

## УКРАЇНСЬКИЙ РЕЄСТР «STIMUL»: СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА РОЗРОБКА «СПРОЩЕНОЇ» ШКАЛИ ПРОГНОЗУВАННЯ ДВОРІЧНОЇ СМЕРТНОСТІ

Валусва С.В., Осьодло Г.В.

Українська військово-медична академія

**Резюме.** В статті приведені етапи створення шкали оцінки ризику дворічної смертності у хворих з гострим Q-ІМ на основі даних реєстру STIMUL. Незалежними прогностичними факторами, які увійшли в шкалу прогнозування дворічної смертності STIMUL, виявились вік, клас гострої СН за Killip в стаціонарі, проведення реперфузії, рівень тропоніну T  $\geq 15$  нг/дл, клінічна смерть з оживленням в анамнезі, цукровий діабет, ознаки застійної серцевої недостатності до розвитку гострого Q-ІМ. Кожному з незалежних прогностичних факторів була надана певна кількість балів залежно від їх ваги. Підсумовування балів дозволило визначити ризик розвитку дворічної смертності у хворих після перенесеного гострого Q-інфаркту міокарда. Відповідно, наявність  $\leq 4$  балів відповідали низькому ризику дворічної смертності (5%); 4,5-10 балів - середньому (40%);  $\geq 10,5$  - високому (70%). При тестуванні шкали дворічної смертності STIMUL передбачала летальні наслідки в 51,8% випадків, а можливість хворого вижити впродовж двох років після гострого Q-ІМ в 93,5% випадків. Площа під кривою (c-statistic) для шкали складає 89% (95% ДІ 0,84-0,93;  $p < 0,001$ ) і свідчить про високу прогностичну значимість шкали.

**Ключові слова:** гострий Q-інфаркт міокарда, реєстр, шкала дворічної смертності.

**Вступ.** При всій важливості внутрішньогоспітальної летальності, наслідки віддаленого спостереження за хворими з перенесеним ІМ є важливими і потребують подальшого вивчення. Тому останнім часом значного поширення набула методика спрощеної оцінки ризику хворих за допомогою відповідних шкал [2-5].

Протягом останнього десятиріччя запропоновано кілька шкал оцінки ризику хворих з ГКС, але не всі шкали мають однакову прогностичну цінність. Більшість шкал розроблено на базі даних клінічних досліджень (TIMI-STEMI, In-TIME II, GUSTO та ін.), в які входили хворі певних категорій [4, 5]. Тому під час валідації деяких шкал з'ясувалося, що їхня інформативність обмежена. Так, зручний у використанні «індекс ризику», розроблений дослідниками In-TIME II, виявився непридатним для оцінки ризику ускладненого перебігу пізнього ПІ періоду [5].

Насьогодні, однією з найточніших вважають шкалу GRACE, яку було розроблено на базі міжнародного реєстру ГКС [3]. Однак, точність шкали щодо оцінки ризику смерті протягом 6 міс після ГКС з елевацією ST була меншою, ніж для ГКС без елевації ST.

Тому, метою дослідження є створення «спрощеної» шкали оцінки ризику дворічної смертності для хворих з гострим Q-ІМ на основі даних реєстру STIMUL.

**Матеріали і методи.** В дослідження були включені 1103 хворих з ГКС з елевацією сегмента ST віком 18 років і більше, які були госпіталізовані в кардіологічні та кардіохірургічні стаціонари м. Вінниця та м. Хмельницький (3 центри) за період від січня 2008 до червня 2011 років протягом перших 24 год з моменту розвитку симптомів [1].

Умови реєстру передбачали аналіз даних усіх пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST, які задовільняли критеріям включення, виключення та дали усну інформовану згоду на участь в дослідженні. За основу протоколу був взятий протокол другого реєстру ГКС, який проводився Європейським товариством кардіологів у 2004 році [6]. Включення пацієнтів в дослідження не повинно було впливати на стратегію його лікування в стаціонарі.

Критерії включення: типовий больовий синдром (ангінозний біль  $\geq 20$  хв, задихка, синкопе, зупинка кровообігу та ін.); зміни на електрокардіограмі (підйом сегмента ST  $\geq 1$  мм як мінімум в двох суміжних відведеннях чи ймовірно нова повна блокада лівої ніжки пучка Гіса) [7].

Критерії виключення: смерть хворого до поступлення в стаціонар; ІМ, як ускладнення первинних коронарних втручань, аорто-коронарного шунтування.

