

Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «ПРОГНОЗ ИБС»

Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Гофман Е. А., Малышева А. М., Полянская Ю. Н., Деев А. Д.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить в рамках регистра ПРОГНОЗ ИБС отдаленный прогноз жизни больных стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС), которым была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ).

Материал и методы. Дизайн исследования (ретро-, проспективное, наблюдательное, когортное) соответствует принципам создания регистров и подразумевал включение всех пациентов, проживающих в Московском регионе, последовательно поступавших в стационар ГНИЦПМ с 01.01.2004 г по 31.12.2007 г в плановом порядке с направительным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» для проведения КАГ и выбора тактики лечения. В исследование включен 641 пациент (500 мужчин и 141 женщина). Жизненный статус установлен у 551 пациента (86%). Средний срок наблюдения составил 3,9 года (0,76–6,52).

Результаты. Пациенты, включенные в регистр, характеризовались широким распространением традиционных факторов риска иотягчающих клиничко-анамнестических факторов. Наличие стенозов коронарных артерий (КА) $\geq 50\%$ было выявлено при КАГ у 563 пациентов. У 24 из 78 пациентов с «чистыми» коронарными артериями диагноз ИБС был оставлен в форме «Коронарного синдрома Х» или «вазоспастической стенокардии», у 54 больных диагноз ИБС был снят. Во время госпитализации БАП выполнена 38% больных. Выявлена низкая

частота назначения до госпитализации основных классов препаратов с доказанным благоприятным влиянием на прогноз. За 3,9 лет наблюдения из 551 умерли 50 больных, общая смертность составила $11,38 \pm 1,61$ на 1 тыс. человеко-лет. В 84% случаев причиной смерти явились осложнения хронической ИБС, что подтверждает наличие высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Суммарная частота развития фатальных и нефатальных осложнений с учетом процедур реваскуляризации составила 36%.

Заключение. Созданный регистр больных стабильной ИБС включает типичную когорту больных с хронической ИБС, направляемых на инвазивную диагностику и лечение, и позволяет рассчитывать на получение достоверной информации о факторах, определяющих прогноз заболевания и эффективность врачебного вмешательства, включая лекарственную терапию и внутрисосудистую реваскуляризацию.

Ключевые слова: регистр, когортное наблюдательное исследование, хроническая ишемическая болезнь сердца, коронароангиография, прогноз.

Поступила 30/01–2013

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 32–39

Developing a register of outcomes of chronic coronary heart disease: CHD PROGNOSIS Study

Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu., Gofman E. A., Malysheva A. M., Polyanskaya Yu. N., Deev A. D.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. Using the data from the CHD PROGNOSIS register, to assess the long-term survival of patients with stable coronary heart disease (CHD) confirmed by a diagnostic coronary angiography (CAG).

Material and methods. The study design (retro- and prospective observational cohort study) agreed with the register principles. The study included all consecutive patients (Moscow Region residents) who were hospitalised to the State Research Centre for Preventive Medicine with a preliminary diagnosis of CHD, for a diagnostic CAG and therapeutic strategy selection (01.01.2004–31.12.2007). The total number of participants was 641 (500 men and 141 women). Vital status was ascertained in 551 patients (86%). Mean follow-up time was 3,8 years (range 0,76–6,52 years).

Results. The register participants had a high prevalence of conventional risk factors and adverse clinical and anamnestic characteristics. CAG-confirmed coronary artery (CA) stenosis $\geq 50\%$ was registered in 563 patients. In 24 out of 78 individuals with “intact” CA, coronary syndrome X or vasospastic angina was diagnosed; in the other 54, CHD diagnosis could not be confirmed. During the hospitalisation, balloon angioplasty

was performed in 38% of the patients with known vital status. Before hospitalisation, the main drug classes with proven prognostic benefits were administered insufficiently often. During the follow-up period (mean follow-up 3,9 years), 50 patients died. All-cause mortality was $11,38 \pm 1,61$ per 1000 person-years. The leading cause of death was chronic CHD (84%), which confirms high levels of cardiovascular risk in these patients. In total, fatal and non-fatal complications, including revascularisation episodes, were registered in 36%.

Conclusion. The established register of stable CHD includes a typical cohort of chronic CHD patients who are referred for invasive diagnostics and treatment. Therefore, the register is expected to provide valid information on the factors determining prognosis and effectiveness of medical intervention, such as pharmacological therapy and percutaneous revascularisation.

Key words: register, observational cohort study, chronic coronary heart disease, coronary angiography, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 32–39

