

Роль отдельных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в оценке риска осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Марцевич С. Ю.^{1,2}, Толпыгина С. Н.¹, Малышева А. М.^{1*}, Полянская Ю. Н.¹, Гофман Е. А.¹, Лерман О. В.¹, Мазаев В. П.¹, Деев А. Д.¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Минздравсоцразвития России. Москва, Россия; ²Кафедра доказательной медицины Первого

Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Москва, Россия

Цель. Определить ценность показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН): Дьюка, индекса центра профилактической медицины (ИЦПМ) и модифицированного ИЦПМ для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

Материал и методы. В исследование включали всех пациентов (n=260) с диагнозом ХИБС при поступлении, которым выполняли коронароангиографию (КАГ) и ПДФН на тредмиле в период с 01.01.2004г. по 31.12.2007г., постоянно проживающих в г. Москва или Московской области. Первичная конечная точка включала смерть от всех причин, нефатальные ССО: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, операции реваскуляризации — чрескожное вмешательство на коронарных артериях и коронарное шунтирование).

Результаты. Среднее время наблюдения до развития первичной конечной точки составило 3,2 года. Возникновение первичной конечной точки наблюдалось у 71 (32,0 %) пациента. Первичная конечная точка чаще развивалась у пациентов с депрессией сегмента ST

≥1 мм во время ПДФН, положительным результатом пробы, возникновением боли. Достижение целевой частоты сердечных сокращений и общее время ФН ≥12 минут ассоциировалось с лучшим прогнозом. Частота первичной конечной точки у пациентов высокого и среднего риска на основании индекса Дьюка, ИЦПМ оказалась выше, чем у пациентов низкого риска. Модифицированный ИЦПМ показал хорошую корреляцию с наблюдаемой конечной точкой.

Заключение. В работе важными для оценки риска осложнений ХИБС оказались такие показатели, как результат ПДФН, наличие депрессии сегмента ST ≥1 мм, продолжительность достигаемой ФН, хронотропный ответ на ФН. Установлена прогностическая значимость ИЦПМ и модифицированного ИЦПМ для определения риска развития ССО у больных ХИБС.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, проба с дозированной физической нагрузкой, интегральные индексы, оценка риска осложнений.

Поступила 30/01-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 44-52

Role of selected parameters and integral indices of treadmill test in the assessment of complication risk among patients with chronic coronary heart disease

Martsevich S. Yu.^{1,2}, Tolpygina S. N.¹, Malysheva A. M.^{1*}, Polyanskaya Yu. N.¹, Hofmann E. A.¹, Lerman O. V.¹, Mazaev V. P.¹, Deev A. D.¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Evidence-based Medicine Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To identify the value of selected parameters and integral indices of treadmill test (TT), such as Duke Treadmill Score (DTS), Centre for Preventive Medicine index (CPMI), and modified CPMI, in the assessment of cardiovascular complication (CVC) risk among patients with chronic coronary heart disease (CCHD).

Material and methods. The study included all consecutive patients with the admission diagnosis of CCHD (n=260), who underwent coronary angiography (CAG) and TT in the period from January 1st 2004 to December 31st 2007, and were permanent residents of Moscow City or Moscow Region. Primary end-point was death from all causes; non-fatal CVC included acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, and revascularization (percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery).

Results. The mean time to the development of primary end-point was 3,2 years; it total, it was registered in 71 patients (32,0 %). The incidence

of primary end-point was higher in patients with ST segment depression ≥1 mm at TT, positive TT result, or chest pain development during the test. Achievement of target heart rate and TT time ≥12 minutes was associated with a better prognosis. In patients with high and intermediate risk by DTS and CPMI, the incidence of primary end-point was higher than in patients with low risk. Modified CPMI demonstrated high correlation with the primary end-point.

Conclusion. The highest prognostic value in the assessment of the risk of CCHD complications was demonstrated by TT result, ST segment depression ≥1 mm, TT time, and chronotropic TT response. The role of CPMI and modified CPMI as predictors of CVC risk in CCHD patients was assessed.

Key words: Chronic coronary heart disease, treadmill test, integral indices, complication risk assessment.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 44-52

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: amalysheva@gnicpm.ru

Тел.: (495) 627-03-08

[^{1,2}Марцевич С. Ю. — ¹руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ²профессор кафедры доказательной медицины, ¹Толпыгина С. Н. — в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ¹Малышева А. М. (* контактное лицо) — м.н.с. лаборатории клинических испытаний лекарственных препаратов отдела профилактической фармакотерапии, ¹Полянская Ю. Н. — н.с. лаборатории, ¹Гофман Е. А. — м.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ¹Лерман О. В. — с.н.с. отдела, ¹Мазаев В. П. — руководитель отделения рентгеноваскулярных диагностики и лечения, ¹Деев А. Д. — заведующий лабораторией биостатистики].

Хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС) сохраняет за собой лидирующую позицию в структуре смертности, несмотря на улучшение контроля над факторами риска (ФР) и проводимые превентивные мероприятия [1]. По данным демографического ежегодника России 2010, в 2009г смертность от ХИБС составила 26,6 % и 31,8 % из общего количества смертей среди мужчин и женщин, соответственно [2]. При этом важнейшими прогностическими факторами являются обширность изменений в коронарных артериях (КА) [3,4], функция левого желудочка (ЛЖ) [5], а также недавно перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ) [6].

