

Значение дисфункции почек в долгосрочном прогнозировании риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST

Вялкина Ю.А., аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава, г. Тюмень; Шалаев С.В., д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава, г. Тюмень

The renal dysfunction as a predictor of the long-term risk of cardiovascular death and myocardial infarction in patient with NSTEMI ACS

Vyalikina Y.A., Shalaev S.V.

Резюме

В проспективное наблюдение включены 149 больных ОКС без стойких подъемов сегмента ST. Для оценки функции почек применяли определение креатинина сыворотки, клиренса креатинина по формуле Кокрофта – Гаулта и количественное определение уровня микроальбуминурии в суточной порции мочи. В последующем осуществляли проспективное наблюдения пациентов в течение 12 месяцев с регистрацией случаев сердечной смерти и нефатального инфаркта миокарда. Через год с момента включения у 14 (9,4%) из 149 больных наступил летальный исход, среди них – у 11 пациентов смерть в результате ИМ, у 3 – случаи внезапной смерти. В течение года наблюдения у 35 больных (23,5%) зарегистрирована комбинированная «конечная точка». Выявлено, что возраст в группе с наступившим летальным исходом был статистически значимо выше ($p=0,006$), а также достоверно возрастал уровень креатинина сыворотки крови и снижался клиренс креатинина в группе больных с наступлением «конечных точек» ($p<0,001$). Показательно увеличение летальных исходов, ассоциированных с прогрессивным снижением уровня клубочковой фильтрации ($p=0,049$). Таким образом, дисфункция почек имеет важное значение в качестве предиктора в долгосрочном прогнозе у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST. Снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин свидетельствует о наличии дисфункции почек даже при нормальном содержании креатинина и требует более тщательного динамического наблюдения и подхода к выбору стратегии лечения ОКС с целью снижения неблагоприятных исходов. Количество летальных исходов увеличивается при снижении клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: ОКС, креатинин, клиренс креатинина, долгосрочный прогноз

Summary

149 patients with NSTEMI ACS were included in the prospective study. To assess kidney function was used identification of serum creatinine, creatinine clearance by Cockcroft - Gault and microalbuminuria in a daily urine sample. After 12 months of follow-up recorded cardiac death and nonfatal myocardial infarction. 14 (9.4%) of 149 patients came death, among them - in 11 patients die as a result of infarction, in 3 - cases of sudden death in a year. During the year of observation in 35 patients (23.5%) registered a combined end point. Revealed that the age was significantly higher in group with the come fatal ($p=0,006$). Level of serum creatinine was increased and creatinine clearance decreased significantly in patients with ensuing endpoint ($p<0,001$). It is significant increase of deaths increases with progressive decreasing glomerular filtration. У пациентов с наступившей конечной точкой The renal dysfunction is important predictor of long-term prognosis in patients with NSTEMI ACS. The creatinine clearance below 60 ml/min indicates of the renal dysfunction even with normal serum creatinine. The renal dysfunction requires a more careful monitoring and approach to choosing a treatment a patients with ACS in order to reduce adverse outcomes.

Keywords: ACS, creatinine, creatinine clearance, long-term prognosis

Ответственный за ведение переписки -

Вялкина Юлия Александровна,

телефон 8-922-470-97-91.

E-mail: yulia31052008@yandex.ru

Введение

ИБС в настоящее время является основной причиной смертности в развитых странах и на данный момент сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности, составляя 56% таковой в России. [1] В соответствии с данными многочисленных исследований, почечная дисфункция часто встречается в