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (906) 793–92–63

E-mail: stolpygina@gnicpm.ru

[Толпыгина С. Н.* — к. м. н., в. н. с. отдела профилактической фармакотерапии, Марцевич С. Ю. — д. м. н., профессор, руководитель отдела, Гофман Е. А. — н. с. отдела, Полянская Ю. Н. — м. н. с. отдела, Деев А. Д. — к. ф. — м. н., руководитель лаборатории биостатистики].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире умирают ~17 млн. человек, что составляет ~29% от всех случаев смерти в мире. Из них ~7,2 млн. приходится на долю смерти от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. По данным Госкомстата, в 2009г в России от ССЗ умер 1 136661 человек, и у 51,4% причиной смерти стала ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2]. Значительную часть больных ИБС составляют пациенты со стабильным течением заболевания (СтС). По данным Фремингемского исследования в 40,7% случаев стенокардия напряжения является первым проявлением ИБС у мужчин и в 56,5% — у женщин [3]. По данным обследования Российской национальной выборки распространенность стенокардии составила 6,3% у мужчин и 7,0% — у женщин [4]. В экономически развитых странах летальность при СтС составляет 2–3% в год. Частота развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) составляет 2–3% в год [5]. Несмотря на то, что ИБС может протекать длительное время без осложнений [3–7], результаты ряда исследований показали, что смертность при хронической ИБС (ХИБС) сопоставима со смертностью среди пациентов, перенесших острый ИМ (ОИМ) [6, 8]. Во Фремингемском исследовании 10-летняя общая смертность (ОС) составила ~40% для мужчин >50 лет, что сопоставимо с уровнем смертности в течение 1 года после перенесенного ОИМ. Повторный анализ, проведенный в 1993г, не выявил изменений в уровне летальности среди мужчин [3]. В 1988г Гетеборгское исследование показало, что частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) среди мужчин с ИБС без ИМ в анамнезе составила 14,1% за 7,3 года наблюдения, а при ИМ в анамнезе — 29,4% [9]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высоком риске СССР у пациентов со СтС в отличие от данных более поздних клинических исследований: APSIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm), IONA (Impact of nicorandil in angina study), ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS), INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study), TIBET (The Total Ischaemic Burden European Trial), в которых прогноз больных ХИБС оказался относительно благоприятным — ежегодная смертность составила 1–2% [10–15].

Реальный прогноз жизни пациентов со СтС чрезвычайно важен, т.к. является основой для выбора оптимальной тактики лечения. Мясников Л. А. указывал на необходимость дифференцированного подхода к лечению больных ИБС [16]. Однако в настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к его «унификации», т.е. применению «усредненного» алгоритма лечения. Все большее число пациентов направляются на диагностическую коронароангиографию (КАГ) с последующей баллонной ангиопластикой и стентированием коронарных артерий (КА) независимо от индивидуального прогноза заболевания [17].

Основные данные о прогнозе жизни больных ХИБС были получены в клинических исследованиях, которые имеют целый ряд ограничений, не позволяющих экстраполировать полученные в них результаты на всю популяцию больных. Это наличие жестких критериев отбора пациентов в клинические исследования, за рамками которых часто остаются пациенты с коморбидной патологией, женщины, представители крайних возрастных групп (молодых или очень пожилых) и т.д., поскольку для получения достоверных данных о результатах проводимых вмешательств (лечения) в исследованиях необходимо формирование достаточно однородных групп больных [11–15, 19, 20]. Наиболее объективную и полную информацию о прогнозе жизни больных ХИБС в «естественных условиях» можно получить при анализе результатов популяционных исследований и регистров. На последние накладываются отпечаток особенности формирования регистра, в первую очередь, принцип включения — территориальный: страна, регион, город, лечебное учреждение; характеристика включенных пациентов: амбулаторные, госпитализированные, подвергнувшиеся диагностическим и лечебным вмешательствам — коронароангиографии (КАГ), баллонной ангиопластике (БАП) со стентированием или без, аортокоронарному шунтированию (АКШ), которые, однако, не носят критического характера и не умаляют научной ценности получаемых данных [13–17, 21–26]. Изучение прогноза жизни больных стабильной ИБС в рамках регистра, выявление факторов, определяющих благоприятные и неблагоприятные исходы заболевания, остается актуальным. Оценка прогноза заболевания является ключевым этапом выбора тактики лечения пациентов со стабильно протекающей ИБС [18–20, 27–28], что особенно актуально для России с учетом ограниченного финансирования здравоохранения [21, 29].

Целью настоящего исследования явилось изучение отдаленного прогноза жизни пациентов со стабильно протекающей ИБС, которым была выполнена диагностическая КАГ.

Материал и методы

Дизайн исследования ПРОГНОЗ ИБС был разработан в отделе профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития в 2009 г. Исследование было запланировано как ретро-, проспективное, наблюдательное, когортное. Его дизайн разрабатывался с учетом основных принципов создания регистров и подразумевал непрерывное включение всех пациентов, проживающих в Московском регионе, последовательно поступавших в плановом порядке в стационар ГНИЦ ПМ с 01.01.2004г по 31.12.2007г с направительным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» для проведения КАГ и лечения, в т.ч. внутрисосудистой реваскуляризации. В исследование не включали пациентов, проживавших в других регионах, лиц, которым не была выполнена КАГ, пациентов, истории болезни которых отсутствовали в архиве, а также

пациентов, которым выполнялась экстренная ангиопластика КА. Предварительно для участия в исследовании по журналам регистрации КАГ были отобраны 674 пациента, каждому из которых был присвоен уникальный порядковый номер. При анализе историй болезни пациентов, госпитализированных в указанный период времени, критериям отбора соответствовал 641 пациент, которые и были включены в исследование. Данные из историй болезни и полученные при последующем наблюдении вносились в специально разработанную для исследования базу данных в формате ACCESS.

