital characteristics and long-term follow-up // Presse Med 1996 Oct.26; 25 (32): 1536-40.
9. Almeida F.F., Baretto S.M., Couto B.R. et al. Predictive factors of in-hospital mortality and of severe perioperative complications in myocardial revascularization surgery // Arq. Bras. Cardiol. 2003 Jan; 80(1): 51-60, 41-50.
10. Goldberg R.J., Samad N.A., Yarzebski J. et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1999, Apr. 15; 340 (15): 1162-8.

### Abstract

*It is traditionally believed that in acute myocardial infarction (AMI) morbidity and mortality levels are higher for men than for women. At the same time, lethality and survival rates in patients with cardiogenic shock (CS) vary, being age and gender-dependent. Lethality and survival analysis in 103 individuals with AMI and CS was performed. Lethality in CS had an exponential character. Lethality median was 25,5 hours. Lethality and survival differences in men and women were statistically significant ( $p<0,05$ ).*

**Keywords:** cardiogenic shock, survival, lethality median.

Поступила 12/03-2004