

Обзоры

УДК 616.12

**Прогностическая значимость шкалы риска GRACE
в краткосрочном и долгосрочном прогнозировании
острого коронарного синдрома****К. Г. Адамян, А. Л. Чилингарян, М. Д. Мартиросян***НИИ кардиологии им. Л.А. Оганесяна
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5*

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда

XXI век ознаменовался ростом продолжительности жизни во всем мире, главным образом за счет стран Южной Азии и Африки, а также резким увеличением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Данная тенденция отчетливо прослеживается на примере Сингапура, где за 30 лет (1948-1979 гг.) продолжительность жизни увеличилась с 40 до 70 лет, а процент ассоциированной с ССЗ смертности соответственно с 5 до более чем 30% [22]. В прошлом веке ведущей причиной заболеваемости и смертности являлись инфекционные заболевания, тогда как конец XX и начало XXI вв. отличались тенденцией к снижению частоты инфекционных заболеваний и резким увеличением частоты ССЗ (главным образом за счет ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и инсультов) и новообразований, что было отчетливо показано на примере США [7]. В 2005 г. только в США зарегистрировано примерно 450 000 новых случаев ИБС и более 150 000 инфарктов миокарда (ИМ) [24]. Одна из трех зарегистрированных в США смертей обусловлена ССЗ, что составляет примерно 800 000 в год [29]. ССЗ обуславливают собой огромные финансовые затраты. В 2011 г. прямые и опосредованные затраты США на ССЗ составили соответственно 237 и 444 миллиардов долларов [19].

Вышесказанное также актуально для Армении. По данным ВОЗ за 2008 г., из 864 зарегистрированных смертей (в возрастной группе 30-70 лет, на 100 000 населения) 378 (44%) приходилось на сердечно-сосудистую смертность (ССС) [8].

Таким образом, несмотря на успехи в сфере первичной и вторичной профилактики, развитие новых методов диагностики и лечения, ССЗ все

еще остаются ведущей причиной смертности во всем мире [4, 19, 24].

В развитых странах смертность от ИБС и, в частности, заболеваемость и смертность от острого ИМ (ОИМ) неуклонно уменьшались с началом 70-х гг., что связано с появлением таких классов препаратов, как статины, низкомолекулярные гепарины, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов, и с распространением реваскуляризации в остром периоде ИМ (как медикаментозной, так и интервенционной) [3, 32]. По данным последних публикаций, улучшилась 30-дневная выживаемость при ОИМ. По данным Smolina K. et al., с 2002 по 2010 гг. заболеваемость ОИМ уменьшилась на 33% среди мужчин и на 31% среди женщин. 30-дневная смертность от ОИМ уменьшилась с 42 до 32,1% у мужчин в том же периоде и с 42,2 до 29,2% у женщин соответственно [33]. По данным Johansen H. et al., в Канаде 30-дневная смертность от ОИМ уменьшилась от 13,5% в 1995 г. до 10,6% в 2003 г. [21]. В то же время в долгосрочном плане ССС после перенесенного ИМ все еще остается достаточно высокой. Terkelsen C.J. et al. провели ретроспективный анализ в одном из регионов Дании среди лиц, перенесших ОИМ в 1999-2001 гг., по данным которого смертность в течение первого года составляла 32, 21 и 55% в группах ОИМ без элевации сегмента ST, ОИМ с элевацией сегмента ST и ОИМ с блокадой левой ножки пучка Гиса соответственно [34]. По данным Koeck H.L. et al., 5-летняя смертность после перенесенного первого ИМ была 58% у женщин с диабетом и соответственно 42% у женщин без диабета [23].

В течение последних нескольких лет на базе НИИ кардиологии нами проводятся активные исследования в сфере прогнозирования исходов ОКС и ИМ, определения факторов кратко- и долгосрочного риска и определения соответствия разработанных шкал риска популяции больных, проходивших лечение в отделении острого ИМ. 5-летняя ССС после перенесенного ОИМ (2005–2006 гг.) составляла 35% (соответственно 28% в группе ИМ с элевацией сегмента ST и 44,1% в группе ИМ без элевации сегмента ST) [2]. Последующие исследования показали, что в долгосрочном плане постинфарктная смертность выше в группе ИМ без элевации сегмента ST, чем в группе ИМ с элевацией сегмента ST (36,7 и 23,9% соответственно) [1].