популяции. Эпидемиологические исследования выявляют и высокую частоту почечной дисфункции у пациентов, госпитализированных с ОКС. F.A. Masoudi и соавт. показали, что нормальная функция почек определяется лишь в 16% случаев пациентов с ОКС, легкое (60–89 мл/мин/1,73 м²), умеренное (30–59 мл/мин/1,73 м²) и выраженное (<30 мл/мин/1,73 м²) снижение скорости клубочковой фильтрации отмечается в 43%, 32% и 9% соответственно [2]. По данным J.H. Нап сниженная функция почек ассоциируется с возрастанием в 3.3 раза риска осложнений инфаркта миокарда (острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и желудочков), а в случаях тяжелой почечной недостаточности – в 4.8 раза за 30–дневный период. При этом, худший прогноз отмечался у пациентов пожилого и старческого возраста, с диабетом и сердечной недостаточностью [3]. Анализ регистров больных инфарктом миокарда показал, что ухудшение функционального состояния почек сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности на 52% [4, 5]. Нарастание концентрации сывороточного креатинина на $\geq 0,5$ мг/дл в течение первых суток в период госпитализации, связанной с инфарктом миокарда, увеличивает риск смерти в течение следующих 12 месяцев. Установлено, что умеренное снижение креатинина сыворотки крови до 1,5–2,4 мг/дл сопровождается увеличением риска смерти в течение первого года с момента развития инфаркта миокарда в 2–3 раза [6].

Дисфункция почек ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности [7]. В исследовании MONICA Augsburg surveys у мужчин и женщин с хронической болезнью почек (ХБП) риск развития ИМ был повышен в 1,5 и 1,7 раза. [8].

Таким образом, нарушение функции почек – важный независимый предиктор для оценки долгосрочного риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений у больных с ОКС [9]. Почечная дисфункция часто встречается у больных с ОКС без подъема сегмента ST и ассоциируется с более неблагоприятным прогнозом, так как является независимым предиктором возникновения геморрагических осложнений, а также осложняет ведение пациентов и требует снижения доз препаратов вплоть до их полной отмены, затрудняет проведение инвазивных диагностических и лечебных мероприятий [10].

В этой связи, очень важно обратить внимание практического врача на текущее состояние проблемы ведения больных с ИБС на фоне дисфункции почек, прежде всего в контексте ОКС. Четкое понимание всех преимуществ и рисков современных диагностических, лечебных и профилактических методов ведения больного с патологией почек позволит выбрать грамотную стратегию лечения, направленную на снижение риска неблагоприятных исходов как в краткосрочном, так и долгосрочном периоде.

Цель. В процессе годового проспективного наблюдения изучить прогностическое значение дисфункции почек для оценки риска развития нефатального инфаркта и случаев сердечной смерти, включающей смерть в результате инфаркта миокарда и внезапную смерть у больных ОКС без стойких подъемов сегмента ST.

Материалы и методы

В исследование включены 149 пациентов с верифицированным диагнозом ОКС без подъемов сегмента ST, из них 103 (69%) мужчины и 46 (31%) женщины, в возрасте от 33 до 85 лет (средний возраст $61 \pm 9,8$ года).

У всех наблюдаемых пациентов проводили общепринятые методы клинического обследования, включавшие в себя анализ жалоб и анамнестических данных, физикальное обследование, клинический минимум, биохимическое исследование крови с определением уровня глюкозы плазмы, креатинина, калия, холестерина, фибриногена. Инструментальные методы включали ЭКГ, ЭХО-КГ.

Для диагностики ОКС использовали критерии в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению ОКС без подъема ST. Для оценки функции почек применяли определение креатинина сыворотки, клиренса креатинина по формуле Кокрофта – Гаулта. Количественное определение уровня микроальбуминурии в суточной порции мочи проводили с помощью количественного иммунологического теста с помощью полностью автоматического анализатора специфических белков Immage® 800 (IMMAGE Immunochemistry system, BECKMAN COULTER, США) в суточной порции мочи с использованием реактивов (Beckman Instruments Inc., США). Результаты измерения выражали в мг/дл, порог чувствительности составляет – 0,90 мг/дл.