Среди существующих подходов к оценке прогноза у больных ХИБС наиболее распространенным и доступным является проба с дозированной физической нагрузкой (ПДФН), в первую очередь, тредмил-тест (ТТ). Показателями, отражающими благоприятный прогноз ХИБС, являются общая продолжительность ТТ [7] и высокая толерантность к нагрузке (ТФН) при отсутствии ишемии [8]. Некоторые авторы считают, что о наиболее высоком риске ХИБС свидетельствует выявление признаков ишемии миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ) во время проведения ПДФН [9]. По данным исследования APSIS (Angina Prognosis Study In Stockholm) [7] максимальная депрессия сегмента ST, особенно ≥ 2 мм, развившаяся во время или после проведения теста, является независимым предиктором повышенного риска сердечно-сосудистой смерти.

По-видимому, более оправдан комплексный подход к оценке риска осложнений ХИБС, основанный на оценке нескольких факторов. В результате проведенного в ВКНЦ АМН СССР исследования, было выделено 5 признаков, достоверно связанных с риском последующей смерти от ХИБС: максимальная достигнутая частота сердечных сокращений (ЧСС) < 115 уд/мин, инверсия зубца Т, депрессия сегмента ST, частые и сложные желудочковые аритмии, величина двойного произведения (ДП) до 200, при этом плохой прогноз определялся не только каким-то одним признаком ПДФН, а их различными комбинациями [10].

Для повышения точности прогноза и стратификации пациентов с ХИБС на группы (гр.) риска был предложен ряд интегральных индексов, учитывающих различные параметры ПДФН. Среди них наиболее известен индекс Дьюка, который позволяет стратифицировать пациентов на гр. риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [11,12]. В России в 2003г разработан прогностический индекс центра профилактической медицины (ИЦПМ), использующийся для оценки тяжести поражения КА при ХИБС и стратификации пациентов на гр. риска ССО [13,14].

Существуют и другие индексы, при расчете которых наряду с показателями ПДФН учитывают

анамнестические данные, ФР, такие как возраст, пол, уровень липидов, статус курения, гипертензия (АГ) и т. д. [15,16].

В 2008г для оценки степени (ст.) тяжести ишемического поражения КА был предложен модифицированный ИЦПМ (патенты РФ № 2007140273 от 31.10.2007, № 2007140275 от 31.10.2007, № 2007140276 от 31.10.2007), где учитываются как данные ТТ, так и другие клинико-инструментальные характеристики пациента [17]. Известно, что выраженность коронарного атеросклероза ассоциирована с тяжестью ХИБС, и, следовательно, с прогнозом течения заболевания [3], но для подтверждения ценности этого индекса для оценки прогноза заболевания требовалось проведение проспективного исследования.

Цель. Сравнить ценность различных показателей и интегральных индексов ТТ, в т.ч. модифицированного ИЦПМ, для оценки риска развития ССО у пациентов со стабильной ХИБС.

Материал и методы

Настоящее исследование является частью исследования ПРОГНОЗ-ИБС, куда включались все пациенты с диагнозом ХИБС при поступлении, которым проводилась коронароангиография (КАГ) в ФГУ ГНИЦПМ.

Критерии включения пациентов в исследование:

— Пациенту выполняли КАГ и/или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в период с 01.01.2004г по 31.12.2007г, во время госпитализации в ФГУ ГНИЦПМ.

Критерии исключения:

— Пациент не проживает постоянно в г. Москве или Московской области.

Критерии включения пациентов в это субисследование:

— все пациенты из базы данных исследования ПРОГНОЗ-ИБС, которым во время госпитализации выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) и ПДФН (ТТ) с диагностической целью или для оценки ТФН до проведения КАГ или ЧКВ.

Показаниями к проведению ТТ служили рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов [18].

В базу данных вносились данные анамнеза и показатели клинико-инструментального обследования пациентов на момент госпитализации, в т.ч. показатели ТТ, а именно:

- результат ПДФН (положительный, отрицательный, сомнительный, ТФН) [19],
- принимаемая антиангинальная терапия (если есть) с указанием классов препаратов,
- продолжительность ФН в мин и достигнутая мощность в МЕТs,
- ЧСС до ФН и максимально достигнутая ЧСС,
- выраженность стенокардии (отсутствие, не требовала прекращения ФН, требовала прекращения ФН, требовала приема нитроглицерина),

Таблица 1

Основные демографические характеристики 260 пациентов с ПДФН во время госпитализации

Мужчины, (%) / женщины, (%)	204 (78,5) / 56 (21,5)
Средний возраст пациентов, лет	57,5±0,6
Мужчины / женщины, лет	57,5±0,7 / 57,7±1,1
Пациенты < 60 лет, (%)	156 (60,0)
(мужчины / женщины)	(125 / 31)
Образование (среднее / среднее специальное / высшее / неизвестно)	24 / 52 / 164 / 20
Работающие, (%)	180 (69,2)

