

## **Белялов Ф.И. Краткосрочное прогнозирование течения нестабильной стенокардии. Кардиология. 2001;10:81-5.**

Основная опасность нестабильной стенокардии заключается в повышенном риске развития инфаркта миокарда и летального исхода, который составляет соответственно 5-10% и 2-3% в течение 6 недель, несмотря на современное медикаментозное лечение [1,2].

Для оптимального ведения пациентов с нестабильной стенокардией представляется важной оценка риска тяжелых осложнений в ближайшие дни-недели заболевания. В случае высокого риска показаны госпитализация в отделение интенсивной терапии, подключение к гепарину ингибиторов Пв/Ша-рецепторов тромбоцитов и, во многих случаях, инвазивное лечение [3,4,5,6,7]. Не случайно, в современных руководствах по острым коронарным синдромам эксперты American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association и European Society of Cardiology (ESC) значительное место уделено критериям прогноза течения нестабильной стенокардии [6,7].

В данном обзоре рассмотрены исследования последних пяти лет, включавшие пациентов с нестабильной стенокардией и нередко инфарктом миокарда без зубца Q, граница между которыми весьма неотчетлива. Для анализа признаков краткосрочного риска осложнений принят временной интервал до 6 недель, который был изучен в большинстве современных исследований. Основанием для выбора указанного интервала могут служить также результаты большого исследования PURSUIT, подтвердившие данные о наибольшей летальности в начале заболевания, которая затем снижается и ко 2 месяцу не превышает уровень, характерный для стабильной стенокардии [5].

**Признаки повреждения миокарда.** Биохимические маркеры, отражающие нарушение целостности мембран миоцитов, широко применяются как для оценки некроза, так и для прогноза течения заболевания. Наибольшее число исследований последних лет посвящено кардиоспецифическим тропонинам Т и I, повышение уровня которых в плазме определяли соответственно у 22% и 36% пациентов с нестабильной стенокардией [8].

Benamer Н. и соавт. [9] показали, что в течение 24 часов после поступления в отделение неотложной помощи среди пациентов с повышенным уровнем тропонина I частота инфарктов миокарда, реваскуляризации и летального исхода была значительно выше (23% против 7%,  $p < 0.001$ ).

Сходные результаты получены Polanczyk С.А. с соавт. при оценке риска осложнений в 72-часовом периоде [10]. У пациентов с повышенным уровнем тропонина Т частота инфаркта миокарда и летального исхода через 72 часа составила 17.4% против 4.2% в контрольной группе [11].

В исследовании GUSTO IIa у пациентов, умерших к 30-му дню заболевания, достоверно чаще (3.9% против 1.8%,  $p < 0.001$ ) регистрировали уровень тропонина Т в плазме  $> 0.1$  г/л [12]. По данным Galvani М. с соавт. к 30-му дню наблюдения у пациентов с нормальным уровнем тропонина I инфаркт миокарда развился в 5.8% слу-

чаев, при повышении концентрации маркера 9.1% случаев закончилось летально, а у 18.2% развился инфаркт миокарда [13].

В исследовании TIMI 3B при уровне тропонина I  $>0.4$  нг/мл летальность на 42 день составила 3.7% против 1.0% при отсутствии такого повышения [14]. Более позднее исследование TIMI 11B выявило увеличение риска инфаркта миокарда или смерти в 2.2-3.0 раза при уровне тропонина I  $>0.1$  нг/мл [15].

Корреляция между уровнем тропонинов и величиной риска смерти при острых коронарных синдромах продемонстрирована в нескольких исследованиях [12,14,16].

Важное значение для оценки рассматриваемых признаков имеют результаты исследований FRISC, CAPTURE и PRISM о большей пользе лечения ингибиторами Пв/Ша-рецепторов тромбоцитов у пациентов с повышенным уровнем тропонинов T и I [16,17,18]. В то же время низкая чувствительность тропонинов в первые 6 часов от начала болей, требует нередко повторного анализа в период 8-12 часов от начала болей.

