

# Сравнительная оценка прогностической ценности моделей GRACE, TIMI, PURSUIT в стратификации риска коронарных осложнений у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST

**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 **Рейтблат О.М.**, к.м.н., заведующий отделением кардиологии №1 Областного кардиологического диспансера Тюменской областной клинической больницы, г. Тюмень **Мальцева О.В.**, очный аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень

## Comparative estimation of prognostic value of the models GRACE, TIMI, PURSUIT in risk stratification of coronary complications in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome

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

### Резюме

Цель исследования: провести сравнительный анализ прогностической ценности различных моделей оценки краткосрочного и долгосрочного коронарного риска у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST. Материалы и методы. В проспективное наблюдение включено 150 больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST (ОКСБПST). В ходе наблюдения проводилась оценка уровня риска развития осложнений с применением прогностических моделей GRACE, TIMI, PURSUIT; проводился сравнительный анализ предиктивных возможностей используемых моделей. Результаты. Согласно полученным результатам наиболее высокая чувствительность модели GRACE (100%) отмечалась в предсказании смерти от всех причин в госпитальный период. Наиболее высокая специфичность (90%) отмечалась в прогнозировании летальных исходов в течение 6-месячного наблюдения. Система риск-стратификации TIMI продемонстрировала наиболее высокие показатели чувствительности (64%), специфичности (77%) и предиктивной точности (67%) в отношении предсказания смерти/ИМ/ишемии на период годового наблюдения; показала наибольшее значение (по сравнению с другими шкалами) положительной предсказывающей точности и в период госпитализации, и в период 12-месячного наблюдения. Система оценки риска PURSUIT показала наиболее высокую специфичность (91%), которая наблюдалась в отношении прогнозирования смерти/ИМ в течение последующих 12 месяцев. Высокая предиктивная точность данной модели (91%) в отношении смерти/ИМ отмечалась в период 6 месяцев и сохранялась на протяжении годового наблюдения. Заключение. Все системы риск-стратификации обладают высокой прогностической значимостью; отрицательной предиктивной точностью, т.е. хорошо прогнозируют благоприятные исходы больных ОКСБПST. Модель риска GRACE обладает максимальной чувствительностью при прогнозировании смерти и смерти или ИМ в период госпитализации и на период 6-месячного и годового динамического наблюдения. Шкала TIMI показала наибольшее значение положительной предсказывающей точности и в период госпитализации, и в период динамического наблюдения. Система оценки риска PURSUIT обладает наибольшей специфичностью в прогнозировании госпитальных, 6-месячных и годовых исходов. Вышеуказанная система обладает наибольшей предсказывающей точностью в отношении прогноза смерти и смерти/инфаркта миокарда на период госпитального и годового наблюдения. **Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, стратификация риска

### Summary

The aim of investigation was to held comparative analysis of prognostic value of different models of short-term and long-term cardiovascular risk estimation in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (ACS). Material and methods. This prospective

investigation included 150 patients with non-ST-elevation ACS. During observation estimation of risk complications development level was held with the help of prognostic models GRACE, TIMI, PURSUIT, comparative analysis of predictive possibilities of this models. was held. Results. According to the results of investigation model GRACE demonstrated the most high sensitivity (100%) in prediction of all cause mortality during in-hospital observation. The most high specificity (90%) was marked in prediction of unfavourable outcomes during 6-months observation. TIMI risk stratification model revealed the most high sensitivity (64%), specificity (77%) and predictive accuracy (67%) in prediction of death/myocardial infarction/ischemia during 1-year observation, showed maximal value of positive predictive accuracy during in-hospital period and 12 months of observation in compare with other models. PURSUIT model of cardiovascular risk estimation showed the highest specificity (91%), which was marked in prediction of death/myocardial infarction during next 12 months. High predictive accuracy of this model (91%) related to death/myocardial infarction revealed during 6 months and was maintained during 1-year observation. Conclusion. All systems of risk stratification had high prognostic value, negative predictive accuracy, that is all of them were effective in prognosis of favourable events in patients with non-ST-elevation ACS. GRACE model of risk stratification had maximal sensitivity in prediction of death and death or myocardial infarction during hospitalization and 6-month or 1-year dynamic observation. System of risk stratification TIMI showed maximal value of positive predictive accuracy during in-hospital period and dynamic observation. System of risk stratification PURSUIT demonstrated maximal specificity in prediction of in-hospital, 6-month and 1-year outcomes. Also this model had maximal predictive accuracy related to the prognosis of death and death/myocardial infarction during in-hospital period and 1-year observation.

