

Вершинина Е. О., Репин А. Н.

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,
НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

ОЦЕНКА РИСКА ОТДАЛЁННЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПОСЛЕ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, плановые чрескожные коронарные вмешательства, оценка риска отдаленных исходов

Ссылка для цитирования: Вершинина Е. О., Репин А. Н. Оценка риска отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств. Кардиология. 2018;58(55):45–53

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить частоту, выявить предикторы и разработать модель стратификации риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). **Материал и методы.** У 151 пациента со стабильной ИБС через 6 лет после планового ЧКВ путем анализа медицинской документации и телефонного интервью оценена частота МАССЕ (комбинированной конечной точки исследования, включающей основные неблагоприятные сердечные и цереброваскулярные события – смерть от сердечно-сосудистых причин, ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения). **Результаты.** Сердечно-сосудистая смерть была зарегистрирована у 10,6% пациентов, ОКС развился у 34,4%, острое нарушение мозгового кровообращения – у 6,6%. В целом МАССЕ произошло у 40,4% пациентов. Предикторами МАССЕ в отдаленный период по результатам однофакторного регрессионного анализа были хроническая болезнь почек, контраст-индуцированное острое повреждение почек, исходный уровень С-реактивного белка более 5,5 мг/л. Рестенозы ранее установленных стентов увеличивали шансы развития МАССЕ в 8,1 раза, хроническая обструктивная болезнь легких – в 3,4 раза, фибрилляция предсердий – в 2,8 раза, отягощенная наследственность по ССЗ – в 2,9 раза, очень высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии (≥ 11 баллов по шкале R. Mehran) – в 2,15 раза. Для расчета индивидуального риска развития МАССЕ в отдаленный период после ЧКВ была создана математическая модель, построенная с помощью логистической регрессии с пошаговым включением предикторов. В модель вошло 4 показателя: наличие или отсутствие наследственной предрасположенности к развитию ССЗ, проведение ЧКВ на фоне приема статинов или без них, исходный уровень постпрандиальной глюкозы в крови, высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии (11–15 баллов по шкале R. Mehran). Значение площади под кривой (AUC) для полученной модели составило 0,852 (95% ДИ: 0,749–0,956). **Заключение.** Применение предложенной модели стратификации риска у пациентов после плановых ЧКВ позволяет на основе использования простых клинических характеристик выделять группы больных с высоким остаточным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, требующих своевременного применения более активных стратегий последующего наблюдения.

Vershinina E. O., Repin A. N.

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012

EVALUATION OF LONG-TERM ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS RISK AFTER ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Keywords: coronary heart disease, elective percutaneous coronary intervention, evaluation of long-term adverse events

For citation: Vershinina E. O., Repin A. N. Evaluation of long-term adverse cardiovascular events risk after elective percutaneous coronary intervention. Kardiologiia. 2018;58(55):45–53

SUMMARY

Objective. The aim of our study was to analyze long-term outcomes, to identify their predictors and to develop a model for determining the risk of long-term adverse cardiovascular events after elective percutaneous coronary interventions (PCI). **Materials and Methods.** A retrospective study included 151 patients 6 years after the elective PCI. Outcomes were assessed by analyzing medical records and telephone interviews. The primary composite end point of the study was a major adverse cardiovascular event (MACCE), including death from cardiovascular causes, acute coronary syndrome, acute cerebrovascular accident. **Results.** Death from cardiovascular events was reported in 10.6% of patients, acute coronary syndrome occurred in 34.4%, stroke – in 6.6%. Thus MACCE occurred in 40.4% of patients. MACCE predictors in the long-term period were chronic kidney disease, contrast-induced acute kidney injury, baseline C-reactive protein more than 5.5 mg/l. Restenosis of previously installed stents increases the risk of MACCE at 8.09 times, chronic obstructive pulmonary disease – 3.4 times, PT – 2.84 times, family history for cardiovascular disease (CVD) – in 2.94 times, a very high risk of contrast-induced nephropathy (CIN) (≥ 11 points on the R. Mehran scale) – 2.15 times. The most significant MACCE's predictors identified using stepwise logistic regression and included in the developed model are: family history for CVD, statins

reception during the procedure of PCI, the initial level of postprandial blood glucose, high risk of CIN (11–15 points on a scale of R. Mehran). AUC values for the found model was 0.852 [95% CI 0.749–0.956]. *Conclusion.* The use of our model of risk stratification in patients after elective PCI allows, on the basis of simple clinical characteristics, to distinguish groups of patients with a high residual risk of adverse cardiovascular events that require the timely application of more active follow-up strategies.

