

СРАВНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ И КОНСЕРВАТИВНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ О БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РЕГИСТР CURRENT AS (CONTEMPORARY OUTCOMES AFTER SURGERY AND MEDICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH SEVERE AORTIC STENOSIS)

Источник: Taniguchi T., Morimoto T., Shiomi H., et al. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. Vol. 66. – P. 2827–2838.

Предпосылки к проведению исследования

Аортальный стеноз (АС) представляет собой медленно прогрессирующее заболевание, а выживаемость больных в фазе течения АС, которая характеризуется отсутствием клинических проявлений, сходна с таковой у лиц группы сравнения соответствующего возраста без АС при низком риске внезапной смерти (ВС) при проспективном наблюдении за больными и быстром сообщении о развитии клинических проявлений [1–3]. Считается, что возможные преимущества протезирования аортального клапана (ПАК) у пациентов с тяжелым АС, у которых отсутствуют клинические проявления, нивелируются цифрами операционной летальности при ПАК. Таким образом, в современных клинических рекомендациях обычно считается обоснованным наблюдательная и выжидательная тактика ведения пациентов с тяжелым АС, у которых отсутствуют клинические проявления заболевания, до момента развития симптомов АС.

Следует однако отметить, что такая рекомендация основана на результатах ранее выполненных небольших одноцентровых исследований, в ходе выполнения которых у таких больных оценивали прежде всего частоту развития симптомов АС или/или ПАК, а не смертность, которая бы была основным показателем. Для распространения результатов исследования на реальную клиническую практику необходимо выполнение многоцентровых исследований, так как качество эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования, особенности наблюдения больных и операционная летальность при ПАК могут существенно различаться между исследовательскими центрами. Более того, отсутствуют крупные исследования по сравнительной оценке тактики ведения больных с бессимптомным тяжелым АС, которая состоит в ПАК в качестве начального подхода или только в наблюдении, если не считать одно небольшое одноцентровое наблюдательное исследование, включавшее больных с очень тяжелым АС. Кроме того, демографические характеристики больных, их возраст и операционная летальность при ПАК в современной клинической практике могут отличаться от таковых в ранее выполненных исследованиях. Очевидно, что врачам необходимы данные, которые позволяют сопоставить риск и преимущество ПАК у больных с бессимптомным тяжелым АС, которые наблюдаются в условиях современной клинической практики.

Цель исследования

Сравнить тактику ведения пациентов с бессимптомным тяжелым АС, которая состоит в ПАК в качестве начального подхода или только в наблюдении; медиана продолжительности наблюдения 1361 сут (межквартильный диапазон — МКД) от 1055 до 1697 сут) при наблюдении 90% больных в течение не менее 2 лет.

Структура исследования

Ретроспективное наблюдательное исследование, основанное на анализе данных о больных, включенных

в ретроспективный регистр CURRENT AS (Contemporary outcomes after sURgery and medical tREATmeNT in patients with severe Aortic Stenosis).

Материал и методы исследования

В многоцентровый регистр CURRENT AS в период с января 2003 г. по декабрь 2011 г. включали больных с тяжелым АС, которых последовательно обследовали в 27 исследовательских центрах Японии (в 20 из них были хирургические отделения). В базе данных стационаров получали информацию о результатах ЭхоКГ и включали последовательно обследованных больных, характеристики которых по данным первого исследования, выполненного в изучаемый период, соответствовали таким критериям тяжелого АС, как максимальная скорость потока через аортальный клапан — АК (V_{\max}) более 4 м/с, средний градиент давления (СГД) на АК более 40 мм рт.ст. или площадь АК менее 1 см². В исследование не включали больных, у которых в анамнезе были вмешательства на АК (пластика АК, ПАК или чрескожная баллонная вальвулопластика АК).

Из 3815 больных, которые были включены в регистр, в момент выполнения первой ЭхоКГ у 2005 больных были клинические проявления АС, у 1808 больных таких проявлений не было, у 2 больных отсутствовали данные о наличии или отсутствии симптомов АС и данные о таких больных не были включены в анализ. Больные с бессимптомным АС ($n=1808$) были разделены на группу больных тактики начального ПАК ($n=291$) и группу консервативной тактики — КТ ($n=1517$), которая была выбрана после получения результатов первого ЭхоКГ. Исходные характеристики и частоту развития неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения сравнивали у больных подгруппы начального ПАК и группу КТ. Поскольку решение о выполнении ПАК принимал лечащий врач, а характеристики больных двух групп существенно различались, с помощью шкал для учета предпочтительного выполнения ПАК была сформирована когорта ($n=582$) со сбалансированной частотой предпочтительной тактики в обеих группах.

