

Некоторые **Уроки РЕКОРДов***
и ряда других Российских регистров

Н.А.Грацианский

Лаборатория клинической кардиологии НИИ ФХМ ФМБА РФ

*Предполагается, что [основные результаты РЕКОРДов](#) аудитории известны

Disclosure

Летальность при коронарном шоке разной тяжести, 1968-70

Частота шока у госпитализированных (любого) в 1968-1970 гг	10.1%
Тяжесть шока (в конкретной работе)	Летальность
Тяжёлый	90.75
Средней тяжести	51.6%
Все	73.7%

Н.А.Грацианский. Автореферат канд. дисс. М-ва, 1973

Частота шока у госпитализированных (любого) в 1964-1968 гг	26.6%%
Тяжесть шока (в конкретной работе)	Летальность
I степень	7.3%
II степень	12.1%
III степень	80.6%
Все	36.6%

Другой автор, в кн. Шок при ИМ, М-ва, 1969

Комментарий шефа (не дословно)

«Взял бы ты хоть побольше больных средней тяжести,
Лечение бы было эффективным, летальность была бы ...»

*Правда, это было только безнадежным пожеланием,
своеобразным «криком души» желающего добра человека,
но никак не строгим указанием.*

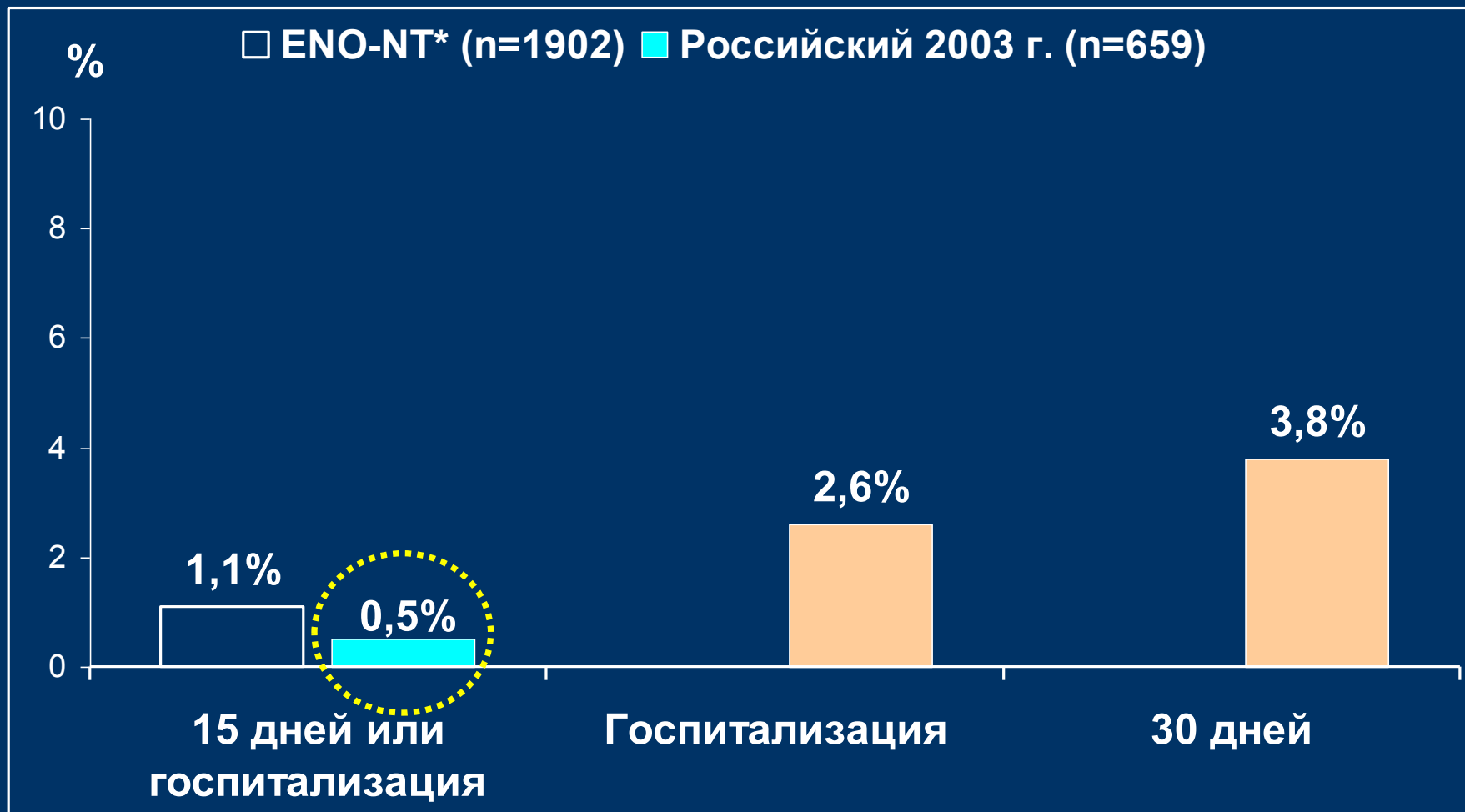
Первый полученный автором урок (правда не из регистров) –
изменение критериев, подбор менее тяжёлых больных
(т.е. больных меньшего риска) – общепринятый путь
к «приемлемым (желаемым) результатам».