Задачей исследования на первом этапе являлось установление жизненного статуса пациента (жив, умер) и регистрация конечных точек, развившихся в течение периода наблюдения (с момента выписки из стационара до даты установления контакта). Для выполнения этих задач была разработана специальная анкета, которую заполняли при телефонном интервью пациента и/или его родственника. В случаях невозможности установления телефонного контакта с пациентом или его родственниками, по адресу регистрации направлялось письмо с уведомлением о вручении, и запрашивались материалы из органов ЗАГС для выявления умерших больных. В результате работы удалось установить судьбу 551 больного, таким образом, отклик составил 86%. В случае смерти больного причины смерти устанавливались на основании информации, полученной у родственников. При невозможности получить подобную информацию, причина смерти кодировалась как «смерть от всех причин» или ОС.

Все пациенты, которые были живы на тот момент времени, и с которыми в 2009–2010 гг. был установлен телефонный контакт, были приглашены в ГНИЦ ПМ на визит повторного наблюдения, на котором сотрудниками отдела проводилось обследование больного, включавшее подробный сбор анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию ЭКГ в покое в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ), проведение нагрузочного теста для определения толерантности к нагрузке (ТФН), лабораторные анализы: глюкоза, креатинин (Кр), мочевины, мочевиная кислота (МК), К, Na, липидный спектр, аланин-трансаминаза (АЛТ), аспартат-трансаминаза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК), а также оценку качества лечения и приверженности пациентов лечению на амбулаторном этапе по специально разработанной в рамках настоящего исследования анкете, содержащей 65 вопросов.

За период с 01.01.2004г по 31.12.2007г у ряда пациентов имели место повторные госпитализации в ГНИЦ ПМ после выполнения КАГ, для проведения планового эндоваскулярного вмешательства на КА из-за необходимости повторного оформления квоты на него из-за чего были внесены данные по нескольким госпитализациям. Всего в базу данных историй болезни (ИБ) было внесено 746 записей, распределенных следующим образом: по 1 записи (госпитализации) у 542 пациентов, по 2 — у 150 пациентов, по 3 — у 17 пациентов и 4 — у 2 пациентов. Для проведения дальнейшей статистической обработки и адекватного учета конечных точек, данные из ИБ повторных госпитализаций были сгруппированы следующим образом: если повторная госпитализация состоялась в течение 6 мес. после первой, во время которой выполнялась КАГ, и не была связана с развитием нестабильного течения ИБС или ухудшением состояния больного, то эндоваскулярное вмешательство (первичное или вторичное) учитывалось в качестве единых госпитализации и вме-

шательства, т.к. повторные госпитализации были обусловлены административными причинами — необходимостью запроса и получения квоты на БАП. Повторные госпитализации и эндоваскулярные вмешательства, проводившиеся в сроки позже 6 мес. от момента первой госпитализации, или в связи с развитием нестабильного течения ИБС, а также ухудшения симптомов заболевания, расценивались и анализировались как случаи достижения первичной или вторичной конечных точек.

Конечные точки, статистический анализ

Первичная комбинированная конечная точка включала ОС, а также случаи нефатальных ССС.

Вторичная комбинированная конечная точка включала наряду со случаями ОС и нефатальных ССС, такие исходы, как проведение реваскуляризации любого сосудистого бассейна: АКШ, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА), каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей; возобновление симптомов стенокардии, госпитализации по поводу ухудшения течения ИБС. При анализе конечных точек определили время наблюдения как период времени от даты первой госпитализации в стационар ГНИЦ ПМ (референсная госпитализация), во время которой проводилась КАГ, до времени наступления первого ССС. В случае отсутствия какого-либо из исходов, время наблюдения определялось датой последнего контакта с пациентом. Среднее время наблюдения составило 3,9 года (от 0,76 до 6,52 лет).

Статистический анализ данных проводился лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ в системе SAS версия 6.12. Для тестирования прогностической значимости ФР, исходных клинических состояний и терапии применялись известные методы описательной статистики: t-тест Стьюдента, критерий Фишера, а именно, дисперсионный анализ для выявления значимых различий в количественных показателях, а также асимптотический критерий χ^2 Вальда. Для оценки частоты событий применялись соответствующие методы анализа выживаемости: регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана-Мейера и т.п. Оценивались различия в группах по суммарной вероятности развития первичной конечной точки или всех случаев ССС при помощи логарифмического рангового критерия. Для моделирования выживаемости и определения прогностически значимых показателей — клинических, лабораторных, инструментальных, использовалась регрессионная модель пропорционального риска Кокса, как в одномерном, так и в многофакторном анализе. Для выявления факторов, обладающих предсказательной значимостью в отношении развития смерти, нефатального ИМ или комбинированного ССС в периоде наблюдения применялся метод пошаговой регрессии. Модели создавались отдельно для клинических и лабораторно-инструментальных переменных, а затем для их комбинации.

