

13. Lima N. și alții. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2009, vol. 22, nr 1, p. 106-111.

14. Pi-Sunyer F. Obesity and hypertension. *Obesity Management*. 2009, vol. 5, nr 2, p. 57-61.

15. Popovici M. și alții. Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. *Curierul medical*. 2005, nr. 4, p. 5-10.

16. Tugrul A. și alții. An Evaluation of Glucose Tolerance in Essential Hypertension. *Yonsei Medical Journal*. 2009, vol. 50, nr 2, p. 195–199.

17. Wikström K. și alții. Educational attainment and effectiveness of lifestyle intervention in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009, vol. 86, nr.1, p.1-5.

## **GRACE VERSUS TIMI ÎN EVALUAREA PACIENȚILOR CU INFARCT MIOCARDIC ACUT**

**Natalia Caproș, Natalia Șavga, Doina Josan, Tatiana More,  
Ion Colesnic, Valeriu Chimovschi**

Universitatea Stat Medicină și Farmacie N. Testemițanu,  
Catedra Medicină Internă No 5, SCM Sfânta Treime

### **Summary**

#### ***GRACE versus TIMI in evaluation of patients with acute myocardial infarction***

Distinguishing patients with high risk of major cardiac events is optimized standard in the management of acute myocardial infarction. Both the TIMI risk score and the GRACE risk score were predictive of major outcome events and support the idea that can be applied in stratification of patients with acute myocardial infarction.

### **Rezumat**

Evidențierea pacienților cu risc crescut de evenimente cardiace este standardul optimizat în managementul pacienților cu infarct miocardic acut. Cunoscutele scoruri de risc GRACE și TIMI au fost potențiale în predicția evenimentelor cardiace majore și susțin ideea că pot fi utilizate pentru stratificarea pacienților cu IMA.

### **Actualitate**

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică cu o mortalitate de 28,1% estimată în 2009 în IMSP SCM *Sfânta Treime* și tendință de creștere (24,5%) comparativ cu anul precedent. Majoritatea deceselor în infarctul miocardic revine în primele ore de la debut. Reducerea recurenței evenimentelor cardiace este un deziderat crucial pentru prevenirea decesului cardiovascular și îmbunătățirea pronosticului pacienților cu infarct miocardic.

Stratificarea precoce a riscului de evenimente cardiace are un rol important în managementul optimal al pacienților cu IMA, care reprezintă o populație heterogenă cu pronostic variabil, recent și la distanță. În ultimele decenii au fost propuse o mulțime de scoruri de risc pentru a preveni decesul cardiovascular: Ghidurile Societății Europene de Cardiologie sugerează o mulțime de scoruri de risc acut și cronic pentru pacienții IMA [1,2]. Scorurile PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb-IIIa in Unstable angina Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) au derivat din studii clinice populaționale și registrul internațional GRACE (Global Registry of Acute Cardiac Events) [3]. Deși au fost validate, nu este clar, dacă aplicarea acestor scoruri poate ameliora evaluarea riscului în practica clinică de rutină.

## Obiectivul studiului

Aprecierea valorii predictive a scorurilor de risc GRACE și TIMI la pacienții cu IMA.

## Material și metode

Ambele scoruri au fost calculate în baza datelor clinice, paraclinice și instrumentale în primele zile la internare. Am calculat scoruri cantitative pentru 34 pacienți (bărbați 25, vârsta  $59,1 \pm 2,4$  ani). Criterii de includere ale pacienților cu IM: creștere și apoi scădere rapidă a kreatinfosfokinazei fracția MB (CK-MB)- marker biochimic de necroză miocardică asociat cu cel puțin una dintre următoarele: simptomatologie de ischemie miocardică, apariția de unde Q pe ECG, semne ECG de ischemie: supra- sau subdenivelare a segmentului ST, sau proceduri intervenționale coronariene (angioplastie coronariană, by-pass coronarian) și modificări anatomo-patologice de IMA.

Scorul TIMI a fost estimat ca suma a 7 variabile (1 punct pentru fiecare variabilă prezentă): vârsta peste 65 ani, prezența a peste 3 factori de risc pentru boala coronariană, administrarea aspirinei în ultimele 7 zile, peste 2 episoade de angină pectorală în 24 ore, deviația de segment ST și creșterea biomarkerilor cardiaci (kreatinfosfokinaza). Pentru pacienții, care n-aveau angiografie efectuată, adăugam 1 punct, dacă prezentau istoric de infarct miocardic sau de revascularizare precedentă, în concordanță cu sugestia autorilor TIMI RS [4,5].

Scorul GRACE se calculează după 8 variabile individuale: vârsta, frecvența cardiacă, clasa Killip, nivelul de creatinină serică, stopul cardiac și tensiunea arterială la admitere, denivelării segmentului ST pe ECG și creșterea biomarkerilor cardiaci. Cele două scoruri au permis repartizarea pacienților pe grupuri de risc. Obiectul final compozit a fost rata evenimentelor cardiace majore precoce și tardive (MACE).

## Rezultate

Vârsta medie în lotul general a fost  $59,1 \pm 2,4$  ani, vârstă aptă de muncă, cu predominarea pacienților în decadele a V-VI de viață.