Оптимальные способы вторичной профилактики атеросклероза были определены уже несколько лет назад. В дополнение к коррекции ФР, а также образа жизни рекомендуется базисная терапия, сочетающая антитромбоцитарные препараты, β -АБ, ингибиторы АПФ и статины [1]. Это краеугольный камень лечения, удовлетворяющий потребностям подавляющего большинства пациентов, но такой подход оставляет мало возможностей для индивидуального лечения отдельных пациентов. В последние годы универсальный базисный подход во вторичной профилактике постепенно заменяется индивидуально подобранным лечением, особенно в отношении антитромботической [2] и липид-снижающей [3] терапии с потенциалом для усиления снижения уровня липидов при назначении высокоинтенсивных статинов и путем использования комбинации статинов с эзетимбом или ингибиторами PCSK9 [4].

Интенсификация вторичной профилактической терапии возможна ценой увеличения терапевтического риска или высокой стоимости лечения, поэтому необходимо обоснование тщательного отбора пациентов с высоким остаточным риском неблагоприятных исходов и низким риском осложнений лечения. Этой цели отвечает изучение отдаленных исходов ИБС после реваскуляризации миокарда и без нее.

Технологические достижения в области чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) обеспечивают оптимальную реваскуляризацию, которая может быть достигнута даже у пациентов со сложным поражением коронарных

артерий. По сравнению с голометаллическими стентами, стенты с лекарственным покрытием (САП) заметно уменьшают риск рестеноза в течение 1 года после имплантации стента. Однако это преимущество нивелируется за счет более частых поздних нежелательных явлений, в том числе реваскуляризации целевого сегмента коронарной артерии и очень позднего тромбоза стента в течение 5 лет наблюдения [5]. В настоящее время неизвестно, остается ли частота поздних неблагоприятных событий стабильной или снижается в течение длительного периода после 5 лет наблюдения.

Несколько исследований выявили ФР основных неблагоприятных исходов после чрескожной или хирургической коронарной реваскуляризации [6]. Однако выборки пациентов в этих исследованиях неоднородны, включают пациентов с разными формами ИБС (ОКС и стабильную стенокардию), которые требуют различных подходов в тактике лечения. Если при ОКС ЧКВ подтвердили свою роль как наиболее успешный метод лечения, улучшающий прогноз, то при стабильной ИБС показания к реваскуляризации миокарда в настоящее время ограничены группой пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Проблемы остаточного послеоперационного риска в этой популяции больных изучены в меньшей степени.

Цель исследования: определить частоту, выявить предикторы и разработать модель стратификации риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых ЧКВ, выполненных у пациентов со стабильной ИБС.

Таблица 1. Расчет риска контраст-индуцированной нефропатии по R. Mehran

ФР	Количество баллов	расчет	Сумма баллов	Риск КИН	Риск диализа
Гипотензия	5		≤5	7,5%	0,04%
Внутриартериальная контрпульсация	5				
Застойная СН (ФК по NYHA ≥3 и/или анамнез отека легких)	5		6–10	14,0%	0,12%
Возраст >75 лет	4				
Анемия	3		11–15	26,1%	1,09%
СД	3				
Объем введенного контрастного средства	1 на каждые 100 мл		≥16	57,3%	12,6%
Содержание креатинина >1,5 мг/дл или СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	4 или 2 балла для 40–60, 4 балла для 20–40, 6 баллов для <20				

Гипотензия – САД <80 мм рт. ст., в течение, по крайней мере 1 часа, требующее введения инотропных лекарственных препаратов или внутриартериальной баллонной контрпульсации в пределах 24 час до или после процедуры; анемия – исходно гематокрит <39% у мужчин, <36% у женщин.

Таблица 2. Исходная клинико-anamnestическая характеристика больных в зависимости от развития МАССЕ

Характеристика	Пациенты без МАССЕ, n=90	Пациенты с МАССЕ, n=61	p
Мужчины, %	87,8	83,6	0,63
Возраст, годы, М±SD	58±8,3	58,4±7,3	0,94
ИМТ, М±SD	29,2±4,3	29,9±5,6	0,63
Стаж ИБС, годы, М±SD	4,3±5,9	5,17±5,6	0,06
ИМ в анамнезе, %	74,4	78,7	0,55
Курение, %	76,7	73,8	0,69
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	24,4	50,8	0,0009
Артериальная гипертензия, %	86,5	91,8	0,43
СД, %	17,78	19,7	0,77
ОНМК в анамнезе, %	0	14,7	0,0002
Фибрилляция предсердий, %	7,8	23	0,016
Заболевания почек (включая диабетическую нефропатию), %	32,2	45,9	0,089
ХОБЛ, %	4,4	16,4	0,02
ФК ХСН, исходно, %, I ФК, II ФК, III ФК	38,9, 60, 1,1	36,1, 57,4, 6,56	0,18
Предшествующая реваскуляризация миокарда, %	27,8	23/37,7	0,20
МФА, %	17,8	32,8	0,034
СРБ исх., мг/л, Ме (Q1-Q3)	5 (4-7)	6 (5-11,5)	0,034
ФВ ЛЖ (В), %, Ме (Q1-Q3)	62 (56-65)	61 (52-66)	0,32
Сумма баллов по шкале R. Mehran, Ме (Q1-Q3)	10 (7,5-12)	9 (6-11)	0,30

