

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич

29.11.2013

Регистрационный № 148-1113

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ АТЕРОТРОМБОГЕННОГО РИСКА,
ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
ТРОМБОИШЕМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр
“Кардиология”»

АВТОРЫ: д-р мед. наук Л.Г. Гелис, канд. мед. наук Е.А. Медведева, И.А. Маркова

Минск 2013

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкции) изложен оригинальный метод диагностики атеротромбогенного риска, вероятности развития и профилактики развития тромбоишемических осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией (НС), а также диагностический алгоритм диспансерного наблюдения лиц, перенесших нестабильную стенокардию, которые чрезвычайно важны для повышения эффективности медикаментозной и хирургической профилактики повторных коронарных событий.

Предназначена для врачей-кардиологов и врачей-терапевтов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с нестабильной стенокардией.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Электрокардиограф.
2. Эхокардиограф.
3. Холтер-монитор для ЭКГ.
4. Ангиографический блок для коронароангиографии.
5. Оборудование и наборы реактивов для биохимических исследований (тропонин I (TnI), миелопероксидаза (МПО), С-реактивный белок (СРБ), мозговой натрийуретический пептид (BNP), гомоцистеин (ГЦ), эндотелин-1 (ЭТ-1), фактор Виллебранда (фВл), D-димеры, фибриноген).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нестабильная стенокардия (НС).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов с нестабильной стенокардией

Процесс обследования пациентов с нестабильной стенокардией включает комплекс следующих методов:

- общий анализ крови с помощью автоматического гемоанализатора (анализируется средний объем тромбоцита (MPV));
- кардиоспецифичные ферменты — тропонин I (TnI);
- биохимический анализ крови (МПО, ГЦ, СРБ, ЭТ-1, BNP);
- коагулограмма с определением фактора Виллебранда, D-димеров, фибриногена;
- электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях;
- эхокардиограмма (ЭхоКГ) и доплероэхокардиография;
- холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ);
- коронароангиография.

По результатам обследования верифицируется диагноз и на основе лабораторных факторов определяются диагностические критерии атеротромбогенного риска и пороговые их значения для оценки вероятности развития тромбоишемических осложнений у лиц с нестабильной стенокардией. Лицам высокого риска тромбоишемических осложнений уточняются показания к

проведению эндоваскулярных методов и/или коронарного шунтирования (КШ) и реконструктивных операций по неотложным показаниям. При подтверждении диагноза и принятии решения о необходимости хирургического лечения пациентам с нестабильной стенокардией за 3–5 сут до операции отменяются дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель), за 24 ч — низкомолекулярные гепарины (НМГ), за 6 ч — нефракционированный гепарин (НФГ). Диагностическая оценка вероятности развития тромбоэмических осложнений в ранние и отдаленные сроки заболевания у пациентов с нестабильной стенокардией осуществляется следующим образом.

Технология применения метода диагностики и оценки вероятности развития тромбоэмических осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией

Для диагностики вероятности развития тромбоэмических осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) в ранние (30 дней) и отдаленные (12 мес.) сроки наблюдения необходимо при поступлении определить лабораторные показатели (мозговой натрийуретический пептид (BNP), фактор Виллебранда (фВл), гомоцистеин (ГЦ), миелопероксидазу (МПО), эндотелин-1 (ЭТ-1), С-реактивный белок (СРБ), D-димеры).

Диагностическими критериями атеротромбогенного риска и вероятности развития повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в ранние сроки (30 дней) являются: миелопероксидаза, гомоцистеин, эндотелин-1, фактор Виллебранда, D-димеры и СРБ. При исходных значениях D-димеров >229 нг/мл (чувствительность — 80%, специфичность — 44%), МПО >320 пмоль/мл (чувствительность — 94%, специфичность — 79%), эндотелина-1 $>7,7$ пг/л (чувствительность — 32%, специфичность — 93%), СРБ ≥ 6 г/л (чувствительность — 63%, специфичность — 59%), фактора Виллебранда $>147\%$ (чувствительность — 60%, специфичность — 82%) и уровне гомоцистеина более 14,5 мкмоль/л (чувствительность — 62%, специфичность — 76%) вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС увеличивается в 6 раз.