У пациентов с нестабильной стенокардией в исследовании PURSUIT [19] даже небольшое повышение активности КФК МВ от 1 до 2 раз увеличивало 30-дневную летальность почти в 2 раза, а летальность прогрессивно возрастала по мере повышения активности фермента.

Отметим, что согласно последним рекомендациям экспертов ACC и ESC состояния с любым количеством некроза миоцитов, определяемым с помощью биохимических маркеров (тропонина I и T, КФК МВ, миоглобин), следует расценивать как инфаркт миокарда [20]. В этом случае около 30% пациентов с ангинозными болями без повышения КФК МВ и диагнозом нестабильной стенокардии могут быть классифицированы как инфаркт миокарда на основании повышения уровня тропонина. Становится очевидной необходимость пересмотра результатов проведенных исследований и проведения новых исследований в соответствии с рекомендуемым определением инфаркта миокарда.

**Признаки воспаления.** Воспалительный процесс играет, по-видимому, значимую роль при ишемической болезни сердца [6,7,21]. Воспаление может быть связано с атеросклеротическим процессом, инфекционными агентами (*Chlamidia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирус, вирус простого герпеса), ишемическим повреждением эндотелия, окислением липопротеинов или аутоиммунными реакциями. Полагают, что воспаление способствует разрыву бляшки и образованию тромба [22,23]. В этой связи изучалось влияние уровня медиаторов и маркеров воспаления на течение нестабильной стенокардии.

Наибольшее число исследований было посвящено оценке С-реактивного белка. Заметим, что в научных работах использовались современные более информативные методики определения концентрации С-реактивного белка, нежели те, которые широко применяются в отечественных лечебных учреждениях. Повышение в плазме концентрации С-реактивного белка  $>1.55$  мг% увеличивало 14-дневную летальность в исследовании TIMI-11A, особенно при одновременном повышении уровня С-реактивного белка и тропонина T [24]. Среди пациентов, поступивших в больницу с подозрением на острую ишемию миокарда, F.Mach с соавт. выявили повышение С-

реактивного белка при окончательном диагнозе инфаркте миокарда в 59%, а при нестабильной стенокардии только в 5% случаев [25]. Сходные результаты получены и в других исследованиях [26,27].

В то же время в ряде исследований не подтверждена прогностическая ценность С-реактивного белка для 72-часового и госпитального периодов [11,28].

Проводились также исследования других признаков воспаления. Например, Becker R.C. и соавт. [29] выявили увеличение комбинированного риска внутригоспитального ( $\leq 10$  дней) инфаркта миокарда, смерти и спонтанной ишемии при уровне фибриногенемии  $\geq 3$  г/л. Высокая концентрация амилоида А повышала 14-дневную летальность в исследовании TIMI-11A [30]. В работе Biasucci L.M. и соавт. показана прогностическая ценность интерлейкина-6 [31].

**Электрокардиографические признаки.** Электрокардиографические признаки не только помогают в диагностике ишемической болезни сердца, но и имеют прогностическую ценность. Существенное значение в прогнозе отводят такому признаку ишемии миокарда, как депрессия сегмента ST.

Депрессия сегмента ST вне приступа стенокардии у пациентов, поступивших в больницу, увеличивала внутригоспитальный риск инфаркта миокарда и смерти в 3.4 раза ( $p < 0.001$ ) [33]. Близкие результаты получены в исследовании PURSUIT для 30-дневного периода [5,34]. Этот признак был независимым фактором риска по данным L.Holmvang и соавт. [35].

Относительно прогностической значимости отрицательных зубцов Т в нескольких отведениях существуют противоречивые сведения: показана как независимая прогностическая ценность признака [35], так и ее отсутствие [33].

Эпизоды депрессии сегмента ST при холтеровском мониторинге достоверно увеличивали частоту внутригоспитальных сердечно-сосудистых осложнений в 2.3-4.6 раза и были независимыми факторами риска [32,33].

В работе G.A.Lanza с соавт. [32] показана прогностическая ценность отношения мощности низкочастотных и высокочастотных спектров сердечного ритма, которое было выше ( $2.1 \pm 1.4$  против  $1.5 \pm 0.5$ ,  $p = 0.01$ ) среди пациентов с внутригоспитальными осложнениями (смерть или инфаркт миокарда).