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование, последовательно включившее 151 пациента со стабильной ИБС после плановых ЧКВ, выполненных в отделении реабилитации больных ССЗ НИИ кардиологии с 2009 по 2011 гг. Используемыми стентами преимущественно были СЛП – 81%. Из них СЛП 1-й генерации составили 20,6%, 2-й генерации – 53,9%, 3-й генерации – 6,5%. КИ-ОПП диагностировали и классифицировали по критериям RIFLE [7] и AKIN [8] как увеличение $sCr \geq 26,5$ мкмоль/л или на 150% от исходного значения или снижение СКФ более чем на 25% и более от исходного в течение 3 дней после внутрисосудистого назначения контраста при отсутствии альтернативных причин. Риск развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) оценивался по шкале R. Mehran [9] (табл. 1).

Исходы вмешательств оценивались через 6 лет после индексного ЧКВ путем анализа медицинской документации и телефонного интервью. Первичной комбинированной конечной точкой исследования было большое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие, включавшее смерть от сердечно-сосудистых причин (ССС), ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Для его сокращенного обозначения использовали англоязычную аббревиатуру МАССЕ (major adverse cardiac and cerebrovascular events). Пациенты были распределены в две группы (с МАССЕ и без него).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS 17, R и STATISTICA 10. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро–Вилка, а также методом визуализации гистограмм.

Гипотезу об однородности генеральных дисперсий проверяли с помощью теста Левена. Количественные данные представлялись в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, или $Me (Q1-Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – нижний и верхний квартили.

Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: при сравнении 2 независимых групп – критерий Стьюдента или Манна–Уитни; для сравнения 2 зависимых выборок – критерии знаков и Вилкоксона. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с расчетом отношения шансов. Для независимых групп использовали критерий χ^2 Пирсона; если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера (для таблиц 2×2). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии, а также ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Для выбора оптимального порога разделения использовали критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана–Мейера, для сравнения 2 кривых использовали логранговый критерий. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05.

Результаты

Эндоваскулярное вмешательство не удалось выполнить 6 (4%) пациентам. Таким образом, ангиографический успех в нашей группе составил 96%. Согласно данным многочис-

ленных отчетов, частота ангиографического успеха ЧКВ в настоящее время составляет 82–98% [7].

Выживаемость в исследуемой группе больных через 6 лет после индексного ЧКВ составила 86,1%. Смерть от сердечно-сосудистых событий была зарегистрирована у 16 (10,6%) человек, ОКС развился у 52 (34,4%) пациентов, ОНМК – у 10 (6,6%) больных. Таким образом, в целом МАССЕ произошло у 61 (40,4%) пациента.

Клинико-анамнестическая характеристика групп представлена в таблице 2. Пациенты, у которых развились МАССЕ, исходно достоверно чаще страдали хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), мультифокальным атеросклерозом (МФА), чаще имели ОНМК в анамнезе, у них исходно чаще была диагностирована фибрилляция предсердий (ФП), а также чаще былаотягощена наследственность по ССЗ. Они имели более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) перед ЧКВ.

Сопутствующее медикаментозное лечение во время и после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (частота назначения и дозы антиагрегантов, инги-

биторов АПФ, β -АБ, БМКК, статинов, антиаритмических, сахароснижающих и других препаратов) статистически значимо не различалось между группами. Также группы исходно не различались по степени поражения коронарного русла, выполненным вмешательствам и их осложнениям (табл. 3), но пациенты с МАССЕ достоверно чаще имели рестенозы ранее установленных стентов.

Далее нами был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ взаимосвязи развития МАССЕ с различными предикторными переменными, связанными с характеристиками пациентов, выполненными вмешательствами и их осложнениями (табл. 4). Было выяснено, что риск развития МАССЕ увеличивает исходное наличие у пациента ХОБЛ, ФП, наследственной предрасположенности к ССЗ. Интересно, что риск развития КИН, рассчитанный по шкале R. Mehran, также имел предсказательное значение для МАССЕ. Так, сумма баллов по шкале R. Mehran ≥ 11 увеличивала шансы развития МАССЕ в 2,15 раз. Однако самый высокий риск развития МАССЕ после плановых ЧКВ имели пациенты с рестенозами ранее установленных стентов.