- исходное смещение сегмента ST и смещение сегмента ST на высоте ФН, тип депрессии сегмента ST (горизонтальный, косонисходящий, косовосходящий), число отведений, в которых сместился сегмент ST,
- максимальное систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) в процессе проведения пробы,
- причина прекращения теста (ПДФН прекращалась при достижении субмаксимальной ЧСС или развитии приступа стенокардии, требующего остановки пробы, а также при появлении других признаков [19]),
- Индекс Дьюка, который включает в расчет продолжительность ФН на тредмиле, максимальное отклонение сегмента ST, выраженность стенокардии в баллах (0/1/2) [12]. Шкала этого индекса распределяет пациентов на группы низкого (≥ 4), среднего (от -10 до +4) и высокого (< -10) риска общей (ОС) и сердечно-сосудистой смерти.
- ИЦПМ, при расчете которого используют продолжительность пробы, максимальную ЧСС, выраженность стенокардии в баллах (0/1/2/3) [13]. Данный индекс позволяет разделить пациентов на гр. низкого (> 12), среднего (от -4 — +12) и высокого (< -4) риска ССО.
- Модифицированный ИЦПМ, который включает показатели ПДФН: продолжительность ПДФН, максимальную ЧСС, выраженность боли в баллах (0/1/2); и, кроме того, другие клинические характеристики: фракция выброса (ФВ) ЛЖ, возраст, пол, перенесенный ОИМ, класс стенокардии напряжения [17]. При использовании данного индекса для оценки выраженности атеросклеротического поражения КА используют следующую шкалу: модифицированный ИЦПМ $\leq -1,25$ предполагает отсутствие гемодинамически значимых поражений КА, при значении $-1,25 < \text{Модифицированный ИЦПМ} < 0,66$ вероятно поражение 1 КА, при показателе Модифицированный ИЦПМ $\geq 0,66$ вероятно поражение не менее 2 КА. В настоящем исследовании оценивали возможность применения модифицированного ИЦПМ для прогноза развития нефатальных ССО и смерти у пациентов с ХИБС.

При оценке результатов КАГ каждой из крупных КА: передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ), огибающая

ветвь (ОВ), правая КА, было приписано понятие “бассейна”, кровоснабжающего определенные зоны миокарда. Поражению каждого бассейна соответствовало наличие изолированного или множественных стенозов в любом отделе каждой из крупных КА. Для анализа учитывалась сумма бассейнов КА с любыми стенозами и сумма бассейнов КА с гемодинамически значимыми ($\geq 50\%$) стенозами [20]. Наличие стеноза основного ствола принималось как поражение одновременно двух бассейнов: ОВ и ПМЖВ.

С 16.02.2009г. по 31.03.2011г. с пациентами/родственниками устанавливали телефонный контакт для выяснения жизненного статуса и учета развившихся ССО. В случае смерти пациента у родственников выяснялись ее причины, все живые пациенты были приглашены на контрольный визит в ГНИЦ ПМ, включающий общий осмотр, лабораторно-инструментальное обследование, уточнение анамнеза.

Первичная конечная точка включала: ОС, нефатальные сердечно-сосудистые осложнения: ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), операции реваскуляризации — чрескожное вмешательство (ЧКВ) на КА (ЧВКА) и коронарное шунтирование (КШ)).

Анализ полученных результатов проводили в соответствии со стандартными методами вариационной статистики с помощью пакета анализа данных SAS в версии 6.12 (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для каждого показателя, измеряемого в количественной шкале, определялось среднее значение, стандартная ошибка, среднее квадратичное отклонение, интервал вариации (минимум и максимум). Категорийные показатели обрабатывались при помощи кросс-табуляции с применением асимптотического χ^2 Вальда или точного критерия Фишера. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. Конечная точка была проанализирована на предмет обнаружения прогностически важных показателей с помощью процедур анализа выживаемости и возникновения других ССО по методу Каплана-Мейера.

Результаты

В анализ субисследования вошли 260 пациентов (204 мужчины, 56 женщин), средний возраст 57,5±0,6 лет (30–85 лет), 60 % пациентов были < 60 лет, причем мужчин в этой гр. было в 4 раза больше. Возраст пациентов варьировал от 30 до 85 лет. Основные демографические характери-

Таблица 2

Распространенность стенотического поражения в бассейнах КА по данным КАГ с учетом среднего возраста пациентов

		I Мужчины		II Женщины		III Все		p
		(n=204) (%)	Средний возраст, лет	(n=56) (%)	Средний воз- раст, лет	(n=260) (%)	Средний возраст, лет	
Любой стеноз	Отсутствие	7 (3,3)	54,3±2,2	13 (23,2)	56,7±1,9	20 (7,7)	55,3±1,6	I-II, I-III, II-III <0,05
	в 1 бассейне	50 (24,5)	55,7±1,5	18 (32,1)	55,0±1,9	68 (26,2)	55,5±1,2	
	в 2 бассейнах	48 (23,2)	56,3±1,4	9 (16,1)	59,6±2,3	57 (21,9)	56,9±1,2	
	в 3 бассейнах	99 (48,5)	59,4±0,9	16 (28,6)	60,2±2,3	115 (44,2)	59,6±0,8	
Значимый сте- ноз (≥50 %)	Отсутствие	32 (15,7)	55,1±1,8	19 (33,9)	57,1±1,6	51 (19,6)	55,8±1,3	I-II, I-III, II-III <0,05
	в 1 бассейне	49 (24,0)	54,5±1,4	16 (28,6)	54,6±1,9	65 (25,0)	54,5±1,1	
	в 2 бассейнах	43 (21,1)	58,3±1,3	8 (14,3)	59,0±2,6	51 (19,6)	58,4±1,1	
	в 3 бассейнах	80 (39,2)	59,8±1,0	13 (23,2)	61,5±2,6	93 (35,8)	60,0±0,9	

стики пациентов на момент госпитализации приведены в таблице 1.