**Комбинированные признаки.** Многочисленность факторов, влияющих на течение ишемической болезни сердца, и сложность механизмов заболевания объясняют стремление увеличить точность прогноза с помощью комбинации признаков.

E.Boersma и соавт. [34] с помощью многофакторного регрессионного анализа по данным исследования PURSUIT построили модель риска, которая включала возраст, ЧСС, систолическое АД, депрессию сегмента ST вне приступа стенокардии, сердечную недостаточность и маркеры некроза миокарда. Предложенная модель обеспечивала точность 30-дневного прогноза летального исхода в 81% случаев, а комбинированного исхода (смерть, инфаркт миокарда) - в 67% случаев.

L.Holmvang и соавт. [35] на основе изменений ST-T (депрессия сегмента ST, отрицательные зубцы Т в пяти стандартных отведениях) и повышения уровня маркеров повреждения (КФК MB/тропонин Т/тропонин I/миоглобин) выделили состояния

с низким (3%), умеренным (6%) и высоким (14%) риском ранней смерти или инфаркта миокарда.

В настоящее время в клинической практике чаще всего применяется методика прогнозирования заболевания, разработанная американскими экспертами Agency for Health Care Policy and Research (АНСРР) и National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) [36]. Последняя модификация этой методики рабочей группой АСС/АНА представлена в таблицах 1 и 2 [6]. Рекомендуется определять риск осложнений у всех пациентов с дискомфортом в грудной клетке обусловленным ишемией миокарда. В этой методике предложено разделить краткосрочный риск смерти и нефатального инфаркта миокарда на высокий промежуточный и низкий на основании клинических, электрокардиографических и биохимических признаков. Пациентам с высоким риском показана госпитализация в отделение интенсивной терапии, а пациентов с низким риском осложнений можно лечить амбулаторно.

Отметим, что предложенная экспертами АНСРР и NHLBI стратификация риска была основана на ретроспективных данных. В этой связи важное значение имеют проспективные исследования, в которых пациентов разделяли на группы риска в начале исследования и затем сравнивали исходы в конце исследуемого периода. По данным Brotons С. и соавт. [37] из 225 пациентов с нестабильной стенокардией, последовательно поступавших в больницу, все 8 случаев серьезных внутрибольничных осложнений (инфаркт миокарда, смерть) произошли в группе высокого риска. В другом проспективном исследовании среди 457 пациентов с нестабильной стенокардией, поступавших последовательно в отделение неотложной помощи, в группу низкого риска распределилось всего 6% пациентов, в группу среднего риска - 56%, а в группу высокого риска - 40%. К 30-му дню наблюдения в группе низкого риска умерших не было, в группе среднего риска летальность составила 1.2%, а в группе высокого риска - 1.7% [38]. Подтверждение валидности вышеописанной стратификация риска отмечено в предварительных данных исследования Olmstead County Chest Pain Study [39,40].

Недавно рабочей группой ESC на основании ретроспективных данных выделены признаки высокого риска осложнений при острых коронарных синдромах (таблица 3), при наличии которых рекомендуется назначение ингибиторов Пв/Ша-рецепторов тромбоцитов и проведение коронарной ангиографии с последующим оценкой показаний к инвазивному лечению [7].

Таким образом, в настоящее время продолжают активные исследования признаков, свидетельствующих о повышенном риске тяжелых осложнений нестабильной стенокардии. Самыми эффективными следует признать системы оценки риска и прогнозирования, включающие несколько клинических, электрокардиографических и биохимических признаков. Среди последних наиболее апробированы критерии риска, предложенные американскими экспертами АНСРР и NHLBI.

Таблица 1. Классификация краткосрочного риска смерти и нефатального инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии (АНСР, NHLBI, 1994; АСС/АНА, 2000).