Результаты

До формирования когорты со сбалансированной частотой предпочтительной тактики ПАК в обеих группах исходные характеристики больных в группе ПАК и группе КТ статистически значимо различались.

В когорте, сбалансированной по частоте предпочтительного выбора ПАК в качестве начальной тактики, в группе тактики начального ПАК действительно было выполнено ПАК у 286 больных (98%). У одного больного было проведено чрескожное ПАК (медиана продолжительности наблюдения между первой ЭхоКГ и вмешательством составляла 44 сут). Кроме того, 2 больных умерли внезапно, один больной умер от дыхательной недостаточности в период ожидания ПАК, и контакт с одним больным был потерян через 15 сут после выпол-

нения первой ЭхоКГ. В группе начальной тактики ПАК смертность в течение первых 30 сут достигала 1,4%.

В этой же когорте в группе КТ в целом ПАК было проведено у 118 больных (41%) при медиане продолжительности наблюдения между выполнением первой ЭхоКГ и ПАК составляло 780 сут. Из 116 больных группы КТ (40%), у которых в ходе наблюдения развились симптомы АС, ПАК было выполнено у 80 больных (69%); медиана продолжительности наблюдения между развитием симптомов АС и ПАК составляла 72 сут (МКД от 42 до 121 сут). Из 45 больных группы КТ, у которых развилась СН, соответствующая III или IV функциональному классу (ФК) по классификации *New York Heart Association* (NYHA), ПАК было выполнено у 30 больных (67%).

Кумулятивная 5-летняя общая смертность была статистически значимо ниже в группе начального ПАК по сравнению с группой КТ (15,4% и 26,4% соответственно; $p=0,009$). Кумулятивная 5-летняя смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний также была статистически значимо меньше в группе начального ПАК по сравнению с группой КТ (9,9% и 18,6% соответственно; $p=0,01$), как и смертность, связанная с пороком АК (5,3% и 13,5% соответственно; $p=0,003$). Кроме того, в группе начального ПАК по сравнению с группой КТ отмечалась тенденция к снижению кумулятивной 5-летней частоты ВС (3,6% и 5,8% соответственно; $p=0,06$). Из 46 больных группы КТ, которые умерли от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, основными причинами смерти была СН (9 больных, у которых не было выполненного ПАК, несмотря на развитие клинических проявлений) и ВС (8 больных, у которых не было выполнено ПАК, несмотря на развитие симптомов, и 10 больных, у которых симптомы в ходе наблюдения не развивались). Начальная тактика ПАК по сравнению с КТ также сопровождалась существенно меньшей кумулятивной 5-летней частотой развития симптомов, связанных с АС (3,2% и 46,3% соответственно; $p<0,001$) и частотой госпитализаций по поводу СН (3,8% и 19,9% соответственно; $p<0,001$). Результаты анализа с учетом возможных вмешивающихся факторов как анализа чувствительности полностью совпадали с результатами основного анализа, выполненного без учета таких факторов.

Медиана продолжительности периода наблюдения после выполнения первой ЭхоКГ во всей когорте больных с тяжелым бессимптомным АС ($n=1808$) достигала 1361 (МКД от 1055 до 1697) при наблюдении в течение не менее 2 лет 90% больных. Из 1517 больных, включенных в группу КТ, у 1311 больных (86,4%) информацию о результатах наблюдения получали из записей в историях болезни, заполненных в исследовательских центрах. В ходе наблюдения в целом во всей когорте больных ПАК было проведено у 392 больных (26%); медиана продолжительности наблюдения между выполнением первой ЭхоКГ и ПАК достигала 788 сут. Смертность в течение 30 сут после ПАК в группе КТ достигала 2,6%, что было статистически незначимо выше по сравнению с группой начального ПАК ($p=0,29$). Из 492 больных группы КТ, у которых развились симптомы, связанные с АС, ПАК было выполнено у 239 больных (49%) при медиане продолжительности периода между развитием симптомов и ПАК 70 сут (МКД от 41 до 131 сут). В подгруппе больных, у которых развилась СН, соответствующая III или IV ФК по

