

Мальцева О.В., Сафиуллина З.М., Шалаев С.В.

Использование дифференцированного подхода в стратификации риска у больных ОКСБП ST с применением различных прогностических моделей

Кафедра кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень

Maltseva O.V., Safiullina Z.M., Shalaev S.V.

Application differentiated approach in determination of risk stratification in patients with nste acs in different prognostic models

Резюме

Прогностическая шкала GRACE оказалась неэффективной в прогнозировании случаев смерти и совокупности случаев смерти/ИМ в период госпитализации. На период 6-месячного наблюдения шкала продемонстрировала средний уровень прогностической значимости. Сходные показатели были выявлены и у модели TIMI в отношении предсказания смерти/ИМ/рефрактерной ишемии на период 14-дневного и годового наблюдения. Модель риска PURSUIT показала очень хороший уровень прогностической значимости на период 30-дневного и годового наблюдения. При сравнении моделей GRACE и PURSUIT в отношении смерти от всех причин и совокупности смерти/ИМ на период 12-месячного наблюдения выявлено, что прогностическая точность оценок лучше у шкалы PURSUIT.

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

Summary

Prognostic model GRACE was ineffective in prognosis of lethal cases and combination of unfavourable cardiovascular events – death and myocardial infarction during in-hospital period. During 6 months of observation this model showed middle level of prognostic significance. Prognostic model TIMI showed the same results regarding prediction of combined point – death, myocardial infarction, refractory ischemia during 14 days of in-hospital period and 1-year observation. Prognostic model PURSUIT showed high level of prognostic power during 30-days and annual observation. Comparing GRACE and PURSUIT in relation to death from all reasons and combined point death/myocardial infarction during 12 months of observation it was revealed that model PURSUIT had more accurate estimation.

Key words: non-ST-elevation acute coronary syndrome, risk stratification

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой важную проблему для здравоохранения и ежегодно является причиной значительного числа госпитализаций [1]. По результатам регистров ОКС в последние годы увеличилась частота ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБП ST) по сравнению с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСП ST) [2, 3]. Известно, что госпитальная летальность выше у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМIST), чем у больных ОКСБП ST, через 6 месяцев выживаемость примерно одинакова и составляет 88% и 87% соответственно [4], по данным наблюдения в течение последующих 4 лет частота смерти выше в 2 раза у больных, перенесших ОКСБП ST [5]. В этой связи одной из важнейших задач у больных ОКСБП ST является выявление предикторов неблагоприятного прогноза, на основании которого осуществляется выбор стратегии

лечения [6]. Выделение различных степеней риска позволяет определить показания к выбору стратегии лечения, а также «агрессивность» проводимых антитромботических вмешательств. Преимущество выполнения ранних чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) доказано только для больных с высоким уровнем риска [4, 6, 7]. Для оценки риска при ОКСБП ST предложен ряд моделей, учитывающих независимые предикторы основных коронарных событий - GRACE, TIMI, PURSUIT [7, 8, 9].

Цель исследования: в процессе годового динамического наблюдения изучить прогностическую точность моделей оценки краткосрочного и долгосрочного риска у больных ОКСБП ST.

Материалы и методы

Для диагностики ОКСБП ST были использованы критерии, в соответствии с национальными рекоменда-

циями по лечению ОКСБПСТ [6]. Критерии включения в исследование: ОКСБП СТ, возраст старше 18 лет, информированное согласие больного. Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология, сердечная недостаточность III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, известные злокачественные новообразования и другие соматические заболевания с неблагоприятным прогнозом, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, воспалительные и аутоиммунные заболевания.

У всех больных, давших информированное согласие на участие в исследовании, оценивали уровень краткосрочного и долгосрочного риска с применением различных систем риск-стратификации: GRACE [10, 11], TIMI [12, 13], PURSUIT [14].

Проспективное наблюдение за пациентами проводили в период госпитализации и в течение 1 года после выписки из стационара. Анализировали следующие исходы ИБС: смерть от всех причин, включая случаи внезапной смерти; случаи смерти вследствие нового или повторного ИМ; возникновение нового или повторного нефатального ИМ; случаи нестабильной стенокардии (НС), требовавшие повторной госпитализации. Сведения об исходах заболевания были получены при повторных осмотрах больных, анализе медицинской документации, протоколов аутопсии.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и SPSS 11.5.

При сравнительной оценке моделей использовали метод ROC-анализа: проводили построение характеристических кривых. Для сравнения использовали показатель площади под кривой. Прогностическая модель считалась эффективной при границе доверительного интервала площади $>0,5$ и достоверности $p < 0,05$. Чем больше площадь, тем выше точность модели.