Признаки	Высокий	Умеренный	Низкий
Наличие признаков	По крайней мере один из следующих:	Нет признаков высокого риска и один из следующих:	Нет признаков высокого/умеренного риска и может быть один из следующих:
Анамнез	Учащение ишемических симптомов в предшествующие 48 ч	Инфаркт миокарда, периферическое или церебральное сосудистое заболевание, или АКШ	
Характер боли	Продолжающаяся >20 мин боль в покое	Разрешившаяся затяжная стенокардия покоя (>20 мин), с умеренной или высокой вероятностью ИБС Стенокардия покоя <20 мин или купированная нитроглицерином	Впервые возникшая стенокардия 3-4 ФК в последние 2 нед без длительных (>20 мин) болей в покое при умеренной/высокой вероятности ИБС
Клинические признаки	Отек легких, обусловленный ишемией Новый/усилившийся шум митральной регургитации 3 тон или новые/усилившиеся влажные хрипы Гипотензия, брадикардия, тахикардия Возраст >75 лет	Возраст >70 лет	Стенокардия вызываемая низкой нагрузкой
ЭКГ	Стенокардия в покое с переходящими изменениями сегмента ST >0.5 мм БНПГ новая или предположительно новая Устойчивая желудочковая тахикардия	Патологические зубцы Q Инверсия зубца T >2 мм	Нормальная или неизменная ЭКГ во время эпизода дискомфорта в груди
Сердечные маркеры	Значительно повышены (например, TnT или TnI >0.1 нг/мл)	Немного повышены (например, TnT>0.01, но <0.1 нг/мл)	Нормальные

Примечание: TnT - тропонин T, TnI - тропонин I, АКШ - аорто-коронарное шунтирование, БНПГ-блокада ножки пучка Гиса, ФК - функциональный класс.

Таблица 2. Вероятность ишемической болезни сердца у пациентов с симптомами, сходными с нестабильной стенокардией (AHCPR, NHLBI, 1994; ACC/AHA, 2000).

Признаки	Высокая (0.85-0.90)	Умеренная (0.15-0.84)	Низкая (0.01-0.14)
Наличие признаков	Любой из следующих:	Отсутствие признаков высокой вероятности и любой из следующих:	Отсутствие признаков высокой/умеренной вероятности, но могут быть:
Анамнез	Боль/дискомфорт в груди или левой руке как основной симптом, документированные ранее как стенокардия  В анамнезе ИБС, включая инфаркт миокарда	Боль/дискомфорт в груди или левой руке как основной симптом  Возраст >70 лет  Мужской пол  Сахарный диабет	Вероятные ишемические симптомы при отсутствии любой характеристики умеренной вероятности  Недавнее употребление кокаина
Осмотр	Преходящий систолический шум, гипотензия, потливость, отек легких, влажные хрипы	Внесердечное сосудистое заболевание	Дискомфорт в груди воспроизводимый пальпацией
ЭКГ	Новое или предположительно новое преходящее смещение ST $\geq 0.5$ мм или инверсия зубца T $\geq 2$ мм с симптомами	Стойкий зубец Q  Старые изменения сегмента ST или зубца T	Уплотнение зубца T или инверсия в отведениях с доминирующим зубцом R
Сердечные маркеры	Повышение TnT/TnI, или КФК МВ	Нормальные	Нормальные

Примечание: TnT - тропонин T, TnI - тропонин I, КФК МВ - МВ фракция креатинфосфокиназы.

Таблица 3. Маркеры высокого риска инфаркта миокарда или смерти. (ESC, 2000).