Таблица 3. Характеристика поражения коронарных артерий, выполненных эндоваскулярных вмешательств и их осложнений

Показатели	Пациенты без МАССЕ, n=90	Пациенты с МАССЕ, n=61	p
Количество пораженных сосудистых бассейнов исх., %: 1; 2; 3	33,3; 36,7; 30	27,9; 31,15; 41	0,38
Рестенозы ранее установленных стентов, %	1,1	8,2	0,04
Стентирование ствола ЛКА, %	2,22	3,28	1,00
Стентирование ПНА, %	47,8	45,9	0,87
Стентирование ОА, %	33,3	34,4	0,89
Стентирование ПКА, %	38,9	41	0,80
Механическая реканализация и стентирование хронической окклюзии, %	15,6	14,75	0,92
Количество установленных стентов на одного пациента, М $\pm$ SD (min-max)	1,54 $\pm$ 0,88 (0-4)	1,51 $\pm$ 0,87 (0-5)	0,71
Диаметр стента, мм, М $\pm$ SD	3,1 $\pm$ 0,28	3,05 $\pm$ 0,16	0,067
Длина стента, мм, М $\pm$ SD	32,8 $\pm$ 16,6	28,8 $\pm$ 14	0,15
САП, % (от количества установленных стентов в группе)	82,7	79,4	0,53
ОК/СКФ, Ме (Q1-Q3)	2,7 (2,3–3,8)	2,6 (2,03–3,37)	0,55
Технические осложнения вмешательства (диссекция интимы, пересечение боковых ветвей, острая окклюзия стента и др.), %	13,3	8,2	0,43
Любые клинические осложнения кроме технических, (нарушения ритма, гипотензия, аллергические реакции и др.), %	27,8	34,4	0,38
КИ-ОПП, %	15,2	16	0,95

ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОК – объем контраста, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение.

Таблица 4. Предикторы развития МАССЕ в отдаленном периоде после ЧКВ по данным однофакторного логистического регрессионного анализа

Переменные	Отношение шансов	95% ДИ	p
Исходное наличие рестенозов ранее установленных стентов	8,09	0,92–71,09	0,027
ХОБЛ	3,40	1,1–10,5	0,026
Наследственная предрасположенность к ССЗ	2,94	1,48–5,86	0,002
ФП	2,84	1,1–7,34	0,027
≥ 11 баллов по R. Mehran	2,15	0,995–4,632	0,049

Таблица 5. Предикторы МАССЕ в отдаленном периоде после планового ЧКВ по результатам пошаговой логистической регрессии

	Показатель	Коэффициент	Статистика Вальда χ^2	p	ОШ	95% ДИ
b_0	Константа	1,235	3,845	0,05		
X_1	Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	2,801	8,850	0,003	16,463	2,6–104,2
X_2	Проведение ЧКВ на фоне приема статинов	–3,522	7,529	0,006	0,03	0,002–0,366
X_3	Исходный уровень постприандиальной глюкозы в крови	–0,353	4,681	0,030	0,703	0,51–0,967
X_4	Высокий риск развития КИН (11–15 баллов по R. Mehran)	1,544	3,859	0,049	4,682	0,899–24,39

Процент правильной классификации – 80. Коэффициент детерминации R2 Нейджелкера – 0,656. Значение теста согласия Хосмера-Лемешова – $\chi^2 = 10,365$, $df=8$, $p=0,240$.

При построении ROC-кривых наиболее значимым предиктором МАССЕ в отдаленный период при удовлетворительном качестве модели оказался уровень СРБ более 5,5 мг/л ($AUC=0,643$; 95% ДИ: 0,529–0,757; $p=0,021$) с чувствительностью 63,9% и специфичностью 56,1%.

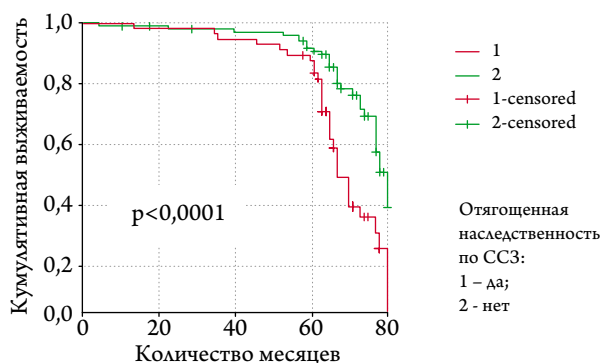


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера. Отдалённая выживаемость без больших сердечно-сосудистых событий (МАССЕ) после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в зависимости от наличия или отсутствия наследственной предрасположенности к ССЗ