В последующем осуществляли проспективное наблюдения пациентов в течение 12 месяцев с оценкой сердечно-сосудистых осложнений и регистрацией случаев сердечной смерти, нефатального инфаркта миокарда и комбинированной «конечной точки», объединяющей эти понятия.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистических пакетов программ "SPSS Statistics 17.0" и STATISTICA (версия 6.0). Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова - Смирнова, асимметрии и эксцесса. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего) или Me (25–75%) медиана, интерквартильный размах (25 и 75 перцентиль) в зависимости от вида распределения (параметрического или непараметрического). При сравнении дискретных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йетсу, двухсторонний точный критерий Фишера. Для оценки изменения дискретных переменных в динамике применялся критерий χ^2 Макнемара. Для исследования зависимостей между переменными использовались коэффициент ранговой корреляции Спирмена и Пирсона в зависимости от вида распределения. Для проведения анализа выживаемости использованы оценки Каллана-Мейера и графики функции выживаемости. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди больных ОКС инфаркт миокарда без подъемов сегмента ST встречался в 20% случаев, а нестабильная стенокардия в 80% случаев. Клиническая характеристика исследуемых больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Анализируемый показатель	n=149	% соотношения
Инфаркт миокарда без подъемов сегмента ST	30	20
Нестабильная стенокардия	119	80
Сахарный диабет	26	17,4
Гипертоническая болезнь	131	88
ХСН, в т.ч.	132	88
ФК 2	86	57,7
ФК 3	46	30,9
Заболевания почек в анамнезе (хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь)	8	5,4
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	5	3,4
Курение	35	23,5

Пациенты в зависимости от значений клиренса креатинина исходно были разделены на группы: более 60 мл/мин и менее 60 мл/мин. Среди больных с клиренсом более 60 мл/мин - среднее значение составляло 83,6±22,3 мл/мин, а при менее 60 мл/мин – 47,2±9,35 мл/мин.

У всех пациентов отмечена статистически значимая динамика увеличения возраста с уменьшением уровня клубочковой фильтрации (p<0,001). Характеризуя биохимические показатели, оценивающие функцию почек при включении пациентов в исследование, отмечено, что значение уровня сывороточного креатинина находилось в диапазоне от 0,61 до 3,59 мг/дл (в среднем 1,2±0,39 мг/дл), уровень мочевины колебался от 3,2 до 19,4 ммоль/л (в среднем 6,9±2,33 ммоль/л). Расчетный уровень клиренса креатинина находился в пределах от 19,77 до 176,26 мл/мин (в среднем 69±25,6 мл/мин). Медиана и интерквартильный размах (25 и 75 перцентиль) исходного уровня МАУ в общей группе составила 2,9 [0,7; 15,5] мг/мл. Уровень калия составлял от 3,25 до 6,46 ммоль/л (среднее значение 4,7±0,57 ммоль/л).

У всех пациентов отмечена статистически значимая динамика увеличения возраста с уменьшением уровня клубочковой фильтрации (p<0,001).

Через год с момента включения у 14 (9,4%) из 149 больных наступил летальный исход, среди них – у 11 пациентов смерть в результате ИМ, у 3 –случаи внезапной смерти. В течение года наблюдения у 35 больных (23,5%) зарегистрирована комбинированная «конечная точка». Выявлено, что возраст в группе с наступившим летальным исходом был статистически значимо выше (p=0,006). Также достоверно возрастал уровень креатинина сыворотки крови и снижение клиренса креатинина в группе больных с наступлением «конечных точек» (p<0,001). Рис. 1,2.

Эти данные свидетельствуют о высоком прогностическом значении почечной дисфункции при прогнозировании исходов. В группе пациентов с летальным исходом в течение годового периода наблюдения отмечена более низкая ФВ (p=0,009).

