

Е.О. Травникова¹, И.А. Лакман², И.Р. Зубаирова²,
Д.Р. Суяргулова², Б.И. Загидуллин³, И.А. Нагаев³,
Р.Х. Зулкарнеев¹, Ш.З. Загидуллин¹, Н.Ш. Загидуллин¹

Частота сердечных сокращений как фактор сердечно-сосудистого риска у больных с острым коронарным синдромом

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

²Уфимский государственный авиационный технический университет, Уфа

³Республиканский кардиологический диспансер, Уфа

Резюме. Относительно недавно было показано, что повышение частоты сердечных сокращений в популяции является неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако его значимость при остром коронарном синдроме показана не была. Оценена значимость частоты сердечных сокращений у больных с острым коронарным синдромом. Проведено ретроспективное исследование 1000 историй болезни с острым коронарным синдромом. Установлено, что частота сердечных сокращений менее 84 уд/мин (чувствительность 71,4%, специфичность 64%) является критерием благоприятного исхода у больных с острым коронарным синдромом. Динамика к снижению частоты сердечных сокращений в первые дни инфаркта миокарда – благоприятный фактор прогноза исхода больного, в то время как отсутствие его динамики или повышение – неблагоприятный. Кластер с частотой сердечных сокращений <90 уд/мин оказался незначимым по влиянию на смертность, а самый большой вклад в неблагоприятный исход внёс кластер >130 уд/мин. В кластере 90–100 уд/мин на каждый 1 уд/мин прирост смертности составил 12,5%, что явилось максимальным показателем среди других кластеров. Таким образом, частота сердечных сокращений является фактором риска сердечно-сосудистой смертности у больных с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, острый коронарный синдром, бинарная регрессия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, фактор риска.

Введение. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями последних десятилетий убедительно доказано влияние повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) на такие показатели общественного здоровья, как общая смертность, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, продолжительность жизни здоровых и лиц, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследованиях Framingham Heart Study [9] и NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey) [8] показана корреляция ритма сердца с сердечной и общей смертностью. Доказанная на современном этапе значимость повышения ЧСС как фактора риска сердечно-сосудистой смертности позволила сравнивать ее с общепризнанным фактором – артериальной гипертензией. Попытки оценки эпидемиологической значимости изменения величины ЧСС как фактора, определяющего продолжительность жизни, впервые были предприняты еще в середине XX века. С этого времени взгляды исследователей претерпели впечатляющую метаморфозу: детерминирующая риск сердечно-сосудистых осложнений величина ЧСС изменилась с 99 до 65 уд/мин [3]. В исследованиях BEAUTIFUL (MorBidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [5–7] впервые

одной из основных задач явилось именно выявление зависимости между ЧСС и риском неблагоприятного исхода. Была показана зависимость частоты госпитализации вследствие фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ), а также коронарной реваскуляризации от ЧСС. Тем не менее, значение ЧСС как фактора риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме (ОКС) остаётся не до конца изученной.

Цель исследования. Оценить значимость ЧСС как фактора риска сердечно-сосудистой смертности у больных с ОКС.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 1000 историй болезни больных с ОКС (с подъемом/без подъема сегмента ST, результирующий в Q/поп-Q инфаркт миокарда левого желудочка) в городской клинической больнице № 21 г. Уфа в отделениях интенсивной терапии и реанимации за 2005–2007 годы. При анализе историй болезни в группе «выживших» – 1-я группа и «умерших» – 2-я группа регистрировались следующие параметры (по записям в дневниках истории болезни и электрокардиограммам): ЧСС при поступлении, в отделениях интенсивной терапии и кардиологии,

исход госпитализации, наличие осложнений и стаж ишемической болезни сердца (ИБС). Вычислялись следующие функциональные параметры: дельта ЧСС (разница между ЧСС при поступлении и выписке/в момент смерти), среднее ЧСС в стационаре, разница между ЧСС в приемном отделении и при выписке. При создании бинарной модели регрессии проводилась кластеризация по ЧСС при поступлении: первый кластер с ЧСС <90 уд/мин, второй – от 90 до 99, третий – 100–109, четвертый – 110–129 и пятый – >130, и в каждом кластере определялся маргинальный эффект по влиянию на смертность. При статистической обработке использовались достоверность различий для критерия Стьюдента в парных группах, ROC (Receiver Operating Characteristics) – анализ, корреляционный анализ Спирмена.

