

## МЕТОДИ І МЕТОДИКИ

© С. В. Валуєва

УДК 612.172.2

С. В. Валуєва

## ШКАЛА ОЦІНКИ РИЗИКУ ДВОРІЧНОЇ СМЕРТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ

## З ГОСТРИМ Q-ІНФАРКТОМ МІОКАРДА

(за даними українського реєстру «STIMUL»)

Українська військово-медична академія (м. Київ)

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М. І. Пирогова на тему: «Роль оксидативного стресу, дисліпідемій, ендотеліальної дисфункції та структурно-функціональних змін міокарда при серцево-судинних захворюваннях та коморбідних станах, оптимізація та вдосконалення методів лікування», № держ. реєстрації 0110U000562.

**Вступ.** При всій важливості госпітальної летальності, наслідки віддаленого спостереження за хворими з перенесеним інфарктом міокарда (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 моделей оцінки ризику хворих з гострим коронарним синдромом, 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, 6]. Тому, під час їх валідації 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 постінфарктного періоду [6].

На сьогодні однією з найточніших вважають шкалу GRACE, яку було розроблено на базі міжнародного реєстру ГКС [5]. 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** стало створення шкали оцінки ризику дворічної смертності для хворих з гострим Q – ІМ на основі даних реєстру STIMUL.

**Об'єкт і методи дослідження.** 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 ST, які дали усну інформовану згоду на участь в дослідженні. Включення пацієнтів в дослідження не повинно було впливати на стратегію його лікування.

Критерії включення: типовий больовий синдром (ангінозний біль  $\geq 20$  хв, задишка, 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).

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 дворічної смертності 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 на основі критеріїв  $\chi^2$ , -2Log 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. При порівнянні нестандартизованих

Таблиця 1

## Оцінка якості моделі з предикторами для дворічної смертності у пацієнтів з гострим Q – інфарктом міокарда

| Кількість спостережень | $\chi^2$ | -2Log передбачення | R <sup>2</sup> Кокса і Снелла | R <sup>2</sup> Нагелькерка |
|------------------------|----------|--------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 288                    | 252,93   | 545,46             | 0,23                          | 0,41                       |

коефіцієнтів канонічної дискримінантної функції з стандартизованими бета-коефіцієнтами логістичної регресії були складені бали для шкали дворічної смертності. Статистично вірогідною вважалась різниця  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** У хворих з гострим Q-ІМ методом логістичної регресії незалежними прогностичними факторами дворічної смертності виявились: вік (відношення шансів (ВШ) 1,07; 95% довірчі інтервали (ДІ) 1,04-1,09;  $p < 0,05$ ), ознаки гострої СН  $\geq$  II класів за Killip (ВШ 15,51; 95% ДІ 8,55-28,12;  $p < 0,001$ ), перенесена клінічна смерть з оживленням (ВШ 8,33; 95% ДІ 1,04-1,09), непроведення 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).

Оцінку якості моделі проводили методом регресійного аналізу (табл. 1).

З табл. 1 видно, що запропоновані прогностичні фактори є незалежними і при додаванні посилюють інформативність моделі і можуть бути включені в шкалу прогнозування дворічної смертності у хворих з гострим Q- ІМ.

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.

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 І 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.

Наступним етапом після тестування та відбору предикторів методом логістичної регресії було виведення дискримінантної функції, яка дозволила перевірити наскільки наявність тих чи інших ознак дозволяє класифікувати масив даних на досліджувані групи («смерть» / «вижив», табл. 2, 3).

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 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 І  $\geq 15$  нг/дл, клінічна смерть з оживленням в анамнезі, цукровий діабет, ознаки застійної СН до розвитку гострого Q-ІМ.

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                                           |
| ГЧН, $\geq$ 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 5

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

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

Підсумовування балів дозволило визначити ризик дворічної смертності у хворих після перенесеного гострого Q – ІМ (табл. 6).

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.

Таблиця 6

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

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

Таблиця 7

## Оцінка дієвості шкали дворічної смертності у хворих з Q-ІМ

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

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

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

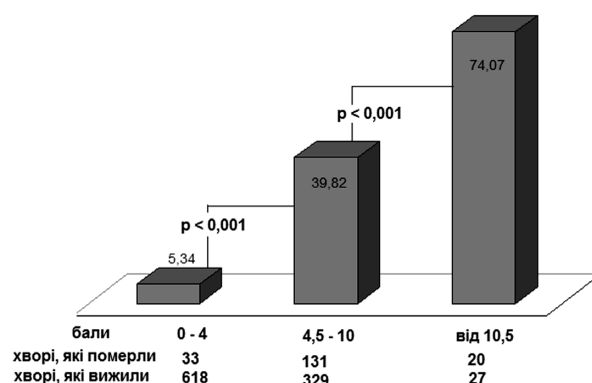


Рис. 1. Зв'язок оцінок за шкалою дворічної смертності STIMUL та летальними наслідками впродовж двох років у хворих з гострим Q-ІМ.