В якості факторів, які можуть мати вплив на дворічну смертність у пацієнтів з гострим Q- ІМ та увійшли до реєстру ми вивчали фактори ризику розвитку ІМ (стать, вік, спадковість, надмірна вага, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет), анамнестичні дані (ознаки серцевої недостатності (СН) та перенесений ІМ в анамнезі), дані при поступленні хворих в стаціонар (час від моменту розвитку симптомів до госпіталізації, рівень систолічного АТ, частоту серцевих скорочень, швидкість клубочкової фільтрації, вміст гемоглобіну, ознаки гострої СН), стан коронарного русла, можливість проведення реперфузійної терапії (РТ), а також ускладнення, які виникли у хворого в стаціонарі (ознаки гострої СН, раптова серцева смерть, рецидив ІМ, кровотечі).

Наявність статистичного зв'язку між результативною ознакою за показником госпітальної летальності визначалася за допомогою кростабуляційного аналізу на основі показника  $\chi^2$ . Відносну силу зв'язків оцінювали за допомогою коефіцієнта  $\phi$  та коефіцієнту  $V$  Крамера.

Для створення прогностичної моделі розвитку ускладнень була використана логістична регресія, метод примусового включення за принципом лінійної апроксимації на основі критеріїв  $\chi^2$ ,  $-2\text{Log}$  передбачення,  $R^2$  Кокса і Снелла та  $R^2$  Нагелькерка.

Виведення дискримінантної функції проводили за допомогою канонічного дискримінантного аналізу та тесту подібності середніх на основі критерію  $\lambda$  Вілкса. Результати обчислення нестандартизованих коефіцієнтів канонічної дискримінантної функції були порівняні з стандартизованими бета-коефіцієнтами з логістичної регресії, після чого були складені бали для шкали дворічної смертності. Статистично вірогідною вважалась різниця  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** У хворих з гострим Q-ІМ методом логістичної регресії нами були відібрані фактори, які мали сильний статистично

значимий зв'язок з дворічною смертністю. В результаті, незалежними прогностичними факторами дворічної смертності виявились: вік (ВШ 1,07; 95% ДІ 1,04-1,09;  $p < 0,05$ ), ознаки гострої СН другого і більше класів за Killip (ВШ 15,51; 95% ДІ 8,55-28,12;  $p < 0,001$ ), перенесена клінічна смерть з оживленням під час ГКС з елевацією ST (ВШ 8,33; 95% ДІ 1,04-1,09), неможливість проведення реперфузії (ВШ 5,66; 95% ДІ 2,97-10,79), цукровий діабет (ВШ 3,04; 95% ДІ 1,87-4,94), ознаки застійної СН в анамнезі (ВШ 3,95; 95% ДІ 2,48-6,27). В подальшому вищевказані фактори використовували для побудови прогностичної моделі дворічної смертності.

Оцінка якості моделі з обраними нами незалежними прогностичними факторами, які мали найбільший вплив у розвиток дворічної смертності обчислювалась за допомогою критеріїв  $\chi^2$ ,  $-2\text{Log}$  передбачення,  $R^2$  Кокса і Снелла та  $R^2$  Нагелькерка (табл. 1).

Таблиця 1

**Оцінка якості моделі з предикторами для дворічної смертності у пацієнтів з гострим Q - інфарктом міокарда**

Кількість спостережень	$\chi^2$	$-2\text{Log}$ передбачення	$R^2$ Кокса і Снелла	$R^2$ Нагелькерка
288	252,93	545,46	0,23	0,41

Для підвищення статистичної значимості моделі, категорія «вік» розбивалась на групи, які підбиралися на основі середніх показників віку по групах виживших та померлих, що було пов'язано із збільшенням ризику смертності у пацієнтів із віком.

Крім того, серед померлих протягом двох років після перенесеного ІМ спостерігались суттєві гендерні відмінності. Середній вік чоловіків та жінок, які померли упродовж дворічного терміну після гострого Q- ІМ склав  $(65,85 \pm 1,39$  років) та  $(72,97 \pm 1,10$  років) відповідно (ВШ 4,69; 95 % ДІ (-10,12) – (-4,12);  $p < 0,001$ ). Таким чином, чоловіки, які померли протягом перших двох років після перенесеного Q-ІМ були на 7 років молодше жінок. Однак, через те, що смертність в ПІ періоді у чоловіків та жінок варіювала в різних вікових групах, ми не включали стать як окремий прогностичний фактор несприятливого наслідку до шкали.