классификации NYHA, ПАК было проведено лишь у 37% больных (у 74 больных из 201). Из 127 больных, у которых развилась СН, соответствующая III или IV ФК по классификации NYHA, но у которых не было выполнено ПАК, 96 больных (76%) умерли; медиана продолжительности периода между развитием симптомов и смертью составляла 95 сут (МКД от 11 до 467 сут). Из 679 больных, которым было проведено ПАК в ходе данного исследования, ПАК после развития симптомов ($n=247$, включая 8 больных, у которых клинические проявления порока развились в период выполнения ПАК) сопровождалось более высокой смертностью в течение 30 сут после операции по сравнению с таковой при ПАК у больных с бессимптомным АС ($n=432$): смертность в течение 30 сут после ПАК при наличии и в отсутствие симптомов составляла 3,7% и 1,2% соответственно; $p=0,03$).

В когорте больных в целом кумулятивная 5-летняя смертность была статистически значимо ниже в группе начального ПАК по сравнению с группой КТ. Из 582 больных группы КТ (32%), которые умерли в ходе наблюдения, СН и ВС были наиболее частыми причинами смерти (такие причины смерти отмечены у 101 и 82 больных соответственно), в то время как в группе начального ПАК редко отмечались такие причины смерти (от таких причин умерли 1 и 8 больных соответственно). Кумулятивная 5-летняя частота госпитализаций по поводу СН также была статистически значимо ниже в группе начального ПАК. Кумулятивная частота ВС в группе КТ достигала 7,6% (1,5% в год), а в группе начального ПАК — 3,6% (0,7% в год). Из 82 больных группы КТ, которые умерли внезапно, у 57 больных (70%) ВС не предшествовало развитие каких-либо симптомов; причем 32 случая ВС (56%) отмечены в течение 3 мес после последнего посещения исследовательского центра.

Менее высокая кумулятивная общая смертность и частота госпитализаций по поводу СН в группе начального ПАК по сравнению с группой КТ устойчиво отмечалась и в подгруппах больных в зависимости от наличия формальных показаний к ПАК в соответствии с современными рекомендациями (т.е. у больных с очень тяжелым АС при низком риске хирургического вмешательства или у больных с тяжелым АС и дисфункцией ЛЖ).

Благоприятное влияние тактики начального ПАК на частоту развития неблагоприятных клинических исходов по данным анализа во всей когорте (с учетом возможных вмешивающихся факторов), оказалась сходным с таковым в когорте, сбалансированной по частоте предпочтительного выбора ПАК в качестве начальной тактики. Такие результаты были получены, несмотря на то, что выраженность эффекта в сбалансированной когорте была меньше по сравнению со всей когортой. Более низкий риск смерти от любой причины и частоты госпитализаций по поводу СН при тактике начального ПАК отмечался как в подгруппе больных, имеющих формальные показания к ПАК, так и подгруппе больных, у которых таких показаний не было.

Выводы

У больных с бессимптомным тяжелым АС клинические исходы в отдаленные сроки наблюдения в реальной клинической практике были менее благоприятными при КТ, и такие исходы можно существенно улучшить при тактике начального ПАК.

СВЯЗЬ МЕЖДУ БЕССИМПТОМНОЙ БРАДИКАРДИЕЙ И ЧАСТОТОЙ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СМЕРТНОСТЬЮ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ MESA (MULTI-ETHNIC STUDY OF ATHEROSCLEROSIS)

Источник: Dharod A., Soliman E.Z., Dawood F., et al. Association of Asymptomatic Bradycardia With Incident Cardiovascular Disease and Mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). JAMA Intern. Med. 2016 Jan. 19. [Epub ahead of print]