Диагностическими критериями атеротромбогенного риска и вероятности развития тромбоэмических осложнений у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки (12 мес.) являются: миелопероксидаза, мозговой натрийуретический пептид, фактор Виллебранда, гомоцистеин. Вероятность развития неблагоприятных исходов нестабильной стенокардии при уровне МПО >330 пмоль/л (чувствительность — 72%, специфичность — 88%), BNP >111 пг/мл (чувствительность — 56%, специфичность — 91%), ФрВ $>147\%$ (чувствительность — 56%, специфичность — 90%), ГЦ $>14,2$ мкмоль/л (чувствительность — 61%, специфичность — 76%) увеличивается в 14 раз.

Диагностическими критериями атеротромбогенного риска и вероятности развития повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки (для скрининга) являются: уровень фибриногена, показатель MPV и фракция выброса левого желудочка. Вероятность развития неблагоприятных исходов нестабильной стенокардии при уровне MPV $\geq 9,1$ fl (чувствительность — 53%, специфичность — 89%), фибриногена $>4,8$ г/л (чувствительность — 49%,

специфичность — 80%), фракции выброса левого желудочка $\leq 52\%$ (чувствительность — 83%, специфичность — 98%) увеличивается в 10 раз.

Исходные значения этих показателей в компьютерном варианте вводятся в прогностические уравнения (модели), позволяющие с высокой точностью предсказать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), повторная НС, опасные нарушения ритма (желудочковые тахикардии (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ), потребность в срочной коронарной реваскуляризации (эндоваскулярной или хирургической) и летальные исходы.

На основе лабораторных диагностических критериев и пороговых их значений построены три прогностических модели, одна из которых предназначена для скрининга и может широко использоваться на амбулаторно-поликлиническом этапе диспансерного наблюдения пациентов, перенесших нестабильную стенокардию.

Вероятность наступления ранних (в течение 30 дней) повторных коронарных событий у лиц с НС рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{logit } p = -10,7444 - 0,09846 \times X_1 + 0,2768 \times X_2 + 0,01488 \times X_3 + 0,002030 \times X_4 + 0,1305 \times X_5 + 0,008288 \times X_6, \text{ (модель 1),}$$

где X_1 — СРБ;

X_2 — эндотелин-1;

X_3 — МПО;

X_4 — D-димеры;

X_5 — ГЦ;

X_6 — фВл.

Чувствительность модели составляет 94%, специфичность — 83%.

Для прогнозирования повторных сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные (12 мес.) сроки наблюдения применяется формула:

$$\text{logit } p = -8,8733 + 0,009677 \times X_1 + 0,1890 \times X_2 + 0,01380 \times X_3 + 0,01228 \times X_4, \text{ (модель 2),}$$

где X_1 — МПО;

X_2 — гомоцистеин;

X_3 — фактор Виллебранда;

X_4 — ВНР.

Чувствительность модели составляет 80%, специфичность — 94%.

Формула расчета вероятности развития тромбоишемических осложнений в отдаленном периоде (для скрининга):

$$\text{logit } p = 21,8146 - 0,5580 \times X_1 + 0,8447 \times X_2 + 0,4393 \times X_3, \text{ (модель 3),}$$

где X_1 — фракция выброса ЛЖ;

X2 — MPV (средний объем тромбоцитов);

X3 — фибриноген.

Чувствительность модели составила 79,5%, специфичность — 90%.

Качество мультифакторных и скрининговой моделей было проверено на основе тестовой выборки, составившей 20% проспективного массива (от 180 лиц с НС). Этот метод показал высокую устойчивость прогноза (таблица 1).