Серед пацієнтів, які вижили та померли впродовж дворічного спостереження, концентрація тропоніну I становила  $(19,61 \pm 2,42$  нг/дл) проти  $(14,13 \pm 1,15$  нг/дл) при ВШ 2,13; 95 % ДІ (-10,55) та (-0,42);  $p < 0,001$ . Медіана значень кардіоспецифічного маркера у померлих становила 15 нг/дл, тому саме це значення було включене в шкалу в якості умовної прогностичної межі.

Таким чином, незалежними предикторами госпітальної летальності стали: вік, ознаки гострої СН за Killip при поступленні, раптова серцева смерть з оживленням під час ГКС з елевацією ST, не проведення реперфузії ІЗА, цукровий діабет та ознаки застійної серцевої недостатності в анамнезі.

Наступним етапом після тестування та відбору предикторів методом логістичної регресії було виведення дискримінантної функції за допомогою канонічного дискримінантного аналізу, який дозволив перевірити, наскільки

наявність тих чи інших ознак дозволяє класифікувати масив даних на досліджувані результативні групи («смерть» / «вижив», табл. 2, 3).

Таблиця 2

**Незалежні прогностичні фактори дворічної смертності у хворих з Q-ІМ методом дискримінантного аналізу**

Фактор	Коефіцієнти канонічної дискримінантної функції
Вік $\geq 75$ років	0,04
I СН, $\geq$ II клас за Killip при поступленні	2,0
РСС	1,88
РТ	1,82
ЦД	0,83
СН в анамнезі	1,26
Константа	3,0

Таблиця 3

**Оцінка валідності шкали дворічної смертності у хворих з гострим Q-ІМ методом дискримінантного аналізу**

Власне значення	Канонічна кореляція	$\lambda$ Уїлкса	$\chi^2$	Ступені свободи	P
0,38	0,52	0,73	308,91	6	<0,001

З таблиць 2 та 3 видно, що обрані незалежні прогностичні чинники дозволяють достовірно визначати прогноз за категоріями «виживе» - «помре» ( $\lambda$  Уїлкса 0,73;  $p < 0,001$ ).

Ненормовані канонічні дискримінантні функції в наступному обчислювали в центроїдах груп (табл. 4).

Таблиця 4

**Функції в центроїдах груп для шкали дворічної смертності у хворих з гострим Q-інфарктом міокарда**

	Функція
Дворічна смертність	1,34
Дворічна виживаємість	- 0,28

Центроїди функцій показують, який показник ближче до категорій «живий» та «мертвий» – відповідно константа 3,0 за значеннями ближче до категорії «померлих», тому наша модель передбачає госпітальну летальність.

Після виділення найбільш значимих незалежних прогностичних факторів та їх ваги методами логістичної регресії та дискримінантного аналізу були складені бали для шкали прогнозування дворічної смертності після перенесеного Q-ІМ (табл. 5).

Таким чином, в шкалу дворічної смертності увійшли 7 основних прогностичних факторів: вік, клас гострої СН за Killip в стаціонарі, проведення реперфузії, рівень тропоніну I  $\geq 15$  нг/дл, клінічна смерть з оживленням в анамнезі, цукровий діабет, ознаки застійної серцевої недостатності до розвитку гострого Q-ІМ. Підсумовування балів дозволило визначити ризик дворічної смертності у хворих після перенесеного гострого Q – ІМ (табл. 6).

### Шкала прогнозування дворічної смертності у хворих з гострим Q-інфарктом міокарда

	Показник	Бали для підсумовування	
1	Вік. роки	≤ 40	0,5
		40-59	1
		60-69	2,5
		≥ 70	3,5
2	ГСН, клас за Killip	0-I	0
		≥ II	4
3	Реперфузійна терапія	Так	0
		Ні	2
4	Тропонін I ≥ 15 нг/дл	1,5	
5	РСС	2	
6	Цукровий діабет	2,5	
7	Ознаки СН в анамнезі	3,5	

Таблиця 6

### Бали для шкали дворічної смертності у хворих з гострим Q-інфарктом міокарда

Бали	Ризик, %	Ризик
0-4	5	низький
4-10	40	середній
≥ 10	70	високий

Таким чином, шкала дворічної смертності STIMUL дозволяє поділяти хворих з гострим Q-ІМ на групи низького, середнього та високого ризиків несприятливих наслідків протягом наступних двох років.

На рис. 1. представлена діаграма, яка характеризує зв'язок оцінок по шкалі дворічної смертності STIMUL з частотою виникнення несприятливих наслідків упродовж наступних 24 місяців.