Результаты

В анализ были включены данные 641 пациента: 500 мужчин и 141 женщины. Установить жизненный статус удалось у 551 пациента (86%), из них за период наблюдения умерли 50 больных. Судьбу 90 (14%) пациентов выяснить не удалось (потеряны для наблюдения). Повторно в ГНИЦ ПМ были обследованы 354 (65%) пациента, 147 пациентов

Таблица 1

Основные характеристики пациентов во время референсной госпитализации (n=641)

Признак	Гр (I) пациентов с установленным ста- тусом (n=551)	Гр (II) пациентов с неизвестным статусом (n=90)	Значение p при срав- нении гр. I vs II
Средний возраст (лет)	57,7±0,4 у муж. 60,3±0,7 у жен.	57,1 ± 0,6 у муж. 59,8 ± 0,5 у жен.	0,723
Женский пол	119/551 (22%)	15/90 (17%)	0,188
Высшее образование	344/551 (62%)	41/90 (46%)	0,034
Продолжение трудовой деятельности	369/551 (67%)	66/90 (73%)	0,269
Симптомы стенокардии	426/551 (77%)	52/90 (58%)	0,001
Функциональный класс стенокардии (по классификации CCS):			
Класс I	7/551 (1%)	—	0,047
Класс II	141/551 (25%)	24/90 (26%)	
Класс III	146/551 (26%)	12/90 (13%)	
Стенокардия покоя	254/551 (46%)	53/90 (59%)	0,049
Нестабильное течение стенокардии	177/551 (32%)	22/90 (24%)	0,148
ИМ в анамнезе	255/551 (46%)	28/90 (31%)	0,001
Рубцовые изменения на ЭКГ	198/551 (36%)	27/90 (30%)	0,087
Нарушения ритма	84/551 (15%)	18/90 (20%)	0,253
Тромболизис в анамнезе	25/551 (4,5%)	1/90 (1%)	0,107
Экстренная ТБКА в анамнезе	23/551 (4%)	4/90 (4%)	0,906
ТБКА в анамнезе	45/551 (8%)	9/90 (10%)	0,780
АКШ в анамнезе	18/551 (3%)	4/90 (4%)	0,568
Инсульт и/или ТИА в анамнезе	21/551 (3%)	0/90	0,060
АГ	436/551 (79%)	62/90 (69%)	0,096
СД	73/551 (13%)	10/90 (11%)	0,747
Ож*	147/551 (27%)	12/90 (13%)	0,007
ХСН	151/551 (27%)	15/90 (17%)	0,163
Курение в анамнезе:	n=248	n=39	0,221
Курильщики в прошлом	75/551 (13%)	11/90 (12%)	
Курильщики в наст. время	173/551 (31%)	28/90 (31%)	
ГХС**	468/551 (85%)	70/90 (78%)	0,167
Повешенный Кр***	80/551 (15%)	6/90 (6%)	0,073
Стресс-тест на тредмиле			
Выполнена ПДФН	221/551 (40%)	33/90 (36%)	0,719
Положительная проба	68/221 (30%)	10/33 (30%)	0,438
Низкая ТФН	79/221 (36%)	8/33 (24%)	0,401
ЭхоКГ:			
Дилатация предсердий	177/551 (32%)	15/90 (17%)	0,011
Дилатация желудочков	124/551 (23%)	13/90 (14%)	0,213
ФВ ЛЖ<50%	243/551 (44%)	26/90 (29%)	0,023
Гипертрофия ЛЖ	251/551 (46%)	33/90 (37%)	0,277
Стеноз клапанов	26/551 (5%)	4/90 (4%)	0,990

Примечание: ХСН — хроническая СН; ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой; ХРЗ — хроническое респираторное заболевание; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

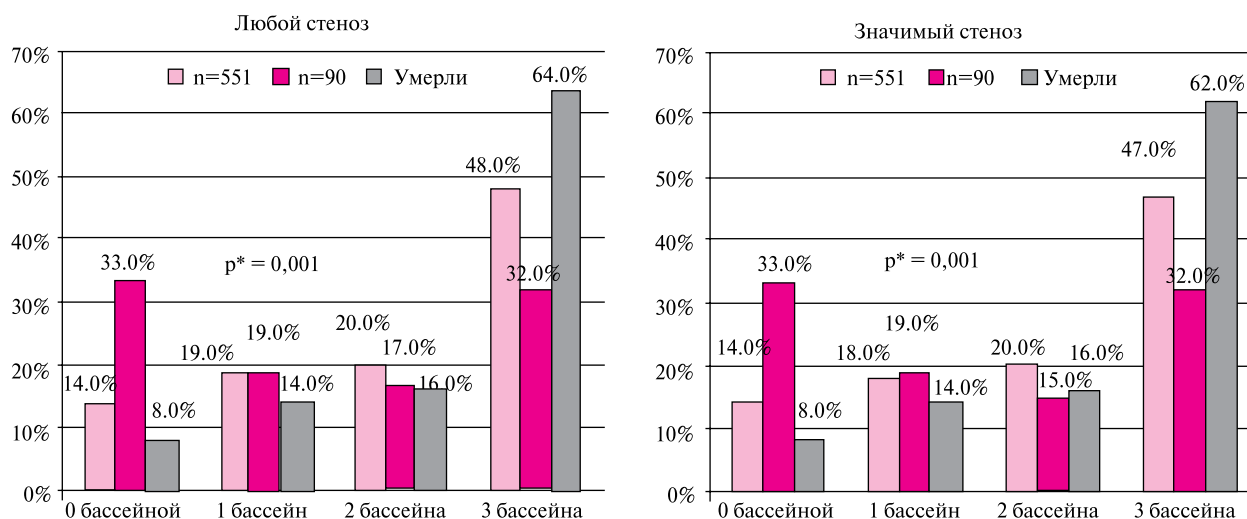
* Ож — ожирение диагностировалось при индексе Кетле >30 кг/м²; ** При показателе ОХС в сыворотке крови >4,5 ммоль/л;

*** При концентрации Кр в сыворотке крови >97 мкмоль/л у женщин и >115 мкмоль/л у мужчин.

отказались прийти на прием. Среди пациентов с установленным жизненным статусом (n=551) было 432 (78%) мужчины и 119 женщин. Возраст пациентов 27–88 лет, средний возраст мужчин составил 57,7±0,4 лет, женщин — 60,3±0,7. Длительность наблюдения составила от 0,76 до 6,52 лет, в среднем 3,9 лет.