Около половины пациентов (n=125) имели ОИМ в анамнезе, из них ~ 15 % ≥ 2 ОИМ. До настоящей госпитализации 25 человек перенесли ЧКВ, 13 — КШ. Среди самых распространенных ФР были АГ (80 %), гиперхолестеринемия (ГХС) (82 %), отягощенная наследственность (49 %), курение (30 %).

По результатам КАГ наличие какого-либо стеноза КА диагностировали у 240 пациентов (92,3 %), из них 43 женщины (76,8 % всех женщин) и 197 мужчин (96,7 % всех мужчин). Отсутствие какого-либо стеноза КА было выявлено у 20 (7,7 %) пациентов, из них у 13 женщин (23,2 % из всех женщин) и 7 мужчин (3,3 % из всех мужчин) (p<0,01). Наличие значимого стеноза в бассейнах КА по результатам КАГ было обнаружено у 209 (80,4 %) пациентов, из них 37 женщин (66,0 % всех женщин) и 172 мужчин (84,3 % всех мужчин). Распространенность стенотического поражения бассейнов КА представлена в таблице 2. Распространенность стенотического поражения бассейнов КА увеличивается с увеличением возраста пациентов, однако, у мужчин в более раннем возрасте (p<0,05).

Из 260 пациентов, включенных в исследование, жизненный статус установлен у 222 человек (85,4 %). От сердечно-сосудистых осложнений

умерли 6 (2,7 %) пациентов, от других причин — 4 (1,8 %) (рисунок 1).

Возникновение первичной конечной точки наблюдалось у 71 (32,0 %) пациента (60 мужчин и 11 женщин). Среднее время наблюдения до развития первичной конечной точки составило 3,2 года.

При сопоставлении результатов ТТ, выполненного во время госпитализации 2004-2007гг., с данными о возникновении конечных точек, было выявлено, что у пациентов с депрессией сегмента ST ≥ 1 мм во время ТТ первичная конечная точка наблюдалась на 20 % чаще, чем у пациентов без развития депрессии (p=0,05). Положительный результат ТТ определил с высокой достоверностью большую частоту возникновения первичной конечной точки (p=0,001) (таблица 3). Возникновение боли во время проведения ПДФН выявило такую же зависимость. Наличие регулярной антиангинальной терапии на момент проведения ПДФН также ассоциировалось с большей частотой возникновения первичной конечной точки, хотя и недостоверно (p>0,05). Что касается типа депрессии сегмента ST во время ПДФН, то было показано, что наибольшая частота возникновения первичной конечной точки наблюдалась при косонисходящем типе депрессии, статистически достоверно (p=0,02). Достижение целевой ЧСС при проведении пробы и общее время нагрузки ≥ 12 мин. ассоциировались

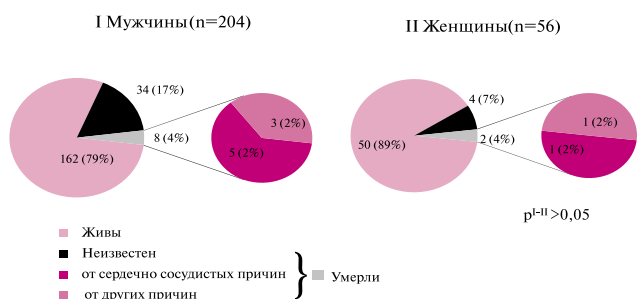


Рис. 1 Жизненный статус пациентов.

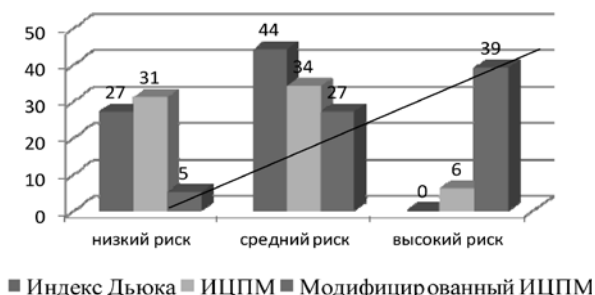


Рис. 2 Стратификация пациентов на гр. риска на основании интегральных индексов ПДФН.