Анализ фармакологической терапии в отношении

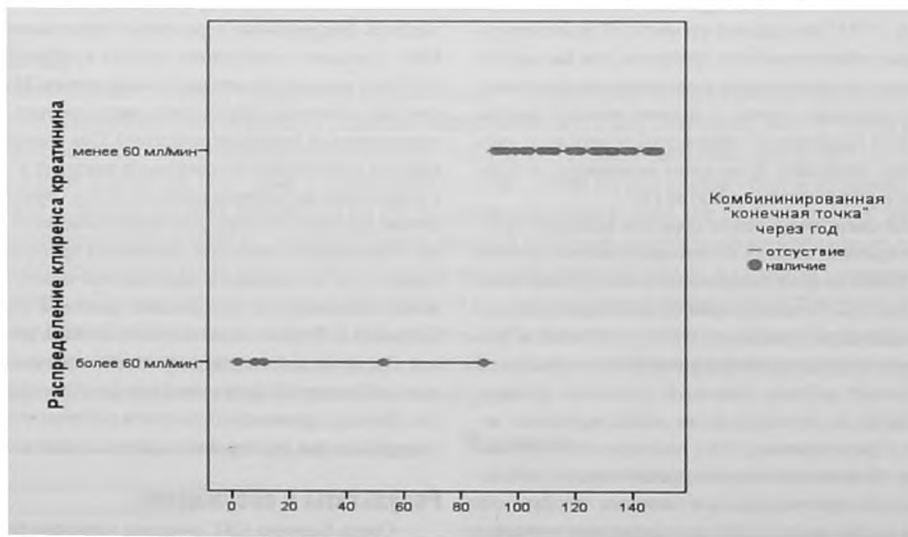


Рис. 1. Частота наступления комбинированной «конечной точки» в зависимости от наличия дисфункции почек течение года

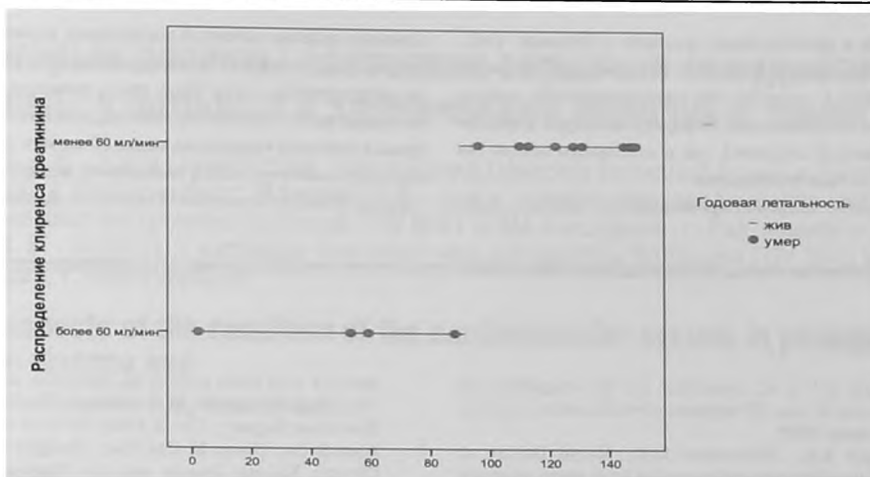


Рис. 2. Частота наступления летального исхода в зависимости от наличия дисфункции почек течение года