Российские и Европейские регистры ОКС БП ST Инвазивные вмешательства в период госпитализации



Российский и Европейский регистры ОКС БП ST и ENO-Int

Смерти



Российские данные

Европейский регистр ОКС-II

*ENO-NT – Российское открытое многоцентровое испытание эффективности и безопасности эноксапарина

Напрашивающееся заключение

необходимость во внедрении инвазивного лечения, более широкого использования уже тогда рекомендованных агентов, и т.д. *отсутствует.*

Комментарий по Росрегу ОКС БП СТ 2003 г.

Регистр, очевидно, правильно отразил истинное положение с лечением больных ОКС БПСТ в России (отсутствие инвазивных вмешательств, малое распространение некоторых, признаваемых в настоящее время необходимыми, лекарственных средств).

Наиболее вероятное объяснение его парадоксального конечного результата – сознательное **нарушение принципа включения последовательно поступивших больных и отбор больных преимущественно низкого риска.**

Регистр, организованный ... , ставил своей целью выявить положительные сдвиги после внедрения ... *.

* Т.е. это регистр второго типа (см. далее)

Комментарий 2, Росрег ОКСБП ST 2003

Обеспечение репрезентативности учитываемых в Российских регистрах данных связано со сложностями достижения мотивации участников обеспечивать объективность информации, полностью соблюдая условия конкретного регистра и правила проведения регистров вообще.

Даже если проведение регистров оказывается возможным, многие факторы оказывают на них искажающее действие:

- нацеленность на определенный результат структур, обеспечивающих финансирование и/или другую организационную поддержку, и создающих соответствующую мотивацию участников;
- отсутствие контроля (аудита) или «обратный аудит» нежелательного;
- стремление облегчить работу себе и «хорошо выглядеть».

Эти факторы объективны, общепризнаны, а меры по уменьшению их влияния известны из практики проведения крупных многоцентровых рандомизированных клинических испытаний различных вмешательств.

Второй урок (уже из регистров ОКС) – в них может быть получен желаемый результат, участники готовы его предоставить (по разным причинам – см. предыдущий слайд)

Отсюда заключение – регистр должен быть «независимым»*

Отношение к теме симпозиума (почему disclosure?)

Многолетний психологический настрой автора участника исследований (регистров), способного во многом определить ход их анализа данных, потенциально мог оказать влияние на результаты, и, особенно, на их интерпретацию.

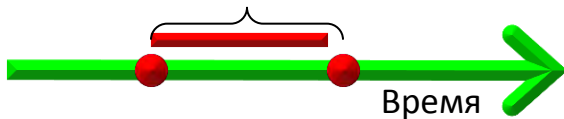
**От спонсоров, начальства разного уровня, локальных (в т.ч. общероссийских) авторитетов, и т.д.*

Российские регистры РЕКОРД и РЕКОРД-2 +

Первый московский регистр ОКС

Независимая общероссийская ограниченная наблюдательная программа регистрации больных с ОКС, проведенная по инициативе самих ее участников (формулировка А.Д.Эрлиха).