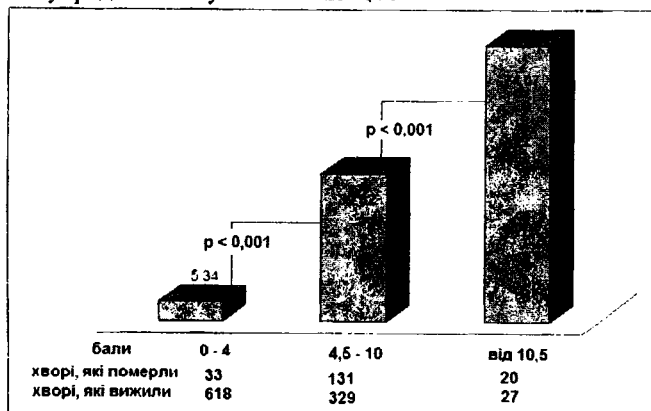


Рис. 8.2.1. Зв'язок оцінок за шкалою дворічної смертності STIMUL та летальними наслідками впродовж двох років у хворих з гострим Q-ІМ

Як видно з рис. 1, у хворих з гострим Q – інфарктом міокарда із збільшенням числа балів, які відповідали «низькому», «середньому» та «високому» ризикам ймовірність летального наслідку істотно зростала ( $p < 0,001$ ).

В наступному, за допомогою логістичної регресії ми провели оцінку співпадань випадків смерті протягом двох років після перенесеного Q – ІМ та можливості передбачення смертельного наслідку при використанні шкали дворічної смертності STIMUL (табл. 7 та 8).

Таблиця 7

**Оцінка дієвості шкали дворічної смертності у хворих з гострим Q-ІМ методом логістичної регресії**

N	$\chi^2$	Ступені свободи	p	-2Log передбачення	R <sup>2</sup> Кокса і Снелла	R <sup>2</sup> Нейджелкерка
288	102,27	1	<0,001	181,47	0,30	0,48

Як видно з таблиці 7, можливість передбачення смертельного наслідку та виживаності у хворих протягом двох років після перенесеного Q –ІМ є достовірною ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 8

**Можливість передбачення дворічної смертності та виживаності у хворих після перенесеного Q –ІМ за допомогою шкали STIMUL на основі логістичної регресії**

Спостереження	Передбачення смертності за шкалою STIMUL			ВІП	95 % ДІ		p
	смерть		%		нижня	верхня	
	ні	так					
Дворічна виживаємість	217	15	93,5	1,79	1,54	2,08	<0,001
Дворічна смертність	27	29	51,8				

Таким чином, при тестуванні шкала передбачає дворічну смертність у хворих з Q- ІМ в 51,8 % випадків, а можливість хворого вижити – в 93,5 % випадків і тому є високоінформативною.

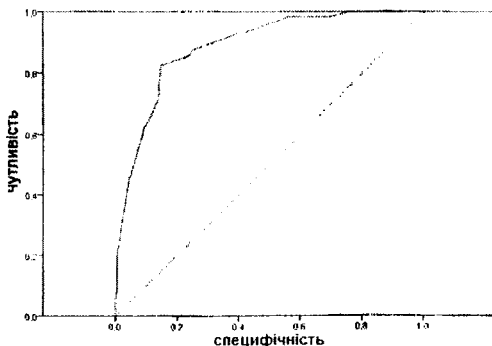


Рис. 2. Крива ROC для прогностичної шкали дворічної смертності STIMUL у хворих після перенесеного Q –ІМ

Примітка. Діагональна лінія – показник абсолютно неінформативного тесту.

### Ймовірність передбачення дворічної смертності за шкалою STIMUL у хворих після перенесеного гострого Q-ІМ

Площа під кривою	Стандартна похибка	p	95 % ДІ	
			нижня	Верхня
0,89	0,02	<0,001	0,84	0,93

Як видно з рис. 2 та табл. 9 крива ROC шкали не перетинає діагональну лінію абсолютно неінформативного тесту, а більша площа під кривою (c-statistic) - 0,89 при 95% довірчих інтервалах 0,84-0,93 ( $p < 0,001$ ) свідчать про високу прогностичну значимість шкали.

#### Висновки:

1. Незалежними прогностичними факторами, які увійшли в шкалу прогнозування дворічної смертності STIMUL виявились вік, клас гострої СН за Killip в стаціонарі, проведення реперфузії, рівень тропоніну  $I \geq 15$  нг/дл, клінічна смерть з оживленням в анамнезі, цукровий діабет, ознаки застійної серцевої недостатності до розвитку гострого Q-ІМ. Кожному з незалежних прогностичних факторів була надана певна кількість балів залежно від їх ваги.