Среди пациентов, включенных в исследование, наблюдалось широкое распространение традиционных

факторов ССР (таблица 1), а также клиничко-анамнестических факторов, сопряженных с повышенным риском развития осложнений: симптомы стенокардии напряжения II–III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, увеличение ФК стенокардии перед госпитализацией, наличие в анамнезе перенесенного ИМ, нефатального инсульта (МИ) и/или транзиторной ишемической атаки (ТИА), симптомы сердечной



Примечание: * значение p при сравнении гр., завершившей период наблюдения ($n=551$), с гр. больных с неустановленным статусом ($n=90$) и с подгруппой умерших ($n=50$); ** учитывались гемодинамически значимые стенозы $>50\%$.

Рис. 1 Распределение больных по числу пораженных коронарных бассейнов в исследуемой популяции ($n=641$).

недостаточности (СН). При этом только небольшому числу пациентов до поступления в клинику выполняли процедуры реваскуляризации миокарда.

Исходно наиболее отягощенными по ССЗ и ФР были пациенты, умершие за период наблюдения, а наименее — потерянные для наблюдения.

Ангиографические характеристики

При анализе результатов КАГ у 78 пациентов не было выявлено гемодинамически значимых ($\geq 50\%$) атеросклеротических поражений КА. В этой группе пациентов проводился дополнительный анализ наличия признаков ИБС: оценивались симптомы стенокардии, положительных результатов стресс-теста, наличия перенесенного ИМ и случаев реваскуляризации миокарда в анамнезе, признаков нарушения локальной сократимости ЛЖ при ЭхоКГ, рубцовых изменений миокарда на ЭКГ покоя. В результате у 54 больных не был подтвержден диагноз ИБС. У 24 пациентов с «чистыми» КА диагноз ИБС был оставлен в форме «Коронарного синдрома Х» или «вазоспастической стенокардии». У одной больной диагноз ИБС при выписке был не подтвержден, однако причиной смерти в дальнейшем явилось развитие фатального ИМ.

Данные КАГ представлены в таблице 2. При сравнительном анализе группы (гр.) больных с установленным статусом жизни (гр. I) с гр. пациентов с неизвестным статусом (гр. II) были выявлены достоверные различия по тяжести поражения КА (рисунок 1). В гр. I она была достоверно больше ($p=0,001$).

В гр. I у достоверно большего числа больных были выявлены гемодинамически значимые и незначимые стенозы всех локализаций ($p=0,001$) чаще проводились процедуры ТБКА и стентирования ($p=0,011$ и $0,022$ соответственно), что обусловлено

большей частотой выявления гемодинамически значимых поражений КА, требовавших инвазивного лечения. Таким образом, пациенты с неустановленным жизненным статусом на этапе включения в исследование имели менее выраженное поражение коронарного русла. При сравнительном анализе гр. I с подгруппой умерших пациентов было выявлено, что в последней уже на этапе включения в исследование преобладали больные с более выраженным поражением коронарного русла ($p=0,001$), что, по всей видимости, и определило смертельный исход в данной подгруппе. Также в подгруппе умерших объем проводимых вмешательств по числу одномоментно имплантируемых стентов достоверно превышал таковой в подгруппе выживших ($p=0,040$), что, вероятно, объясняется большей выраженностью и распространенностью стенотических поражений. В подгруппе умерших стентирование чаще выполнялось с применением стентов с лекарственным покрытием ($p=0,014$). Всего во время первичной госпитализации БАП выполнена 233 (38%) больных с установленным жизненным статусом.

Лекарственная терапия. Подробно данные по терапии, которую получали пациенты до и во время референсной госпитализации, будут представлены в следующих публикациях. Отметим только, что частота назначения основных классов препаратов с доказанным благоприятным влиянием на прогноз: β -адреноблокаторы (β -АБ), дезагреганты, статины, у пациентов с ХИБС до госпитализации была недостаточной. Для β -АБ она не превышала 61%, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) — 58%, для статинов — 51%, ацетилсалициловой кислоты (АСК) — 76%. В гр. умерших впоследствии пациентов

Таблица 2

Исходы наблюдения в группе пациентов с установленным жизненным статусом (n=551)

Событие	Число зарегистрированных случаев и % от общего числа пациентов	Частота события на 1 тыс. пациенто-лет (95% ДИ)
ОС	50/551 (9%)	23,3 (±3,3)
Смерть от ССЗ	44/551 (8%)	19,5 (±3,0)
ИМ	52/551 (10%)	25,5 (±3,5)
Фатальный ИМ	27/551 (5%)	21,3 (±3,1)
ТБКА	67/551 (12%)	46,8 (±8,5)
АКШ	67/551 (12%)	40,2 (±4,2)
Первичная комбинированная КТ*	75/551 (14%)	36,1 (±4,2)
Вторичная комбинированная КТ*	198/551 (36%)	18,8 (±8,5)

достоверно чаще использовали нитраты и диуретики, что обусловлено большей тяжестью стенокардии и выраженностью симптомов ХСН.