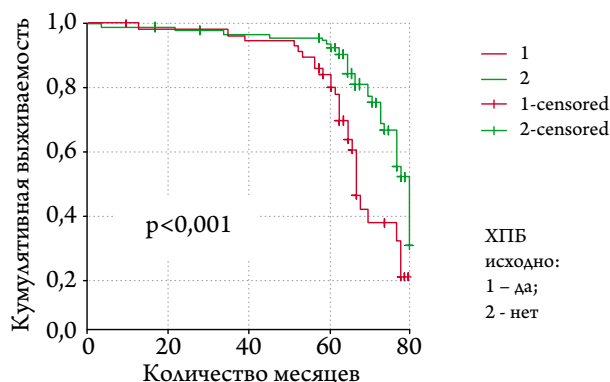


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера. Отдалённая выживаемость без больших сердечно-сосудистых событий (МАССЕ) после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в зависимости от наличия или отсутствия ХПБ у пациента

Статистически значимыми предикторами развития МАССЕ по данным построения кривых Каплана-Мейера оказались наличие наследственной предрасположенности к ССЗ, исходная хроническая болезнь почек (ХБП) и развитие контраст-индуцированного острого почечного повреждения (КИ-ОПП) при выполнении индексного ЧКВ (рис. 1, 2, 3).

Для расчета индивидуального риска развития МАССЕ в отдаленный период после ЧКВ была создана математическая модель. Модель построена с помощью логистической регрессии с пошаговым включением предикторов. В модель вошли 4 показателя: наличие или отсутствие наследственной предрасположенности к развитию ССЗ, проведение ЧКВ на фоне приема статинов или без них, исходный уровень постприандиальной глюкозы в крови, высокий риск развития КИН (11–15 баллов по шкале R. Mehran) (табл. 5).

Для оценки качества построенной модели был использован ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составило 0,852 (95% ДИ: 0,749–0,956). Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий «максимальной суммарной чувствительно-

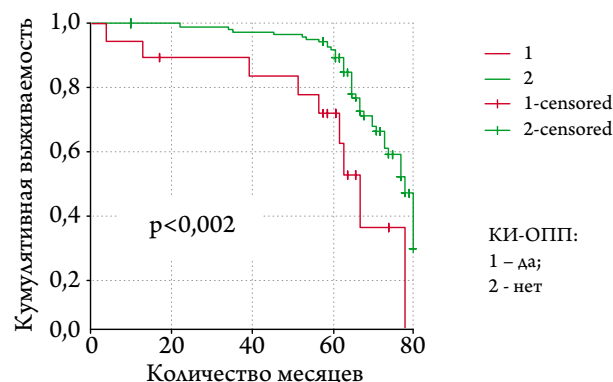


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера. Отдалённая выживаемость без больших сердечно-сосудистых событий (МАССЕ) в зависимости от развития КИ-ОПП после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда

сти и специфичности». В результате чувствительность составила 0,813, специфичность – 0,778 при пороге отсечения $p=0,56$.

Обсуждение

После эндоваскулярной реваскуляризации миокарда остаточный риск зависит от времени. Самый высокий риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий остается в течение первых месяцев после вмешательства. В течение года процессы заживления в целевом сегменте артерии после имплантации СЛП заканчиваются, но в игру вступают многие другие факторы либо индивидуально, либо в комбинации, тем самым изменяя остаточный риск [8]. Этими факторами являются возраст [9], пол [10], диабет [11], дисфункция ЛЖ и рецидивирующий ИМ [12], сопутствующий периферический атеросклероз [13] или инсульт [14]. В дополнение к этим клиническим факторам, другие параметры также играют роль предикторов, например, почечная недостаточность [15], биологические маркеры [16], генетические факторы [17], симптомы, выявленные при визуализации, такие как степень поражения сосудов [18] и, наконец, качество вторичной профилактической терапии [19].

Одним из наиболее сильных предикторов МАССЕ в нашем исследовании было наличие рестенозов ранее установленных стентов. Риск позднего рестеноза объясняется, по меньшей мере частично, задержкой в исцелении и феноменом неоатеросклероза в стенке, что подтверждается исследованиями патоморфологов и внутрикоронарной визуализацией [20, 21]. В какой степени эти патологические механизмы могут сохраняться и закрепляться, чтобы влиять на частоту очень поздней реваскуляризации целевого сегмента (то есть более 5 лет) до сих пор остается практически неизвестным. Исследование с помощью оптической когерентной томографии 88 пациентов через 5 лет показало, что заживление артериального сегмента после стентирования было почти полным, при этом остатки сегментов стентов, оставшихся непокрытыми (1,3%) или покрытыми эндотелием неадекватно (1,0%), а также неоатеросклеротические бляшки (т.е. атеросклеротические поражения, простирающиеся более чем на 1 мм внутри неинтимальной ткани) не были редкой находкой (15,9% поражений), что указывает на гипотетический источник последующих неблагоприятных событий [22].