Genul masculin a predominat printre pacienții urmăriți, fiind estimat mai des de 3 ori decât feminin ( $p < 0,0001$ ). Persoanele de genul feminin erau mai în vârstă ( $61,7 \pm 0,2$  ani) în comparație cu genul masculin ( $58,2 \pm 0,08$  ani).

Aprecierea caracterului sindromului anginos la internare a relevat unele particularități. Sediul angorului pectoral a fost clasic retrosternal la 27 (79,4%) pacienți, la 6 (17,6%)- precordial, la 1- atipic (epigastral).

În acest studiu 32 (94,1%) din pacienți au prezentat angor pectoral cu durată mai mult de 30min, deși cei asimptomatici au avut evenimente cardiace majore ( $p < 0,05$ ). Deci caracteristica clinică a durerii în această grupă heterogenă nu constituie o platformă sigură pentru predicția riscului de deces.

Dispneea a fost prezentă la majoritatea pacienților, iar semnele insuficienței cardiace Killip de clasa II- s-au depistat la 26 (72,2 %), de clasa III- 6(16,6 %) și de clasa IV- la 1(2,77%) bolnav. Angor pectoral confirmat în anamnezic au indicat 12 (35,2%) dintre pacienți, iar jumătate din ei au suportat IM în antecedente.

Istoric medical de hipertensiune arterială gr.I- a prezentat 1 bolnav (2,9%), gr.II- 17 (50 %) și gr.III- 7 (20,5%). Acest factor important de risc a fost depistat la femei mai frecvent decât la bărbați (77,2% vs 54,1%,  $p < 0,001$ ). Diabet zaharat în istoricul bolii au prezentat 10(29,4%) dintre pacienți. Statutul de fumător am apreciat la 13 (38,23%) pacienți.

Greutatea medie a pacienților din lotul general a constituit  $79,0 \pm 0,9$  kg, variind între 54 și 110 kg. Doar 9 (42,85%) pacienți au avut normoponderabilitate, supraponderali au fost 9 (42,85%), obezi de gr.I- 2, de gradul II- 3 și de gr.III- 4(11,7%). Valoarea medie a IMC calculat pentru întregul lot a constituit  $28,5 \pm 0,4$ , indicând o supraponderabilitate generală. Studiul ulterior a IMC a arătat predominarea pacienților supraponderali (44,1% vs 33%,  $p < 0,05$ ), bărbații prezentând mai des grad divers de obezitate.

Rezultatele investigației lipidogramei a permis estimarea fracțiilor lipidice, care a arătat creșterea nivelului de colesterol total cu media  $9,27 \pm 0,3$  mmol/l la 12 (35,3%), hipertrigliceridemie la 11 (40,74%) și la 14 (51,85%) pacienți hiperbetalipoproteidemie. Nivel ridicat de glicemie ( $\geq 5.5$  mmol/l) a fost depistat la 8 (23,5%), hipercreatininemie- la 23 (44,1%) pacienți. Creșterea nivelului de CFK-MB a fost apreciată la 32 (91,2%) bolnavi.

Electrocardiografic am evidențiat IM cu unda Q la 27 (79,4%), nonQ- la 7 (20,5%), cu localizare predominant anterioară la 16 (47,1%), posterioară la 10 (29,41%), inferioară și circular la câte 4 (11,7%) bolnavi. Supradenivelarea segmentului ST am depistat la 30 (88,2%), asocierea subdenivelării segmentului ST cu negativarea undei la 4 (11,7%) bolnavi. Din tulburările de ritm am înregistrat: tahicardie paroxistică la 3 (8,8%), fibrilație atrială la 4 (11,7%) și extrasistolie ventriculară la 26 (72,2 %) bolnavi.

Atât schimbările ECG, cât și markerii biochimici nu au avut valoare predictivă independentă în privința evenimentelor majore: 2 pacienți decedați care au dezvoltat infarct miocardic nu avuse devieri de ST sau creatinfosfokinaza crescută la admiterea în studiu. Ambele criterii, atât nivelul creatinfosfokinazei cât și devierile ECG, sunt incluse în scorurile de risc TIMI și GRACE.

Modificările aterosclerotice ca indurația pereților și valvelor aortei, valvelor mitrale au fost depistate la 22 (78,57%) pacienți, iar la 6 (21,4%) s-au asociat cu calcificarea valvelor. Hipokinezie sau akinezie tranzitorie a segmentelor pereților ventriculului stâng au fost apreciate la 25 (89,28%) și respectiv, la 2 (7,14%) pacienți. Doar 2 bolnavi cu IMA-nonQ au prezentat hipokinezie. Frația de ejeție a fost afectată la 19 (67,85%) persoane.