Предпосылки к проведению исследования

Брадикардию традиционно определяют как частоту сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 уд/мин или как ЧСС менее 50 уд/мин. Результаты многих исследований свидетельствовали о том, что более высокая ЧСС в покое свидетельствует о более высоком риске развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от наличия известных факторов риска, а также в подгруппах больных с ССЗ. Имеются данные о том, что ЧСС в покое может изменяться со временем в зависимости от взаимодействия с генами и такими факторами, как физическая нагрузка, наличие определенных заболеваний и прием лекарственных препаратов. В то же время прогностическое значение брадикардии оставалось недостаточно изученным. Брадикардия часто регистрируется у взрослых спортсменов и обычно в таких случаях не имеет клинических проявлений. Однако оставалось неясным, имеет ли место у лиц с брадикардией, которые не занимаются спортом, более высокая тренированность сердечно-сосудистой системы или патологические изменения проводящей системы сердца. У некоторых пожилых людей с брадикардией наблюдают симптомы (например, повышенная утомляемость или обмороки), при которых требуется имплантация электрокардиостимулятора. D.D. Tresch et J.L. Fleg в ходе выполнения исследования, включавшего 96 практически здоровых лиц старше 40 лет, которые не занимались спортом, установили, что синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин) не связана с увеличением риска развития осложнений ССЗ или смерти. Результаты других исследований позволяли предположить, что бессимптомная брадикардия сопровождается умеренным снижением смертности от осложнений ССЗ. В ходе выполнения анализа связи между ЧСС в покое и частотой развития неблагоприятных исходов, включая смерть, у больных с ишемической болезнью сердца, которые принимали верапамил или атенолол, R. Kolloch et al. отметили небольшое увеличение риска развития таких исходов при ЧСС менее 50 уд/мин. По данным J. Nauman et al., связь между изменением ЧСС в покое и смертностью от ишемической болезни сердца носит нелинейный характер ($p=0,003$ для квадратической тенденции), что позволяет сделать предположение о том, что снижение ЧСС в покое в целом не имеет преимуществ по влиянию на смертность.

Цель исследования

Проверить гипотезу о связи между бессимптомной брадикардией и менее высоким риском развития осложнений ССЗ, менее высокой частотой развития субклинического атеросклероза и снижением частоты развития ССЗ и смертности.

Структура исследования

Ретроспективное обсервационное исследование, включавшее данные об участниках проспективного

обсервационного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).

Материал и методы исследования

В исследование MESA в период с 2000 по 2002 г. были включены 6733 мужчин и женщин 45–84 лет, у которых при включении не было клинических проявлений ССЗ. В ходе наблюдения участников, продолжительность которого достигала 10 лет, оценивали частоту развития ССЗ и смертность. ЧСС измеряли с помощью электрокардиограммы, зарегистрированной при включении в исследование.

Основные результаты

В целом в анализ были включены данные о 6733 участниках (средний возраст $62\pm 10,2$ года; 47% мужчины). В подгруппе участников ($n=5831$), не принимающих препараты, снижающие частоту сердечных сокращений (ПСЧСС), средняя ЧСС составляла $63\pm 9,5$ уд/мин; причем у 5,3% из них ЧСС была меньше 50 уд/мин. Результаты предварительного анализа свидетельствовали о статистически значимом взаимодействии между категориями ЧСС и применением ПСЧСС по влиянию на смертность ($p=0,002$); так что дальнейшие анализы выполняли с использованием стратификации. В процессе исследования не было отмечено связи между ЧСС менее 50 уд/мин с частотой развития осложнений ССЗ ни в одной из подгрупп участников (т.е. в подгруппах применения или неприменения ПСЧСС). В подгруппе участников, не принимающих ПСЧСС, результаты анализа, выполненного с учетом всех факторов, свидетельствовали об отсутствии различий по риску смерти для участников с ЧСС менее 50 уд/мин (отношение риска 0,71 при 95% ДИ от 0,41 до 1,09; $p=0,12$) и о наличии такой связи у участников с ЧСС более 80 уд/мин (отношение риска 1,49 при 95% ДИ от 1,08 до 2,05; $p=0,01$) по сравнению с участниками контрольной группы с ЧСС 60–69 уд/мин. В подгруппе участников, принимающих ПСЧСС ($n=902$), отмечалось увеличение риска смерти при ЧСС менее 50 уд/мин (отношение риска 2,42 при 95% ДИ от 1,39 до 4,2; $p=0,002$) и при ЧСС более 80 уд/мин (отношение риска 3,55 при 95% от 1,65 до 7,65; $p=0,001$) по сравнению с участниками группы сравнения с ЧСС 60–69 уд/мин.

Выводы

В современной когорте лиц из общей популяции брадикардия в целом не связана с увеличением частоты развития осложнений ССЗ или смертности, за исключением возможной связи между брадикардией и увеличением риска развития таких исходов в подгруппе лиц, принимающих ПСЧСС.