Таблица 3

Частота возникновения первичной конечной точки в зависимости от значения отдельных показателей и интегральных индексов ПДФН

Показатель	Значение	Первичная конечная точка (n=71) (%)	p
Антиангинальная терапия во время проведения ПДФН	отсутствие	28	>0,05
	наличие	43	
Результат пробы	отрицательный	2 (2,8)	0,001
	положительный	34 (47,9)	
	сомнительный	23 (32,4)	
Боль во время проведения пробы	отсутствие	28 (39,4)	0,004
	требовала прекращения пробы	41 (57,7)	
	требовала приема нитроглицерина	2 (2,8)	
Тип депрессии сегмента ST	косовосходящая	8 (11,3)	0,02
	косонисходящая	18 (25,3)	
	горизонтальная	13 (18,3)	
Общее время ФН	≥12 минут	11 (15,5)	0,02
	6-12 минут	30 (42,2)	
	<6 минут	30 (42,2)	
Причина прекращения пробы	боль за грудиной	37 (52,1)	0,001
	достижение целевого ЧСС	2 (2,8)	
	депрессия сегмента ST ≥мм	15 (21,1)	
	общее утомление	17 (23,9)	
ΔST/ΔЧСС	≤1,6 (низкий риск)	26 (36,6)	0,03
	>1,6 (высокий риск)	45 (63,4)	
Индекс Дьюка*	<+4 (высокий и средний риск)	44 (62,0)	0,03
	≥+4 (низкий риск)	27 (38,0)	
ИЦПМ**	≤+12 (высокий и средний риск)	40 (56,3)	0,005
	>12 (низкий риск)	31 (43,7)	
Модифицированный ИЦПМ	≤-1,25 (низкий риск)	5 (7,0)	0,001
	от -1,25 до +0,66 (средний риск)	27 (38,0)	
	≥+0,66 (высокий риск)	39 (54,9)	

Примечание: *Из-за отсутствия пациентов с показателем индекса Дьюка, соответствующим высокому риску (<-10), в рамках исследования, гр. высокого и умеренного риска объединены. **Из-за малого количества пациентов с показателем ИЦПМ, соответствующим высокому риску (<-4), в рамках исследования, гр. высокого и умеренного риска объединены.

с лучшим прогнозом в отношении риска развития первичной конечной точки.

Частота первичной конечной точки у пациентов, оказавшихся в гр. высокого и среднего риска на основании индекса Дьюка, оказалась выше ($p=0,03$), чем у пациентов низкого риска. Такая же зависимость получена и для ИЦПМ ($p=0,005$). Модифицированный ИЦПМ показал хорошую корреляцию с наблюдаемой конечной точкой ($p=0,001$): с ростом значения индекса увеличивалось количество пациентов с конечной точкой.

Важно отметить, что на основании индекса Дьюка в гр. высокого риска не попал ни 1 пациент. Модифицированный ИЦПМ напротив, четко стратифицировал пациентов на группы высокого, среднего и низкого риска, показав высокую прогностическую значимость развития ССО (рисунок 2).

Разделив пациентов на гр. риска на основании значения индекса Дьюка, ИЦПМ и модифицированного

ИЦПМ были построены кривые выживания (кривые вероятности возникновения первичной конечной точки). В гр. риска по индексу Дьюка было получено статистически значимое ($p<0,01$) различие между гр. высокого-среднего и низкого риска по времени развития первичной конечной точки. Та же зависимость, но с большей достоверностью ($p < 0,001$) была отмечена для групп высокого-среднего и низкого риска на основании ИЦПМ. Наиболее значимые различия были получены для модифицированного ИЦПМ: статистически значимые различия ($p < 0,0001$) были получены для всех гр. (высокого, среднего и низкого риска) по значению этого индекса (рисунки 3-5).

Обсуждение

Прогноз жизни и нефатальных ССО у пациентов с ХИБС остается сложной клинической задачей из-за многочисленных влияющих на него факторов

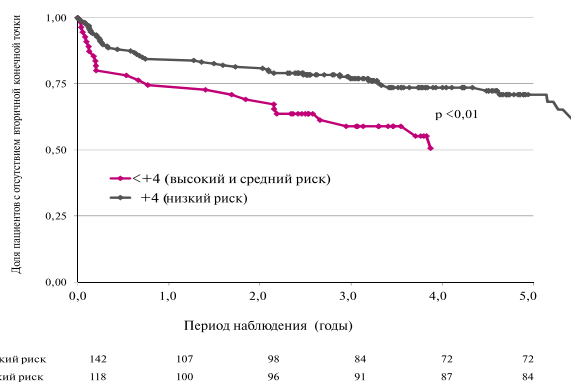


Рис. 3 Вероятность возникновения первичной конечной точки в гр. высокого-среднего и низкого риска по значению индекса Дюка.

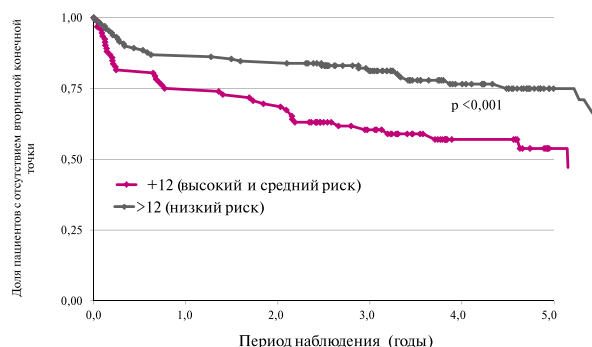


Рис. 4 Вероятность возникновения первичной конечной точки в гр. высокого-среднего и низкого риска по значению ИЦПМ.