Таким образом, долгосрочный прогноз острого ИМ все еще остается неблагоприятным, несмотря на весь имеющийся прогресс, в особенности это касается ОИМ без элевации сегмента ST. Вышесказанное делает необходимым активную разработку и внедрение в клиническую практику соответствующих шкал по определению как краткосрочного, так и долгосрочного прогноза ОИМ. Это, в частности, касается групп больных высокого риска с наименьшим процентом выживаемости, что делает раннюю стратификацию риска жизненно важной при выборе наилучшей тактики лечения.

В последние годы проведена большая работа в сфере прогнозирования исходов ОКС и, в частности, ОИМ. Определен ряд факторов, обуславливающих худший краткосрочный и долгосрочный прогноз после перенесенного ОИМ; к таким факторам, в частности, относятся сахарный диабет (в том числе и уровень гипергликемии при поступлении), уровень креатинина в крови (как маркера почечной функции), возраст, пол, анамнез и т.д. [12, 28, 30, 31]. С целью раннего определения групп больных с наихудшим кратко- и долгосрочным прогнозом были разработаны несколько шкал, путем группирования отдельных факторов риска, к числу которых относятся, в частности, GRACE, PURSUIT, TIMI и др.; но только некоторые из них были внедрены в клиническую практику, что, в основном, связано с простотой и быстротой использования и достоверностью полученных результатов [5, 9, 11, 14, 16, 18, 20, 35].

В 1999 г. был организован *Глобальный регистр по острым коронарным синдромам* (GLOBAL REGISTRY OF ACUTE CORONARY EVENTS – GRACE), который является международной базой данных по слежению за исходами больных, поступивших с ОКС (ОИМ и нестабильная стенокардия – НС). Целью было создание многонационального регистра по ОКС с включением в исследование 10 000 больных ежегодно из разных демографических групп. На начальном этапе в регистр вошли 14 стран из 4 континентов (Аргентина, Австралия, Австрия, Бельгия, Бразилия, Канада, Франция, Германия, Италия, Новая Зеландия, Польша, Испания, Великобритания, США). Впоследствии число стран, включенных в исследование, было увеличено до 30 [36]. В регистр вошли больные (≥ 18 лет), поступившие в соответствующие отделения с диагнозом ОКС. На сегодняшний день в данный регистр уже вошли более 100 000 больных, что делает его одним из крупнейших регистров по ОКС.

Шкала риска GRACE довольно проста в использовании и позволяет быстро и достоверно рассчитать и определить риск для каждого конкретного больного. Для расчета риска по данной шкале используют следующие данные: возраст больного, систолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений при поступлении, уровень креатинина в сыворотке, выраженность острой сердечной недостаточности по Киллип (I-IV), наличие или отсутствие эпизодов остановки сердца и вид ОКС, отклонение сегмента ST от изолинии, уровень биохимических маркеров некроза в крови (тропонин Т и ферменты) [6, 15, 17]. По суммарному баллу больной распределяется в соответствующую группу риска: низкого, среднего и высокого (<108 – низкий риск, $109-140$ – средний риск, >140 – высокий риск).

Для облегчения работы была создана специальная программа-калькулятор, которая за считанные секунды рассчитывает риск при вводе соответствующих данных, тем самым делая весь процесс легким в использовании и достаточно быстрым [36].

В 2003 г. Grander C.B. et al. опубликовали работу на основе регистра GRACE, целью которой были определение факторов риска внутрибольничной смертности больных, поступивших с ОКС (всего спектра ОКС), и разработка простой модели (шкалы) по оценке этого риска. В исследование вошли 11 389 больных с ОКС, с или без элевации сегмента ST (в том числе 509 внутрибольничных смертей), которые вошли в данный регистр с 01.04.1999 по 31.03.2001 гг. и на основе которого была разработана мультивариантная модель логистической регрессии. Исследование показало, что следующие 8 независимых прогностических факторов риска, рассчитанных для когорты больных, – возраст, выраженность острой сердечной недостаточности по Киллип, систолическое артериальное давление при поступлении, наличие или отсутствие смещения сегмента ST от изолинии, наличие остановки сердца при поступлении, уровень креатинина в крови, наличие и увеличение уровня сердечных ферментов и частота сердечных сокращений, имеют наибольшее прогностическое значение для определения риска внутрибольничной смертности для всего спектра ОКС (нестабильная стенокардия, ОКС с и без подъема сегмента ST), на основе которого была разработана шкала риска GRACE [10, 18, 27].