Краткая характеристика используемых моделей стратификации риска. Оценку степени риска проводили согласно системам риск-стратификации GRACE, TIMI и PURSUIT.

Модель GRACE основана на данных регистра ОКС GRACE [4]. 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 [10, 11].

Система риск-стратификации TIMI [12] основана на результатах исследования TIMI 11B [13]. В 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 резуль-

татам 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.

Модель риска PURSUIT разработана E. Borensma и соавт. на основе анализа данных 9461 пациентов, участвовавших в исследовании PURSUIT [14]. Система риска учитывает следующие факторы (в порядке значимости): возраст, ЧСС, систолическое АД, депрессию сегмента ST, признаки СН, повышение кардиоспецифичных биомаркеров. Применяется для определения 30-дневного и годового риска смерти от всех причин, а также совокупного риска смерти от всех причин или нефатального ИМ.

Результаты и обсуждение

Результаты проспективного наблюдения больных ОКСБПСТ. В исследование включено 150 больных (69% мужчин и 31% женщин) в возрасте от 32 до 83 лет, средний возраст составил $62 \pm 0,84$ года. НС диагностирована у 114 (76%) пациентов (в том числе в 18 случаях она была впервые возникшей), инфаркт миокарда без зубца Q - у 36 (24%) пациентов. Дифференциальную диагностику НС и ИМ проводили в соответствии с национальными рекомендациями [6]. Длительность симптомов обострения ИБС до поступления в стационар в среднем составила $3 \pm 0,3$ дня, 101 пациент (67%) был госпитализирован в первые 12 часов развития ОКС. Аспирин в предшествующие госпитализации 7 дней принимали 73 (49%) пациента, 3 пациентов (2%) принимали клопидогрел.

Длительность госпитализации составляла от 3-х до 28 дней, в среднем - $10 \pm 0,3$ дней. За время госпитального наблюдения смерть зарегистрирована у 3-х пациентов (2,0%), из них у 2 (1%) - вследствие фатального инфаркта миокарда, у 1 (0,7%) - вследствие желудочно-кишечного кровотечения. В 7 случаях (4,7%) развился нефатальный ИМ. У 32 больных (21,3%) имелась рефрактерная ишемия, требовавшая проведения реваскуляризации.

Всего за 6 месяцев умерли 11 больных (7,4%), в том числе 8 больных (5,4%) умерли вследствие сердечных причин (7 - вследствие фатального инфаркта миокарда, 1 - вследствие острой сердечной недостаточности). У троих человек зарегистрированы случаи несердечной смерти: в первом случае причиной смерти послужило желудочно-кишечное кровотечение, во втором случае развилось ОНМК, в третьем случае - развилась ТЭЛА. Нефатальный ИМ перенесли 17 (11,5%) больных. НС (включая случаи рефрактерной ишемии) отмечалась в 46 (31%) случаях.

Годовое наблюдение завершили 130 пациентов. В период от 6 до 12 месяцев кардиоваскулярная смерть зафиксирована 7 (4,7%) пациентов: 5 (3,4%) вследствие фатального инфаркта миокарда, 2 (1,4%) - вследствие острой сердечной недостаточности. 1 пациент (0,7%) умер вследствие суицида. 3 (2%) перенесли нефатальный

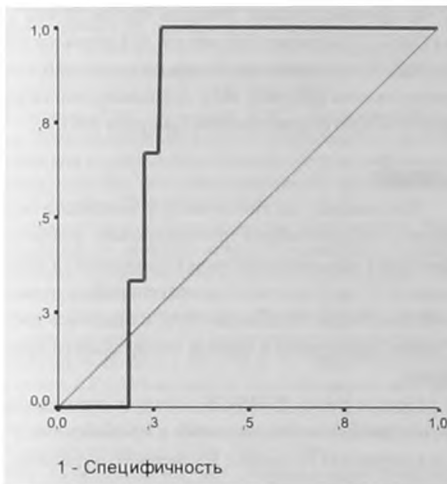


Рис.1. Характеристическая кривая прогностической модели GRACE в отношении летального исхода в период пребывания больного в стационаре

Примечание: диагональная линия – показатель абсолютно неинформативного теста

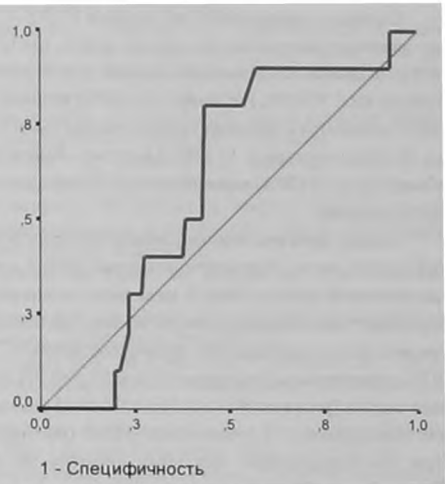


Рис.2. Характеристическая кривая прогностической модели GRACE в отношении смерти/ИМ в период пребывания больного в стационаре