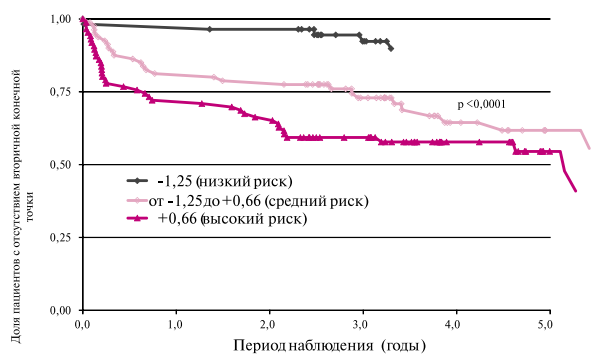


Рис. 5 Вероятность возникновения первичной конечной точки в гр. высокого, среднего и низкого риска по значению модифицированного ИЦПМ.

[21]. Наиболее распространенным и доступным методом, отвечающим данным задачам, является стресс-ЭКГ [22]. Существует большое количество индексов, которые включают лишь показатели нагрузочных проб [12,23] или же вычисляются с использованием других данных (анамнез, клинические проявления, ФР) [24-26], и все они в той или иной степени доказали свое значение

в оценке прогноза у больных ХИБС. Существующие недостатки каждого индекса ограничивают их применение в конкретной ситуации, но опять же дают возможность применить для расчета другой подходящий индекс. Например, индекс Дюка имеет ограниченное применение у пациентов > 75 лет [27], соответственно, в этом случае может быть использован возраст-специфический прогностический индекс, который показал хорошую прогностическую значимость у пожилых пациентов [24].

Настоящее субисследование является частью крупного исследования ПРОГНОЗ-ИБС, в которое вошли все последовательно госпитализированные в ГНИЦ ПМ пациенты, соответствующие критериям включения-исключения, таким образом, отсутствовала предвзятость при включении пациентов. Пациенты этого субисследования имели более жесткие критерии включения, что приближает результаты работы к реальной ситуации в отношении пациентов с ХИБС в Московском регионе.

В представленном исследовании значимыми оказались такие показатели ПДФН, как депрессия сегмента ST ≥ 1 мм во время ТТ, а также возникновение депрессией сегмента ST ≥ 1 мм одновременно в нескольких отведениях. Подобные результаты были получены и в исследовании [28], где среди ФР развития нефатального ОИМ была развившаяся во время ПДФН депрессия сегмента ST. В другом исследовании у пациентов с депрессией сегмента ST смертность от ХИБС через 7 лет наблюдения была в 4,8 раза выше, чем среди лиц с отрицательным результатом нагрузочной пробы [29].

Возникновение первичной конечной точки у пациентов с болью во время проведения ПДФН наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем у пациентов без развития ангинозного приступа. Интересно отметить, что развившийся болевой синдром во время ПДФН, в т.ч. как причина прекращения ТТ, имел наибольшую частоту среди всех показателей ПДФН у пациентов с первичной конечной точкой. В то же время, у $> 20\%$ пациентов с конечной точкой причиной остановки ПДФН была безболевого депрессия сегмента ST ≥ 3 мм. В исследовании [7] также было показано, что пациенты с безболевого ишемией имеют такой же прогноз, что и с болью в груди во время ПДФН.

Положительный результат ТТ и низкая толерантность к ПДФН определили с высокой достоверностью высокую частоту и относительный риск возникновения первичной конечной точки, что согласуется с результатами, описанными в литературе [30]. Отрицательный результат ПДФН, достижение целевой ЧСС при проведении ФН и общее время ТТ ≥ 12 мин ассоциировалось с лучшим прогнозом в отношении риска развития первичной конечной точки. Такие же результаты, но в отношении прогноза жизни, были получены в работе [31], где

наилучшая выживаемость наблюдалась у мужчин, достигших субмаксимальной ЧСС. Учитывая, что в настоящем исследовании мужчины составили подавляющее большинство (78,5 %), данные результаты можно считать сопоставимыми с результатами настоящего исследования.

Также изучалась прогностическая значимость индекса Дьюка, ИЦПМ и модифицированного ИЦПМ.

Существует целый ряд работ, демонстрирующих прогностическую ценность индекса Дьюка у пациентов с ХИБС [32–34]. В представленном исследовании количество смертельных исходов и частота первичной конечной точки у пациентов высокого-среднего риска на основании индекса Дьюка была достоверно выше, чем у пациентов низкого риска.

У пациентов высокого и среднего риска на основании ИЦПМ частота первичной конечной точки также была выше. Было показано, что чем ниже значения ИЦПМ, тем выше риск развития ССО и тем хуже прогноз каждого конкретного пациента с ХИБС [35]. К сожалению, в России исследования, посвященные оценке прогностической ценности ИЦПМ, больше не проводились.

Наилучшую значимость в оценке прогноза показал модифицированный ИЦПМ: с ростом значения индекса увеличивалось количество пациентов с наблюдаемой конечной точкой.

Модифицированный ИЦПМ был разработан относительно недавно для определения тяжести коронарного атеросклероза с использованием показателей ПДФН. Настоящее исследование является первым, где определяли ценность данного индекса в отношении риска ССО у пациентов с ХИБС. В расчет модифицированного ИЦПМ кроме характеристик ПДФН: продолжительность нагрузки, максимально достигнутая ЧСС, стенокардия, индуцированная нагрузкой, входят другие клинико-инструментальные показатели: возраст, пол, функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, ОИМ в анамнезе, а также ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ.