- Рецидивирующая ишемия (боли в грудной клетке, динамические изменения (депрессия, подъем) сегмента ST.
- Повышение уровня сердечных тропонинов.
- Гемодинамическая нестабильность.
- Большие аритмии (рецидивирующая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).
- Ранняя постинфарктная нестабильная стенокардия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ambrose J.A., Dangas G. Unstable Angina. Current Concepts of Pathogenesis and Treatment. Arch Int Med 2000;160:1-6.
2. Seres Garcia L., Valle Tudela V. Current prognosis of unstable angina. The results of clinical studies. Rev Esp Cardiol 1999;52:Suppl 1:61-66.
3. The PARAGON investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Circulation 1998;97:2386-2395.
4. The PRISM-PLUS study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med 1998;338:1488-1497.
5. The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998;339:436-443.
6. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2000;36:970-1062.
7. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2000;21:1406-1432.
8. Hamm C.W., Goldmann B.U., Heeschen C., et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N Engl J Med 1997;337:1648-1653.
9. Benamer H., Steg P.G, Benessiano J., et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998;82:845-850.
10. Polanczyk C.A., Lee T.H., Cook E.F., et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. J Am Coll Cardiol 1998;32:8-14
11. Heeschen C., Hamm C.W., Bruemmer J., et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. J Am Coll Cardiol 2000;35:1535-1542.
12. Ohman E.M., Armstrong P.W., Christenson R.H., et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. N Engl J Med 1996;335:1333-1341.
13. Galvani M., Ottani F., Ferrini D., et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation 1997;95:2053-2059.
14. Antman E.M., Tanasijevic M.J., Thompson B., et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996;335:1342-1349.

15. Morrow D.A., Rifai N., Tanasijevic M.J., et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Substudy. *Clin Chem* 2000;46:453-460
16. Lindahl B., Venge P., Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC Study Group. *Circulation* 1996;93:1651-1657.
17. Hamm C.W., Heeschen C., Goldmann B., et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels: c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-1629.
18. Heeschen C., Hamm C.W., Goldmann B., et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;354:1757-762.
19. Alexander J.H., Sparapani R.A., Mahaffey K.W., et al. Association Between Minor Elevations of Creatine Kinase-MB Level and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation. *JAMA* 2000;283:347-353.
20. Myocardial Infarction Redefined-A Consensus Document of The Joint ESC/ACC Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
21. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. *Кардиология* 1999;2:81-85.
22. Azar R.R., Waters D.D. The inflammatory etiology of unstable angina. *Am Heart J* 1996;132:1101-1106.
23. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
24. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M. et al. C-reactive protein is a predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-1465.
25. Mach F., Lovis C., Gaspoz J.M., et al. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1997;18:1897-1902.
26. Oltrona L., Ardissino D., Merlini P.A., et al. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;80:1002-1006.
27. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D., et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-466.
28. Ferreiros E.R., Boissonnet C.P., Pizarro R., et al. Independent Prognostic Value of Elevated C-Reactive Protein in Unstable Angina. *Circulation*. 1999;100:1958-1963.
29. Becker R.C., Cannon C.P., Bovill E.G., et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:142-147.



30. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M., et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:358-362.
31. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G., et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-877.
32. Lanza G.A., Pedrotti P., Rebuffi A.G., et al. Usefulness of the addition of heart rate variability to Holter monitoring in predicting in-hospital cardiac events in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;80:263-267.
33. Patel D.J., Holdright D.R., Knight C.J., et al. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 1996;75:222-228.
34. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W., et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation. *Circulation* 2000;101:2557-2561.
35. Holmvang L., Luscher M.S., Clemmensen P., et al. Very Early Risk Stratification Using Combined ECG and Biochemical Assessment in Patients With Unstable Coronary Artery Disease (A Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia [TRIM] Substudy). *Circulation* 1998;98:2-6.
36. Braunwald E., Mark D.B., Jones R.H., et al. Unstable angina: diagnosis and management. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 1994:1; AHCPR Publication No 94-0602.
37. Brotons C., Permanyer-Miralda G., Calvo F., et al. Validation of the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) classification for managing unstable angina. *J Clin Epidemiol* 1999;52:959-965.
38. Katz D.A., Griffith J.L., Beshansky J.R., Selker H.P. The use of empiric clinical data in the evaluation of practice guidelines for unstable angina. *JAMA* 1996;276:1568-1574.
39. Antman E.M., Fox K.M., Levine S.L., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction: Proposed Revisions. *Am Heart J* 2000;139:461-475.
40. Farkouh M.E., Gabriel S.E., Evans R.W., et al. A population-based evaluation of the AHCPR guideline for management of unstable angina: the Olmstead County Chest Pain Study. *Circulation* 1996;(suppl I):10.