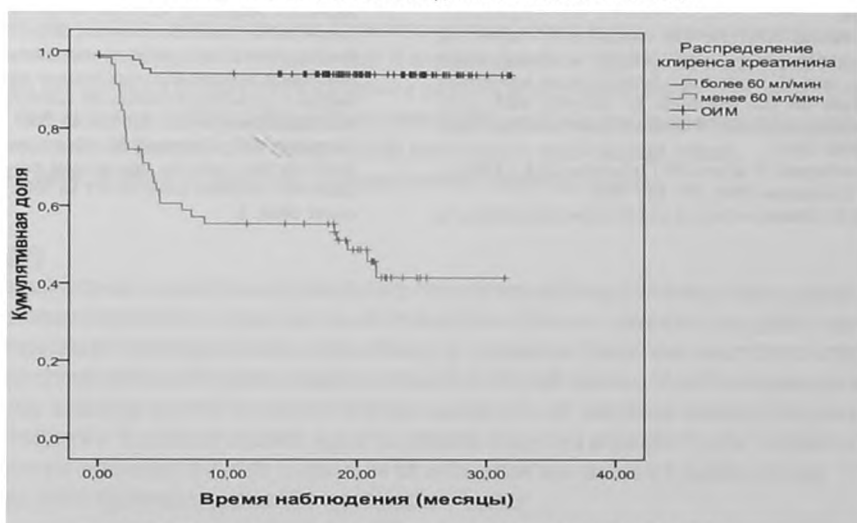


Рис.3. График функции выживания (Каплана-Майера) через год в зависимости от клиренса креатинина

ее значения для прогноза развития комбинированной «конечной точки» у больных в обеих группах наблюдаемых, выявил, что в группе, где индексное событие развивалось чаще, статистически значимо реже назначались β -блокаторы ($p=0,033$).

Выявлена положительная корреляция между уровнем клиренса креатинина и частотой развития комбинированной «конечной точки», в течение года наблюдения ($r=0,537$, $p<0,001$). Таким образом, выявлена прямая зависимость между снижением СГТг и частотой возникновения «конечных точек». Показательно увеличение летальных исходов, ассоциированных с прогрессивным снижением уровня клубочковой фильтрации ($p=0,049$).

Графики функции выживания в зависимости от наличия либо отсутствия почечной дисфункции представлены на рисунке 3.

Проанализировано влияние уровня клиренса креатинина на риск наступления комбинированной «конечной точки» в течение года наблюдения. В зависимости от наличия или отсутствия дисфункции почек (СГТг менее 60 мл/мин и более 60 мл/мин соответственно), наличие ее увеличивает относительный риск наступления комбинированной «конечной точки» в 19 раз (18,821; 6,675–53,071; $p<0,001$).

Выводы

Таким образом, установлено увеличение относительного риска развития «конечной точки» с уменьшением уровня клиренса креатинина и у больных с возможным наличием дисфункции почек.

Полученные данные свидетельствуют о высоком прогностическом значении дисфункции почек в качестве

предиктора в долгосрочном прогнозе у больных ОКС. Уровень клиренса креатинина у больных ОКС коррелирует с частотой развития как комбинированной «конечной точки» (нефатального инфаркта миокарда в сочетании с сердечной смертью), так и летального исхода на протяжении года наблюдения.

Снижение клиренса креатинина до уровней, отра-

жающих наличие почечной дисфункции, является неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим на многократное увеличение риска развития инфаркта миокарда как в годовом периоде наблюдения. Снижение уровня клиренса креатинина менее 60 мл/мин требует более тщательного подхода к назначению медикаментозной терапии и выбору инвазивной стратегии лечения ИБС.

Литература:

1. Bassand J.P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. 2007
2. Masoudi F.A., Plomondon M.E., Magid D.J. et. al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 623 – 629.
3. Han JH, Chandra A, Roe MT et al. Chronic Kidney Disease in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Am J Med.* 2006; 119: 248-54.
4. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. In TIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2000; 21: 2005–2013.
5. Thrombolysis In Myocardial Infarction 10A - Phase 1 trial. *Circulation* 1996; 93: 843–846.
6. Lee S.H. Clinical outcomes and therapeutic strategy in patients with acute myocardial infarction according to renal function: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Circ J* 2008; 72: 1410–1418.
7. Alan S. Go, Glenn M. Chertow, Dongjie Fan, et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305.
8. Luwel H, During A, Schneider A, Heier M, Thorand B, Meisinger C; MONICA/KORA Study Group. The MONICA Augsburg surveys--basis for prospective cohort studie *Gesundheitswesen.* 2005; 8; 67:13-8.
9. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. М. 2007.
10. Замятин М.Н., Линчак Р.М., Карташева Е.Д. Антикоагулянтная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST на ЭКГ. Трудный пациент 2009; 3.