ИЗБОР НА СТРАТЕГИЯ ПРИ ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦИЯ НА ST-СЕГМЕНТА В ГРУПИ ПАЦИЕНТИ С РАЗЛИЧЕН РИСК ЗА ИСХЕМИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Н. Димитров[1], Я. Симова[2], Х. Матеев[3], М. Радкова[4], П. Павлов[3] и И. Ташева[5]

[1]Отделение по инвазивна кардиология, Университетска болница "Света Екатерина" – София
[2]Отделение по неинвазивна функционална и образна диагностика, Национална кардиологична болница – София
[3]Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница – София
[4]Отделение по инвазивна кардиология, Университетска болница „Лозенец" – София
[5]Отделение по инвазивна кардиология, Болница „Токуда" – София

TIMING OF INVASIVE STRATEGY IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION IN GROUPS OF PATIENTS WITH DIFFERENT ISCHEMIC RISK PROFILES

N. Dimitrov[1], I. Simova[2], H. Mateev[3], M. Radkova[4], P. Pavlov[3] and I. Tasheva[5]

[1]Department of Invasive Cardiology, University Hospital "St. Ekaterina", Sofia, Bulgaria
[2]Department of Noninvasive Cardiovascular Imaging and Functional Diagnostic, National Cardiology Hospital, Sofia, Bulgaria
[3]Clinic of Cardiology, National Cardiology Hospital, Sofia, Bulgaria
[4]Department of Invasive Cardiology, University Hospital Lozenetz, Sofia, Bulgaria
[5]Department of Invasive Cardiology, Tokuda Hospital, Sofia, Bulgaria

Резюме. *Пациентите с остър коронарен синдром (ОКС) без елевация на ST-сегмента не са еднородна група от гледна точка на риска от настъпване на неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE). Целта на настоящата разработка е да се оцени прогностичното значение на ранната инвазивна стратегия спрямо селективната инвазивна стратегия в групи пациенти с различен рисков профил. Изследвахме 178 пациенти с нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (НАП/NSTEMI), от които 28 (15.7%) са с висок риск – GRACE ≥ 140. Пациентите са разпределени на случаен принцип на ранна инвазивна стратегия (коронарна артериография – СКАГ, и евентуално перкутанна интервенция – PCI, в рамките на първите 24 часа от хоспитализацията) или на селективна инвазивна стратегия (първоначален опит за медикаментозна стабилизация и провеждане на СКАГ при рецидив на стенокардия и/или данни за индуцируема миокардна исхемия). Проследяването на пациентите е средно 22.8 ± 14 месеца. В групата с висок риск в хода на проследяването се наблюдава значителна редукция в честотата на рецидив на стенокардия (p < 0.001), повторна хоспитализация (p < 0.001), СКАГ (p = 0.001) и интервенция (p = 0.001) и общата честота на MACE (p = 0.006) при избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение със селективна инвазивна стратегия. Установихме също така с помощта на Каплан-Майер анализ и разлика във времето до настъпване на MACE при болните с висок риск отново в полза на ранната инвазивна стратегия. На фона на нисък риск за исхемични усложнения (GRACE < 140) проследяването показва, че пациентите, разпределени на ранна и селективна инвазивна стратегия не се различават значимо помежду си по честота на наблюдаваните нежелани сърдечно-съдови събития (изключение прави честотата на миокардния инфаркт, която е по-висока при избор на селективна инвазивна стратегия). В групата с избор на селективна инвазивна стратегия обаче сърдечно-съдовите инциденти настъпват по-рано в сравнение с тази на ранна инвазивна стратегия. Изборът на ранна инвазивна стратегия при пациенти с ОКС без елевация на ST-сегмента на фона на наличието на висок риск е свързан със значително по-ниска честота на нежелани сърдечно-съдови събития в сравнение с високорисковите болни, при които стратегията е селективно инвазивна. Ранната инвазивна стратегия на фона на наличието на висок риск е свързана и със значително удължаване на периода, свободен от MACE. В*

групата с нисък риск предимствата на ранната спрямо селективната инвазивна стратегия не са така ясно изразени.

Ключови думи: *остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; нестабилна ангина пекторис; инфаркт на миокарда без елевация на ST-сегмента; GRACE risk score; ранна инвазивна стратегия; селективна инвазивна стратегия*

Summary. *Acute coronary syndrome (ACS) without ST segment elevation comprises a heterogeneous group of patients with different risk levels for the occurrence of major adverse cardiac events (MACE). The purpose of the present study is to evaluate the prognostic significance of early invasive strategy versus selective invasive strategy in groups of patients with different risk profiles. We studied 178 patients with unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction (UA/NSTEMI), 28 (15.7%) of whom had a high risk – GRACE ≥ 140. Patients were randomly allocated to an early invasive strategy (coronary angiography – SCAG and percutaneous intervention – PCI in the first 24 hours after admission) or to a selective invasive strategy (attempt for medical stabilization and proceeding to SCAG only in case of angina recurrence and/or evidence of inducible myocardial ischemia). We followed the patients for a mean period of 22.8 ± 14 months. During the follow-up patients with high risk allocated to an early invasive strategy showed a significant reduction in the incidence of angina pectoris recurrence ($p < 0.001$), repeat hospitalization ($p < 0.001$), SCAG ($p = 0.001$) and PCI ($p = 0.001$) and the cumulative incidence of MACE ($p = 0.006$) compared to those in whom selective invasive strategy was chosen. Kaplan-Mayer survival curves showed that the time to occurrence of untoward cardiac events was significantly longer when early instead of selective invasive strategy was undertaken in this subgroup. In the absence of high risk features there was not a significant difference in the rate of MACE occurrence during the follow-up regardless of the accepted strategy (excluding MI, which frequency was higher with selective invasive strategy). Early invasive strategy, however, showed some advantage over the selective one in this subgroup – the time to occurrence of MACE was prolonged also in non-high risk patients. Choice of an early invasive strategy in patients with acute coronary syndrome without ST elevation in the presence of high risk features is associated with a reduced incidence of MACE compared to a selective invasive strategy. Early invasive strategy in high risk patients is also associated with longer time to occurrence of MACE. In the subgroup of patients without high risk characteristics the advantages of early versus selective invasive strategy are not so clear.*

Key words: *acute coronary syndrome without ST segment elevation; unstable angina pectoris; non-ST elevation myocardial infarction; GRACE risk score; early invasive strategy; selective invasive strategy*

ВЪВЕДЕНИЕ

Към момента сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за смъртност в развитите страни, а към 2020 г. се очаква да приемат такава роля и в развиващите се икономики [11].

В рамките на групата на острите коронарни синдроми (ОКС) честотата на острия миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) е по-висока от тази на миокардния инфаркт (МИ) със ST-елевация – приблизително 3 на 1000 души население [3]. Ранната болнична смъртност е по-висока при МИ със ST-елевация в сравнение с NSTEMI, шестмесечните резултати се изравняват, дългосрочното проследяване обаче показва, че смъртността до края на четвъртата година е два пъти по-висока за NSTEMI спрямо тази за инфаркта със ST-елевация [13]. Това по всяка вероятност се дължи на факта, че пациентите със NSTEMI са по-възрастни и с повече придружаващи заболявания, особено захарен диабет тип 2 (ЗД) и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) [7].

Оптималната терапевтична стратегия при пациентите с ОКС без елевация на ST-сегмента (нестабилна ангина пекторис – НАП и NSTEMI) е обект на дългогодишен дебат. И докато инвазивната стратегия е възприета и се препоръчва като най-добрата терапевтична опция при високорисковите пациенти, то оптималният момент във времето за провеждане на коронарна артериография (СКАГ) и перкутанна коронарна интервенция (PCI) остава неуточнен. Ранната реваскуларизация на нестабилна плака би предотвратила последващи исхемични инциденти, докато, от друга страна, интензивната подготвителна терапия с антитромботични медикаменти има потенциала да намали тромботичния товар, да „успокои" нестабилната плака и така да осигури по-безопасна перкутанна реваскуларизация с по-малко перипроцедурни исхемични усложнения.

През последните 4 години излязоха резултатите от няколко големи клинични проучвания, изследващи ефекта от избора на стратегия върху крайния изход при пациентите с ОКС. Резултатите от ISAR-COOL (In-

tracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off) [12] и TIMACS (Timing of Intervention in Patients With Acute Coronary Syndromes) [9], които сравняват ранната спрямо отложената инвазивна стратегия, са противоречиви. ABOARD (Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes) [10] от своя страна сравнява ефекта на агресивната стратегия от много ранна интервенция (аналогична на подхода при остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента – STEMI) с този от СКАГ и евентуално с интервенция на следващия работен ден. Проучването не установява никакви клинични предимства на много ранната инвазивна стратегия.

Съществуват различни модели за оценка на риска при болни с ОКС без елевация на ST-сегмента, като моделът GRACE [4, 5, 6, 8] е този, който се препоръчва в настоящото ръководство за поведение при НАП/NSTEMI [7]. Според резултатите от няколко проучвания [1, 2, 9] при пациенти с висок риск от исхемични усложнения (GRACE > 140) приложението на ранна инвазивна стратегия е свързано с определени предимства по отношение на прогнозата.

В рамките на настоящото проучване си поставихме за цел да сравним ефективността и прогностичното значение на ранната инвазивна стратегия спрямо тези на селективната инвазивна стратегия поотделно в групите пациенти с висок и невисок (умерен и нисък) риск за възникване на нежелани сърдечно-съдови събития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвана група

Анализът обхваща 178 проспективно включени пациенти с НАП/NSTEMI, на средна възраст 62.5 (± 11.7) год., от тях 53 (29.8%) са жени. Популацията, обект на проучване, обединява пациенти от два центъра по инвазивна кардиология: 119 пациенти от Университетска болница „Лозенец" – София, за периода 02.2007–12.2009 г. и 59 пациенти от МБАЛ, Казанлък, за периода 04.2010–01.2011 г.

Критерии за включване са: гръдна болка с характер на нестабилна стенокардия (гръдна болка в покой с продължителност над 20 min, новопоявила се гръдна болка или с акселерация) при последен болков епизод в рамките на 24 h преди хоспитализацията. Диагноза NSTEMI беше приета в случаите с наличие на 2 от изброените критерии: 1) симптоми на миокардна исхемия; 2) промени в ST-сегмента на ЕКГ (хоризонтална или десцендентна ST-депресия поне 0.1 mV); 3) повишение на стойността на тропонин I над горната граница на нормата (0.022 ng/ml).

За изключващ критерий приемаме нежелание или невъзможност за подписване на информирано съгласие за СКАГ и PCI.

Пациентите са разпределени на ранна или на селективна инвазивна стратегия на случаен принцип. Ранната инвазивна стратегия включва СКАГ и евентуална интервенция в рамките на първите 24 часа след хоспитализация. Селективната инвазивна стратегия включва първоначален опит за медикаментозна стабилизация на пациента. При успешно медикаментозно стабилизиране без рецидив на гръдната болка и липса на индуцируема миокардна исхемия при проведен стрес-тест СКАГ не се провежда и пациентът остава на консервативно лечение. При наличие на поне едно от описаните състояния (рецидив на стенокардия и/или данни за индуцируема миокардна исхемия) се преминава към инвазивно изследване с евентуална интервенция.

Оценката на риска е направена на базата на модела GRACE [4, 5, 6, 8], както се препоръчва в ръководството за поведение при ОКС без ST-елевация [7]. Изчислението е на базата на изходните характеристики на пациента и освен конкретна цифрова стойност калкулаторът позволява определянето на вероятността за смърт и комбинираната вероятност за смърт и МИ по време на вътреболничния период и за първите шест месеца след дехоспитализация.

За целите на изследването са оформени две групи – пациентите с GRACE ≥ 140 формират групата с висок риск (28 пациенти), а останалите 150 болни – групата с невисок риск (означен в рамките на настоящото изложение като нисък риск). Реално последната група обединява пациенти с уме-

рено висок риск (GRACE 109-140) и такива с нисък риск – при GRACE ≤ 108.

Двете така дефинирани групи не са сравнявани помежду си (подобно сравнение не е сред целите на настоящото изследване, а освен това би било статистически некоректно поради значително различаващата се численост в групите). Сравнен в случая е ефектът от приложението на ранна или селективна инвазивна стратегия във всяка една от групите, определени според рисковия профил.

Коронарна артериография и интервенция

Достъпът е феморален при всички пациенти. След канюлация на артерията се прилага нефракциониран хепарин в доза 10 000 Е. При част от пациентите в хода на процедурата и особено при по-продължителни интервенции се налага приложение на допълнителен болус(и) хепарин.

По преценка на лекаря, осъществяващ интервенцията, и след обективизиране на коронарната анатомия при една част от случаите е включван блокер на тромбоцитните IIb/IIIa рецептори – Abciximab, в доза 0.25 mg/kg болус и 0.125 μg/kg/min в инфузия.

В случаите на многоклоново засягане в хода на първичната интервенция е третирана таргетната лезия. В определени случаи по преценка на лекуващия екип е проведена PCI на > 1 засегнат съд – такова е поведението при 10 пациенти (5.6% от изследваната група).

Проследяване

Средният период на проследяване на пациентите е 22.8 ± 14 месеца (от 5 до 51 месеца). Отчетени са данните относно рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и интервенция, развитие на МИ, прояви на сърдечна недостатъчност, обща смъртност и съвкупност от честота на споменатите неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE – major adverse cardiac events). (Тук, както и в целия текст, когато се говори за честота на MACE, се разбира процентното съотношение на пациентите, при които е настъпило някое от изброените нежелани събития, а не общата честота на тези събития в изследваната група).

Честотата на изброените нежелани инциденти отчетохме за отделни периоди (ранно и късно проследяване): в рамките на първия месец след дехоспитализацията и до края на периода на проследяване.

Използваните методи на проследяване бяха телефонни анкети и при наличие – епикризи от болнични заведения и смъртни актове.

Етични съображения

Всички пациенти подписват информирано съгласие за СКАГ и PCI. Проучването е одобрено от локалната етична комисия и е в съгласие с Декларацията от Хелзинки.

Статистически анализ

Разпределението на количествените променливи изследвахме с помощта на теста на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov). Нормално разпределените данни са представени като средна стойност и стандартно отклонение ($\bar{x} \pm$ СО), докато данни с различно от нормалното разпределение – като медиана и отстояние между квартилите (разлика между 25-тия и 75-ия персентил). Качествените променливи са представени като процентно съотношение. Параметрите в двете изследвани групи са сравнени с помощта на t-тест за независими променливи при нормално разпределение на данните и с Ман-Уитни тест (Mann-Whitney U) при липса на такова разпределение. За търсене на връзка между две качествени променливи използвахме метода хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test). Времето до настъпване на MACE оценихме с помощта на Kaplan-Mayer криви на преживяемостта. Отчетохме влиянието на различни потенциално определящи фактори върху времето до настъпване на MACE, използвайки Cox-регресионен анализ. Стойности на $p < 0.05$ се приемат като статистически значими. Всички анализи са проведени с помощта на SPSS версия 13.0 за Windows.

Резултати

От цялата изследваната група 28 пациенти (15.7%) са с висок риск – GRACE ≥ 140.

Пациенти с висок риск

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечно-съдови заболявания при пациентите с висок риск, разделени според избора на стратегия, са представени в табл. 1. Единственият критерий, по който двете групи се различават помежду си, е честотата на дислипидемия – значително повисока при пациентите, насочени за ранна инвазивна стратегия.

По отношение на клиничните характеристики (табл. 2) единствената разлика между двете групи е изходното ниво на СРК, което е по-високо при пациентите, разпределени за селективна инвазивна стратегия, в сравнение с тези с избор на ранна такава.

По своята медикаментозна терапия двете групи пациенти не се различават значимо помежду си (табл. 3).

Според разпределението на таргетния коронарен съд и проведената интервенция болните с висок риск, разделени на ранна и селективна инвазивна стратегия, не се различават значимо помежду си.

Таблица 1. *Обща характеристика при пациентите с висок риск според избора на стратегия*

Показател	**Ранна инвазивна стратегия n = 16**	**Селективна инвазивна стратегия n = 12**	**Статистическа значимост (p)**
Възраст – средна стойност ± СО	73.4 (± 10.1)	70.8 (± 10.6)	0.502
Жени – брой (%)	4 (25%)	4 (33.3%)	0.691
АХ – брой (%)	16 (100%)	11 (91.7%)	0.429
ЗД – брой (%)	5 (31.3%)	5 (41.7%)	0.698
ЗД инсулинолечение – брой (%)	2 (40%)	2 (40%)	0.85
Дислипидемия – брой (%)	16 (100%)	8 (66.7%)	**0.024**
ИТМ – средна стойност ± СО	28.3 (± 6.1)	29.2 (± 5.5)	0.82
Пушачи – брой (%)	8 (50%)	4 (33.3%)	0.459
Фамилна обремененост за ИБС – брой (%)	4 (25%)	3 (25%)	1
Преживян МИ – брой (%)	9 (56.3%)	9 (75%)	0.434
Проведена ПКИ – брой (%)	4 (25%)	1 (8.3%)	0.355
Анамнеза за СН – брой (%)	6 (37.5%)	1 (8.3%)	0.184
Известна МСБ – брой (%)	5 (31.3%)	2 (16.7%)	0.662

Таблица 2. *Клинични характеристики при пациентите с висок риск според избора на стратегия*

Показател	**Ранна инвазивна стратегия n = 16**	**Селективна инвазивна стратегия n = 12**	**Статистическа значимост (p)**
Стенокардия 24 h преди хоспитализация – брой (%)	6 (37.5%)	9 (75%)	0.067
Предшестващ прием на аспирин – брой (%)	7 (43.8%)	8 (66.7%)	0.267
СРК – медиана (25-75 перс)	50 (34.3-92)	138.5 (61.5-264.3)	**0.047**
МВ – средна стойност ± СО	20.9 (± 19.4)	27.1 (± 19)	0.406
Trop I – медиана (25-75 перс)	0.06 (0.016-0.44)	0.03 (0.01-0.353)	0.614
БН – брой (%)	7 (43.8%)	7 (58.3%)	0.704
Креатинин (μmol/l) – средна стойност ± СО	102.5 (± 24.4)	123.6 (± 37.4)	0.083
GRACE – средна стойност ± СО	170.5 (± 27.6)	161.2 (± 16.3)	0.308
TIMI Risk Score – средна стойност ± СО	3.9 (± 1.2)	3.9 (± 1.2)	0.965
Риск от голямо кървене – средна стойност ± СО	9.7 (± 4.2)	10.2 (± 3.4)	0.417
ОКС: НАП – брой (%) NSTEMI – брой (%)	 5 (31.3%) 11 (68.7%)	 2 (16.7%) 10 (83.3%)	0.662

Таблица 3. *Фармакологично лечение при пациенти с висок риск*

Медикамент	**Ранна инвазивна стратегия n = 16**	**Селективна инвазивна стратегия n = 12**	**Статистическа значимост (p)**
Бета-блокер – брой (%)	15 (93.8%)	10 (83.3%)	0.56
ACE инхибитор – брой (%)	14 (87.5%)	7 (58.3%)	0.103
Ангиотензин-рецепторен блокер – брой (%)	1 (6.3%)	1 (8.3%)	1
Калциев антагонист – брой (%)	3 (18.8%)	1 (8.3%)	0.613
Нитрат – брой (%)	5 (31.3%)	5 (41.7%)	0.698
Аспирин – брой (%)	15 (93.8%)	12 (100%)	1
Клопидогрел – брой (%)	13 (81.3%)	12 (100%)	0.238
GPIIbIIIa – брой (%)	2 (12.5%)	1 (8.3%)	1
НМХ – брой (%)	16 (100%)	12 (100%)	1
Статин – брой (%)	14 (87.5%)	11 (91.7%)	1
Фибрат – брой (%)	1 (6.3%)	0	1

Проследяване на пациентите

По периода на проследяване двете групи не се различават значимо помежду си: 29.7 ± 9.8 месеца и 23.8 ± 14.6 месеца, съответно за пациените, разпределени на ранна и на селективна инвазивна стратегия, p = 0.209.

Резултатите от табл. 4 показват до каква степен ранната инвазивна стратегия при пациенти с висок риск повлиява честотата на MACE. Прави впечатление липсата на каквито и да е нежелани събития до края на първия месец от изписването на пациентите при избор на ранна инвазивна стратегия и високата честота на такива събития – 10 болни, или 83%, когато е избрана селективна инвазивна стратегия. Значимо по-ниска честота се наблюдава по отношение на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и комбинирана честота на срещане на MACE в полза на ранната инвазивна стратегия. Трябва да се отчете фактът, че при 92% от пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия, е проведена коронарна интервенция в рамките на първоначалната хоспитализация, така че в конкретния случай по-скоро се сравнява ефектът на ранната спрямо отложената инвазивна стратегия.

Таблица 4. *Честота на MACE при пациенти с висок риск до края на 30-ия ден след дехоспитализация според избора на стратегия*

MACE	**Ранна инвазивна стратегия n = 16** **Честота** брой (%)	**Селективна инвазивна стратегия n = 12** **Честота** брой (%)	**Статистическа з начимост** **(p)**
Рецидив на стенокардия	0	8 (66.7%)	**< 0.001**
Миокарден инфаркт	0	0	–
Повторна хоспитализация	0	6 (50%)	**0.002**
СКАГ	0	5 (41.7%)	**0.008**
Коронарна интервенция	0	4 (33.3%)	**0.024**
Прояви на СН	0	1 (8.3%)	0.429
Мозъчен инсулт	0	0	–
Смъртност	0	0	–
Пациенти с MACE	0	10 (83.3%)	**< 0.001**

Дългосрочно проследяване

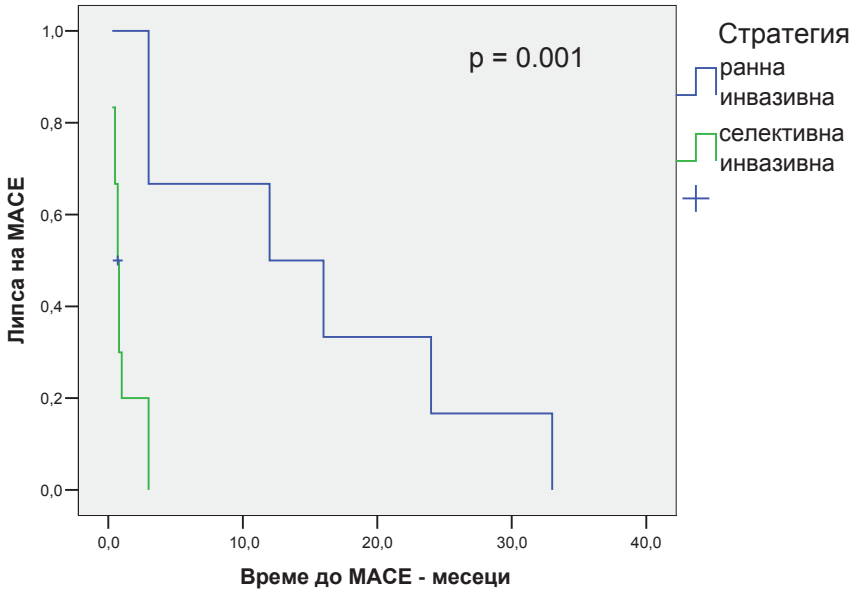
Съотношението на пациентите, при които е наблюдавано нежелано сърдечно-съдово събитие до края на периода на проследяване, е представено и сравнено според избора на стратегия в табл. 5.

Както при ранното, така и при дългосрочното проследяване, разликата в честотата на MACE между двете стратегии е значима. Всички високорискови пациенти, насочени за селективна инвазивна стратегия претърпяват поне два (а в 92% от случаите и четири) нежелани сърдечносъдови инцидента – рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ и нова интервенция. При избор на ранна инвазивна стратегия MACE се наблюдава само при приблизително една трета от пациентите.

Времето до настъпване на MACE при пациенти с висок риск е сравнено според избора на стратегия с помощта на Каплан-Майер криви за преживяемост – фигура 1. От графиката се вижда, че освен по процентното съотношение на пациентите, при които се наблюдава MACE, двете изследвани групи се различават и по времето до настъпване на неблагоприятното събитие. При пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия, тези инциденти настъпват значително по-рано в сравнение с групата пациенти, при които е избрана ранна инвазивна стратегия.

Таблица 5. *Честота на MACE при пациенти с висок риск до края на периода на проследяване според избора на стратегия*

MACE	**Ранна инвазивна стратегия n = 16** **Честота** **брой (%)**	**Селективна инвазивна стратегия n = 12** **Честота** **брой (%)**	**Статистическа значимост (p)**
Рецидив на стенокардия	4 (25%)	12 (100%)	**< 0.001**
Миокарден инфаркт	2 (12.5%)	3 (25%)	0.624
Повторна хоспитализация	5 (31.3%)	12 (100%)	**< 0.001**
СКАГ	4 (25%)	11 (91.7%)	**0.001**
Коронарна интервенция	4 (25%)	11 (91.7%)	**0.001**
Прояви на СН	3 (18.8%)	4 (33.3%)	0.418
Мозъчен инсулт	1 (6.3%)	1 (8.3%)	1
Смъртност	2 (12.5%)	0	0.492
Пациенти с MACE	6 (37.5%)	12 (100%)	**0.006**



Фиг. 1. *Каплан-Майер криви за MACE до края на периода на проследяване при пациенти с висок риск според избора на стратегия*

Пациенти с нисък риск

Нисък риск в рамките на настоящия анализ е дефиниран като GRACE < 140. На този критерий отговарят 150 пациенти – 84.3% от изследваната група.

Демографските характеристики, рисковите фактори и предшестващите сърдечносъдови заболявания в групата с нисък риск са представени и сравнени според избора на стратегия в табл. 6. Двете групи се различават помежду си по по-високата честота на дислипидемия и фамилна анамнеза за ИБС при пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение с насочените към селективна инвазивна стратегия.

Клиничните характеристики при пациентите без ЗД според избора на стратегия са сравнени в табл. 7. От таблицата става ясно, че при пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия, стойностите на тропонин I са по-високи, по-голяма е честотата на БН и TIMI Risk Score е по-висок в сравнение с пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия, при които стойностите на СРК са по-високи.

Използваните по време на хоспитализацията медикаменти за двете изследвани групи са представени и съответно сравнени в табл. 8. От нея се вижда, че пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия са със значимо по-висока честота на прием на клопидогрел и значимо по-ниска честота на прием на ангиотензин-рецепторен блокер в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия. При последната група приложението на нитрат е по-често, което е обяснимо, предвид опита за стабилизация на състоянието при тези пациенти преди избора на консервативно или инвазивно поведение.

Броят на засегнатите коронарни артерии при изследваните пациенти е представен на фиг. 2. По този показател двете групи се различават помежду си със значимо по-висок процент на едноклоново и по-нисък процент на триклоново коронарно засягане при пациентите с избор на селективна инвазивна стратегия в сравнение с тези, разпределени на ранна инвазивна стратегия.

Според таргетния коронарен съд между двете изследвани групи не се констатира съществена разлика, но по отношение на проведената интервенция се отчита разлика. Броят пациенти, при които няма проведена коронарна интервенция, е значително по-висок при болните, разпределени на селективна инвазивна стратегия, в сравнение с тези, при които е избрана ранна инвазивна стратегия. При последните (ранна инвазивна стратегия) се наблюдава по-висока честота на интервенции върху ствола на лявата коронарна артерия и интервенции на повече от един съд.

Таблица 6. *Обща характеристика при пациентите с нисък риск според избора на стратегия*

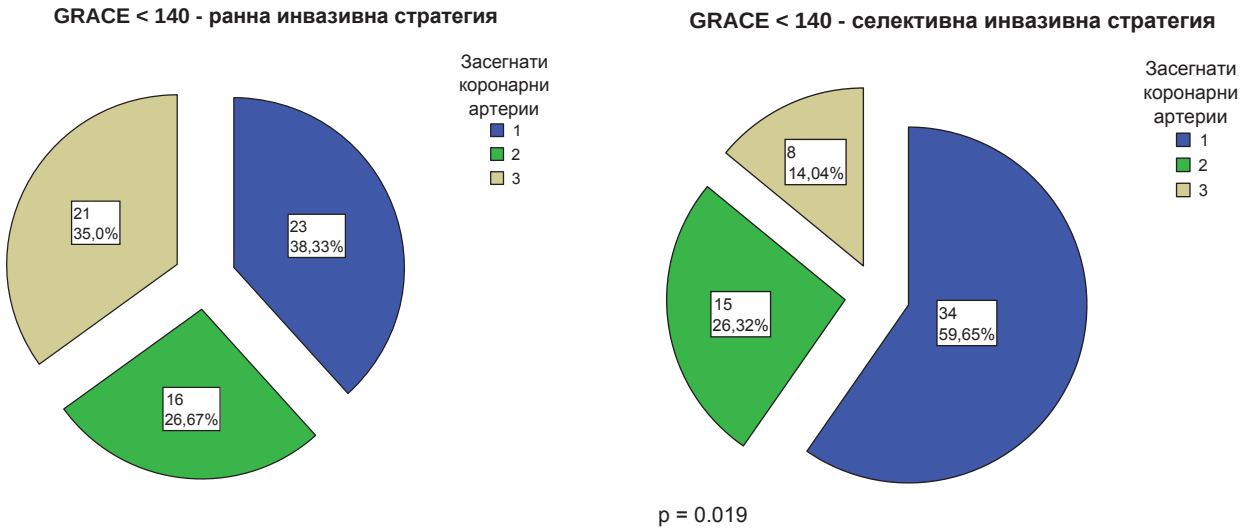
Показател	**Ранна инвазивна стратегия n = 60**	**Селективна инвазивна стратегия n = 90**	**Статистическа значимост (p)**
Възраст – средна стойност ± СО	58.6 (± 10.1)	62 (± 11.5)	0.064
Жени – брой (%)	17 (28.3%)	28 (31.1%)	0.856
АХ – брой (%)	55 (91.7%)	80 (88.9%)	0.782
ЗД – брой (%)	17 (28.3%)	25 (27.8%)	1
ЗД инсулиново лечение – брой (%)	8 (47.1%)	10 (40%)	0.899
Дислипидемия – брой (%)	56 (93.3%)	64 (71.1%)	**0.001**
ИТМ – средна стойност ± СО	29.2 (± 5.8)	28.9 (± 6.7)	0.572
Пушачи – брой (%)	31 (51.7%)	36 (40%)	0.182
Фамилна обремененост за ИБС – брой (%)	36 (60%)	26 (28.9%)	**< 0.001**
Преживян МИ – брой (%)	26 (43.3%)	33 (36.7%)	0.495
Проведена ПКИ – брой (%)	19 (31.7%)	17 (18.9%)	0.082
Анамнеза за СН – брой (%)	3 (5%)	7 (7.8%)	0.74
Известна МСБ – брой (%)	2 (3.3%)	9 (10%)	0.201

Таблица 7. *Клинични характеристики при пациентите с нисък риск според избора на стратегия*

Показател	**Ранна инвазивна стратегия n = 60**	**Селективна инвазивна стратегия n = 90**	**Статистическа значимост (p)**
Стенокардия 24 ч преди хоспитализация – брой (%)	20 (33.3%)	32 (35.6%)	0.862
Предшестващ прием на Аспирин – брой (%)	38 (63.3%)	69 (76.7%)	0.097
СРК – медиана (25-75 перс)	105.5 (65-154.8)	132 (91.3-216.5)	**0.007**
МВ – медиана (25-75 перс)	15 (11-22)	15 (10-26)	0.59
Trop I – медиана (25-75 перс)	0.035 (0.01-0.36)	0.012 (0.05-0.067)	**0.003**
БН – брой (%)	13 (21.7%)	8 (8.9%)	**0.032**
Креатинин (μmol/l) – средна стойност ± СО	88.1 (± 23.8)	89.8 (± 19.5)	0.631
GRACE – средна стойност ± СО	102.2 (± 26.1)	105 (± 21.3)	0.498
TIMI Risk Score – медиана (25-75 перс)	3 (2-4)	2 (2-3)	**0.006**
Риск от голямо кървене – средна стойност ± СО	5.5 (± 3.8)	5.1 (± 2.7)	0.258
ОКС: НАП – брой (%) NSTEMI – брой (%)	 36 (60%) 24 (40%)	 59 (65.6%) 31 (34.4%)	0.495

Таблица 8. *Фармакологично лечение при пациенти с нисък риск*

Медикамент	**Ранна инвазивна стратегия n = 60**	**Селективна инвазивна стратегия n = 90**	**Статистическа значимост (p)**
Бета-блокер – брой (%)	56 (93.3%)	73 (81.1%)	0.053
ACE инхибитор – брой (%)	54 (90%)	71 (78.9%)	0.079
Ангиотензин-рецепторен блокер – брой (%)	1 (1.7%)	11 (12.2%)	**0.028**
Калциев антагонист – брой (%)	14 (23.3%)	25 (27.8%)	0.574
Нитрат – брой (%)	14 (23.3%)	54 (60%)	**< 0.001**
Аспирин – брой (%)	56 (93.3%)	86 (95.6%)	0.714
Клопидогрел – брой (%)	55 (91.7%)	57 (63.3%)	**< 0.001**
GPIIbIIIa – брой (%)	7 (11.7%)	6 (6.7%)	0.376
НМХ – брой (%)	57 (95%)	86 (95.6%)	1
Статин – брой (%)	54 (90%)	75 (83.3%)	0.338
Фибрат – брой (%)	4 (6.7%)	4 (4.4%)	0.714



Фиг. 2. *Брой засегнати коронарни артерии при пациенти с нисък риск според избора на стратегия*

Проследяване на пациентите

Периодът на проследяване е значимо по-дълъг при пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия – 26.5 месеца (21-37 месеца) в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия – 11 месеца (5-34.3 месеца), $p < 0.001$. Процентното разпределение на пациентите, при които е наблюдавано някое от търсените нежелани сърдечно-съдови събития, е представено и сравнено според избора на стратегия в табл. 9. Честотата на рецидив на стенокардията е значимо по-висока в групата с избор на селективна инвазивна стратегия в сравнение с групата, при която поведението включва ранна инвазивна стратегия. По всички останали показатели, включително и по процентното съотношение на пациенти, при които е наблюдавано някое от всички търсени наблагоприятни събития обаче двете групи пациенти не показват съществена разлика помежду си.

Съотношението на пациентите без ЗД, при които е наблюдавано неблагоприятно сърдечно-съдово събитие до края на периода на проследяване, е представено и сравнено според избора на стратегия в табл. 10. Според резултатите, не се наблюдава разлика в честотата на настъпване на нито един от компонентите на MACE, а също и в общата честота на пациенти с MACE при сравнение между двете групи пациенти. Изключение прави единствено честотата на миокардния инфаркт при дългосрочното проследяване – отчита се значимо по-висок брой пациенти с настъпило подобно усложнение в групата с избор на селективна инвазивна стратегия в сравнение с пациентите, разпределени на ранна инвазивна стратегия.

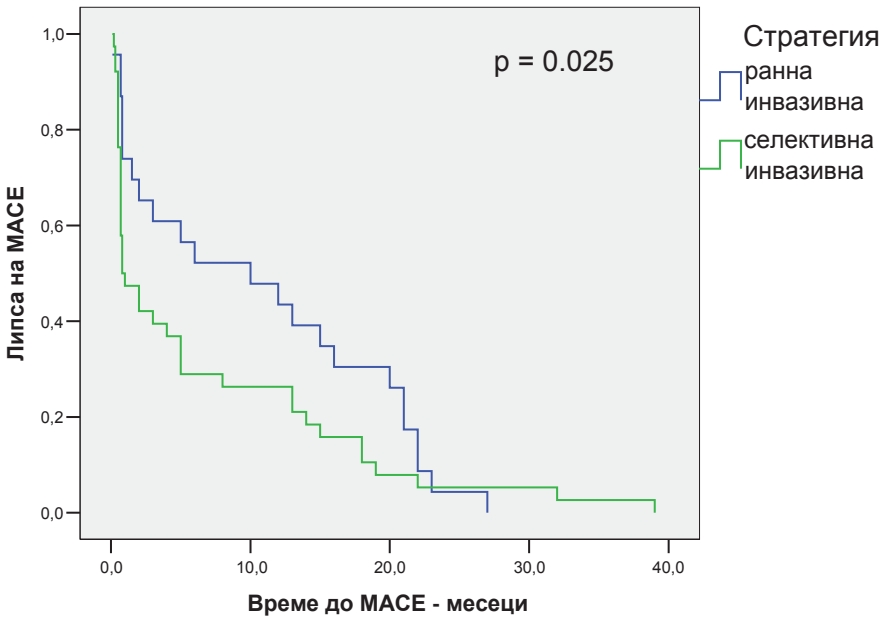
И въпреки че честотата на MACE (с изключение на миокардния инфаркт) не се различава значимо между групите, то по времето до тяхното настъпване се отчита разлика, която отново е в полза на пациентите с избор на ранна инвазивна стратегия – при тях нежеланите събития са значително по-отдалечени във времето в сравнение с пациентите, разпределени на селективна инвазивна стратегия (Каплан-Майер криви за преживяемост – фиг. 3).

Таблица 9. *Честота на MACE при пациенти с нисък риск до края на 30-ия ден след дехоспитализация според избора на стратегия*

MACE	**Ранна инвазивна стратегия n = 60** **Честота** брой (%)	**Селективна инвазивна стратегия n = 90** **Честота** брой (%)	**Статистическа значимост (p)**
Рецидив на стенокардия	5 (8.3%)	20 (22.2%)	**0.027**
Миокарден инфаркт	0	2 (2.2%)	0.517
Повторна хоспитализация	4 (6.7%)	12 (13.3%)	0.281
СКАГ	4 (6.7%)	12 (13.3%)	0.281
Коронарна интервенция	4 (6.7%)	11 (12.2%)	0.406
Прояви на СН	1	3 (3.3%)	0.65
Мозъчен инсулт	0	0	–
Смъртност	0	0	–
Пациенти с MACE	6	20 (22.2%)	0.077

Таблица 10. *Честота на MACE при пациенти с нисък риск до края на периода на проследяване според избора на стратегия*

MACE	**Ранна инвазивна стратегия n = 60** **Честота** брой (%)	**Селективна инвазивна стратегия n = 90** **Честота** брой (%)	**Статистическа значимост (p)**
Рецидив на стенокардия	16 (26.7%)	33 (36.7%)	0.218
Миокарден инфаркт	0	9 (10%)	**0.011**
Повторна хоспитализация	17 (28.3%)	29 (32.2%)	0.718
СКАГ	12 (20%)	18 (20%)	0.187
Коронарна интервенция	11 (18.3%)	26 (28.9%)	0.177
Прояви на СН	8 (13.3%)	7 (7.8%)	0.281
Мозъчен инсулт	5 (8.3%)	3 (3.3%)	0.267
Смъртност	1 (1.7%)	3 (3.3%)	0.65
Пациенти с MACE	23 (38.3%)	38 (42.2%)	0.735



Фиг. 3. *Каплан-Майер криви за MACE до края на периода на проследяване при пациенти с нисък риск според избора на стратегия*

Обсъждане

В проучването е изследвано отражението на избора на терапевтична стратегия (ранна инвазивна спрямо селективна инвазивна) върху честотата на нежеланите сърдечно-съдови събития при пациенти с ОКС без елевация на ST-сегмента в зависимост от риска за исхемични усложнения, оценен според GRACE risk score. Обхванатата е немалка група болни, които са проследени за период от средно две години.

При болните с висок риск отчетливо се проявяват ползите от приложението на ранна инвазивна стратегия спрямо селективната. Ранната инвазивна стратегия е свързана със значително намаление на честотата на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и обща честота на пациенти, при които е наблюдавано MACE, както в рамките на първия месец след дехоспитализация, така и при дългосрочно проследяване. През първите 30 дни след изписването при нито

един от болните с висок риск и проведена ранна инвазивна стратегия не е наблюдавано MACE, в сравнение с 10 пациенти (83%) от групата с висок риск и селективна инвазивна стратегия.

Времето до настъпване на MACE също показва значителна разлика между групите, дори и след отчитане влиянието на различни потенциално определящи фактори – изборът на ранна инвазивна стратегия при високорисковите пациенти е свързан със значително удължаване на периода, свободен от MACE, в сравнение с разпределението на селективна инвазивна стратегия.

В рамките на краткосрочното проследяване в групата с невисок риск единствената отчетена полза от приложението на ранна инвазивна стратегия е намалението на честотата на рецидив на стенокардия. При дългосрочно проследяване се наблюдава понижена честота на МИ в подгрупата с избор на ранна инвазивна стратегия в сравнение с тази, при която стратегията е селективно инвазивна, а също така и удължаване на времето до настъпване на което и да е MACE, отново в полза на ранната инвазивна стратегия.

Резултатите от анализа са в съответствие с тези от проучването TIMACS [9] – ключово проучване по отношение сравнението на ранната и отложената инвазивна стратегия при пациенти с различен рисков профил. В TIMACS се установява значителна редукция на честотата на MACE при болни с GRACE > 140 при приложение на ранна спрямо отложена инвазивна стратегия, докато в групата с по-нискорисков профил изборът на стратегия не оказва влияние върху честотата на нежеланите сърдечно-съдови събития. Трябва да се отбележи обаче, че дизайнът на TIMACS се различава от този на настоящото проучване – TIMACS сравнява ранна спрямо отложена инвазивна стратегия (т.е. инвазивно изследване и евентуално интервенция е проведено при всички пациенти, като разликата е само във времето до провеждане), докато целта на проведения тук анализ е сравнението на ранната инвазивна стратегия със селективната инвазивна стратегия (като в последната група една част от болните не провеждат инвазивно изследване и остават на консервативно лечение).

Резултатите от TIMACS [9], TACTICS-TIMI 18 [2] и някои метаанализи [1] дават основание в ръководството за поведение при ОКС без елевация на ST-сегмента от 2011 г. при пациентите с висок риск (GRACE > 140) инвазивното изследване в рамките на първите 24 часа след хоспитализация да се препоръчва като клас I индикация [7].

Заключение

При пациентите с висок риск се наблюдава значително намаление на честотата на рецидив на стенокардия, повторна хоспитализация, СКАГ, интервенция и обща честота на MACE, в рамките на краткосрочното и дългосрочното проследяване, свързано с приложение на ранна спрямо селективна инвазивна стратегия. Времето до настъпване на MACE при високорисковите пациенти е значително по-дълго, когато избраната стратегия е ранна инвазивна.

В групата с по-нисък риск ранната инвазивна стратегия е свързана с намалена честота на рецидив на стенокардия при ранно проследяване, понижена честота на МИ в дългосрочен план и удължаване на времето до настъпване на MACE, в сравнение със селективната инвазивна стратегия.

Библиография:

1. Bavry, A. A. et al. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intra-coronary stents improves survival in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. – Am. J. Cardiol., **93**, 2004, 830-5.
2. Cannon, C. P. et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. – N. Engl. J. Med., **344**, 2001, 1879-1887.
3. Fox, K. A. et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 – GRACE. – Heart, **96**, 2010, 1095-1101.
4. Fox, K. A. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). – BMJ, **333**, 2006, 1091.
5. Fox, K. A. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). – Eur. Heart J., **23**, 2002, 1177-1189.
6. Granger, C. B. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. – Arch. Intern. Med., **163**, 2003, 2345-2353.

7. Hamm, C. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). – Eur. Heart J., **32**, 2011, 2999-3054.
8. Murray, C. L. et A. D. Lopez. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020; Global Burden of Disease Study. – Lancet, **349**, 1997, 1498-1504.
9. Hasdai, D. et al. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes – the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. – Eur. Heart J., **24**, 2003, 1189-1194.
10. Mehta, S. R. et al. TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. – N. Engl. J. Med., **360**, 2009, № 21, 2165-2175.
11. Montalescot, G. et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. – JAMA, **302**, 2009; 947-954.
12. Murray, C. L. et A. D. Lopez. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020; Global Burden of Disease Study. – Lancet, **349**, 1997, 1498-1504.
13. Neumann, F. J. et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. – JAMA, **290**, 2003, № 12, 1593-1599.
14. Yeh, R. W. et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. – N. Engl. J. Med., **362**, 2010, 2155-2165.

Постъпила – 15.06.2012 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Доц. д-р Н. Димитров, д.м.н.
Отделение по инвазивна кардиология
УМБАЛ „Св. Екатерина"
бул. „П. Славейков" 52
1431 София

✉ *Address for correspondence:*

Assoc. Prof. N. Dimitrov, MD, DSci.
Department of Invasive Cardiology
UMHAT "Sv. Ekaterina"
52, P. Slaveykov, Bvl.
1431 Sofia

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

организира

курс

ОСНОВИ НА ИНФОРМАЦИОННАТА ГРАМОТНОСТ

БИОМЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ – ПОТРЕБИТЕЛСКИ СТРАТЕГИИ ЗА ИЗДИРВАНЕ, ОБРАБОТКА И ИЗПОЛЗВАНЕ

•• структура и правила за работа в медицинска библиотека, с библиотечни каталози и специализирани информационни източници от областта на естествените науки, клиничната медицина и здравеопазването •• избор на източници и разработване на стратегии за търсене във всеки от тях •• работа с индекси и особено с тезауруса на МЕДЛАЙН •• мултимедийни продукти в различни медицински области •• издирване в интернет на медицинска информация, отговаряща на критериите за научност •• оформяне на научни публикации и аналитико-синтетична обработка на информацията.

Хорариум – 20 часа – 10 часа лекции и 10 часа семинари и упражнения.

Дати за провеждане ще се насрочат при записване на не по-малко от 5 души.
За информация: Д-р Ж. Сурчева – тел. 952-62-60; e-mail: **surcheva_j@abv.bg**