

# Прогнозування серцевих подій у хворих з гострими коронарними синдромами та супутнім ураженням сонних артерій

Р.Р. Коморовський

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострі коронарні синдроми, сонні артерії, оцінка ризику

Хворі з гострими коронарними синдромами (ГКС) та супутнім ураженням сонних артерій становлять особливу групу підвищеного ризику: при будь-якій стратегії лікування (лише медикаментозній терапії або реваскуляризації міокарда) звуження сонних артерій є незалежним провісником інфаркту міокарда (ІМ) та смертності [12]. Належна оцінка індивідуального ризику у цих хворих могла б сприяти покращенню результатів їх лікування.

Мета роботи – встановити незалежні провісники серцевих подій у хворих з гострим коронарним синдромом і супутнім ураженням сонних артерій та розробити шкалу для їх прогнозування.

## Матеріал і методи

337 хворим з ГКС, діагностованим згідно з рекомендаціями Американського коледжу кардіологів та Американської серцевої асоціації [2], виконано коронарографію та ультразвукове дослідження сонних артерій. Звуження сонних артерій виявлено у 144 (43 %) хворих (вони становили популяцію цього дослідження). Згідно з рішенням лікуючих лікарів, які були ознайомлені з результатами обох досліджень, хворих лікували або консервативно або шляхом реваскуляризації міокарда (аортокоронарного шунтування або черезшкірної ангіопластики).

Коронаровентрикулографію виконували із стандартного стегового чи плечового підходів. Значущим стенозом вінцевих артерій вважали звуження їх просвіту на 70 % і більше. Залежно від кількості значущо стенозованих основних вінцевих артерій (лівої передньої низхідної, лівої огинаючої та правої) діагностували хворобу 1, 2 або 3 вінцевих судин. Значущий стеноз лівої загальної вінцевої артерії діагностували при звуженні її просвіту на 50 % і більше та класифікували як ураження 2 вінцевих судин. Значуще звуження більше 2 вінцевих артерій визначали як ураження багатьох судин.

Морфологічну оцінку стенозів вінцевих артерій здійснювали за модифікованою класифікацією Ambrose [1]: розрізняли прості (концентричні або ексцентричні ураження з гладкими краями та широкою шийкою) та складні (ексцентричні ураження з нерівними загостреними краями, вузькою шийкою або тромбом усередині просвіту) стенози.

Ультразвукове дослідження сонних артерій проводили за допомогою апарата «Sonos 5500» («Hewlett-Packard», США) з лінійним датчиком і частотою 7,0 МГц. Бляшки визначали як вогнищеві потовщення стінки судини на більш як на 50 % відносно суміжних сегментів. Ехогенність бляшок оцінювали згідно з модифікованою класифікацією Gray-Weale та співавторів [6, 9]. При обробці даних каротидні бляшки 1-го та 2-го типів розглядали як гіпоехогенні, а бляшки 3, 4-го та 5-го типів – як гіперехогенні. Ступінь стенозу сонних артерій встановлювали на підставі оцінки швидкостей потоків згідно із загальноприйнятими критеріями [8].

Супутню артеріальну гіпертензію діагностували при рівні систолічного (САТ) артеріального тиску (АТ) 140 мм рт. ст. і більше або діастолічного АТ (ДАТ) 90 мм рт. ст. і більше при декількох окремих вимірюваннях або при постійному застосуванні гіпотензивного лікування [22]. Артеріальну гіпертензію вважали неконтрольованою, якщо АТ не вдавалося підтримувати на рівні нижче 140/90 мм рт. ст. (рефрактерна гіпертензія, неприймання хворим призначеного лікування). Цукровий діабет діагностували згідно з критеріями ВООЗ [4]. Гіперхолестеринемію визначали як рівень загального холестерину натще понад 6,2 ммоль/л [18].