2. Підсумовування балів дозволило визначити ризик дворічної смертності у хворих після перенесеного гострого Q - інфаркту міокарда. Відповідно, наявність  $\leq 4$  балів відповідали низькому ризику дворічної смертності (5 %); 4,5 - 10 балів - середньому (40 %);  $\geq 10,5$  - високому (70 %).

3. При тестуванні шкала дворічної смертності STIMUL передбачає госпітальну летальність в 51,8 % випадків, а можливість хворого вижити - в 93,5 % випадків. Площа під кривою (c-statistic) для шкали складає 89 % (95% ДІ 0,84-0,93;  $p < 0,001$ ) і свідчить про високу прогностичну значимість шкали.

#### Література:

1. Валусва С.В. Український ресстр «STIMUL»: результати дворічного спостереження за хворими, які перенесли Q-інфаркт міокарда // Укр. кардіол. журн. --- 2012. --- № 6. -- С. 17-23.

2. Пархоменко О.М., Гур'єва О.С., Іркін О.І. та ін. Шкала оцінки ризику несприятливих віддалених наслідків інфаркту міокарда // Серце і судини. -- 2008. -- №4. -- С. 23-30.

3. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge in an international registry / A.E. Kim, M.J. Lim, O.H.Dabbous et al. // JAMA. -- 2004. - Vol. 291. -- Vol. 22. -- P. 2727-2733.

4. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making / E.M. Antman, M. Cohen, P.J. Bernink et al // JAMA. -- 2000. -- Vol. 284. -- P. 835-842.

5. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy / D.A.Morrow, E.M. Antman, R.P. Gulgliano et al // Lancet. -- 2001. - Vol. 358. -- P. 1571-1575.

6. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin

7. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van De Werf, J. Bax, A. Betriu et al. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2909-2945.

**УКРАИНСКИЙ РЕГИСТР «STIMUL»: СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОТДАЛЁННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ У ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ ПЕРЕПЕСЛИ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА И РАЗРАБОТКА УПРОЩЕННОЙ ШКАЛЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДВУХЛЕТНЕЙ СМЕРТНОСТИ**

**Валуева С.В., Осёдло Г.В.**

**Резюме.** В статье приведены этапы создания шкалы оценки риска двухлетней смертности у пациентов с острым Q-ИМ на основе данных регистра STIMUL. Независимыми прогностическими факторами, которые вошли в шкалу прогнозирования двухлетней смертности STIMUL, оказались: возраст, класс острой СН по Killip в стационаре, проведение реперфузии, уровень тропонина I  $\geq 15$  нг/дл, клиническая смерть с оживлением в анамнезе, сахарный диабет, признаки застойной сердечной недостаточности до развития острого Q-ИМ. Каждому из независимых прогностических факторов была присвоена определённое количество баллов в зависимости от их веса. Суммирование баллов позволило определить риск развития двухлетней смертности у пациентов после перенесённого острого Q-инфаркта миокарда. Соответственно, наличие  $\leq 4$  баллов определяли низкий риск двухлетней смертности (5 %); 4,5 - 10 баллов - средний (40 %);  $\geq 10,5$  - высокий (70 %). При тестировании шкалы двухлетней смертности STIMUL, предсказывала дальнейшие последствия в 51,8 % случаев, а шансы пациента выжить на протяжении двух лет после острого Q-ИМ в 93,5 % случаев. Площадь под кривой (c-statistic) для шкалы составила 89 % (95% ДИ 0,84-0,93;  $p < 0,001$ ) и свидетельствует о высокой прогностической значимости шкалы.

**Ключевые слова:** острый Q-инфаркт миокарда, регистр, шкала двухлетней смертности.

**UKRAINIAN REGISTRY «STIMUL»: SIMPLE RISK PREDICTING MODEL OF TWO-YEARS MORTALITY AFTER ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION**

**S. Valueva, G. Osyodlo**

**Summary.** In this article we discuss the process of development of risk predicting model of two-years mortality at patients with ST-segment elevation myocardial infarction derived from the Ukrainian registry «STIMUL». This model uses the weighted risk score being derived from a summation based on the presence or absence of 7 adverse risk factors were advanced age, higher Killip class, not having reperfusion, elevated serum cardiac markers ( $\geq 15$  ng/dl), cardiac death with resuscitation, diabetes mellitus, history of heart failure. A risk predicting model validate two-years mortality on low (5 %;  $\leq 4$  points), middle (40 %; 4,5 - 10 points) and high risk score (70 %;  $\geq 10,5$  points). This model found to have a good discrimination among pts with STEMI (c-statistic = 0,89).

**Keywords:** ST-segment elevation myocardial infarction, survey, risk predicting model of two-years mortality.