Указанные выше параметры оценивались с точки зрения значимости для выживания пациентов. Имеющие наибольший эффект на смертность были использованы для создания бинарных регрессий. Существует 3 разные модели регрессии:

$$1. \Phi(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^z e^{-\frac{t^2}{2}} dt - \text{функция стандартного нормального распределения } N(0, 1) \text{ (пробит-модель);}$$

2. $\Lambda(z) = \frac{e^z}{1 + e^z}$ – функция стандартного логистического распределения (логит-модель);

3. $G(z) = 1 - \exp(-e^z)$ – функция стандартного распределения экстремальных значений (минимума) I-го типа (распределение Гомпертца, гомпит-модель).

Функции плотности распределений первых двух моделей являются четными функциями (графики этих плотностей симметричны относительно оси ординат), тогда как функция плотности последнего из трех распределений не обладает таким свойством. Её график асимметричен и «скошен» в сторону отрицательных значений аргумента. Для оценки моделей использовался метод максимального правдоподобия, а затем сравнивались максимумы функций правдоподобия (или максимумов логарифмических функций правдоподобия) для выбранной и оригинальной модели с помощью критериев Акаики, Шварца и Ханнана – Куина. На основании данных критериев определялась оптимальная модель регрессии и маргинальный эффект (степень влияния на исход) каждого из параметров.

Функции плотности распределений первых двух моделей являются четными функциями (графики этих плотностей симметричны относительно оси ординат), тогда как функция плотности последнего из трех распределений не обладает таким свойством. Её график асимметричен и «скошен» в сторону отрицательных значений аргумента. Для оценки моделей использовался метод максимального правдоподобия, а затем сравнивались максимумы функций правдоподобия (или максимумов логарифмических функций правдоподобия) для выбранной и оригинальной модели с помощью критериев Акаики, Шварца и Ханнана – Куина. На основании данных критериев определялась оптимальная модель регрессии и маргинальный эффект (степень влияния на исход) каждого из параметров.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что из 1000 пациентов с ОКС умерло – 73, выжило – 927, из них женщин – 409, мужчин – 591. Средний возраст больных составил 64,3±0,5 лет (64,9±1,4 в 1-й группе и 69,5±2 – во 2-й). Средняя продолжительность ИБС в анамнезе составила 6,93±0,3 лет. ИМ в анамнезе установлен у 423 больных. Средняя ЧСС при поступлении в стационар оказалась равной 81,5±0,7,

при поступлении в отделение интенсивной терапии – 86,7±0,6 ударов в минуту. В течение всей госпитализации в стационаре в 1-й группе больных ЧСС резко снижалась на 2-й день (с 81,5±0,6 до 71,8±0,5 уд/мин, $p < 0,05$), затем имела тенденцию к снижению до 66,9±0,5 на 23-й день (рис. 1). Динамика ЧСС за время госпитализации в 1-й группе лучше всего описывалась логарифмической функцией $y = -3,35 \ln(x) + 76,68$ ($R^2 = 0,734$). В первой группе при поступлении ЧСС была достоверно меньше, чем во второй (81,3±0,7 против 81,5±0,6, $p > 0,05$). В то же время ЧСС в первой группе достоверно снижалась при выписке (66,9±0,5 против 81,5±0,6; $p < 0,001$), а во второй – достоверно увеличивалась в момент смерти (81,3±0,7 против 90,8±3,9, $p > 0,05$). ЧСС у больных, находящихся в реанимации, имела прямую корреляцию средней степени связи со смертностью ($r = 0,41$ по Спирмену). В отделении интенсивной терапии за первые 4 дня ЧСС достоверно различалась между 1-й и 2-й группами. Кроме того, при построении линейной регрессии в 1-й группе ЧСС прогрессивно снижалась, а во 2-й – оставалась на том же уровне (рис. 2).