Основные клинические исходы в период наблюдения

Основные клинические исходы среди пациентов с установленным жизненным статусом представлены в таблице 2. Из 551 умерли 50 человек, ОС составила $11,38 \pm 1,61$ на 1 тыс. человеко-лет. Среди умерших были 10 женщин и 40 мужчин. Большую часть умерших составили пациенты мужского пола в возрасте 50–60 лет. Наиболее частой причиной смерти как среди мужчин, так и женщин были осложнения ИБС, зарегистрированные у 42 пациентов (84% в структуре ОС), такие как: внезапная сердечная смерть (ВСС) — 7 (14%) чел.; острая СН, включая фатальный ИМ — 20 (40%) чел.; постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) — 8 (16%) чел., нестабильная стенокардия (НС) — 3 (6%) чел., ХСН — 4 (8%) чел. Причинами 8 случаев смерти явились: черепно-мозговая травма (ЧМТ) у 1 больного, ОНМК у 2 (4%) чел., онкологическое заболевание у 2 (4%) чел., острое кровотечение из желудочно-кишечного тракта у 1 (2%) чел., причина смерти не установлена — у 2 (4%) чел.

Таким образом, в структуре ОС преобладали случаи смерти в результате ССС, что подтверждает наличие высокого ССР у включенных в исследование больных (рисунок 2).

Анализ факторов, определяющих риск развития ССС, будет представлен в следующих публикациях.

Обсуждение

В настоящем исследовании в рамках регистра получены данные об отдаленном прогнозе жизни и частоте развития ССС у пациентов с ИИБС, последовательно госпитализированных в плановом порядке в ГНИЦ ПМ с 1.01.2004г по 31.12.2007г для проведения КАГ по направлению различных учреждений первичного звена здравоохранения Московского региона. В указанный период времени центр не работал в режиме экстренной помощи. Таким образом, в исследование были включены больные со стабильно протекающей ИБС, которые были направлены для выполнения диагностической КАГ и, при наличии показаний, к внутрисосудистой реваскуляризации миокарда.

Стоит отметить, что в отличие от большинства исследований, в которых популяция пациентов складывалась из отдельно взятых случаев, соответствовавших достаточно жестким критериям отбора для конкретного исследования [11–15], т.е. делалась достаточно однородная выборка, регистр включал широкий круг больных стабильной ИБС, отобранных согласно правилам составления регистра.

Таким образом, включенную в исследование популяцию больных ИБС с недостаточно эффективной медикаментозной терапией, можно считать типичной

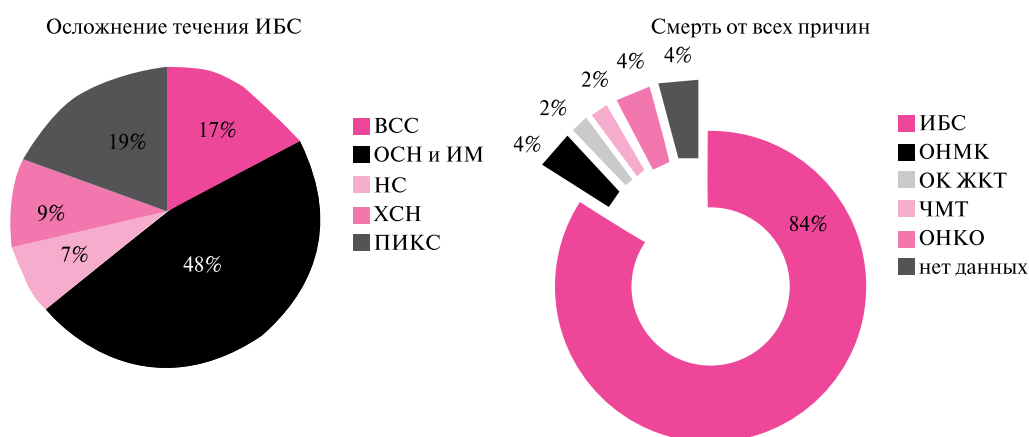


Рис. 2 ОС: распределение умерших больных по причинам смерти (n=50).