Длительность включения –
1 месяц (до 50 больных)



1.11.2007 – 10.02.2008

18
больниц

РЕКОРД
(аналог регистра
Euro Heart Survey-II)

N=796
ОКС с подъёмами ST:
246 (30,9%)

Длительность включения – 2 года
10-30 больных в месяц



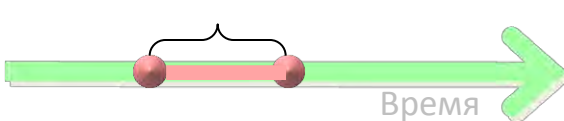
04.2009 – 04.2011

7
больниц

РЕКОРД-2
(аналог регистра
GRACE)

N=1656
ОКС с подъёмами ST:
721 (43,5%)

Длительность включения –
1 неделя



19.11.2012 – 25.11.2012

32
больницы

Московский регистр
(аналог регистра
EHS-Snapshot)

N=584
ОКС с подъёмами ST:
163 (27,9%)

Особенности (достоинства [?]) РЕКОРДов

Добровольность !?

Возможность отбора исследователей

с определёнными общими характеристиками

*Потенциальный источник того, что называют bias
и искажения реальной картины*

Независимость !

Возможность отбора учреждений

с определёнными общими характеристиками:

«слабое начальство» или начальство, осознающее

«невостребованность и безобидность» независимого регистра.

Потенциальный источник того, что называют bias

Особенности (достоинства [?]) РЕКОРДов

Добровольность !? Независимость !?

Но РЕКОРДы – всё таки прошлое, история.

Всё меняется быстро – пример – стремительные изменения (?) после первого Московского краткосрочного регистра ОКС*.

Значение РЕКОРДов к настоящему времени дискутабельно.

Этот симпозиум: «Факты о состоянии неотложной помощи больным ОКС в России (по данным госпитальных регистров)

Отношение РЕКОРДов к теме: – показали ли они, что получение достоверной информации возможно?

- По устному утверждению, письменно не подтверждено, фактический материал неизвестен.

Особенности РЕКОРДов. План (дизайн)

Важнейший вопрос – кто собирает данные?

«Регистр приёмных покоев»? - Нет, «регистр блоков/их эквивалентов»!

Такой регистр ОКС ущербен (?), т.к. подразумевает включение только тех, у кого при поступлении в блок (его эквивалент) диагностирован ОКС.

Этот недостаток ослабляется подробным объективным описанием методики, так что читатель при интерпретации может учесть особенности регистра.

Многое о том, как было на самом деле, мы не знаем !

Не было аудита или его эквивалента.

Здесь надежда на добровольность, самостоятельное стремление принять участие в регистре !

***(но опасность – «участвую, чтоб открыть истину!»
[ту, в которую верю]) – bias!!***

Особенности РЕКОРДов. Репрезентативность?

Несмотря на всё, что мы писали об удовлетворительной (приемлемой) репрезентативности (география, разнообразие центров, хорошая пропорция инвазивных центров, соответствие ряда цифр другим, в т.ч. официальным данным),

«небольшие размеры» (ограниченность)

всегда останутся весомым аргументом тех,

кто скептически относится к РЕКОРДАМ и их результатам.

Очевидно, «ограниченность» - неизбежная черта независимого регистра - расплата за попытку независимости, за опору на энтузиастов.

Этого недостаток формально не присущ регистрам,

инициированным с верха любого уровня

(включая seedings фармкомпаний).*

* **Seeding, seeding trial** – основной тип Российских многоцентровых исследований, во всяком случае в кардиологии.

Почему очень вероятно, что несмотря на особенности
(или благодаря им [?]), РЕКОРДы дали правильную
(на время их проведения) характеристику
положения с лечением больных, доставленных
в «коронарные» блоки/их эквиваленты
и расцененных как ОКС

Основные полученные результаты

были ожидаемыми (предсказуемыми)!

(всё в целом не очень хорошо [*т.е. довольно плохо*];

риск тех, у кого применялись активные методы лечения,

в среднем был ниже, чем у тех, у кого они не применялись;

основные положения рекомендаций выполнялись неудовлетворительно,
но у тех, у кого они выполнялись лучше,

были лучшими и результаты лечения, и т.д.)

Пример типичного регистра первого типа,
т.е. регистра с ожидаемыми неблагоприятными результатами,
продемонстрировать улучшение которых – задача регистров второго типа.

Данные РЕКОРДОВ неплохо проанализированы.

Пример - соотношение
выполнение рекомендаций – результаты лечения

Обычное положение (лучшее следование рекомендациям
приводит к лучшим результатам лечения)

безусловно верно в формулировке –

у кого выполняется больше рекомендаций – у того лучше результаты.