Інформацію про віддалені результати збирали під час амбулаторних відвідин хворими клініки, а також шляхом телефонних розмов з хворими або з їх лікарями. Подіями, які при цьому реєстрували, були (у порядку зменшення значущості): сер-

Таблиця 1

Початкові характеристики хворих, стратифікованих залежно від наявності або відсутності подій протягом періоду спостереження

Показник	Усі хворі (n=144)	Наявність подій		P
		так (n=31)	ні (n=113)	
Вік, років	67±8	66±7	67±7	0,64
Жіноча стать	33 (23 %)	5(16 %)	28(25 %)	0,29
Артеріальна гіпертензія (контрольована)	91 (63 %)	17 (55 %)	74 (65 %)	0,31
Артеріальна гіпертензія (неконтрольована)	23 (16 %)	3 (10 %)	20 (18 %)	0,29
Фракція викиду, %	51±12	47±11	53±12	0,02
ІМ у анамнезі	23 (16 %)	6 (19 %)	17 (15 %)	0,59
Реваскуляризація міокарда в анамнезі	14 (10 %)	4 (12 %)	10 (9 %)	0,61
Цукровий діабет	34 (24 %)	7 (23 %)	27 (24 %)	0,91
Гіперхолестеринемія (понад 6,2 ммоль/л)	26 (19 %)	8 (26 %)	18 (16 %)	0,20
<b>Діагноз при госпіталізації</b>				
ГКС з підйомом сегмента ST	47 (33 %)	13 (42 %)	34 (30 %)	0,21
ГКС без підйому сегмента ST	97 (67 %)	18 (58 %)	79 (70 %)	0,34
<b>Кількість критично звужених вінцевих артерій</b>				
1	39 (27 %)	8 (26 %)	31 (27 %)	0,91
2	33 (23 %)	10 (32 %)	23 (20 %)	0,16
3	56 (39 %)	11 (35 %)	45 (40 %)	0,61
Прості коронарні ураження	81 (56 %)	6 (19 %)	75 (66 %)	<0,001
Складні коронарні ураження	63 (44 %)	25 (81 %)	38 (34 %)	<0,001
<b>Дані ультразвукового дослідження сонних артерій</b>				
Звуження понад 50 %	19 (13 %)	11 (35 %)	8 (7 %)	0,0001
Звуження понад 70 %	9 (6 %)	5 (16 %)	4 (4 %)	0,02
Гіпоехогенні каротидні бляшки	45 (31 %)	5 (16 %)	40 (35 %)	0,04
Гіперехогенні каротидні бляшки	99 (69 %)	28 (84 %)	73 (65 %)	0,04

цева смерть, нефатальний ІМ, регоспіталізація з приводу нестабільної стенокардії. При наявності у хворого більше ніж однієї події, для аналізу враховували лише найбільш значущу. Смерть вважали серцевою, якщо вона була пов'язана із задокументованими серцевими причинами (ІМ, рефрактерна серцева недостатність, шлуночкові зловиякісні аритмії). Раптову смерть, яку визначали як неочікувану смерть за межами лікарні, що виникла на фоні відсутності явних симптомів або на фоні симптомів тривалістю менше 1 год, вважали серцевою. ІМ діагностували на підставі електрокардіографічних змін та типової динаміки кардіоспецифічних ферментів [21].

Статистичну обробку матеріалу здійснено за допомогою програми SPSS 12.0. Неперервні змінні представлено як  $M \pm$  стандартне відхилення або медіана [міжквартильний розмах], а якісні показники – у вигляді відсотків. Порівняння неперервних змінних здійснено за допомогою неспареного  $t$ -тесту, а якісних – за допомогою тесту  $\chi^2$ . Для виявлення змінних – незалежних провісників прогнозу проведено – багатофакторний аналіз методом логістичної регресії. Для включення у модель змінної порогову значущість було прийнято на рівні 0,05, а для виключення – 0,1. До регресійного аналізу було включено клінічні дані (вік, стать, наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету,

гіперхолестеринемії, ІМ, куріння в анамнезі), ангіографічні показники (багатосудинне ураження, морфологія вінцевих стенозів, фракція викиду лівого шлуночка), дані ультразвукового дослідження сонних артерій (ехогенність бляшок, ступінь звуження сонних артерій), стратегія лікування (лише медикаментозна терапія або хірургічне лікування), приймання статинів протягом періоду спостереження. Результати регресійного аналізу представлено у вигляді співвідношення шансів (СШ) та 95 % довірчих інтервалів (ДІ).