Прогностическое значение показателей функции ЛЖ хорошо известно [36], ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ считают наиболее мощным самостоятельным предиктором смерти у пациентов с ХИБС [5]. В исследовании CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) уменьшение ФВ ЛЖ на каждые 10 % сопровождалось нарастающим ростом летальности [37]. Другие исследователи считают, что ЭхоКГ исследование в сочетании с ПДФН, по-видимому, более перспективно для определения прогноза пациента с ХИБС [38–39]. Кроме того, в расчет индекса входят возраст и пол, которые уже сами по себе являются немоделируемыми ФР. Таким

образом, усиливается прогностическая ценность модифицированного ИЦПМ, что и было показано в исследовании.

На основании кривых вероятности возникновения первичной конечной точки у пациентов различного гр. риска на основании значения индексов Дьюка, ИЦПМ и модифицированного ИЦПМ были получены статистически значимые различия между гр. высокого, среднего и низкого риска для каждого индекса по времени развития нефатальных ССО и смерти у пациентов с ХИБС. Наиболее статистически значимая модель выживания также была получена для модифицированного ИЦПМ ($p < 0,0001$), что опять подтвердило его высокую прогностическую мощь.

Следует отметить, что, несмотря на относительно большую частоту развития первичной конечной точки (27,3 %), в гр. высокого риска по значению индекса Дьюка не попал ни один пациент, а по значению ИЦПМ — минимальное количество пациентов. Тогда как модифицированный ИЦПМ четко стратифицировал пациентов на гр. риска.

Таким образом, установлена прогностическая значимость ИЦПМ и модифицированного ИЦПМ для определения риска развития ССО у больных ХИБС. Это может объясняться тем, что индекс Дьюка представляет собой диагностическую и прогностическую ценность лишь при значительной или умеренной обструкции КА [40], а в настоящем исследовании были пациенты с различной степенью поражения КА. Результаты исследования дают основания использовать модифицированный ИЦПМ не только для оценки тяжести атеросклеротического поражения КА, но и для оценки прогноза ХИБС и стратификации пациентов на гр. риска. Это делает данный индекс универсальным, позволяет использовать его для оценки прогноза у пациентов с различной выраженностью поражения КА, возможно, за счет учета такого значимого для прогноза фактора, как ФВ ЛЖ.

Выводы

Подтвердилось значение в оценке риска осложнений ХИБС таких показателей ТТ, как результат ПДФН, наличие депрессии сегмента $ST \geq 1$ мм и тип депрессии, продолжительность и мощность достигаемой ФН, хронотропный ответ на ФН.

ИЦПМ и модифицированный ИЦПМ показали хорошую корреляцию с риском возникновения первичной конечной точки, тогда как индекс Дьюка уступал по своей возможности оценить прогноз осложнений ХИБС.

Проспективное наблюдение продемонстрировало, что этот индекс характеризуется наиболее высокой точностью стратификации, подтверждаемой частотой развития конечной точки.

Благодарности. Авторы благодарят Лукину Ю.В., Воронину В.П., Дмитриеву Н.А., Хелию Т.Г.,

Серажим А.А., Рязанову Г.С., Медведкова Д.И., Неплюхина С.М. за помощь в выполнении работы.