В 2006 г. было опубликовано проспективное мультинациональное исследование Fox K.A.A. и др. В исследование вошли (04.1999 – 09.2005 гг.) примерно 44 000 больных с ОКС из 94 больниц (14 стран) из регистра GRACE. Целью данной работы была разработка шкалы по определению риска повторного ИМ и ССС после перенесенного ИМ в течение 6 месяцев. Конечными точками исследования были смерть и повторный ИМ. Было зарегистрировано 1989 внутрибольничных смертей, 1466 смертей и 2793 нефатальных повторных ИМ в период наблюдения. Независимыми предикторами риска являлись, кроме вышеперечисленного, и заболевания периферических сосудов [15]. Двумя годами ранее подобные результаты были опубликованы Eagle K.A. и др. [13]. По данным исследований было предложено включить в список факторов риска, определяющих риск ССС и повторного ИМ после ОИМ в течение 6 месяцев, кроме вышеперечисленных, и анамнестические данные перенесенных ИМ, проведенное аорто-коронарное шунтирование (АКШ) и первичную ангиопластику при поступлении (рисунок).

Изначально данная шкала риска была разработана для прогнозирования внутрибольничной смертности и ССС и повторного ИМ в течение 6 месяцев наблюдения. Однако последующие работы показали, что шкала может быть использована также для долгосрочного прогнозирования (5 лет).

GRACE ACS Risk Model
Global Registry of Acute Coronary Events

At Admission (in-hospital/to 6 months) | At Discharge (to 6 months)

Years Age
bpm HR
mmHg SBP
μmol/L Creatinine

Yes No In-hospital PCI
Yes No In-hospital CABG
Yes No Past history of MI
Yes No ST-segment depression
Yes No Elevated cardiac enzymes/markers
Yes No Congestive heart failure

Probability of Discharge To 6 months | Death | Death or MI
-- | --

US SI Risk Score

Reset

Рисунок. Программа по расчету риска после перенесенного ОИМ в периоде до 6 месяцев по GRACE (GRACE-Web Version)

В 2010 г. опубликована работа Fox K.A.A. et al., которая была проведена на основе данных о больных, включенных в регистр GRACE из центров в Великобритании и Бельгии. Общее число больных было 3721 (2065 из Великобритании и 1656 из Бельгии). Период наблюдения составил примерно 5 лет (1797 дней). Целью данного исследования были определение долгосрочного исхода ОКС и проверка гипотезы о том, что шкала риска GRACE является достоверным предиктором ССС и повторных ИМ после перенесенного ИМ в 5-летний период. Первичными конечными точками исследования были ССС и повторный ИМ; вторичными – инсульт и повторная госпитализация по причине ОКС. Было зарегистрировано 736 (19,8%) смертей (482 ССС (13%), 347 (9,3%) ИМ, 261 (7,7%) инсульт). Данная работа показала, что шкала GRACE является достоверным предиктором долгосрочного прогнозирования ОКС (С – статистический индекс был в пределах 0,70-0,77) [15, 26].

За последние несколько лет нами были проведены работы (общее число больных более 300), которые подтвердили, что шкала GRACE, разработанная главным образом для внутрибольничного и краткосрочного прогнозирования, может также быть использована для долгосрочного прогнозирования ОИМ [1,2].

За последние 10 лет опубликовано более 100 работ, где показано, что шкала риска GRACE имеет высокую прогностическую значимость в плане ИМ и НС (тем самым охватывая весь спектр ОКС) и позволяет с

достоверностью прогнозировать ССС и повторные случаи нарушения кровообращения (повторный ИМ и инсульт) после ОКС как на больничном этапе, так и в краткосрочном, и долгосрочном периодах. Разработанная на основе данного регистра шкала GRACE является на сегодняшний день единственной шкалой риска, в основе которой лежит многонациональная когорта больных ОКС, охватывающая весь спектр ОКС. Эта шкала очень проста в использовании, что позволяет применять ее уже на этапе отделения интенсивной терапии при поступлении больного и оказывать адекватную риску медицинскую помощь [16, 36].