Продленное наблюдение в течение 10 лет свидетельствует о том, что реваскуляризация целевого сегмента в этот период все еще происходит, но гораздо реже, приблизительно 0,7% в год, что соответствует 64% снижению по сравнению с периодом 1–5 лет независимо от возраста. Потенциальное объяснение этого факта может быть связано с долгосрочным приемом препаратов, таких как статины, иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, которые могут не только способствовать предотвращению *de novo* повреждений, но и ограничивать появление клинически значимого неоатеросклероза,

одной из наиболее вероятных причин поздних событий [23]. Кроме того, эти данные означают, что сердечно-сосудистая смертность в этот период в большей степени становится зависимой от иных факторов, которые требуют изучения.

Наши данные согласуются с результатами Wei-Syun Hu с соавт. [24], которые показали, что после корректировки по возрасту и полу СРБ, а также высокая концентрация глюкозы натощак являются предикторами повышенного риска смерти от ССЗ. Однако, если их модель включала ХБП как предиктор сердечно-сосудистой смертности, то согласно нашему исследованию значимым предиктором МАССЕ, включающим оценку исходной функции почек, при однофакторном регрессионном анализе являлся очень высокий риск развития КИН, рассчитанный по шкале R. Mechran (≥ 11 баллов). Кроме того, по данным построения кривых Каплана-Мейера статистически значимым предиктором развития МАССЕ оказалось не только наличие исходной ХБП, но и перипроцедурное КИ-ОПП. Высокий риск развития КИН (11–15 баллов по шкале R. Mechran) также вошел в созданную нами модель индивидуального расчета риска МАССЕ в отдаленный период после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Эти находки подчеркивают высокое прогностическое значение не только исходно имеющейся у пациента ХБП, но и ОПП, ассоциированного с проведением процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

В патогенезе ИБС и ИМ важная роль принадлежит генам, ассоциированным с артериальной гипертензией, тромбофилией, дислипидемией. Патологические полиморфизмы этих генов влияют на прогноз у пациентов с ИБС, в том числе и перенесших реваскуляризацию миокарда. Генетическое тестирование пациентов с ИБС в настоящее время рутинно не используется в клинической практике из-за большого числа механизмов, вовлекаемых в патофизиологические процессы сердечно-сосудистого континуума, малой доказательной базы, высокой стоимости определения генетических панелей для ССЗ. Однако наличие у пациентов наследственной предрасположенности к развитию ССЗ, определяемой как ранняя ИБС или внезапная смерть у ближайших родственников в возрасте до 55 лет для мужского пола и до 60 лет для женского пола, являясь фенотипическим отражением генетических нарушений, может служить важным маркером неблагоприятного отдаленного прогноза после ЧКВ. В пользу этих соображений свидетельствует тот факт, что отягощенная наследственность по ССЗ вошла в нашу модель расчета риска отдаленных МАССЕ.

Из-за большого числа факторов, связанных с взаимодействием между различными предикторами и относительным весом каждого в определении риска пациента, использование калькуляторов риска является обязательным. Среди множества шкал для оценки риска большинство было разработано для острого периода. Эти калькуляторы, таким образом, являются неоптимальными для отдаленного периода, хотя опре-

деленные шкалы рекомендованы для расчета риска в течение 1 года [25] и 3 лет после ЧКВ [26, 27].

В 2006 г. A.D. Grayson с соавт. выполнили крупное исследование, последовательно включившее 9914 пациентов, перенесших ЧКВ [6]. Авторы показали, что независимыми переменными, связанными с повышенным риском развития МАССЕ, являются возраст, женский пол, цереброваскулярные заболевания, кардиогенный шок, вмешательство на стволе левой коронарной артерии или шунтах. Кривая ROC для прогнозируемой вероятности развития МАССЕ в этом исследовании составляла 0,76, что существенно меньше площади под кривой нашей модели. Кроме того, пациенты с ОКС составляли более 60% от всей группы, что, несомненно, сказалось на характере выявленных переменных.

Несколько шкал риска было разработано специально для вторичной профилактики у стабильных больных. Калькулятор ишемического риска, основанный на шкале REACH (разработанной на 33419 пациентах и подтвержденной у 16270 пациентов), может использоваться в этой группе больных. Переменные, включенные в эту шкалу – это возраст, статус курения, диабет, степень вовлечения коронарных артерий, СН, лечение статинами и аспирином [28]. Интересно, что в более ранних работах женский пол являлся предиктором более высокой смертности, однако в современной популяции эта переменная оказалась уже несущественно связана со смертностью после учета нескольких потенциальных вмешивающихся показателей (например, ИМТ, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и т.д.) [29].