Таблица 1 — Оценка качества прогностических моделей на тестовой выборке

Наименование шкалы	Чувствительность, %	Специфичность, %
Ранние исходы	82	94
Отдаленные исходы	80	90
Скрининг для отдаленных исходов	78	88

Разработанные уравнения (модели) имеют важное значение для индивидуального прогноза ранних и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений и позволяют выделить группы лиц высокого риска развития повторных коронарных событий, что важно для своевременного медикаментозного и хирургического вмешательства, а также более эффективной вторичной профилактики повторных сердечно-сосудистых осложнений.

Стратификация групп атеротромбогенного риска и развития повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией в ранние (30 дней) и отдаленные (12 мес.) сроки

При проведении логистического регрессионного анализа рассчитан экспонент В, отражающий величину вклада предиктора в развитие неблагоприятного исхода. Наиболее значимыми предикторами неблагоприятных исходов для пациентов с нестабильной стенокардией явились гомоцистеин, миелопероксидаза, D-димеры, СРБ, фактор Виллебранда, эндотелин-1. По величине вклада каждому из этих предикторов присваивались баллы. Пациенты с количеством баллов от 0 до 2 имели низкий риск развития повторных коронарных событий, с суммой баллов, равной 3 — средний, а с суммой 4 балла и более — высокий риск неблагоприятного исхода в течение месяца после НС (таблица 2).

Таблица 2 — Шкала 1 стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС в ранние сроки наблюдения

Предикторы риска	Баллы
Эндотелин-1 >7,7 пг/л	1
фВл >147%	1
D-димеры >229 мкг/л	1
СРБ \geq 6 г/л	1
ГЦ >14,5 мкмоль/л	1
МПО >320 пмоль/л	1

Стратификация групп риска у пациентов с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки построена по аналогии со стратификацией групп у пациентов с НС в ранние сроки. Наиболее весомыми предикторами, влияющими на неблагоприятное событие в отдаленном (12 мес.) периоде у пациентов с НС, явились: мозговой натрийуретический пептид, фактор Виллебранда, гомоцистеин, миелопероксидаза. По величине вклада каждому из этих предикторов присваивались баллы. Пациенты с количеством баллов от 0 до 1 имели низкий риск развития повторных коронарных событий, с суммой баллов, равной 2 — промежуточный, а с суммой 3 балла и более — высокий риск неблагоприятного исхода в течение года после НС (шкала 2, таблица 3).

Таблица 3 — Шкала 2 стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС в отдаленные сроки.

Предикторы атеротромбогенного риска	Баллы
BNP >111 пг/мл	1
ФВл >147%	1
ГЦ > 14,2 мкмоль/л	1
МПО >335 пмоль/л	1

Для широкого внедрения лабораторных диагностических предикторов вероятности развития повторных коронарных событий в отдаленные (12 мес.) сроки наблюдения нами была разработана более простая и доступная шкала стратификации атеротромбогенного риска, которая может быть использована в качестве скринингового метода на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения. Она включает в себя такие показатели, как уровень фибриногена, показатель среднего объема тромбоцитов (MPV), определяемого автоматическим гемоанализатором в общем анализе крови и фракцию выброса ЛЖ. При логистическом регрессионном анализе рассчитан экспонент В, отражающий величину вклада предиктора в развитие неблагоприятного исхода (шкала 3, таблица 4).

Таблица 4 — Шкала 3 стратификации риска развития повторных коронарных событий у пациентов НС в отдаленные (12 мес.) сроки наблюдения

Предикторы риска	Баллы
MPV >9,1 fl	2
Фибриноген >4,8г /л	1
Фракция выброса ЛЖ ≤52%	1

Пациенты с суммой баллов от 0 до 1 имели низкий риск развития повторных коронарных событий, с суммой баллов 2 — средний, а при сумме баллов 3 балла и более — высокий риск неблагоприятного исхода в течение года после НС.