Змінні, які у багатофакторному аналізі виявилися незалежними провісниками небажаних серцевих подій, було включено у прогностичну шкалу. У шкалі цим змінним відповідали бали, пропорційні В-коефіцієнтам кінцевої моделі: змінній із найменшим В-коефіцієнтом було присвоєно 1 бал ризику, решту балів визначали шляхом поділу відповідних В-коефіцієнтів на найменший В-коефіцієнт з наступним заокругленням частки до цілого числа [5]. Адекватність моделі (відповідність між спостереженими та очікуваними результатами) оцінювали за допомогою тесту Hosmer–Lemeshow [14], а дискримінаційну здатність шкали перевірено шляхом ROC(receiver-operator characteristic)-аналізу.

У всіх статистичних тестах результати вважали достовірними при значеннях  $P < 0,05$ .

Таблиця 2

Незалежні провісники серцевих подій за даними аналізу методом багатофакторної логістичної регресії (модель:  $\chi^2=47,77$  з 4 ступенями свободи,  $P<0,001$ )

Змінні	В-коефіцієнт	СШ (95 % ДІ)	p	Бали
Константа	-3,508	–	–	–
Каротидний стеноз >50 %	0,966	2,63 (1,16–5,97)	0,02	1
Гіперехогенні каротидні ураження	0,832	2,30 (1,20–4,39)	0,01	1
Складні коронарні бляшки	1,534	4,64 (2,18–9,88)	<0,001	2
Фракція викиду < 40 %	0,791	2,21 (1,08–4,49)	0,03	1

## Результати та їх обговорення

Початкові характеристики хворих наведено у табл. 1. Привертає увагу відносно невелика поширеність гемодинамічно значущих (понад 50 %) стенозів сонних артерій. У 116 (79 %) хворих ураження сонних артерій було двобічним.

Лікування ГКС у 46 (32 %) хворих полягало лише у медикаментозній терапії, 48 (33 %) хворим було виконано черезшкірну ангіопластику і 50 (35 %) – аортокоронарне шунтування. Хворі, які отримували лише медикаментозну терапію, не були реваскуляризовані у зв'язку з відсутністю критичних (понад 70 %) стенозів вінцевих артерій при коронарографії ( $n=16$ ), серед інших причин – несприятлива для реваскуляризації анатомія вінцевих судин, тяжка супутня патологія або відмова хворого від хірургічного лікування. Протягом періоду спостереження, що тривав 16 міс [міжквартильний розмах 10–28], хворі отримували таку медикаментозну терапію:  $\beta$ -адреноблокатори – 79 (55 %) хворих, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину – 66 (46 %), блокатори кальцієвих каналів – 36 (25 %), нітрати – 42 (29 %), статини – 95 (66 %), аспирин – 102 (71 %), діуретики – 50 (35 %).

За час спостереження зареєстровано 31 серцеву подію: 10 серцевих смертей, 9 нефатальних ІМ та 12 госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії. Серед хворих, регоспіталізованих з приводу ІМ або нестабільної стенокардії, 10 пацієнтам провели реваскуляризацію. Питання хірургічного лікування розглядалося в усіх випадках при сприятливій анатомії вінцевих судин і позитивних результатах стрес-тестів. Крім того, зареєстровано 3 несерцеві смерті (1 – від інсульту та 2 – від онкологічних хвороб) та 3 випадки несмертельних інсультів, але ці події не враховувалися при статистичній обробці даних. Хворі, у яких зареєстровано серцеві події, на початковому етапі характеризувалися достовірно нижчою фракцією викиду лівого шлуночка, суттєво більшою поширеністю складних уражень вінцевих судин, гемодинамічно значущих стенозів сонних артерій та гіперехогенних каротидних бляшок (див. табл. 1).