Руководство ESC по реваскуляризации миокарда 2014 г. для оценки внутрибольничных или 30-дневных исходов после ЧКВ рекомендуют использовать шкалу NCDR for CathPCI, включающую 21 клиническую переменную, например, наличие острого ИМ, ИМТ, СКФ, диализ, класс по NYHA, категория высокого риска поражения сегмента коронарной артерии, статус ЧКВ (экстренное/плановое) и др. [25]. Авторы показали, что включение ангиографических характеристик в модель предсказания риска улучшило ее способность прогнозировать госпитальную и 30-дневную летальность. Wen-Jung Chung с соавт. [30] продемонстрировали, что шкала EuroSCORE, которая включает в себя больше клинических и процедурных ФР, имела лучшую дискриминационную способность в отношении смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и МАССЕ для долгосрочного прогноза, чем клинический SYNTAX score или логистический клинический SYNTAX score.

Предложенная нами модель индивидуальной оценки долгосрочного прогноза после ЧКВ включила только клини-

ческие переменные пациента, при этом демонстрируя более высокую точность предсказания, чем упомянутые выше общепринятые калькуляторы ($AUC=0,852$). По-видимому, при оценке отдаленного прогноза клинический статус пациента имеет более значимое предсказательное значение, чем анатомическая характеристика поражения коронарных артерий у пациентов, перенесших ЧКВ. В то время как оценка исходной тяжести коронарного атеросклероза наиболее важна на стадии выбора метода реваскуляризации и прогнозирования его ближайшего исхода.

Предикторами МАССЕ в нашей модели являются отягощенный семейный анамнез по ССЗ, проведение ЧКВ на фоне приема статинов, уровень постпрандиальной глюкозы и высокий риск развития КИН (11–15 баллов по R. Mehran). При этом риск развития КИН по шкале R. Mehran, определяемый у пациентов с выполненным ЧКВ, является интегральным показателем исходного клинического статуса пациентов, включающим в себя сопутствующий СД, функциональное состояние сердца, почек, а также объем введенного контрастного средства.

Важно, что в условиях применения современных медикаментозных и эндоваскулярных технологий эти предикторы при пошаговом включении в логистический регрессионный анализ в комплексе показали высокую предсказательную точность, в то время как другие исходные характеристики пациентов, чаще встречаемые в группе больных с МАССЕ (ХОБЛ, МФА, ФП, повышенный уровень СРБ), оказались статистически незначимыми при оценке их совместного влияния.

К ограничению нашего исследования относится необходимость внешней проверки модели, что планируется выполнить в дальнейшем. Достоинством ее является универсальность и соответствие клинической практике, так как при ее разработке в исследуемую группу были последовательно включены все пациенты, направленные на ЧКВ, с различной степенью поражения коронарных артерий, имплантацией большинства наиболее широко используемых стентов, в том числе и САП 2-й и 3-й генераций.

Заключение

Использование предложенной модели стратификации риска у пациентов после плановых ЧКВ позволяет на основе использования простых клинических характеристик выделять группы больных с высоким остаточным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, требующих своевременного применения более активных стратегий последующего наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37 (3):267–315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320
2. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarc-