Scorul GRACE a fost estimat prin caracteristicile prezentate în primele zile de internare. Din 34 pacienți incluși 9 (26,0%) au avut un risc scăzut, 14 (41,2%) - risc intermediar și 11 (2,4%) - risc înalt. Pacienții din fiecare lot cu risc succesiv mare au fost semnificativ mai în vârstă ( $p < 0,001$ ), iar printre ei era mai înaltă prevalența tendinței spre diabet zaharat, accident vascular tranzitoriu cerebral și test pozitiv de kreatinfosfokinază crescută, dar un nivel inferior de consum tabagic curent. Pacienții cu risc înalt aveau un scor Killip mai înalt ( $p < 0,001$ ), în schimb valori mai joase ale tensiunii arteriale ( $p < 0,05$ ) cu dezvoltarea șocului cardiogen și deces la 3 din ei, iar sindromul Dressler la un bolnav.

Perioada medie de internare a fost  $13,14 \pm 8,8$  zile și a variat de la  $8,0 \pm 2,4$  la pacienții cu risc mic până la  $24,4 \pm 3,5$  zile la pacienții cu risc înalt. Pacienții cu scor GRACE înalt au avut o perioadă mai lungă de internare ( $p < 0,001$ ) în comparație cu cei cu scor mic.

În același grup de pacienți distribuția riscului a fost semnificativ diferită pentru cele 2 scoruri ( $p < 0,05$ ). Scorul TIMI a clasificat mai mulți pacienți cu risc mic (38,0% versus 22,0% GRACE) și mai puțini cu risc mai înalt (25,8% versus 37,7% GRACE), demonstrând o discriminare mai limitată în prezicerea MACE.

Majoritatea sistemelor de stratificare a riscului clinic ce prezic decesul pentru pacienții cu IM: GRACE, TIMI, PUSUIT, FRISC derivă din registre populaționale, exceptând scorul GRACE. În evaluări prospective registrul GRACE a fost cel mai predictiv la externare și a fost validat folosind date externe independente [3].

Sunt evidente câteva momente ce pot lămuri diferența capacității discriminatorie a acestor două scoruri TIMI și GRACE. Deși vârsta avansată, deviația de segment ST și nivelul biomarkerilor cardiaci sunt componente comune ale ambelor scoruri, GRACE mai include datele hemodinamice și disfuncția renală, cea ce este foarte important. Aceste caracteristici clinice, care s-au adeverit a fi ca independente și potențiale de prognostic n-au fost evaluate în scorul TIMI. Excluderea pacienților cu aceste caracteristici din studiile clinice poate diminua semnificația predictivă a acestor variabile, care au fost eliminate în perioada formulării scorului. Totuși importanța scorului TIMI compus din puține variabile și scară limitată (0-7 puncte), rezidă în simplitatea utilizării lui. Ambele scoruri de risc GRACE și TIMI au fost de ajutor în evaluarea riscului și sistematizarea tratamentului diferențiat.

Datele TACTICS TIMI-18 și FRISC II trial la pacienții cu SCA- NST sugerează că pacienții cu risc mediu și înalt în timp scurt trebuie să beneficieze de investigare invazivă precoce cu concretizarea strategiei de tratament ulterior [6].

Analiza urmăririi în timp lung (5 ani) în studiul RITA-3 a demonstrat că pacienții cu risc moderat și înalt beneficiază de angiografie coronariană și revascularizare [7]. O parte din pacienții cu risc mic pare să nu beneficieze dar necesită urmărire sub acest aspect.

Efortul în desăvârșirea stratificării riscului poate crește nu numai valoarea predictivă, dar și economia în utilizarea diferitor resurse. Trebuie de subliniat, că scorurile de risc sunt mijloace clinice care pot suplimenta strategia managementului, dar nu înlocui gândirea clinică. Consensul între Ghidurile ACC-AHA și ESC din 2002 realizează importanța stratificării precoce în managementul pacienților cu IMA și recomandă abordarea integrală în evaluarea riscului. Prima evaluare a riscului la internare poate fi modificată ulterior în concordanță cu evoluția simptomelor, cu informațiile suplimentare aduse de traseele electrocardiografice, pe care se poate evidenția ischemia, rezultatele biomarkerilor cardiaci și evalua funcția ventriculului stâng.

### **Concluzii**

Ambele scoruri de risc GRACE și TIMI s-au arătat potențiale în predicția MACE la pacienții cu infarct miocardic acut. Comparativ cu scorul TIMI, care este simplu în folosire, scorul GRACE pune la dispoziție o mai bună acuratețe în pronostic și facilitează personalizarea tacticii de tratament.

### **Bibliografie**

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE III, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* (2002) 106:1883–1890.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* (2002) 23:1809–1840.
3. Andrew T. Yan , Raymond T. Yan, Mary Tan, Amparo Casanova, Marino Labinaz, Kumar Sridhar, David H. Fitchett, Anatoly Langer and Shaun G. Goodman. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *European Heart Journal* 2007 28(9):1072-1078.
4. Scirica BM, Cannon CP, Antman EM, Murphy SA, Morrow DA, Sabatine MS, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk score for unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction in the TIMI III Registry. *Am J Cardiol* (2002) 90:303–305.
5. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST-elevation acute coronary syndromes: application of the TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* (2002) 23:223–229.
6. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kantny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in instable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during instability in Coronary artery disease. Lancet* 2000, 356(9223):9-16.
7. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TRD, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction: The British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Lancet* 2002, 360(9335):743-51.