Поступила 06.09.13

GRACE ռիսկի սանդղակի պրոգնոստիկ նշանակությունը սուր կորոնար համախտանիշի կարճաժամկետ և երկարաժամկետ կանխատեսման ժամանակ

Վ.Գ. Աղամյան, Ա.Լ. Չիլինգարյան, Մ.Դ. Մարտիրոսյան

Վերջին տարիներին գրանցվել է զգալի առաջընթաց սիրտ-անոթային հիվանդությունների կանխարգելման բնագավառում, մշակվել և ներդրվել են ախտորոշման և բուժման նորագույն մեթոդներ, սակայն սիրտ-անոթային հիվանդությունների մահացությունը շարունակում է մնալ բարձր զարգացած և զարգացող երկրներում (գլխավորապես սրտի իշեմիկ հիվանդության (ՄԻՀ) և ՄԻՀ սրացման՝ սուր կորոնար համախտանիշի (ՄԿՀ) հաշվին):

Կատարվել են բազմաթիվ հետազոտություններ ՄԿՀ-ի կարճաժամկետ և երկարաժամկետ ռիսկը գնահատելու և ռիսկի հնարավոր գործոնները հայտնաբերելու նպատակով: Կատարված աշխատանքների արդյունքում ստեղծվել են մի շարք սանդղակներ (GRACE, TIMI, PURSUIT և այլն), որոնք հնարավոր են դարձնում ռիսկի մի շարք գործոնների հանրագումարի արդյունքում կանխատեսել սուր կորոնար համախտանիշի հնարավոր ելքը: GRACE ռիսկի սանդղակը մշակվել է 1999 թ. ստեղծված GLOBAL REGISTRY OF ACUTE CORONARY EVENTS (30 երկիր, ավելի քան 100.000 հիվանդ) ռեգիստրի հիման վրա, նախատեսված լինելով որպես ՄԿՀ-ի կարճաժամկետ կանխատեսման սանդղակ (6 ամիս): Հետագա աշխատանքները հաստատեցին, որ նշված սանդղակը հանդիսանում է նաև երկարատև կանխատեսման՝ 5 տարի, հավաստի սանդղակ: Այսպիսով, GRACE սանդղակը հանդիսանում է ՄԿՀ-ի (անկայուն կրծքահեղձուկ, սրտամկանի սուր ինֆարկտ ST-հատվածի բարձրացմամբ և առանց) կարճաժամկետ և երկարաժամկետ կանխատեսման հավաստի սանդղակ:

Prognostic value of GRACE risk score as a predictor of short- and long-term events in patients with acute coronary syndrome

K.G. Adamyan, A.L. Chilingaryan, M.D. Martirosyan

Despite of the dramatic progress in the sphere of prevention of cardiovascular diseases, the availability of modern methods to diagnose and treat them, mortality and morbidity of cardiovascular diseases is still high in developed and developing countries (mainly because of ischemic heart disease – IHD and acute coronary syndrome – ACS).

There are a lot of studies aimed to find the risk factors of adverse events in patients with acute coronary syndrome. Recently there have been represented several risk scores (GRACE, TIMI, PURSUIT, etc.) to predict adverse events (death, recurrent myocardial infarction, stroke, etc.) in patients with ACS by summarizing different risk factors. The basis of the GRACE risk score is a GLOBAL REGISTRY OF ACUTE CORONARY EVENTS (GRACE, more than 30 countries and 100.000 involved patients), which was launched in 1999 with the purpose to involve approximately 10.000 patients per year with ACS (unstable angina – UA, acute myocardial infarction with ST-segment elevation – STEMI acute myocardial infarction without ST-segment elevation – NSTEMI). During the last 10 years there were published a number of studies which showed that GRACE risk score, which was developed as a short-term predictor of ACS, is a reliable predictor of short- (6 months) and long-term (5 years) outcomes of ACS.