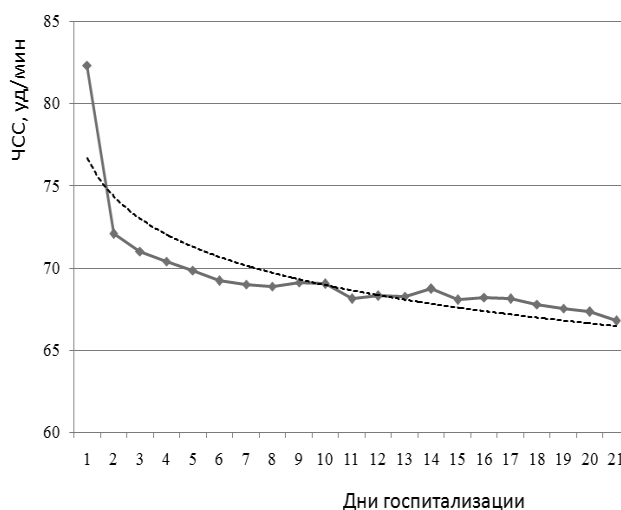


Рис. 1. Динамика изменений ЧСС во время госпитализации и логарифмический тренд (пунктирная линия) у больных с ОКС в 1-й группе в течение периода госпитализации. Отмечены резкое снижение параметра с первого на второй день и в дальнейшем – тенденция к снижению вплоть до выписки

ROC-анализ ЧСС при поступлении в стационар при сравнении 2-х групп показал точку разделения (cut-off point) 84 уд/мин – ритм выше данного показателя ассоциировался с высоким риском смерти (рис. 3). На рисунке кругом показана оптимальная точка разделения 84 уд/мин (площадь под кривой AUC 0,616) с чувствительностью 71,4% и специфичностью 64%.

На основании наиболее информативных в отношении исхода госпитализации параметров «возраст», «инфаркт миокарда в анамнезе» и 5 кластеров ЧСС создана бинарная модель регрессии следующего вида:

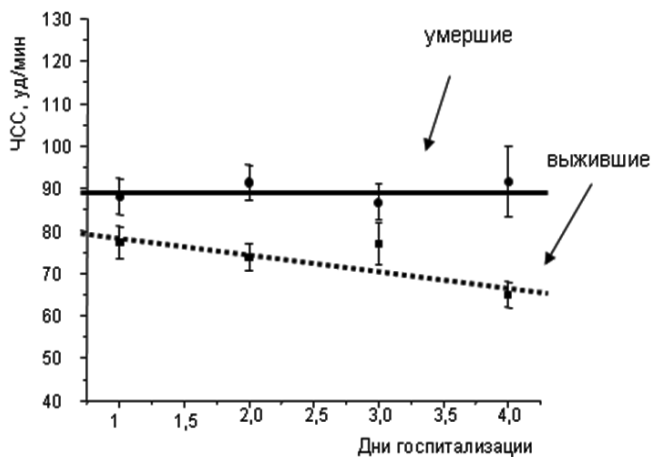


Рис. 2. Динамика ЧСС в отделении интенсивной терапии у больных с ОКС в 1-й группе (прерывистая линия) и 2-й (сплошная) в течение 4 дней нахождения в интенсивной терапии

$$F = -e^{-0.012014 \cdot AGE + 0.289167 \cdot IM + 0.297116 \cdot CHSS_1 + 0.412193 \cdot CHSS_2 + 0.753907 \cdot CHSS_3 + 1.861220 \cdot CHSS_4}$$

где AGE – возраст; IM – инфаркт миокарда в анамнезе; CHSS – ЧСС.

При построении частных регрессий в отношении ЧСС лучше всего данные описывались гомпит-моделью. При этом псевдокоэффициент детерминации МакФаддена был равен 0,106887, а это значит, что построенная модель на 10,69% объясняется введенными факторами ($p < 0,05$), то есть можно отвергнуть гипотезу о неадекватности модели. Величина стандартной ошибки регрессии равна 0,25, значение функции максимального правдоподобия –231,12, а

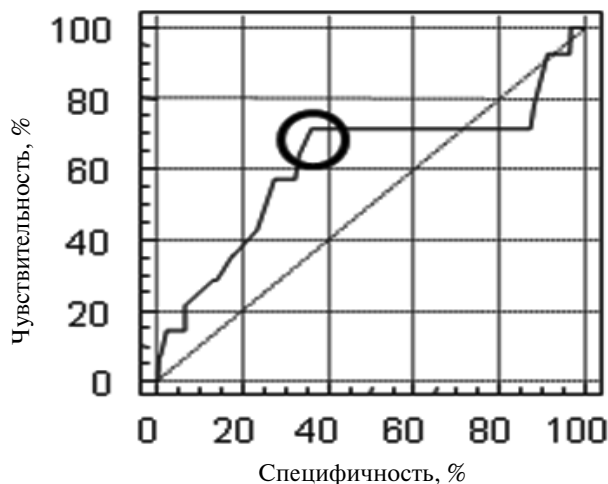


Рис. 3. Чувствительность и специфичность ЧСС при поступлении в стационар у больных с ОКС для умерших и выживших пациентов

величины информационных критериев Акаики, Шварца и Ханнана – Куина равны, соответственно, 0,48, 0,51 и 0,49. Таким образом, полученная модель является адекватной и статистически значимой.

Для каждого фактора при создании бинарной регрессии определялся маржинальный эффект – степень влияния каждого кластера на выживаемость больных (табл.), а точнее, насколько изменится конечный результат при изменении одного из показателей на единицу. Наибольший маржинальный эффект имел параметр «ИМ в анамнезе» – 0,488385, что означает, что при наличии ИМ в анамнеза риск смерти увеличивается на 48%.

Таблица

Оценка маржинального эффекта ЧСС на смертность

Показатель	Маржинальный эффект
Возраст	0,033282939
ИМ в анамнезе	0,488385
Кластер ЧСС1	0,01034
Кластер ЧСС2	0,125235
Кластер ЧСС3	0,102555
Кластер ЧСС4	0,097097
Кластер ЧСС5	0,059928

Показана значимость ЧСС как фактора риска сердечно-сосудистой смертности у больных с ОКС. ЧСС повышалась в первые дни заболевания и прогрессивно снижалась до момента выписки из стационара. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению больных с ОКС целесообразно поддерживать ЧСС в стационаре на уровне 55–60 ударов в минуту [7]. Установлено, что для больных, поступающих в стационар с диагнозом ОКС, ЧСС менее 84 уд/мин с чувствительностью 71,4% и специфичностью 64% является критерием благоприятного исхода заболевания. При сохранении имеющейся тахикардии больные имеют неблагоприятный прогноз заболевания, в то время как при снижении ЧСС риск смертельного исхода постепенно уменьшается. Так, наибольший маржинальный эффект был в кластере ЧСС 90–100 уд/мин, и при изменении ЧСС в данном диапазоне на 1 уд/мин прирост вероятности смерти составил 1,25%. При большей ЧСС маржинальный эффект постепенно снижался.