Это частное общего случая – у кого что-то (ЧКВ, эноксапарин,
бета-блокатор, статины и т.д.) применяется, результаты лучше.

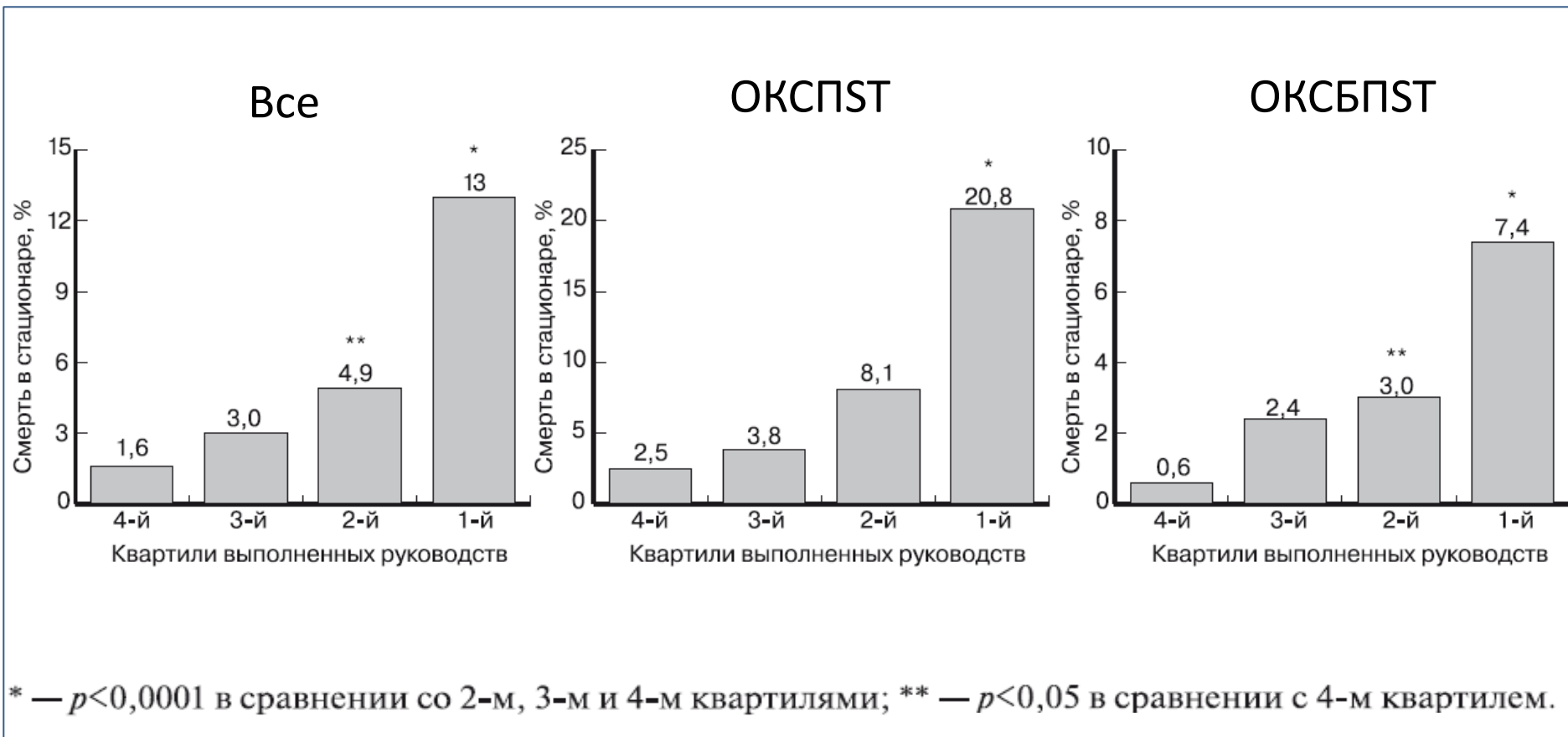
Весь вопрос в том, почему у одних применяется, а у других нет.

Довольно «старая» гипотеза: у тех, у кого что-то выполняется
(в том числе рекомендации различных организаций), ниже риск.

Может быть подтверждена/опровергнута в слепом исследовании,
но это нереально.