Примечание: диагональная линия – показатель абсолютно неинформативного теста

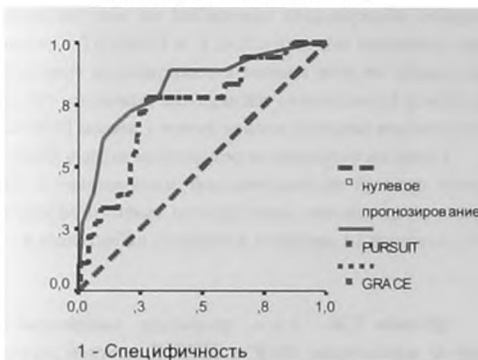


Рис.3. Характеристические кривые прогностических моделей GRACE и PURSUIT в отношении летального исхода за период годового наблюдения

Примечание: диагональная линия – показатель абсолютно неинформативного теста

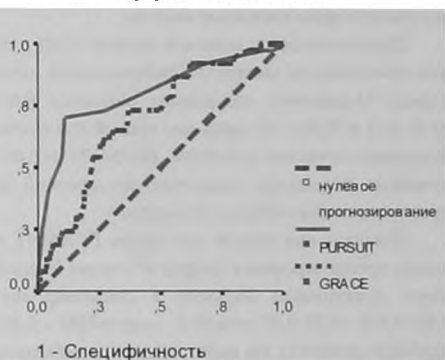


Рис.4. Характеристическая кривая прогностической модели GRACE в отношении смерти/ИМ за период годового наблюдения

Примечание: диагональная линия – показатель абсолютно неинформативного теста

ИМ, и 12 (8,1%) были госпитализированы в связи с НС. При оценке исходов за 12 месяцев после выписки больных из стационара из 148 больных у 64 (43,2%) пациентов сердечно-сосудистых осложнений зафиксировано не было, хотя бы один неблагоприятный исход выявлен у 84 (56,8%) больных. Госпитализации по поводу нестабильной стенокардии выявлены у 56 (37,8%) пациентов (включая случаи рефрактерной ишемии в госпитальный период). Всего было зарегистрировано 66 случаев НС: 9 (6%) больных перенесли 2 эпизода НС в течение года, 2 (1,4%) больных были трижды госпитализированы по поводу НС. Нефатальный инфаркт миокарда развился у 20 (13,5%) наблюдавшихся. Случаи кардиоваскулярной смерти зарегистрированы у 14 (9,5%) исследуемых, случаи смерти от других причин у 4 (2,7%) пациентов. Исходная оценка уровня риска. Данные исходной

оценки уровня риска согласно системе GRACE: среднее значение количества баллов составило $136 \pm 2,9$. У 33 (22%) пациентов был выявлен низкий прогностический риск госпитальной летальности, из них: 26 (25%) мужчин и 7 (15%) женщин. Из 62 (41%) пациентов с промежуточным риском было выявлено 46 (45%) мужчин и 16 (34%) женщин. Высокий риск обнаружен у 55 (37%) пациента: у 31 (30%) мужчин и 24 (51%) женщин. Согласно прогностической модели TIMI среднее значение количества баллов составило $4 \pm 1,3$. У 19 (13%) пациентов был выявлен низкий прогностический риск, из них: 13 (13%) мужчин и 6 (13%) женщин. Из 72 (48%) пациентов с промежуточным риском было выявлено 55 (53%) мужчин и 17 (36%) женщин. Высокий риск обнаружен у 59 (39%) пациента: у 35 (34%) мужчин и 24 (51%) женщин.

Согласно прогностической модели PURSUIT среднее значение количества баллов составило $13 \pm 3,3$. У 71 (47%) пациента был выявлен низкий прогностический риск, из них: 57 (55%) мужчин и 14 (30%) женщин. Из 36 (24%) пациентов с промежуточным риском было выявлено 23 (22%) мужчин и 13 (28%) женщин. Высокий риск обнаружен у 43 (29%) пациентов: у 23 (22%) мужчин и 20 (43%) женщин.