Литература

1. Адамян К. Г., Мартirosян М. Д. и др. Шкала риска GRACE, как предиктор краткосрочных и долгосрочных исходов после острого инфаркта миокарда. Научные труды VIII Конгресса Ассоциации кардиологов Армении, май, 2011 г.
2. Мартirosян М. Д. Долгосрочный прогноз у больных инфарктом миокарда с elevацией сегмента ST и без нее. Научные труды IX Конгресса Ассоциации кардиологов Армении, май, 2013 г.
3. Allender S., Scarborough P., Peto V. et al. European cardiovascular disease statistics. European Heart Network, 2008.
4. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
5. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J. 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.
6. Backus B.E., Six A.J., Kelder J.H. et al. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. Curr. Cardiol. Rev., 2011 February; 7(1): 2-8.

7. Baldwin Wendy H. Population Bulletin 1977, Courtesy of the Population Reference Bureau, Inc., Washington, DC.
8. Black R.E. et al. Global Health Observatory, World Health Organization, 2008 report.
9. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. 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;101:2557–67.
10. Bradshaw P.J. et al. Validity of the GRACE acute coronary syndrome prediction model for six month post-discharge death in an independent data set. *Heart*, 2006;92:905-909.
11. Calvin J.E., Klein L.W., Vandenberg B.J. et al. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA*, 1995;273:136–41.
12. Collinson P.O. et al. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharges from emergency department. *Br. Med. J.*, 2000;320:1702-5.
13. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome: Estimating the Risk of 6-Month Post discharge Death in an International Registry. *JAMA*, June 9, 2004;291:2727-2733.
14. Florira M. et al. GRACE risk score in patients with acute coronary syndrome: the practical utility at hospital admission. *Acta Cardiologia*, 2009;64(1):133-134.
15. Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br. Med. J.*, 2006;333: 1091-1094.
16. Gale C.P. et al. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*, 2009;95:221-227.
17. Goldberg R.J., Currie K., White K. et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am. J. Cardiol.*, 93, 288–293. doi: 10.1016/j.amjcard., 2003.10.006.
18. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch. Intern. Med.*, 2003;163:2345–53.
19. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011;123:933–44.
20. Jacobs D.R., Kroenke C., Crow R. et al. PREDICT: A simple risk score for clinical severity and longterm prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: The Minnesota heart survey. *Circulation*, 1999;100:599–607.
21. Johansen H., Brien S.E., Fines P. et al. Thirty-day in-hospital revascularization and mortality rates after acute myocardial infarction in seven Canadian provinces. *Can. J. Cardiol.*, 2010, Aug-Sep;26(7):e243-8.
22. Karger S., Basel A.G. Emergence of Cardiovascular Diseases in Developing Countries, SRA Dodu, Cardiology, 1988, Vol. 75.
23. Koek H.L., Soedamah-Muthu S.S., Grobbee D.E. et al. Short- and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur. J. Epidemiol.*, 2007 December; 22(12):883-888.
24. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. American Heart Association Heart and Stroke Statistical Update; May 25, 2009.
25. McLean S. et al. Use of the GRACE score by cardiology nurse specialists in the emergency department. *Br. J. Cardiac Nurs.*, 2010;5(2):91-95
26. Park Kl. et al. Risk-prediction model for ischemic stroke in patients hospitalized with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am. J. Cardiol.*, 2012;111950:628-635.
27. Pieper K.S., Gore J.M., Fitzgerald G. et al. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am. Heart J.*, 2009, Jun;157(6):1097-105.

-
28. Reddan D.N. *et al.* Renal function, concomitant medication use and outcomes following acute coronary syndromes. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005;20:2105-12.
 29. Roger V.L., Go. A.S., Lloyd-Jones D.M. *et al.* Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2011;123:e18–209.
 30. Santopinto J.J. *et al.* Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*, 2003 Sep; 89(9):1003-8.
 31. Savonitto S. *et al.* Prognostic value of the admission ECG in acute coronary syndromes. *JAMA*, 1999;281:707-13.
 32. Scarborough P., Bhatnagar P., Wickramasinghe K. *et al.* Coronary heart disease statistics. British Heart Foundation, 2010.
 33. Smolina K., Wright F.L., Rayner M. *et al.* Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*, 2012;344:d805.
 34. Terkelsen C.J., Lassen J.F., Norgaard B.L. *et al.* Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur. Heart J.*, 2005;26:18-26.
 35. Yan A.T. *et al.* Risk scores for risk stratification in acute coronary syndrome: useful but simpler is not necessarily better. *Eur. Heart J.*, 2007.
 36. www.outcomes-umassmed.org/GRACE/confidentially.aspx