**Key words:** non-ST-elevation acute coronary syndrome (ACS), cardiovascular risk stratification

## Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) без подъёмов сегмента ST (ОКСБПСТ) является наиболее распространённой формой обострения ИБС. Его частота, по данным С.Р. Cannon и Е. Braunwald, составляет не менее 75% от общего числа случаев ОКС [1]. У всех больных с ОКС повышен риск инфаркта миокарда (ИМ) и смерти. Стратификация по уровню риска – важный элемент оценки больных ОКСБПСТ [2]. Выделение различных степеней риска позволяет определить показания к выбору стратегии лечения (ранняя инвазивная либо изначально консервативная), а также «агрессивность» проводимых антитромботических вмешательств. Преимущество выполнения ранней коронарной ангиографии (КАГ) и при необходимости чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) доказано только для больных с высоким уровнем риска [3,4,5]. Для оценки риска при ОКСБПСТ предложен ряд моделей, учитывающих независимые предикторы основных коронарных событий, - GRACE, TIMI, PURSUIT [2,3,6].

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ различных прогностических моделей оценки краткосрочного и долгосрочного риска у больных ОКСБПСТ.

## Материал и методы

Для диагностики ОКСБПСТ были использованы критерии, в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК по лечению ОКСБПСТ [3]. Критерии включения в исследование: ОКСБПСТ, возраст старше 18 лет, информированное согласие больного. Критерии исключения: тяжёлая сопутствующая патология, сердечная недо-

статочность 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 [7,8], TIMI [9,10], PURSUIT [11].

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 стратификации риска рассчитывали истинноположительные (ИП), ложноотрицательные (ЛО), истинноотрицательные (ИО), ложноположительные (ЛП) результаты; рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, положительного предиктивного значения (ПЗ+), отрицательного предиктивного значения (ПЗ-), предиктивной точности (ПТ). Чувствительность моделей определяли как  $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})\times 100\%$ , специфичность -  $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})\times 100\%$ . Положительное предиктивное значение определяли как  $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП})\times 100\%$ , отрицательное предиктивное значение -  $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО})\times 100\%$ , предиктивную точность -  $(\text{ИП}+\text{ИО})/\text{число всех наблюдений} \times 100\%$ .

Ответственный за ведение переписки -  
Мальцева Ольга Валентиновна,  
625039, г. Тюмень, ул. Харьковская 59/2-67  
тел. раб. (3452) 29-42-01;  
сот. 8-904-876-62-96,  
e-mail: ovmaltceva@yandex.ru

Используемые модели стратификация 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 [7,8].

Система риск-стратификации TIMI [9] основана на результатах исследования TIMI 11B [12]. 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 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.

Модель риска PURSUIT разработана E. Boersma и соавт. на основе анализа данных 9461 пациентов, участвовавших в исследовании PURSUIT [11]. 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 международными рекомендациями [13]. 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%) развился фатальный инфаркт

миокарда, у 1 (0,7%) желудочно-кишечное кровотечение из язвы желудка на фоне приема антикоагулянтов. В 7 случаях (4,7%) развился нефатальный ИМ. У 32 больных (21,3%) имелась рефрактерная ишемия, требовавшая проведения реваскуляризации.

6-месячное наблюдение завершили 133 больных. За время после выписки из стационара и до истечения 6 месяцев умерли 8 больных (6,0%), в том числе 6 больных (4,5%) умерли вследствие сердечных причин (3 - вследствие фатального инфаркта миокарда, 2 - вследствие острой сердечной недостаточности, 1 - внезапная смерть). У 1 (0,8%) больного причиной смерти послужило развитие ТЭЛА, у 1 (0,8%) - повторного ОНМК. Нефатальный ИМ перенесли 13 (9,8%) больных. НС отмечалась в 25 (18,8%) случаях.

Годовое наблюдение завершили 123 пациента. В период 6-12 месяцев наблюдения кардиоваскулярная смерть зафиксирована у 6 (4,9%) пациентов: 4 (3,3%) вследствие фатального инфаркта миокарда, 2 (1,6%) - вследствие острой сердечной недостаточности. 1 пациент (0,8%) умер вследствие суицида. 9 (7,3%) перенесли нефатальный ИМ, НС - 14 (11,4%) пациентов;

При оценке исходов за 12 месяцев после выписки больных из стационара у 80 (58%) пациентов сердечно-сосудистых осложнений зафиксировано не было. Госпитализации по поводу нестабильной стенокардии выявлены у 39 (31,7%) пациентов. Нефатальный инфаркт миокарда развился у 22 (17,9%) наблюдавшихся. Случаи кардиоваскулярной смерти зарегистрированы у 15 (12,2%) исследуемых, случаи смерти от других причин у 3 (2,4%) 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%) женщины. 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%) женщины. Высокий риск обнаружен у 59 (39%) пациента: у 35 (34%) мужчин и 24 (51%) женщины.