Анализ прогностической мощности моделей стратификации риска. Характеристическая кривая для прогностической шкалы GRACE на период госпитализации пересекает диагональную линию абсолютно неинформативного теста, площадь под кривой составила $0,77 \pm 0,38$ (95% доверительный интервал 0,70-0,85 $p > 0,05$) для случаев смерти (рисунок №1) и $0,59 \pm 0,073$ (0,45-0,74 $p > 0,05$) для совокупности случаев смерти/ИМ (рисунок №2). При прогнозировании летальных событий на период 6-месячного наблюдения площадь под кривой составила $0,71 \pm 0,081$ (0,55-0,87 $p < 0,05$) и свидетельствует о хорошей прогностической значимости шкалы GRACE. Площадь под кривой для совокупности смерти/ИМ для вышеуказанного периода составила $0,68 \pm 0,057$ (0,57-0,79 $p < 0,01$) и указывает на средний уровень прогностической значимости представленной модели.

Прогностическая ценность модели TIMI в отношении совокупности смерти/ИМ/рефрактерной ишемии на период 14-дневного наблюдения составила $0,61 \pm 0,051$ (0,51-0,71 $p < 0,05$). Площадь под кривой для годового наблюдения составила $0,68 \pm 0,044$ (0,60-0,77 $p < 0,001$). Полученные результаты характеризуют средний уровень прогностической значимости модели.

Площадь под кривой для шкалы PURSUIT в отношении прогнозирования смерти в течение 30 дней с момента поступления больного в стационар составила $0,88 \pm 0,048$ (0,78-0,97 $p < 0,001$), смерти/ИМ - $0,82 \pm 0,063$ (0,69-0,94 $p < 0,001$). На период годового наблюдения эти показатели находились в пределах $0,82 \pm 0,06$ (0,71-0,94 $p < 0,001$) и $0,80 \pm 0,05$ (0,71-0,89 $p < 0,001$) соответственно. Полученные данные указывают на очень хороший уровень прогностической значимости шкалы.

В связи с тем, что все изучаемые модели имеют различные сроки прогнозирования исходов, а также различное сочетание «конечных точек», сравнение при помощи ROC-кривых возможно только для шкал GRACE и PURSUIT на период годового наблюдения.

При сравнении моделей GRACE и PURSUIT в отношении смерти от всех причин и совокупности смерти/ИМ на период 12-месячного наблюдения выявлено,

что прогностическая точность оценок лучше у шкалы PURSUIT. Величины площадей под кривыми GRACE и PURSUIT составили для летального исхода 0,73 и 0,82 соответственно (рисунок №3); для совокупности смерти/ИМ 0,70 и 0,80 соответственно (рисунок №4).

Выводы

ROC-анализ прогностической мощности моделей показал, что достоверно прогнозировать неблагоприятные исходы при краткосрочном наблюдении (в первые 14 и первые 30 дней соответственно) способны только шкалы TIMI и PURSUIT. Шкала GRACE оказалась достоверно менее эффективна в период госпитального прогнозирования.

Модель риска PURSUIT обладает очень хорошими прогностическими показателями в предсказании и смерти, и смерти/ИМ на период 30-дневного и годового динамического наблюдения.

Полученные результаты продемонстрировали тот факт, что модель GRACE обладает хорошей прогностической мощностью в отношении развития смертельного исхода в течение 6-месячного и годового наблюдения и средней прогностической точностью в отношении предсказания совокупности смерти/ИМ на этот же период. При сравнении моделей GRACE и PURSUIT в отношении смерти от всех причин и совокупности смерти/ИМ на период 12-месячного наблюдения выявлено, что прогностическая точность оценок лучше у шкалы PURSUIT.

Согласно полученным результатам модель TIMI обладает средней прогностической значимостью в отношении предсказания совокупности смерти/ИМ/ишемии (НС) в период 14-дневного и годового наблюдения. ■

Шалаев С.В. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, руководитель Областного кардиологического диспансера Тюменской областной клинической больницы, г. Тюмень; Сафиуллина З.М. - д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень; Мальцева О.В. - очный аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Мальцева Ольга Валентиновна, 625039, г. Тюмень, ул. Харьковская 59/2-67, тел. раб. (3452) 29-42-01; тел. дом. (3452) 41-49-14, сот. 8-904-876-62-96, e-mail: ovmaltceva@yandex.ru

Литература:

1. 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.
2. Fox KA, Goodman SG, Klein W 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 2002; 23: 1177-89.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Второго пересмотр, 2006.
7. 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;360:2165-75.
8. 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.
9. 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.
10. Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. for the GRACE investigators. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six month after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2: 2006; 333: 1091-1094.
11. 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.
12. 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; 284:835-42.
13. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, 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; 100:1593-601.
14. Eric Boersma, Karen S. Pieper, Ewout W. Steyerberg, et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation: Results From an International Trial of 9461 Patients. *Circulation* 2000;101; 2557-2567