Разработанные оценочные шкалы позволяют с высокой точностью выделять группы высокого риска повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) (таблица 5).

Таблица 5 — Прогностическая ценность прогностических шкал

Наименование шкалы	Чувствительность, %	Специфичность, %
Ранние исходы	72	88
Отдаленные исходы	78	95
Скрининг для отдаленных исходов	63	89

По своим операционным характеристикам для данной выборки шкала Grace уступает предложенной нами шкале для прогнозирования ранних исходов (рисунок 1).

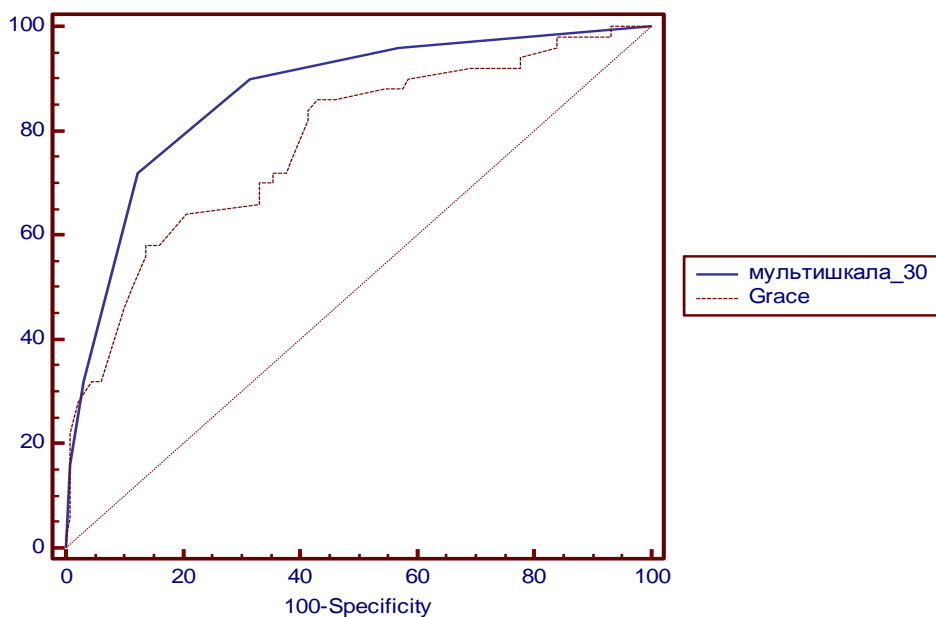


Рисунок 1 — Сравнение ROC-кривых предложенной шкалы и шкалы GRACE

При построении ROC - кривой, показатель площади под кривой (AUC) для предложенной шкалы риска развития повторных коронарных событий в ранние сроки наблюдения составил 0,868 ($p < 0,0001$). Координаты кривой позволили получить точку разделения 0,2647 с уровнем чувствительности 72% и специфичности 88% для предложенной нами шкалы. При построении ROC-кривой показатель AUC для обобщенной (non-Q, НС) шкалы Grace составил 0,779. При сравнении двух кривых (таблица 6) выявлено их достоверное различие (разница между площадями — 0,0925 [0,0063; 0,179], z statistic = 2,103; $p = 0,0354$).

Таблица 6 — Сравнение шкал стратификации риска развития повторных коронарных событий у пациентов НС в ранние сроки наблюдения

Шкала	AUC	SE	Чувствительность, %	Специфичность, %
Оригинальная шкала	0,868	0,00294	72	88
Шкала GRACE	0,779	0,0401	58	85

Разработанные нами шкалы в большей мере, чем шкала GRACE, отражает вероятность развития повторных коронарных событий при НС, особенно у лиц с

отсутствием явных клинических признаков, представляющих непосредственную угрозу для развития ранних (30 дней) жизнеопасных осложнений.