для крупных городов России и их пригородов. В то же время исследуемая выборка может несколько отличаться от общей популяции больных ХИБС в России, поскольку далеко не все больные с симптомами стенокардии обращаются за врачебной помощью, а обратившихся не всегда адекватно обследуют и эффективно лечат и еще реже направляют на инвазивные методы диагностики и лечения [30]. Средняя обеспеченность населения России диагностической КАГ в 2007г оставила 88789 на 1 млн. населения, что ниже средневропейского показателя в 4–5 раз [31]. Необходимо отметить, что исследование ПРОГНОЗ ИБС является примером кросс-секционного исследования, в которое включены пациенты на разных стадиях течения заболевания, и показатели выживаемости в таких исследованиях могут быть несколько занижены [32–33] по сравнению с данными регистров. Одновременно, в сравнении с рядом других международных, когортных исследований, например, EuroHeart, наиболее близким к настоящему исследованию по выборке, т.к. в него включались пациенты с впервые выявленной СтС, диагноз ИБС у которых был подтвержден при КАГ, имелись некоторые различия демографических показателей: так в исследуемой популяции преобладали мужчины молодого возраста — 88%, средний возраст 57,7 лет, в сравнении с 58% и 61,0 лет в EuroHeart, соответственно [33]. Распространенность ФР ССЗ также несколько различалась: например, в представленном исследовании АГ зарегистрирована у 79% больных, курение в анамнезе у 46%, тогда как в исследуемой когорте в Великобритании только у 33% и 34%, соответственно.

Полученные в исследовании данные об ОС больных ХИБС в течение периода наблюдения — 9% за 3,9 лет или $23,3 \pm 3,3$ на 1 тыс. пациенто-лет, типичны для России и незначительно отличаются от результатов других когортных исследований и регистров, что подтверждает репрезентативность описываемой выборки [34]. Показатели ОС в рандомизированных, клинических исследованиях, проводимых для оценки эффективности лечебных вмешательств, в т.ч. реваскуляризации, варьируют от 0,9% до 1,7% в год [13, 15, 34, 35] с ростом данного показателя при осложненном течении ХИБС [12].

Преобладание случаев смерти из-за ССС (84%) подтверждает высокий ССР у включенных в исследование больных — 8% или $19,5 \pm 3,0$ на 1 тыс. пациенто-лет. Основными причинами смерти при ХИБС были: острая СН, включая фатальный ИМ, ПИКС и ВСС.

Литература

1. World Health Organization. Preventing chronic diseases: A vital investment. Available from: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html
2. Demographic year-book of Russia, 2010. Stat. coll. Rosstat. Moscow 2010. Russian (Демографический ежегодник России 2010. Стат. Сб. Росстат. М. 2010).
3. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Am J Cardiol 1972; 29:154–63.
4. Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM, et al. New way of an assessment of individual cardiovascular total risk for the population of Russia. Cardiology 2008; 5: 87–91. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России. Кардиология 2008; 5: 87–91).
5. Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease. Moscow 2008. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М, 2008).

Реже причиной сердечно-сосудистой смерти служили ХСН и острый коронарный синдром (ОКС). Нефатальными осложнениями у пациентов с ХИБС явились: нефатальный ИМ, нефатальный МИ, необходимость проведения процедур реваскуляризации ТБКА и АКШ. Частота развития первичной конечной точки (фатальные и нефатальные ССС) — 14% согласуется с результатами ряда крупных исследований, в которых ее частота составляла 1,1–1,5% в год [12, 13, 15]. По данным 44 месячного наблюдения за пациентами с атеросклерозом периферических артерий, включенных во всемирный регистр REACH, среди пациентов с ИБС, перенесших ранее ИМ, частота развития комбинированной конечной точки, включавшей фатальные и нефатальные ССС (ИМ и ОНМК) составила 16,9–18,2%, а среди больных ИБС без ИМ в анамнезе — 12,9–13,5%, что соответствует полученным данным [20, 35].

Данные о низкой частоте назначения на догоспитальном этапе препаратов, улучшающих прогноз жизни больных ИБС, полученные в исследовании ПРОГНОЗ ИБС, в целом соответствуют данным регистра REACH, который выявил, что частота их назначения в России явно недостаточная. Так, АСК получали 84,2% больных, статины — 58%, ИАПФ — 72,8%, β -АБ — 79% больных [35].

Наблюдение за клиническими исходами в рамках созданного регистра может быть длительным, ограниченным лишь продолжительностью жизни больных, включенных в регистр. Перспективно расширение регистра по вертикали за счет включения новых больных и по горизонтали за счет периодического сбора информации об исходах наблюдения уже включенных больных. Планируется второй этап сбора информации по новым конечным точкам через 2 года после первого, представленного в статье.

Заключение

Созданный в рамках исследования ПРОГНОЗ ИБС регистр больных стабильной ИБС, направленных из Московского региона для проведения КАГ в ГНИЦ ПМ в период с 2004г по 2007г, включает типичную когорту больных ХИБС, направляемых на инвазивную диагностику и лечение, и позволяет рассчитывать на получение достоверной информации о факторах, определяющих прогноз заболевания и эффективность врачебного вмешательства, включая лекарственную терапию и внутрисосудистую реваскуляризацию.