Литература

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356(23): 2388-98.
2. Demographic Yearbook of Russia 2010. Statistical Yearbook. Rosstat 2010; 525 p. Russian (Демографический ежегодник России 2010. Статистический сборник. Росстат 2010; 525 с).
3. Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, et al. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003; 89(9): 1009-13.
4. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *JACC* 1990; 15(2): 459-74.
5. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95(6): 1686-744.
6. Quintana M, Edner M, Kahan T, et al. Is left ventricular diastolic function an independent marker of prognosis after acute myocardial infarction? *Int J Cardiol* 2004; 96(2): 183-9.
7. Forslund L, Hjemdahl 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 (APStIS). *Eur Heart J* 2000; 21(11): 901-10.
8. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *JACC* 1984; 3(3): 772-9.
9. Bochkareva EV, Kondratiev VV, Kokurina EV, et al. Prediction of asymptomatic myocardial ischemia in patients with stable angina by the results of exercise test. *Cardiology* 1997; 7: 24-8. Russian (Бочкарева Е.В., Кондратьев В.В., Кокурина Е.В. и др. Прогнозирование бессимптомной ишемии миокарда у больных со стабильной стенокардией по результатам теста с физической нагрузкой. Кардиология 1997; 7: 24-8.).
10. Ivanova LA, Mazur NA, Smirnova TM, et al. Results of exercise test and long-term outcomes in patients with chronic ischemic heart disease. *Cardiology* 1982; 7: 52-7. Russian (Иванова Л.А., Мазур Н.А., Смирнова Т.М. и др. Результаты теста с физической нагрузкой и отдаленные исходы у больных хронической ишемической болезнью сердца. Кардиология 1982; 7: 52-7.).
11. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation* 1998; 98(16):1622-30.
12. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(6): 793-800.
13. Koltunov IE. Features of the exercise test on the treadmill in the risk stratification in patients with chronic ischemic heart disease. Thesis of the dissertation. Moscow 2003; 3-39. Russian (Колтунов И.Е. Возможности проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в стратификации на группы риска больных хронической ишемической болезнью сердца. Автореф дис докт мед наук. Москва 2003.).
14. Oganov RG, Martsevich SY, Koltunov IE. Informative and other samples of the exercise stress to assess the prognosis by example of a 20-year investigation of patient with coronary heart disease. *Ter arhiv* 2005; 1: 2-5. Russian (Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е. и др. Информативность пробы с дозированной физической нагрузкой для оценки прогноза на примере 20-летнего наблюдения больного ишемической болезнью сердца. Тер архив 2005; 1: 2-5.).
15. Fearon WF, Gauri AJ, Myers J, et al. A comparison of treadmill scores to diagnose coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2002; 25(3): 117-22.
16. Lipinski M, Froelicher V, Atwood E, et al. Comparison of treadmill scores with physician estimates of diagnosis and prognosis in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 143(4): 650-8.
17. Malysheva AM, Martsevich SY. Approaches to assessing the risk of cardiovascular complications in patients with stable coronary heart disease. *Preventive medicine* 2011; 6: 17-25. Russian (Малышева А.М., Марцевич С.Ю. Подходы к оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Профилактическая медицина 2011; 6: 17-25.).
18. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular therapy and prevention 2008; 7 (6): Appendix 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): Приложение 4.).
19. Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. The third edition. Moscow. "MEDpress-inform" 2007; 328 p. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Третье издание. Москва. "МЕДпресс-информ" 2007; 328 с).
20. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *JACC* 2011; 58(24): 2550-83.
21. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina]. *Circulation* 2003; 107: 149-58.
22. Gibson RS. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991; 6(4): 536-46.
23. Okin PM, Anderson KM, Levy D, et al. Heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression. Improved risk stratification in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1991; 83(3): 866-74.
24. Lai S, Kaykha A, Yamazaki T, et al. Treadmill scores in elderly men. *JACC* 2004; 43(4): 606-15.
25. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118(9): 689-95.
26. Lauer MS, Pothier CE, Magid DJ, et al. An externally validated model for predicting long-term survival after exercise treadmill testing in patients with suspected coronary artery disease and a normal electrocardiogram. *Ann Intern Med* 2007; 147(12): 821-8.
27. Kwok JM, Miller TD, Hodge DO, et al. Prognostic value of the Duke treadmill score in the elderly. *JACC* 2002; 39(9): 1475-81.
28. Casella G, Pavesi PC, Niro MD, Bracchetti D. Negative and positive predictive values of routine exercise testing in stable, medically-treated patients several years following a Q-wave myocardial infarction. *Ital Heart J* 2001; 2(4): 271-9.
29. Mattingly TW. The postexercise electrocardiogram. Its value in the diagnosis and prognosis of coronary arterial disease. *Am J Cardiol* 1962; 9: 395-409.
30. Lupanov VP, Chotgaev HH, Evstifeyeva SE, et al. The clinical course of disease and prognosis in patients with coronary heart disease and stable angina due to stenotic coronary atherosclerosis (data from the 20-year follow-up). *Ter Arhiv* 2002; 9: 13-20. Russian (Лупанов В.П., Чотгаев Х.Х., Евстифеева С.Е. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронар-

- ным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения). Тер архив 2002; 9: 13-20.).
31. Shalnova CA Risk factors for cardiovascular disease and life expectancy of the population of Russia: dissertation. Moscow 1999; 113 p. Russian (Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Дис докт мед наук. Москва 1999.).
32. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med 1991; 325(12): 849-53.
33. Marwick TH, Case C, Vasey C, et al. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. Circulation 2001; 103(21): 2566-71.
34. Ho KT, Miller TD, Holmes DR, et al. Long-term prognostic value of Duke treadmill score and exercise thallium-201 imaging performed one to three years after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1999; 84(11): 1323-7.
35. Davydova SS. The prognostic value of the integral indices and other points of exercise test in patients with coronary artery disease. Abstract book of the Fifth Congress of Cardiology of Southern Federal District 2006. Russian (Давыдова С.С. Прогностическое значение интегральных нагрузочных индексов и отдельных показателей пробы с физической нагрузкой у больных ИБС. Сборник тезисов Пятого съезда кардиологов Южного федерального округа. 2006.).
36. Josephson RA, Chahine RA, Morganroth J, et al. Prediction of cardiac death in patients with a very low ejection fraction after myocardial infarction: a Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) study. Am Heart J 1995; 130(4): 685-91.
37. Hallstrom A, Pratt CM, Greene HL, et al. Relations between heart failure, ejection fraction, arrhythmia suppression and mortality: analysis of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. JACC 1995; 25(6): 1250-7.
38. Applegate RJ, Dell'Italia LJ, Crawford MH Usefulness of two-dimensional echocardiography during low-level exercise testing early after uncomplicated acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 60(1): 10-4.
39. Krivokapich J, Child JS, Gerber RS, et al. Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months. Am J Cardiol 1993; 71(8): 646-51.
40. Morise AP, Olson MB, Merz CN, et al. Validation of the accuracy of pretest and exercise test scores in women with a low prevalence of coronary disease: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Am Heart J 2004; 147(6): 1085-92.