Наибольший вклад при оценке риска по шкале GRACE оказывают: возраст старше 70 лет, частота сердечных сокращений (ЧСС) более 110 уд./мин, уровень креатинина более 2 мг/дл, снижение систолического АД ниже 100 мм рт. ст., а также повышение кардиоспецифичных ферментов, наличие девиации сегмента ST, признаков острой сердечной недостаточности (ОСН) и эпизода остановки сердца при поступлении. В исследуемой когорте пациентов с НС средний возраст был $58 \pm 6,4$ года, лица старше 70 лет составили менее 5% группы. Средняя частота сердечных сокращений равнялась 73 ± 5 уд./мин, максимальная — 93 уд./мин. Уровень креатинина у лиц ОГ составлял в среднем $1,0 \pm 0,15$ мг/дл и превышал 2 мг/дл лишь у 1 пациента. У 2 (1,1%) больных с ОКС выявлены признаки ОСН, соответствующие 2-му классу по Kіlip, 178 человек относились по классификации Kіlip к 1-му классу. При первичном медицинском контакте смещение сегмента ST и отрицательный или остроконечный зубец T выявлен у 40 человек (22 %).

Существенную прогностическую роль в шкале GRACE играют исходные уровни кардиоспецифичных ферментов (тропонина T), характерные для инфаркта миокарда. Для лиц с НС, у которых отмечались нормальные исходные уровни тропонина, наибольшую прогностическую роль сыграли такие лабораторные маркеры, как МПО, BNP, гомоцистеин и фактор Виллебранда, отражающие в большей мере патогенетические механизмы, лежащие в основе дестабилизации ИБС. Таким образом, среди обследованных нами лиц высокий удельный вес (77%) составили пациенты без клинико-лабораторных и инструментальных критериев высокого риска, предусмотренных шкалой GRACE. Однако, несмотря на это, у данной категории лиц развились не менее опасные коронарные события (повторная НС, срочная реваскуляризация миокарда, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости), которые требовали неотложных вмешательств во избежание сердечно-сосудистых катастроф, что указывает на необходимость более углубленной стратификации групп риска с применением биомаркеров атеротромбогенного риска.

Разработанные шкалы, включая скрининговую шкалу, отличаются высокой диагностической и прогностической точностью и могут широко использоваться в лечебных учреждениях для стратификации риска повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в ранние и отдаленные сроки наблюдения с целью повышения эффективности медикаментозной и хирургической профилактики.

На основе диагностических критериев атеротромбогенного риска и независимых предикторов тромбоэмболических осложнений разработан диагностический алгоритм динамического наблюдения и индивидуального контроля на амбулаторно-поликлиническом этапе за обострением патологического процесса и эффективностью лечебно-профилактических мероприятий у лиц, перенесших нестабильную стенокардию (рисунок 2).

Алгоритм апробирован у 20 пациентов основной группы, с дифференцированной профилактикой повторных коронарных событий и коррекцией стандартных схем (увеличение дозы статинов до 40–80 мг, ацетилсалициловой кислоты — до 100–150 мг, дополнительного назначения

комплекса витаминов группы В лицам с гипергомоцистеинемией) в зависимости от уровня биомаркеров воспалительной и протромботической активности, и у 20 лиц контрольной группы со стандартными схемами обследования и лечения. Через 6 мес. наблюдения установлено, что количество повторных коронарных событий у пациентов с дифференцированной схемой лечения было достоверно меньше, чем при профилактике с использованием стандартных схем лечения. Внедрение диагностического алгоритма с количественной оценкой и медикаментозной коррекцией биомаркеров атеротромботического риска позволит повысить качество диспансерного наблюдения и эффективность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение смертности от сердечно-сосудистых катастроф у лиц, перенесших нестабильную стенокардию.