Полученные данные представляют интерес с точки зрения оценки риска пациентов при поступлении в стационар с ОКС и динамики состояния. Как известно, большая часть эффекта бета-блокаторов при ОКС направлена на контроль ритма сердца [1]. Последующие исследования могут показать необходимую дозировку бета-блокаторов, а также возможно и других препаратов, урежающих ритм сердца при данном состоянии, а также соответствующий уровень ЧСС для максимального снижения уровня смертности от заболевания [2].

Выводы

1. ЧСС является фактором риска сердечно-сосудистой смертности у больных с ОКС, и ЧСС менее 84 уд/мин является критерием благоприятного исхода.

2. Динамика к снижению ЧСС в первые дни ИМ является благоприятным фактором прогноза исхода больного, в то время как отсутствие его динамики или повышение – неблагоприятным.

3. Кластер с ЧСС <90 уд/мин оказался незначимым по влиянию на смертность, а самый большой вклад в неблагоприятный исход показал кластер с ЧСС >130 уд/мин. В кластере с ЧСС 90–100 уд/мин на каждый 1 уд/мин прирост смертности составил 1,25%, что явилось максимальным показателем среди других кластеров.

Литература

1. Загидуллин, Н.Ш. Снижение частоты сердечных сокращений при стабильной стенокардии напряжения: β-адреноблокаторы и If-ингибиторы / Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин // Клиническая фармакология и терапия. – 2008. – Т. 17, № 3, – С. 1–8.
2. Загидуллин, Н.Ш. Возможности применения If ингибиторов в клинической практике / Н.Ш. Загидуллин [и др.] // Consilium medicum. – 2009. – № 11. – С. 63–67.
3. Кулешова, Э.В. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца / Э.В. Кулешова // Вест. аритмол. – 1999. – № 13. – С. 23–28.
4. Andrews, T.C. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. ASIS (The Angina and Ischemia Study) / T.C. Andrews [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 92–100.
5. Fox, K. Guidelines on the management of stable angina pectoris : executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European society of cardiology / K. Fox // Eur. heart j. – 2006. – Vol. 27. – P. 1241–1381.
6. Fox, K. On behalf of the BEUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 372, № 9641. – P. 807–816.
7. Fox, K. On behalf of the BEUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial / K. Fox [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 372, № 9641. – P. 817–821.
8. Gillum, R. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study / R. Gillum, D. Makus, J. Feldman // Am. heart j. – 1991. – Vol. 121. – P. 172–177.
9. Graham, I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary / Graham, I. [et al.] // Eur. heart j. – 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.

E.O. Travnikova, I.A. Lakman, I.R. Zubairova, D.R. Suyargulova, B.I. Zagidullin, I.A. Nagaev, R.H. Zulkarneev, Sh.Z. Zagidullin, N.Sh. Zagidullin

Heart rate as a cardiovascular risk factor in patients with acute coronary syndrome

Abstract. Recently it was shown that increase of heart rate is a negative prognostic cardiovascular risk factor for disease, but its significance in acute coronary syndrome was not shown. The aim of the study was to evaluate the significance of heart rate as a risk factor for cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. In the retrospective study of case histories of 1000 patients with acute coronary syndrome were analyzed. The regression models and correlation analysis and clustering of heart rate on admission were performed. As a result, heart rate less than 84 beats / min (sensitivity 71,4%, specificity 64%) was the criterion for the favorable outcome, the dynamics of the heart rate decrease during the first days of myocardial infarction is a favorable prognostic factor for the outcome of the patient, while the absence of its dynamics or increase is unfavorable. A cluster with the heart rate <90 beats/min was not significant in the impact on mortality, but the greatest contribution on poor outcome showed the cluster with heart rate >130 beats/min. A cluster of 90-100 beats / min increase in mortality rate was 1,25% for every 1 beats/min, which was the highest value among the other clusters. Thus, heart rate is a risk factor for cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome.

Key words: heart rate, acute coronary syndrome, binar regression, miocardic infarction, arterial hypertension, risk factor.

Контактный телефон: (347) 237-71-14; e-mail: znaufal@mail.ru