Таблиця 3

Розподіл хворих залежно від кількості балів за шкалою ризику та наявності серцевих подій протягом періоду спостереження

Бали	n	Серцева смерть, нефатальний ІМ та нестабільна стенокардія	Серцева смерть та нефатальний ІМ
0	19	0	0
1	45	2 (4,4 %)	0
2	24	6 (25 %)	3 (13 %)
3	37	14 (38 %)	9 (24 %)
4	17	8 (47 %)	7 (41 %)
5	2	1 (50 %)	0

Згідно з результатами багатофакторної логістичної регресії, складні коронарні ураження, гемодинамічно значущі (більше 50 %) стенози сонних артерій, гіперехогенні каротидні бляшки та систолічна дисфункція лівого шлуночка (фракція викиду менше 40 %) виявилися незалежними провісниками серцевих подій (табл. 2). Оцінка моделі за допомогою тесту Hosmer–Lemeshow показала добру відповідність між зареєстрованими та очікуваними подіями ( $\chi^2=5,70$ ,  $P=0,22$ ).

Змінні – незалежні провісники подій, після присвоєння їм балів ризику згідно з вищеописаною методикою, було включено у прогностичну шкалу (див. табл. 2). При оцінці за цією шкалою хворі могли набрати від 0 до 5 балів. Частота подій залежала від набраних балів (табл. 3).

Оцінка шкали за допомогою ROC-аналізу показала її добру здатність розмежовувати позитивні та хибнопозитивні результати. Для всіх серцевих подій, площа під ROC-кривою становила  $(0,78\pm 0,03)$ . При наявності у хворого 2 і більше балів за запропонованою шкалою можна прогнозувати майбутні події із чутливістю 81 % та специфічністю 63 %. При кількості балів 3 і більше чутливість для прогнозування майбутніх подій становить 52 %, а специфічність – 86 %. Для тяжких серцевих подій (серцева смерть та нефатальний ІМ), площа під ROC-кривою становила  $(0,84\pm 0,03)$  (рисунок). При 2 балах і більше за шкалою можна прогнозувати тяжкі події із чутливістю 97 % і спе-

цифічністю 61 %, при 3 балах і більше – відповідно 66 і 85 %.

Ця робота є першою спробою розробити шкалу для оцінки ризику хворих із ГКС та супутнім ураженням сонних артерій. У попередніх дослідженнях розроблено моделі, здебільшого, для оцінки ризику при хірургічному лікуванні ішемічної хвороби серця [5, 11, 15, 17, 19]. Крім того, у багатьох з цих моделей для оцінки ризику не враховувалася наявність ураження екстракоронарних судин. Водночас, протягом останнього часу з'являється багато робіт, що засвідчують важливий вплив ураження сонних, церебральних та периферичних артерій на результати лікування ішемічної хвороби серця [3, 12, 16, 20]. Ці дослідження підтверджують концепції «глобального судинного ризику» та «генералізованої природи атеросклерозу», хоча точні механізми такої взаємодії залишаються до кінця не розкритими. Серед усіх екстракоронарних судин сонні артерії заслуговують на особливу увагу, оскільки завдяки відносній простоті їх дослідження за допомогою ультразвуку, можна виявити ураження судинного русла ще на доклінічній стадії.