При анализе РЕКОРДа-2 предпринята попытка проверки этой гипотезы

Оценка степени следования рекомендациям руководств и летальность



Эрлих А.Д. и соавт., Кардиология 2013, №1

4-я квартиль – наилучшее, 1-я квартиль - наихудшее следование положениям руководств класса I (методику оценки см. далее)

Попытка создать группы с одинаковым средним риском

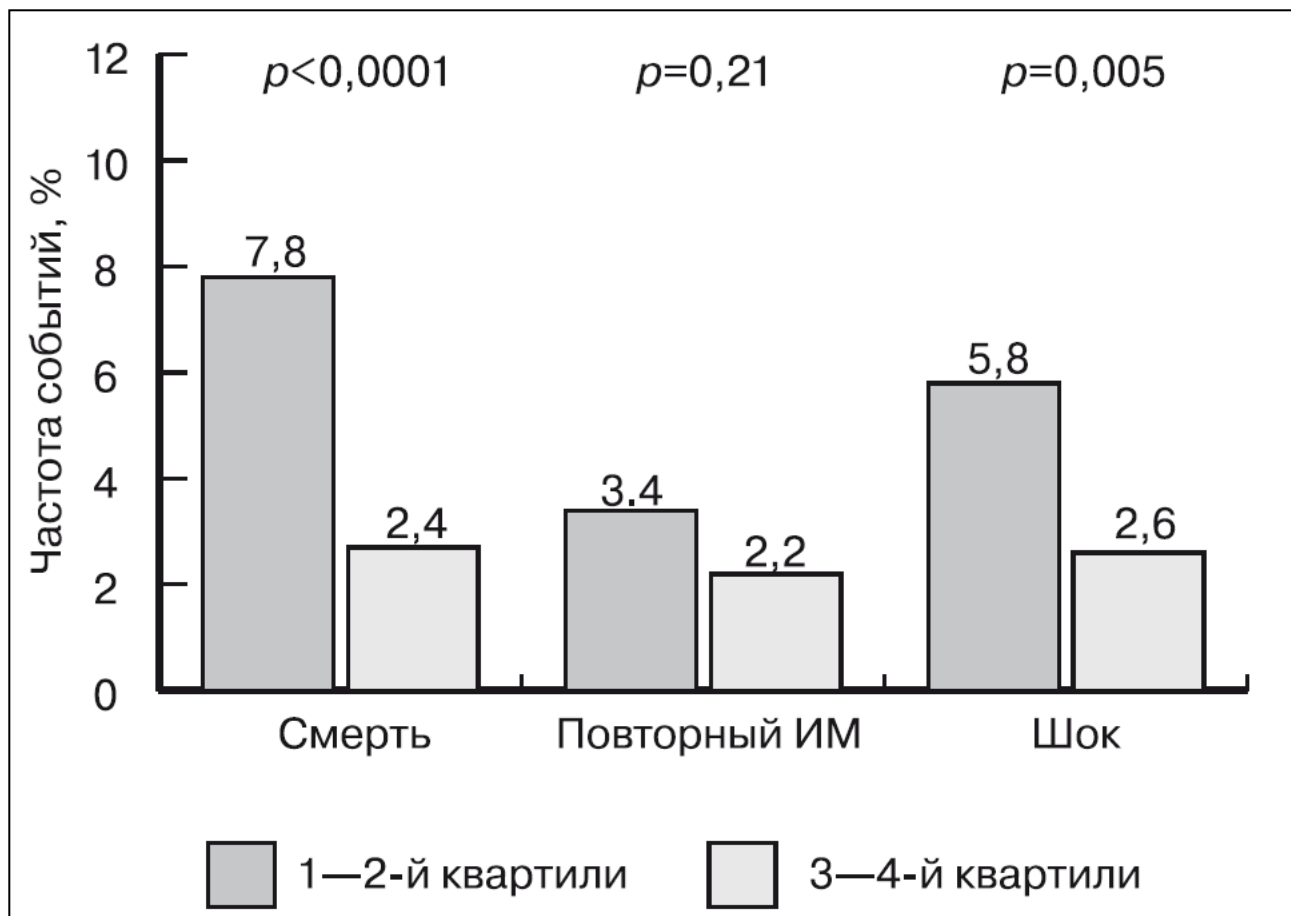
Из общего массива включённых к каждому из 588 пациентов 2-х квартилей (3-4) с лучшим выполнением положений руководств подобрана пара из 2-х квартилей (1-2) с их худшим выполнением. Пары подбирались по типу ОКС, полу с учётом наличия или отсутствия таких факторов риска как возраст ≥ 65 лет, класс Киллип $\geq II$, высокий риск смерти в стационаре по GRACE, и некоторых анамнестических показателей.