6. Tunstall Pedoe H. Angina pectoris: epidemiology and risk factors. *Eur Heart J* 1985;6:1.
7. Gandhi M. M. Clinical epidemiology of coronary heart disease in the UK. *Br J Hosp Med* 1997; 58: 23–7.
8. Reeves TJ, Oberman A, Jones WB, et al. Natural history of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1974; 33: 423–30.
9. Hagman M, Wilhelmsen L, Pennert K, et al. Factors of importance for prognosis in men with angina pectoris derived from a random population sample: the Multifactor Primary Prevention Trial, Gothenburg, Sweden. *Am J Cardiol* 1988; 61:530–5.
10. Timmis AD, Feder G, Hemingway H. Prognosis of stable angina pectoris: why we need larger population studies with higher endpoint resolution. *Heart* 2007; 93: 786–91.
11. Forslund L, Hjelm Dahl P, Held C, et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 2000; 21: 901–10.
12. The IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study. *Am Heart J* 2005; 150 (4): 689.
13. Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al, on behalf of the ACTION investigators. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ* 2005; 331: 869.
14. The TIBET study group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): design, methodology and management. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 379–86.
15. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
16. Myasnikov LA, Metelitsa VI. The differentiated treatment of coronary heart disease. *Moscow, Medicine* 1974; 120 p. Russian (Мясников Л.А., Метелитца В.И. Дифференцированное лечение ишемической болезни сердца. М., Медицина 1974; 120 с).
17. Lupanov VP. Decrease in risk of complications and improvement of the prognosis at patients with chronic coronary heart disease. *Consilium medicum/Directory of the polyclinic doctor/*. 2009; 6: 15–9. Russian (Лупанов В.П. Снижение риска осложнений и улучшение прогноза жизни у больных хронической ишемической болезнью сердца. Справ поликлин врача 2009; 6: 15–9).
18. Lupanov VP, Chotchayev HKH, Evstifeeva SE. The clinical course of a disease and the prognosis at patients with coronary heart disease with the stable angina pectoris caused by obliterating coronary atherosclerosis (data of 20 years' monitoring). *Therapeutic archive* 2002; 74 (9):13–20. Russian (Лупанов В.П., Чотчаев Х.Х., Евстифеева С.Е. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения). Терапевтический архив 2002; 74 (9): 13–20).
19. Evstifeeva SE., Lupanov VP, Samko AN, et al. Assessment of a clinical current, prognosis and efficiency of drug treatment, CABG and PCA in patients with coronary heart disease with obliterating coronary atherosclerosis (data of 5 years' prospective monitoring). *Cardiology* 2006; 46 (6): 4–9. Russian (Евстифеева С.Е., Лупанов В.П., Самко А.Н. и др. Оценка клинического течения, прогноза и эффективности медикаментозного лечения, коронарного шунтирования и транслюминальной коронарной ангиопластики больных ишемической болезнью сердца со стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 5-летнего проспективного наблюдения). Кардиология 2006; 46 (6): 4–9).
20. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180–9.
21. Steg PG, Ferrari R, Ford I, et al. (2012) Heart Rate and Use of Beta-Blockers in Stable Outpatients with Coronary Artery Disease. *PLoS ONE* 7 (5): e36284.
22. Bluzhas Y, Radishauskas R, Bernoten G, et al. Prevalence of the main cardiovascular diseases of population of Kaunas for 1983–2000. *Cardiology* 2005; 45 (7): 54–5. Russian (Блужас Ю., Радишаускас Р., Бернотене Г. и др. Распространенность основных сердечно-сосудистых заболеваний жителей Каунаса за 1983–2000 гг. Кардиология 2005; 45 (7): 54–5).
23. Singh M, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Twenty-five-year trends in in-hospital and long-term outcome after percutaneous coronary intervention: a single-institution experience. *Circulation* 2007; 115: 2835–41.
24. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents (RESEARCH) registry, compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; 109: 190–5.
25. Williams DO, Abbott JD, Kip KE. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. *Circulation* 2006; 114: 2154–62.
26. Department of Health. National service framework for coronary heart disease: modern standards and service models. London: Stationery Office, 2000.
27. Eccles M, Rousseau N, Adams P, Thomas L, North of England Stable Angina Guideline Development Group. Evidence-based guideline for the primary care management of stable angina. *Fam Pract* 2001; 18: 217–22.
28. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *JACC* 2003; 41: 159–68.
29. Enikeeva SD, Titova NI. Modern social priorities and economic problems of development of health care in Russia. *Messenger of the Moscow State University. Economy* 2009; (3): 84–106. Russian (Еникеева С.Д., Титова Н.И. Современные социальные приоритеты и экономические проблемы развития здравоохранения в России. Вестник МГУ. Экономика 2009; (3): 84–106).
30. Hemingway H, Shipley M, Britton A, et al. Prognosis of angina with and without a diagnosis: 11 year follow up in the Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327 (7420): 895.
31. Savchenko AP, Cherkavskay OB, Rudenko BA, Bolotov PA. Intervention cardiology. M: GEOTAR-media 2010. Russian (Савченко А.П., Черкавская О.В., Руденко Б.А., Болотов П.А. Интервенционная кардиология. М: ГЭОТАР-Медиа 2010).
32. Buckley BS, Simpson CR, McLernon DJ, et al. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: incident cohort study. *BMJ* 2009; 339: 3058.
33. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina -results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332 (7536): 262–7.
34. Oshchepkova EV. Cardiovascular diseases mortality of the population in the Russian Federation and a way on its decrease. *Cardiology* 2009; 49 (2): 67–72. Russian (Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. Кардиология 2009; 49 (2): 67–72).
35. Panchenko EP, Belenkov YN. The characteristic and outcomes атеротромбоза at outpatients in the Russian Federation (on materials of the international register REACH). *Cardiology* 2008; 2: 17–24. Russian (Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Кардиология 2008; 2: 17–24).