Використання запропонованої нами шкали зумовлює необхідність отримання даних про морфологію коронарних уражень, скоротливість міокарда лівого шлуночка, та наявність ураження сонних артерій. Перші дві характеристики можна отримати при коронарорентрикулографії; взаємозв'язки між складною морфологією коронарних уражень, систолічною дисфункцією міокарда та небажаними серцевими

подіями було встановлено раніше [1, 7]. Окрім коронарографічного, всі хворі з ГКС повинні проходити ще й ультразвукове дослідження сонних артерій для оцінки тяжкості їх звуження та характеристики ехогенності бляшок. Очевидно, що це дослідження доцільно проводити навіть за відсутності клінічних ознак ураження сонних артерій, так як у більшості хворих каротидні бляшки не зумовлюють суттєвого (понад 50 %) стенозу, будучи при цьому незалежними провісниками небажаних серцевих подій. Важливою є також оцінка ехогенності бляшок, оскільки з небажаними серцевими подіями асоціюються гіперехогенні каротидні бляшки [13], у той час як гіпоехогенні бляшки пов'язані з ризиком церебральних ускладнень [10].

Можливим обмеженням цього дослідження є те, що поряд з іншими показниками ультразвукового дослідження сонних артерій у багатофакторний аналіз не було включено товщину інтими-медії каротид. Це було зроблено на підставі рішення недавнього Маннгеймського консенсусу [23], згідно з яким показник товщини інтими-медії доцільно застосовувати лише для оцінки групового ризику у епідеміологічних дослідженнях і не рекомендується використовувати для оцінки індивідуального ризику.

Крім того, дієвість шкали було продемонстровано лише на тій групі хворих, які становили популяцію цього дослідження. Шкалу необхідно перевірити на інших групах хворих.

Таким чином, незалежними провісниками прогнозу у хворих з гострими коронарними синдромами та супутнім ураженням сонних артерій є наявність складних коронарних уражень, гемодинамічно значущі (понад 50 %) звуження сонних артерій, гіперехогенні каротидні бляшки та систолічна дисфункція лівого шлуночка (фракція викиду менше 40 %). На підставі цих даних нами запропоновано шкалу для оцінки індивідуального ризику.

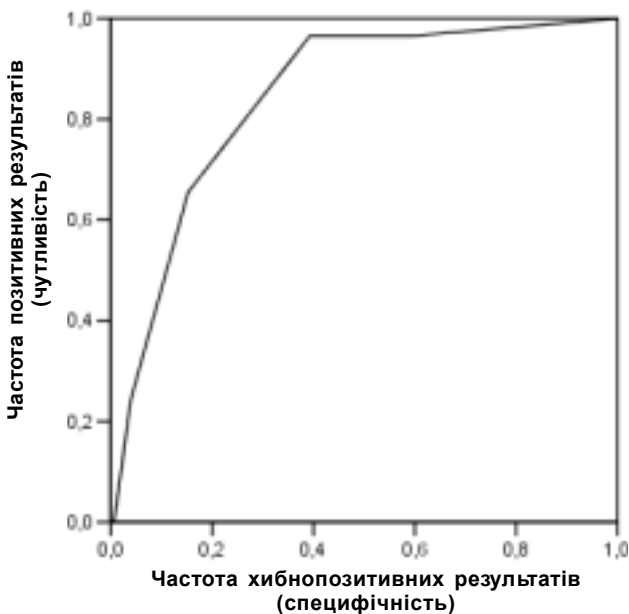


Рисунок. Оцінка серцевих подій за допомогою ROC-аналізу.

## Література

1. Ambrose J., Israel D. Angiography in unstable angina // Amer. J. Cardiology. – 1985. – Vol. 5. – P. 609-616.
2. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina) // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P. 970-1062.
3. Cotter G., Cannon C.P., McGabe C.H. et al. OPUS-TIMI 16 investigators. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes – Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study // Amer. Heart. J. – 2003. – Vol. 145. – P. 622-627.

4. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20. – P. 1183-1197.
5. Fortescue E.B., Kahn K., Bates D.W. Major adverse outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a clinical prediction rule // *J. Clin. Epidemiology*. – 2003. – Vol. 56. – P. 17-27.
6. Geroulakos G., Ramaswami G., Nicolaides A. et al. Characterisation of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real time ultrasound // *Brit. J. Surg.* – 1993. – Vol. 80. – P. 1274-1277.
7. Goldstein J.A., Demetriou D., Grines C.L. et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 915-922.
8. Grant E.G., Benson G.B., Moneta G.L. et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis – Society of radiologists in ultrasound consensus conference // *Radiology*. – 2003. – Vol. 229. – P. 340-346.
9. Gray-Weale A.C., Graham J.C., Burnett J.R. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1988. – Vol. 29. – P. 676-681.
10. Grünholdt M.L., Norderstgaard B.G., Schroeder T.V. et al. Ultrasonic echolucent plaques predict future strokes // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 68-73.
11. Kimmel S.E., Berlin J.A., Strom B.L., Laskey W.K. Development and validation of a simplified predictive index for major complications in contemporary percutaneous transluminal coronary angioplasty practice // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1995. – Vol. 26. – P. 931-938.
12. Komorovsky R., Desideri A., Coscarelli S. et al. Impact of carotid arterial narrowing on outcomes of patients with acute coronary syndromes // *Amer. J. Cardiology*. – 2004. – Vol. 93. – P. 1552-1555.
13. Komorovsky R., Desideri A., Coscarelli S. et al. Predictive value of associations between carotid and coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes // *Amer. J. Cardiology*. – 2005. – Vol. 95. – P. 116-119.
14. Lemeshow S., Hosmer D.W. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models // *Amer. J. Epidemiology*. – 1982. – Vol. 115. – P. 92-106.
15. Moscucci M., Kline-Rogers E., Share D. et al. Simple bedside additive tool for prediction of in-hospital mortality after percutaneous coronary interventions // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 263-268.
16. Naidu S.S., Vlachos H., Faxon D. et al. Usefulness of noncoronary vascular disease in predicting adverse events in the year following percutaneous coronary intervention // *Amer. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 575-580.
17. O'Connor G.T., Malenka D.J., Quinton H. et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality after percutaneous coronary interventions in 1994–1996 // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1999. – Vol. 34. – P. 681-691.
18. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1001-1009.
19. Singh M., Lennon R.J., Holmes D.R. et al. Correlates of procedural complications and a simple integer risk score for percutaneous coronary intervention // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2002. – Vol. 40. – P. 387-393.
20. Sutton-Tyrell K., Rihal C., Sellers M.A. et al. Long-term prognostic value of clinically evident noncoronary vascular disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) // *Amer. J. Cardiology*. – 1998. – Vol. 81. – P. 375-381.
21. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1502-1513.
22. The sixth report on the Joint National Committee on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 24. – P. 2413-2446.
23. Touboul P.-J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim intima-media thickness consensus // *Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 18. – P. 346-349.

Поступила 12.03.2005 р.

### Prognosis of cardiac events in patients with acute coronary syndromes and concomitant involvement of carotid arteries

R.R. Komorovsky

*The aim of the study was to identify risk factors independently associated with major adverse outcomes (cardiac death, non-fatal myocardial infarction, rehospitalisation for unstable angina) in patients with acute coronary syndromes (ACS) and concomitant carotid disease, and to construct a score for risk stratification in these patients. One hundred forty-four patients with ACS and concomitant carotid disease were followed up prospectively for 16 (10–28) months. Complex coronary lesions, significant (>50 %) carotid stenoses, echogenic carotid plaques and left ventricular ejection fraction <40 % were found to be independent predictors of adverse outcomes. The model fitted the data adequately (Hosmer–Lemeshow chi-square statistic  $P=0,22$ ). The derived risk score showed consistent discriminatory ability. The developed risk scoring scale should be validated on other sets of patients.*