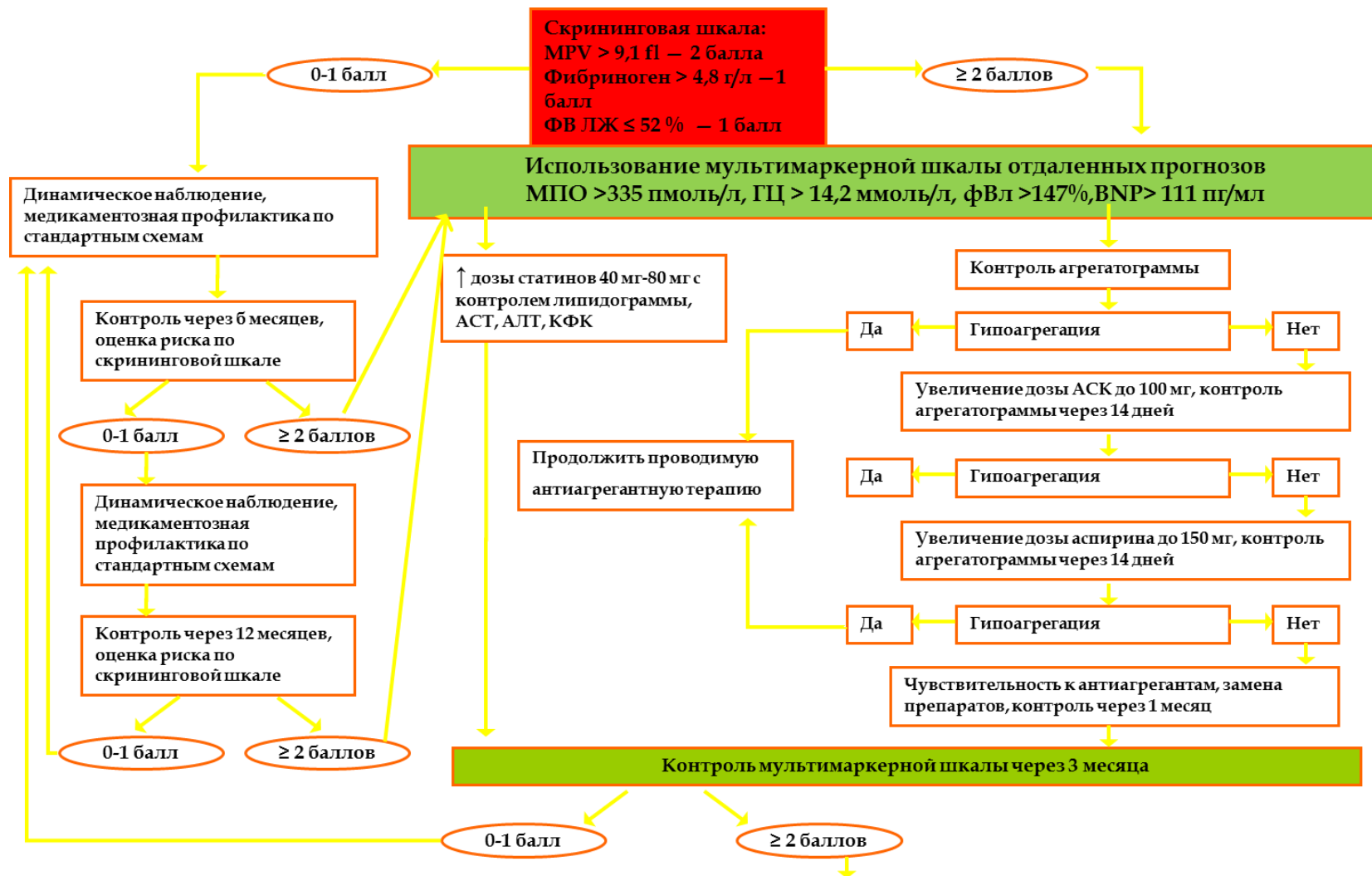


Рисунок 2 — Алгоритм наблюдения пациента, перенесшего НС на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения