

## Оценка риска при остром коронарном синдроме

1 - ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития», г. Тюмень;  
2 - Областной кардиологический диспансер ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница№1», г. Тюмень

*Shalaev S.V., Safullina Z.M., Maltseva O.V., Reitblat O.M.*

### Risk assessment in acute coronary syndrome

#### Резюме

Больные острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST являются гетерогенной группой с различным риском ранних и поздних неблагоприятных событий. Ранняя стратификация риска позволяет определить тактику ведения пациента. Интервенционная тактика лечения ОКСБП ST достоверно снижает смертность и частоту развития ИМ в течение 12 месяцев, способствует уменьшению числа повторных госпитализаций по поводу ИС, увеличивает продолжительность жизни. Эти обстоятельства определяют важность применения моделей стратификации риска, которые учитывают совокупность нескольких показателей. Экспертами ВНОК, ЕОК, АКК/ААС рекомендовано несколько моделей. Все шкалы были разработаны как для краткосрочного, так и для долгосрочного прогноза: госпитальных и 6-месячных событий в GRACE; в течение 14 дней и 12 месяцев для TIMI; в течение 30 дней и 12 месяцев для PURSUIT.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, стратификация риска

#### Summary

Patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation are a heterogeneous group with different risk of early and late adverse events. Early risk stratification to determine the tactics of the patient. Interventional treatment in OКСБП ST significantly reduces mortality and myocardial infarction within 12 months, reduces the number of rehospitalization for the National Assembly, increases life expectancy. These circumstances determine the importance of risk stratification models that take into account a combination of several indicators. Experts GFCF ESC, ACC / AHA recommends several models. All scales have been developed for short and long-term prognosis: hospital and 6-month event GRACE; within 14 days and 12 months for the TIMI; 30 days and 12 months for PURSUIT.

**Key words:** acute coronary syndrome without ST elevation ST, risk stratification

#### Введение

На протяжении последних десятилетий в структуре заболеваемости и смертности во всем мире первое место прочно занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), включая её острые проявления, является важнейшей социальной и медицинской проблемой [1], [2], [3], [4]. В странах Западной Европы наблюдается тенденция к неуклонному снижению смертности от ИБС, однако, в России отмечается ее рост с резкими подъемами в отдельные периоды [5]. По данным Росстата в 2010 году в России ушло из жизни более 2 млн. человек, в 2011 году – 1,925 млн. человек. Причиной большинства смертей (56% и в 2010, и в 2011 гг.) стали болезни системы кровообращения.

Острый коронарный синдром (ОКС) является основной причиной смерти от ИБС, на его долю приходится до 45% летальных исходов [6], [7].

Частота развития инфаркта миокарда (ИМ) без зубцов Q за последние 10 лет повысилась, теперь его доля составляет не менее 50% от всех случаев острых ИМ,

а некоторые исследования показывают, что более 70% острых ИМ – инфаркты без зубцов Q [8].

По результатам регистра OPERA [9] внутрибольничная смертность у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМП ST) и ИМ без подъема сегмента ST (ИМБП ST) составила 4,6% и 4,3%, соответственно; через 12 месяцев – уже 9,0% и 11,6%. В пятилетнем исследовании К.А. Fox et al. [10], включавшем 3721 пациент ОКС (регистр GRACE), общая смертность у больных ИМП ST составила 22% и 26% – при ИМБП ST/нестабильной стенокардии (НС). Причем, большинство смертей произошли после выписки больных из стационара: 66% смертей при ИМП ST, 86% смертей при ИМБП ST и 97% смертей при НС.

Стратификация риска. У больных ОКСБП ST повышен риск развития ИМ и смерти [11], [12], [13], [14], [15].

Ранняя стратификация риска лежит в основе выбора лечебной тактики. Современный подход к лечению этой категории больных включает обязательное определение степени риска наступления у них неблагоприятных со-

Таблица 1. Шкала оценки риска TIMI \*

Возраст более 65 лет	1 балл
более 3- факторов риска ИБС (курение, СД, наследственный анамнез, ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л, АГ)	1 балл
Применение аспирина в предшествующие 7 дней	1 балл
Наличие стенозов КА более 50% по результатам ранее проведенной КАГ	1 балл
Более 1 эпизода ангинозных болей за последние 24 часа	1 балл
Отклонения сегмента ST	1 балл
Повышение уровня биохимических маркеров некроза	1 балл

Примечание: \* взято из Antman EM, Cohen M et al. JAMA 2000; 284:835–842.

битый – нового (повторного) ИМ или смерти. Выделение больных высокого риска позволяет применить по отношению к ним более «агрессивную» лечебную тактику [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22]. Многочисленными исследованиями: TACTICS-TIMI 18, ESSENCE, FRISC II, RITA-3, GRACE, доказано преимущество выполнения ранних чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), только для больных высокого риска развития ИМ или смерти [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31].

Характеристика современных моделей. Для оптимальной оценки риска требуется одновременный учет нескольких прогностических факторов [16],[17].

С этой целью был разработан ряд систем риск-стратификации, которые основаны на результатах крупномасштабных исследований и регистрах. Это стратификационные модели GRACE, TIMI и PURSUIT.

Система риск-стратификации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction – Тромболизис при инфаркте миокарда) [31], [32] основана на результатах исследования TIMI 11B [33] – на наиболее крупном из проводимых сравнительных клинических исследований низкомолекулярных гепаринов (НМГ). В исследовании участвовали 3910 больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда, рандомизация выполнялась в первые 24 часа от возникновения заболевания. Протокол исследования был спланирован с целью сравнения эффективности двух терапевтических стратегий: применение обычного гепарина внутривенно болюсно в дозе 70 ЕД/кг с последующей непрерывной внутривенной инфузией (поддержанием АЧТВ на уровне 1,5-2,5 от исходных значений) в течение 3-8 дней (в среднем 3 дня) и НМГ - эноксапарина. Эноксапарин назначался в "острой фазе" заболевания первоначально внутривенно болюсом в дозе 30 мг, затем подкожно дважды в сутки в дозе 1 мг/кг в течение 8 дней (в среднем 4,6 дней). Амбулаторная фаза лечения эноксапарином предполагала использование его в дозе 40 мг подкожно 2 раза в сутки при массе тела менее 65 кг и 60 мг при массе тела более 65 кг, пациенты группы обычного гепарина в амбулаторную фазу лечения получали плацебо. В обеих группах в течение всего периода наблюдения назначался аспирин в дозе 100-325 мг.

При анализе результатов исследования обнаружено явное превосходство эноксапарина перед обычным гепарином в эффективности предотвращения основных коронарных событий (первичные конечные точки – смерть от всех причин, развитие инфаркта миокарда, ургентная реваскуляризация) [34].

В стратификационную модель включены такие показатели как возраст 65 лет и старше; наличие, по меньшей мере 3-х факторов риска ИБС, известный стеноз коронарных артерий 50% и более (по результатам ранее проведенной КАГ), отклонение сегмента ST от изолинии на ЭКГ, по меньшей мере 2 ангинозных приступа в предшествующие 24 часа, применение аспирина в предшествующие 7 дней, повышение уровня кардиоспецифичных биомаркеров. Модель применяется для определения 14-дневного и годового кумулятивного риска смерти от всех причин, нефатального ИМ, возвратной ишемии с потребностью в реваскуляризации (см. таблицу 1).

Оценка риска рассчитывается путем присуждения 1 балла каждому из этих факторов (от 0 до 7 баллов). Частота развития неблагоприятных событий существенно увеличивалась по мере увеличения количества баллов: 4,7% для 0/1 баллов; 8,3% для 2 баллов; 13,2% для 3 баллов, 19,9% для 4 баллов; 26,2% для 5 баллов; 40,9% для 6/7 баллов [31].

В зависимости от количества баллов выделяют 3 группы риска: он может быть низким, промежуточным и высоким. Низкий риск соответствует 0-2 баллам, промежуточный риск 3-4 баллам, высокий риск 5-7 баллам.

Достоверность данной прогностической модели была подтверждена в трех группах больных: группе НФГ исследования ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction – Эффективность и безопасность подкожного эноксапарина при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q) и группах эноксапарина в исследованиях TIMI 11B и ESSENCE [33].

Эффективность прогноза была также показана на неселективной группе больных с синдромом боли в грудной клетке [35].

Во всех группах была подтверждена линейная зависимость увеличения частоты развития неблагоприятных событий с увеличением количества баллов по шкале риска [36].

Модель GRACE основана на данных регистра ОКС GRACE [37]. [38] Регистр включал данные 43 810 не прошедших рандомизацию пациентов с ОКС (инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST, нестабильной стенокардией), поступивших в 94 госпиталя 14 стран Европы, Северной и Южной Америки, Австралии и Новой Зеландии с апреля 1999 по сентябрь 2005 год. Для разра-

ботки прогностической модели риска использовали данные когорты больных (n=21 688), госпитализированных с 1 апреля 1999 по 30 сентября 2002 г. Все те демографические и клинические переменные, предиктивное отношение рисков которых было определено в регрессионном анализе по Коксу, введены во множественный обратный пошаговый регрессионный анализ по Коксу для расчета пропорциональных рисков. Параметры, показавшие  $\alpha \leq 0,05$ , вошли в заключительную прогностическую модель. Дискриминантная сила полученной модели в предсказании конечных точек (общей смертности и общей смертности + ИМ во время госпитализации и в течение 6 месяцев после выписки) была оценена по площади под операторской характеристической (ROC) кривой (C-statistics) [39].

Предсказательность шкалы оценки риска GRACE была изучена и подтверждена в когортах больных GRACE (n=22 122), госпитализированных с 1 октября 2002 по 30 сентября 2005 г., а также проведена в исследовании GUSTO IIb (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries – Глобальное использование стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена (ТАП) для открытия окклюзированных коронарных артерий) (n=12 142). В систему риск-стратификации включены следующие параметры: возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС) при госпитализации, уровень

систолического АД, уровень креатинина сыворотки, тяжесть проявлений сердечной недостаточности (СН) по классификации Killip, отклонение сегмента ST, повышение кардиоспецифичных биомаркеров, остановка сердца в дебюте развития ОКС. В соответствии с полученной суммой баллов определяется риск смерти от всех причин в период госпитализации и в течение последующих 6 месяцев, а также совокупный риск смерти от всех причин или нефатального ИМ (см. рис. 1, Табл. 2 и 3) [38], [39].

Модель риска PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIB/IIIa in Unstable Angina): Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. (Recommendations of the ACC/AAC, 2007) разработана E. Boersma и соавт. на основе анализа данных 9461 пациентов, участвовавших в исследовании PURSUIT [40].

Последнее из законченных на сегодняшний день клинических исследований - PURSUIT (The participants in the Platelet Glycoprotein IIB/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) является одним из самых крупных. Протокол этого исследования был разработан с целью изучения эффекта эптифибатид (интегрилина), назначаемого в дополнение к необходимой стандартной терапии у больных с ОКС. Всего в исследовании участвовали 10948 пациентов, которые были рандомизированы в течение 24 часов от момента появле-

1. Возраст < 40 лет (0), 40-49 (18), 50-59 (36), 60-69 (55), 70-79 (73), ≥ 80 лет (91)
2. ЧСС: < 70 (0), 70-89 (7), 90-109 (13), 110-149 (23), 150-199 (36), > 200 (46)
3. Систолическое АД в мм рт ст: < 80 (63), 80-99 (58), 100-119 (47), 120-139 (37), 140-159 (26), 160-199 (11), > 200 (0)
4. Креатинин (мг/дл): 0-0,39 (2), 0,4-0,79 (5), 0,8-1,19 (8), 1,2-1,59 (11), 1,6-1,99 (14), 2-3,99 (23), > 4 (31).
5. Класс СН по Killip: I- 0, II-21, III - 43, IV - 64
6. Остановка сердца - 43
7. Повышение биохимических маркеров некроза - 15
8. Отклонения сегмента ST - 30.
9. Сумма баллов:

Рис.1. Оценка риска по шкале GRACE (0-258 баллов)

Таблица 2. Смертность в период госпитализации \*

Категория риска	Число баллов по шкале GRACE	Госпитальная смертность, %
Низкий	≤ 108	< 1
Промежуточный	109-140	1-3
Высокий	> 140	> 3

Примечание: \*Взято из руководства ЕКО, 2007

Таблица 3. Смертность через 6 месяцев \*

Категория риска	Число баллов по шкале GRACE	Постгоспитальная смертность, %
Низкий	≤ 88	< 3
Промежуточный	89-118	3-8
Высокий	> 118	> 8

Примечание: \*Взято из руководства ЕКО, 2007

ния симптомов нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q. Критериями включения также были ишемические изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ без стойкой элевации сегмента ST. Также учитывались изменения уровня МВ-фракции креатинкиназы сыворотки крови. Пациенты получали лечение по одной из следующих схем: назначение эптифибатид в дозе 180 мкг/кг болюсом и последующей инфузией со скоростью 2 мкг/кг/мин в течение 72 часов либо назначение плацебо. Все больные также получали аспирин в дозе 325 мг/сут и инфузию обычного гепарина на протяжении 72 часов. В

обеих группах инфузия эптифибатид и/или обычного гепарина продолжалась до 96 часов в случае необходимости проведения коронарной ангиопластики на 3 сутки терапии. Конечными точками в исследовании служили случаи смерти и инфаркта миокарда за 30 дней наблюдения. Назначение эптифибатид (интегрилина) на фоне проведения стандартной антитромботической терапии гепарином и аспирином сопровождается статистически достоверным увеличением эффективности лечения, каждая 1000 пролеченных эптифибатидом пациентов предупреждает смерть или развитие трансмурального инфаркта миокарда у 15 больных [34].

Таблица 4. Шкала риска PURSUIT\*

Параметры		Баллы	
		Смерть	Смерть Нефат. ИМ
Возраст, лет	50	0	8 (11)
	60	2 (3)	9 (12)
	70	4 (6)	11 (13)
	80	6 (9)	12 (14)
Пол	Женщины	0	0
	Мужчины	1	1
Наихудший класс стенокардии за последние 6 недель	Нет стенокардии/ ФК I-II	0	0
	ФК III-IV	2	2
ЧСС, уд/мин	80	0	0
	100	1 (2)	0
	120	2 (5)	0
САД (мм Hg)	120	0	0
	100	1	0
	80	2	0
Наличие сердечной недостаточности (хрипы)	Нет	0	0
	Да	3	2
Депрессия ST при поступлении	Нет	0	0
	Да	3	1

Примечание: \*взято из E. Boersma, Karen S. Pieper et al. Results From an International Trial of 9461 Patients. Circulation 2000; 101; 2557-2567

Таблица 5. Уровни риска развития смерти и нефатального инфаркта миокарда\*

Категория риска	Смерть	Смерть/нефатальный ИМ
Низкий	0-6 баллов	0-13 баллов
Промежуточный	7-9 баллов	14-15 баллов
Высокий	Более 10 баллов	Более 16 баллов

Примечание: \*взято из E. Boersma, Karen S. Pieper et al. Results From an International Trial of 9461 Patients. Circulation 2000; 101; 2557-2567

Таблица 6. Прогностическая оценка риска развития смерти и нефатального ИМ\*

Баллы	Смерть	Смерть/нефатальный ИМ
Менее 10 баллов	4,9%	9,7%
10-12 баллов	5,1%	10,1%
13-14 баллов	7,1%	14,1%
15-16 баллов	8,5%	19%
Более 16 баллов	13%	25%

Примечание: \*взято из E. Boersma, Karen S. Pieper et al. Results From an International Trial of 9461 Patients. Circulation 2000; 101; 2557-2567

Наиболее важными предикторами смерти или нефатального ИМ были следующие факторы: возраст, пол, наихудший класс стенокардии за последние 6 недель, ЧСС, уровень систолического АД, депрессия сегмента ST, признаки СН. Эта модель применяется для определения 30-дневного и годового риска смерти от всех причин, а также совокупного риска смерти от всех причин или нефатального ИМ (см. табл. 4).

В зависимости от количества баллов выделяют низкий, промежуточный и высокий риск (Таблица № 5,6).

С целью изучения прогностического значения трех шкал de Araujo Goncalves с соавт. [41] сравнили три модели риск-стратификации TIMI, PURSUIT и GRACE в прогнозировании 30-дневных и годовых исходов у 460 пациентов ОКСБП ST в возрасте 63,4±10,8 лет. Интересным в работе de Araujo Goncalves с соавт. является тот факт, что модель GRACE продемонстрировала лучшие результаты и обладала наибольшей точностью для пациентов Португалии, чем модели риска TIMI и PURSUIT.

Andrew T. Yan с соавт. [42] рассчитывали риск по шкалам TIMI, PURSUIT и GRACE для 1728 пациентов в проспективном многоцентровом канадском регистре ОКС. Все шкалы показали хорошую предсказывающую эффективность в отношении смерти в период госпитализации. Наибольшей предсказывающей мощностью в отношении смерти в период госпитализации и в течение года для пациентов Канады обладали две модели: GRACE и PURSUIT.

Учитывая вышесказанное - вопрос оценки риска при помощи различных систем риск-стратификации на сегодня окончательно не решен. Остается неизвестным вопрос, какой модели следует отдавать предпочтение. ВНОК рекомендовало использовать для оценки риска

больных при поступлении балльную систему TIMI. ЕКО в рекомендациях 2007 года отдало предпочтение системе оценки риска смерти и ИМ, основанной на данных регистра GRACE.

## Заключение

Анализируя представленные материалы, несомненно, что работы, которые проводились ранее не дали однозначного ответа на вопросы о предсказывающей точности моделей. Проблема изучения прогностической значимости различных систем риск-стратификации в настоящее время имеет большое значение для выбора стратегии лечения, улучшения качества жизни пациентов. ■

*Шалаев С.В. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, руководитель Областного кардиологического диспансера ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» г. Тюмень; Сафиуллина З.М. - д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень; Мальцева О.В. - главный специалист управления обеспечения государственных гарантий оказания медицинской помощи и развития медицинской страховочной департамента здравоохранения Тюменской области, г. Тюмень; Рейтблат О.М. - зав. кардиологическим отделением № 1 Областного кардиологического диспансера ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Мальцева Ольга Валентиновна, 625039, г. Тюмень, ул. Харьковская 59/2-67, тел. раб. (3452) 46-29-62; тел. дом. (3452) 41-49-14, com. 8-982-933-04-03, e-mail: ovmaltceva@yandex.ru*

## Литература:

1. Cannon C.P., Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Braunwald E., Zipes L., Libby P., Bonow R. (eds.) // Heart disease. Saunders company. 2005; 1243-1279.
2. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России. // Кардиоваск тер и проф. - 2004. ч 3. - С. 10-14.
3. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А. и др. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Болезни сердца и сосудов. Том 4. ч4. С. 4-9.
4. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В., Болотова Е.В. Инфаркт миокарда: насколько отражает проблему официальная статистика. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 4: 4-12.
5. Маколкин В.И., В.В. Петрий, А.А. Андержанова, О.Н. Дранко/Опыт применения ивабрадина в клинической практике // Кардиология. - 2008. ч 6 - С. 24-27.
6. Manucci P.M. Von Willebrand factor. A marker of endothelial damage? // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. - 1998. - Vol. 18. - P. 1359-1362.
7. Самородская И.В. Острые формы ишемической болезни сердца: необходимость решения проблемы сопоставимости данных о распространенности и летальности. Болезни сердца и сосудов 2010; 1: 25-28.
8. Wellford AL, Ashcom TL, Whitney EJ, et al. Changing presentation of coronary hearth disease in an inpatient population within the US military health care system. // Mil Med. - 1993. - Vol. 158(9). - P. 598-603.
9. Montalescot G., Sideris G., Meuleman C., et al; ALBION Trial Investigators. A random-ized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment ele-vation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial // J Am Coll Cardiol. - 2006. - Vol. 48. - P. 931-938.
10. Fox K.A.A. et al. «GRACE: Long-Term Outcomes in NSTEMI and UA No Better Than in STEMI, 2010».
11. Birkhead JS, Walker L, Pearson M et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). Heart 2004; 90: 1004-9.
12. Lev EI, Battler A, Behar S et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. Am J Cardiol 2003; 91: 224-7.
13. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW;

- PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. // *J Am Coll Cardiol.* - 2001. Vol. 38. - P. 64-71.
14. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriaci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. // *JAMA.* - 1999. - Vol. 281. - P. 707-713.
15. Верткин А.Л., Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Мозговой натрийуретический пептид при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. // *Лечащий врач.* - 2006. - № 6 - С.60-63.
16. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
17. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Второй пересмотр, 2006.
18. Алексеева О.П., Шаленкова М.А. Острый коронарный синдром: от диагноза к лечению. - Н. Новгород - 2003.
19. Сыркин А.Л., Добровольский А.Б. Место  $\beta$ -блокаторов в лечении острого коронарного синдрома: какие препараты, у каких пациентов и когда следует применять. // *Рус. мед. журн.* - 2002. Т.10. №4. - С. 181-185.
20. Braunwald E., Jones R.H., Mark D.B. et al. Diagnosing and managing unstable angina. // *Circulation.* - 1994. - Vol. 90. - P. 613.
21. Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. // *Heart.* - 2000. - Vol. 83. - P. 361-6.
22. Gibbons RJ, Fuster V. Therapy for Patients with Acute Coronary Syndromes - New Opportunities. // *N Engl J Med.* - 2006. - Vol. 354. - P. 1524-14.
23. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH et al. for the GRACE investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. // *JAMA.* - 2004. -Vol. 291. - P. 2727-2733.
24. Mehta S.R., Granger C.B., Boden W.E. et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. // *N Engl J Med.* - May 7. 2009. - Vol. 360. - P. 2165-75.
25. Вострухова С.В., Калашников В.Ю., Сулимов В.А. с соавт. Интервенционная и консервативная тактика лечения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: клинико-экономические результаты через 12 месяцев. // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* - 2008. №2. С. 18-21.
26. FRISC II investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. FRAGmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. // *Lancet.* - 1999. - Vol. 354. - P. 708-715.
27. Laserqvist B., Husted S., Kontny F. Et al. Five-year outcomes in the fast revascularization during instability in coronary artery disease (FRISC II) randomized trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. // *Lancet.* - 2006. - Vol. 368. - P. 998-1004.
28. Fox K.A., Pool-Wilson P.A., Clayton T.C. et al. Five-year out-come of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA-3 randomised trial. // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 914-920.
29. Bavry A.A., Kumbhani D.J., Rassi A.N. et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. // *J. Am Coll Cardiol.* - 2006. - Vol. 48. - P. 1319-1325.
30. Mehta S.R., Granger C.B., Boden W.E. et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. // *N Engl J Med.* - May 7. 2009. - Vol. 360. - P. 2165-75.
31. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. // *JAMA.* - 2000. - Vol. 284. - P. 835-842.
32. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P.1593-1601.
33. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events Study Group. // *N. Engl. J. Med.* - 1997. Vol. 337. - P. 447-452.
34. [http://www.rusmedserv.com/cardio/ac\\_sindr.htm](http://www.rusmedserv.com/cardio/ac_sindr.htm)
35. Pollack Jr. C.V., Sites F.D., Shofer F.S. et al. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. // *Acad. Emerg. Med.* - 2006. - Vol. 13. - P. 13-18
36. Rami Doukky, MD and James E. Calvin, MD Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: New Risk Stratification Models <http://www.medscape.com/>
37. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH et al. for the GRACE investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727-2733.
38. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH et al. for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163: 2345-2353.
39. Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. 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). // *British Medical Journal.* - 2006. - doi:10.1136/bmj.38985.646481.55 (published 10 October 2006).
40. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW et al. for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101. - P. 2557-2567.
41. de Araujo Goncalves P., Ferreira J., Aguiar C., Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865-872.
42. Andrew T. Yan, Raymond T. Yan, Mary Tan, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: us eful but simpler is not necessarily better *European Heart J* 2007; 28:1072-8.