Создать сходные группы удалось ! (след. слайд)

Некоторые характеристики групп, сформированных из пар пациентов со сходными характеристиками, но с разной оценкой степени следования руководствам

Показатель	1-2-й квартили (n=588)	3-4-й квартили (n=588)	p
Возраст ≥65 лет	220 (37,4)	234 (39,8)	0,36
госпитализация в «инвазивный» стационар	324 (55,1)	349 (59,3)	0,14
время начало симптомов-поступление, ч	2,0 (0,7—5,3)	2,0 (0,8—4,4)	0,45
ОКСпST	276 (46,9)	275 (46,8)	0,95
класс Killip ≥II	69 (11,7)	72 (12,2)	0,98
класс Killip IV	18 (3,1)	10 (1,7)	0,13
гемоглобин, г/л (min-max)	138 (126—149)	137 (126—149)	0,63
клиренс креатинина, мл/мин (min-max)	78,0 (59,0—102,8)	77,7 (57,6—103,1)	0,91
высокий риск смерти по GRACE	177 (30,3)	192 (32,7)	0,37
высокий риск смерти по РЕКОРД	212 (36,1)	211 (35,9)	0,95

Оценка степени следования рекомендациям руководств и внутригоспитальные неблагоприятные события в группах из пар пациентов со сходными характеристиками



Эрлих А.Д.
и соавт.,
Кардиология
2013, №1

Вроде всё, как надо: и при равном риске лучшее выполнение рекомендаций сопряжено с меньшим числом неблагоприятных событий во время госпитализации, ... **НО**

**Выполнение рекомендаций – лучшие результаты,
но при сравнении групп, в которых только у 1/3
высокий риск смерти по шкале GRACE,
немногим более 10% с классом Киллип \geq II и т.д.**

«... отбор пар сходного риска привёл к исключению из анализа многих больных с наиболее высоким риском, т.к. для них не нашлось пары в группе лучшего соблюдения рекомендаций. Соответственно, проведенный анализ всё же не позволил отвергнуть гипотезу, согласно которой более высокая летальность больных, лечение которых не согласуется с современными рекомендациями, во многом связана с более высоким исходным риском смерти».

Эрлих А.Д. и соавт., Кардиология 2013, №1

Спорен и принцип оценки следования рекомендациям:

1 рекомендация I класса – 1 балл

Методика оценки степени следования рекомендациям. Рекомендации класса I не равнозначны, а «весят» одинаково

ОКС без подъёмов ST

Положение рекомендаций	Класс	Балл
Госпитализация в БИТ/БКР или рентген-операционную	I	1
Определение тропонина	I	1
Определение ФВ	I	1
КАГ (для «инвазивных» больниц)	I	1
ЧКВ (при стенозах $\geq 50\%$) для «инвазивных» больниц	I	1
ЧКВ в 72ч в «инвазивном» стационаре		1
Нагрузочная доза АСК (160-325мг)	I	1
Нагрузочная доза клопидогреля	I	1
АСК в стационаре	I	1
Клопидогрель в стационаре	I	1
Любой парентеральный антикоагулянт в первые 24 ч	I	1
Парентеральные антикоагулянты в «неинвазивном» стационаре или у больных без ЧКВ в первые 72 ч в «инвазивном» стационаре - НФГ в/в капельно ≥ 48 ч. - Эноксапарин или др НМГ >1 сут. - Фондапаринукс > 1 сут.	I	1
БАБ в стационаре (блок Са каналов, если БАБ противопоказаны)	I	1
Статины в стационаре,	I	1

ОКС с подъёмами ST

Положение рекомендаций	Класс	Балл
Госпитализация в БИТ/БКР или рентген-операционную	I	1
Определение ФВ	I	1
Нагрузочная доза АСК (160-325мг)	I	1
Нагрузочная доза клопидогреля для больных $\geq < 75$ лет	I	1
АСК в стационаре	I	1
Клопидогрель в стационаре	I	1
Реперфузионная терапия в «инвазивных» стационарах: Любое ЧКВ	I	1
Первичное ЧКВ в первые 1,5 ч	I	1
Реперфузионная терапия у больных без первичного ЧКВ: Фибринолизис/догоспитально или в первые 0,5 ч	I	1
Без реперфузионной терапии Любой антикоагулянт в 24 ч	I	1
- НФГ в/в капельно ≥ 48 ч. - Эноксапарин или др НМГ >1 сут. - Фондапаринукс > 1 сут.	I	1
ИАПФ	I/IIa	1
БАБ в стационаре	I	1
Статины в стационаре	I	1

Не учитывалось и то, что некоторые рекомендации не выполнялись при противопоказаниях (анти тромботические средства), что на самом деле – следование рекомендациям

Заключительный комментарий

Регистры РЕКОРД «получились» и дали полезную информацию. Их (*вполне ожидаемые*) результаты неплохо проанализированы и очень хорошо [отражены в публикациях](#),
которые, если и не читают, то [во всяком случае цитируют](#).

Основное – привлечение внимания к проблеме более активного лечения больных низкого риска, продемонстрированной на отечественном материале.

Повторение подобных регистров помогло бы документировать динамику изменений в «ведении» (management) больных ОКС.

Хорошо бы, учтя ошибки, это повторение осуществить.

Но это нереально и, вероятно, невозможно (разница есть: нереально – желающих уже нет, невозможно – ситуация изменилась).

На энтузиазме возможны только кратковременные усилия – динамика участия РЕКОРД1 – РЕКОРД2 – длительное наблюдение,
которое не получилось.

Комментарий 2

не вытекает из содержания настоящего сообщения

Независимым может быть только регистр первого типа. Только такой интересен для его, по определению бескорыстных*, участников.

Очень многое зависит от «психологического климата»

ко времени потенциального регистра.

Например, «климат» был благоприятным и 1-й Московский регистр оказался возможен,

и, вероятно, дал во многом объективные результаты.

Но в любом случае, когда кончается энтузиазм,

в условиях отсутствия «культуры предоставления объективных данных»

(в том числе и потому, что эти данные не очень востребованы)

и нет системы сбора «поголовных» данных,

возможно получение любых произвольных (желаемых) результатов.

* Определённая степень нематериальной «корысти» возможна (неизбежна?), но отсутствует стремление выполнить чей-то явный или предполагаемый заказ.

Тенденция, отмеченная ранее, сохраняется

Московский краткосрочный регистр ОКС

«... наиболее существенные недостатки лечения ОКС в Москве:

- 1) низкая частота использования инвазивных коронарных процедур даже в инвазивных стационарах, особенно, при ОКС БПСТ;
- 2) Преимущественная госпитализация пациентов с ОКС БПСТ в неинвазивные стационары, независимо от степени их риска;
- 3) ... ; 4) ... ; 5) ... ;
- 6) менее частое, чем требуется, применение АСК, клопидогрела, тикагрелора, блокаторов IIb/IIIa рецепторов, статинов; частое применение НФГ в виде п/к инъекций;
- 7) чрезвычайно редкие случаи переводов пациентов из неинвазивных стационаров в инвазивные для срочных коронарных вмешательств».

Но летальность при ОКС БПСТ – 1.9%*

Эрлих А.Д. и соавт., В печати Кардиология 2013, №12

Цифра получена в регистре I типа, в котором «рапорт о достижениях» не нужен, и, вероятно, объясняется гипердиагностикой ОКСБПСТ по экономическим соображениям, но тем не менее ...

В 1-м Московском краткосрочном регистре ОКС летальность при ОКС БПСТ при всех выявленных недостатках лечения - 1.9%

Для сравнения FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome)

Осложнения в период госпитализации	Инвазивная стратегия (n 1,316)	Консервативная стратегия (n 329)	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Смерть	26 (2.0%)	43 (13.1%)	0.13 (0.08–0.22)	0.001
Крупные кровотечения	29 (2.2%)	12 (3.6%)	0.60 (0.30–1.18)	0.099

Puymirat E et al. Use of Invasive Strategy in Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Is a Major Determinant of Improved Long-Term Survival FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). JACC Cardiovasc Interv 2012; 5:893

Формально можно сделать вывод: большая инвазивность и другие улучшения, по крайней мере при ОКС БПСТ, в Москве не были нужны уже в 11/2012.

С другой стороны, осложняется задача регистра 2-го типа (только такой возможен сейчас и в обозримом будущем) – летальность-то должна ещё снизиться !!!