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%) женщины. Из 36 (24%) пациентов с промежуточным риском было выявлено 23 (22%) мужчин и 13 (28%) женщины. Высокий риск обнаружен у 43 (29%) пациентов: у 23 (22%) мужчин и 20 (43%) женщины.

Сравнительный анализ предиктивных возможностей используемых моделей стратификации уровня ри-

Таблица 1. Количественная оценка точности прогноза системы риск-стратификации GRACE

Показатель	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)	Положительное предиктивное значение, (%)	Отрицательное предиктивное значение, (%)	Предиктивная точность, (%)
Госпитальный период					
Смерть	100	65	5	100	65
Смерть/ИМ	70	67	20	95	67
6 месяцев					
Смерть	72	90	8	94	41
Смерть/ИМ	85	44	38	88	59
12 месяцев					
Смерть	78	35	14	92	45
Смерть/ИМ	84	40	32	88	57

Таблица 2. Количественная оценка точности прогноза системы риск-стратификации TIMI

Показатель	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)	Положительное предиктивное значение, (%)	Отрицательное предиктивное значение, (%)	Предиктивная точность, (%)
Первые 14 дней					
Смерть/ИМ/ишемия	53	68	43	76	63
6 месяцев					
Смерть/ИМ/ишемия	58	69	42	81	63
12 месяцев					
Смерть/ИМ/ишемия	64	77	66	76	67

Таблица 3. Количественная оценка точности прогноза системы риск-стратификации PURSUIT

Показатель	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)	Положительное предиктивное значение, (%)	Отрицательное предиктивное значение, (%)	Предиктивная точность, (%)
Первые 30 дней					
Смерть	67	74	10	98	70
Смерть/ИМ	43	81	20	93	74
6 месяцев					
Смерть	67	75	15	97	81
Смерть/ИМ	67	86	40	95	91
12 месяцев					
Смерть	60	78	25	86	89
Смерть/ИМ	63	91	63	91	91

ска. Согласно полученным результатам (см. Таблицу №1) наиболее высокая чувствительность модели GRACE (100%) отмечалась в предсказании смерти от всех причин в госпитальный период. Наиболее высокая специфичность (90%) отмечалась в прогнозировании летальных исходов в течение 6-месячного наблюдения. Вышеуказанная шкала продемонстрировала высокие показатели отрицательной предсказующей точности с максимальным значением 100% для госпитального периода. Наиболее высокая предиктивная точность (65% и 67% соответственно) отмечалась в отношении прогнозирования смерти и смерти/ИМ в госпитальный период.

Система риск-стратификации TIMI продемонстрировала наиболее высокие показатели чувствительности (64%), специфичности (77%) и предиктивной точности (67%) в отношении предсказания смерти/ИМ/ишемии на период годового наблюдения; показала наибольшее значение (по сравнению с другими шкалами) положительной предсказующей точности и в период госпитализации, и в период 12-месячного наблюдения.

Система оценки риска PURSUIT показала высокую чувствительность (67%) в предсказании смерти от всех причин в течение 30 дней и последующих 6 месяцев наблюдения, а в предсказании смерти/ИМ – в течение 6 ме-

сяцев. Наиболее высокая специфичность (91%) наблюдалась в отношении прогнозирования смерти/ИМ в течение последующих 12 месяцев. Высокая предиктивная точность, данной модели (91%) в отношении смерти/ИМ отмечалась в период 6 месяцев и сохранялась на протяжении годового наблюдения.

## Выводы

Все системы риск-стратификации обладают высокой прогностической значимостью, продемонстрировали высокий уровень отрицательной предиктивной точности. Модель риска GRACE обладает максимальной, по сравнению с другими системами риск-стратификации, чувствительностью при прогнозировании смерти и смерти/ИМ в период госпитализации и на период 6-месячного и годового динамического наблюдения. Модель риска TIMI обладает несколько меньшей чувствитель-

ностью по сравнению с системой GRACE, однако уровень ее специфичности для годового наблюдения оказался почти вдвое выше. Следует отметить, что шкала TIMI показала наибольшие значения положительной предсказующей точности и в период госпитализации, и в период 12-месячного наблюдения. Ее предиктивная точность оказалась несколько выше, чем у GRACE, за период годового наблюдения и составила 67%. Из всех изученных моделей, система оценки риска PURSUIT обладает наибольшей отрицательной предсказующей точностью, а также обладает наибольшей специфичностью в прогнозировании госпитальных, 6-месячных и годовых исходов. Уровень чувствительности оказался несколько выше, чем у TIMI, но не более чем у GRACE. Уровень предиктивной точности также достаточно высок, и является максимальным по сравнению со значениями других моделей риска. ■

## 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. 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.
3. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Второй пересмотр, 2006.
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. 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.
6. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2007;116:803-877; originally published online Aug 6, 2007; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185752.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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;100:1593-1601.
13. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28 (20):2525-2538.