- tion. *New England Journal of Medicine*. 2015;372 (19):1791–800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372 (25):2387–97. DOI:10.1056/NEJMoa1410489
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376 (18):1713–22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664
5. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma JJ, Uchida T et al. Long-Term Safety and Efficacy of Paclitaxel-Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4 (5):530–42. DOI:10.1016/j.jcin.2011.03.005
6. Grayson AD. Multivariate prediction of major adverse cardiac events after 9914 percutaneous coronary interventions in the north west of England. *Heart*. 2006;92 (5):658–63. DOI:10.1136/hrt.2005.066415
7. Vershinina EO, Repin AN, Salnikova ES. Loading doses of statins in elective endovascular interventions on coronary arteries. *Russian Heart Journal*. 2016;15 (3):181–91. DOI:10.18087/rhj.2016.3.2181
8. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102023 patients. *European Heart Journal*. 2014;35 (13):844–52. DOI:10.1093/eurheartj/ehv533
9. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, Stevens SR, Hochman JS, Gottlieb S et al. Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Managed Without Revascularization: Insights Into the Safety of Long-Term Dual Antiplatelet Therapy With Reduced-Dose Prasugrel Versus Standard-Dose Clopidogrel. *Circulation*. 2013;128 (8):823–33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303
10. Mueller C, Neumann F-J, Roskamm H, Buser P, Hodgson JM, Peruchoud AP et al. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1,450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40 (2):245–50. PMID:12106927
11. Вершинина Е. О., Репин А. Н., Рябова Т. Р., Гольцов С. Г. Ближайшие и отдаленные результаты плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях и влияние на них нарушений углеводного обмена. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2013;28 (4):28–35. [Vershinina E. O., Repin A. N., Ryabova T. R., Goltsov S. G. Immediate and postponed results of planned endovascular coronary intervention depending on carbohydrate metabolism disorders. *Siberian medical journal (Tomsk)*. 2013;28 (4):28–35.]
12. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49 (19):1982–8. DOI:10.1016/j.jacc.2007.03.025
13. Вершинина Е. О., Репин А. Н., Рябова Т. Р. Влияние мультифокального атеросклероза на ближайшие и отдаленные результаты планового эндоваскулярного лечения ИБС. *Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск)*. 2014;29 (3):87–93. [Vershinina EO, Repin AN, Ryabova TR. The impact of multifocal atherosclerosis on the early and late outcomes of planned endovascular treatment of ischemic heart disease. *Siberian medical journal (Tomsk)*. 2014;29 (3):87–93.]
14. Amarencu P, Lavallee PC, Labreuche J, Ducrocq G, Juliard J-M, Feldman L et al. Coronary Artery Disease and Risk of Major Vascular Events After Cerebral Infarction. *Stroke*. 2013;44 (6):1505–11. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.000142
15. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes in Relation to Renal Function: Results From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2010;122 (11):1056–67. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796
16. Beygui F, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Collet J-P, Drexler H, et al. Usefulness of Biomarker Strategy to Improve GRACE Score's Prediction Performance in Patients With Non – ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome and Low Event Rates. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106 (5):650–8. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.04.019
17. Wauters E, Carruthers KF, Buyschaert I, Dunbar DR, Peuteman G, Belmans A et al. Influence of 23 coronary artery disease variants on recurrent myocardial infarction or cardiac death: the GRACE Genetics Study. *European Heart Journal*. 2013;34 (13):993–1001. DOI:10.1093/eurheartj/ehs389
18. Palmerini T, Caixeta A, Genereux P, Cristea E, Lansky A, Mehran R et al. Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in patients with acute coronary syndromes: Analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *American Heart Journal*. 2012;163 (3):383–391. e5. DOI:10.1016/j.ahj.2011.11.010
19. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M et al. Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2013;77 (2):439–46. DOI:10.1253/circj.CJ-11-1059
20. Riegger J, Byrne RA, Joner M, Chandraratne S, Gershlick AH, Ten Berg JM et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *Eur Heart J*. 2016;37 (19):1538–49. DOI:10.1093/eurheartj/ehv419
21. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, Mori H, Ladich E, Fowler DR et al. Neointimal hyperplasia: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *European Heart Journal*. 2015;36 (32):2147–59. DOI:10.1093/eurheartj/ehv205
22. Palhais N, Arroyo D, Lehmann S, Togni M, Kaufmann U, Puricel S-G et al. Ten-year clinical follow-up after sirolimus-eluting stent implantation. *American Heart Journal*. 2014;167 (6):893–9. DOI:10.1016/j.ahj.2013.12.013
23. Yamaji K, Räber L, Zanchin T, Spitzer E, Zanchin C, Pilgrim T et al. Ten-year clinical outcomes of first-generation drug-eluting stents: the Sirolimus-Eluting vs. Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization (SIRTAX) VERY LATE trial. *European Heart Journal*. 2016;37 (45):3386–95. DOI:10.1093/eurheartj/ehw343
24. Hu W-S, Lee J-H, Tsai M-K, Wen C-P. A novel cardiovascular death prediction model for Chinese individuals: A prospective cohort study of 381,963 study participants. *Atherosclerosis*. 2017;264:19–28. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.016
25. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome: Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry. *JAMA*. 2004;291 (22):2727. DOI:10.1001/jama.291.22.2727
26. Simms A, Weston C, West R, Hall A, Batin P, Timmis A et al. Mortality and missed opportunities along the pathway of care for ST-elevation myocardial infarction: a national cohort study. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2015;4 (3):241–53. DOI:10.1177/2048872614548602
27. Fox KAA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4 (2):e004425. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004425
28. Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC et al. An International Model to Predict Recurrent Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine*. 2012;125 (7):695–703. e1. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.01.014
29. Singh M, Rihal CS, Gersh BJ, Roger VL, Bell MR, Lennon RJ et al. Mortality Differences Between Men and Women After Percutaneous Coronary Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51 (24):2313–20. DOI:10.1016/j.jacc.2008.01.066
30. Chung W-J, Chen C-Y, Lee F-Y, Wu C-C, Hsueh S-K, Lin C-J et al. Validation of Scoring Systems That Predict Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: *Medicine*. 2015;94 (23):e927. DOI:10.1097/MD.0000000000000927

Материал поступил в редакцию 07/02/2018

ПРЕСТИЛОЛ®

Новый препарат

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ

ЗАЩИТА СЕРДЦА МОЖЕТ БЫТЬ ПРОСТОЙ И ДОСТУПНОЙ

ПРЕСТИЛОЛ®
10мг/10мг

Стабильная хроническая сердечная недостаточность

таблетки
в день

[illegible]

Материал предназначен для специалистов