співпадень випадків смерті протягом двох років після перенесеного Q – ІМ та можливості передбачення смертельного наслідку при використанні шкали дворічної смертності STIMUL (табл. 7, 8).

Як видно з табл. 7, можливість передбачення смертельного наслідку шкалою протягом двох років після перенесеного Q –ІМ достовірна (p < 0,001).

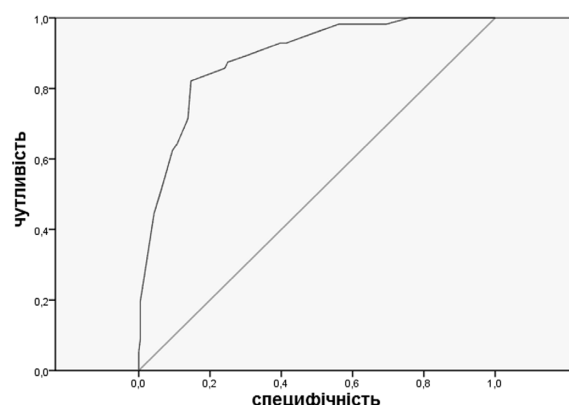


Рис. 2. Крива ROC для прогностичної шкали дворічної смертності STIMUL у хворих після перенесеного Q –ІМ

Примітка: діагональна лінія – показник абсолютно неінформативного тесту.

Таблиця 8

## Можливість передбачення дворічної смертності та виживаності у хворих з Q –ІМ за допомогою шкали STIMUL

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

Таблиця 9

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

| Площа під кривою | Стандарт-на похибка | p      | 95% ДІ |        |
|------------------|---------------------|--------|--------|--------|
|                  |                     |        | нижня  | Верхня |
| 0,89             | 0,02                | <0,001 | 0,84   | 0,93   |

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.

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. Валуєва С. В. Український реєстр «STIMUL»: результати дворічного спостереження за хворими, які перенесли Q-інфаркт міокарда / С. В. Валуєва // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 6. – С.
2. Пархоменко О. М. Шкала оцінки ризику несприятливих віддалених наслідків інфаркту міокарда / О. М. Пархоменко, О. С. Гур'єва, О. І. Іркін [та ін.] // Серце і судини. – 2008. – №4. – С. 23-30.
3. Antman E. M. 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.
4. Kim A. E. 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.
5. Morrow D. A. 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. Guligiano [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1571-1575.

УДК 612. 172. 2

## ШКАЛА ОЦІНКИ РИЗИКУ ДВОРІЧНОЇ СМЕРТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ Q- ІНФАРКТМ МІОКАРДА

(за даними українськоого реєстру «STIMUL»)

Валуєва С. В.

**Резюме.** В статті приведені етапи створення шкали оцінки ризику дворічної смертності у хворих з гострим Q – інфарктом міокарда (ІМ) на основі даних реєстру STIMUL. Незалежними прогностичними факторами, які увійшли в шкалу прогнозування дворічної смертності виявились вік, клас гострої СН за Killip, 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 фактору була надана певна кількість балів залежно від їх ваги. Підсумовування балів дозволило визначити ризик розвитку дворічної смертності у хворих після перенесеного гострого Q – ІМ. Наявність  $\leq 4$  балів відповідали низькому ризику дворічної смертності (5%); 4,5 – 10 балів – середньому (40%);  $\geq 10,5$  – високому (70%). При тестуванні шкала дворічної смертності передбачала летальні наслідки в 51,8% випадків (c-statistic – 89%; 95% ДІ 0,84-0,93; p <0,001).

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

УДК 612. 172. 2

### **ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА ДВУХЛЕТНЕЙ СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОТРЫМ Q- ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (по данным украинского регистра «STIMUL»)**

**Валуева С. 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 перенесенного 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 шкала двухлетней смертности предсказывала летальные последствия в 51,8% случаев (c-statistic – 0,89; 95% ДИ 0,84-0,93;  $p < 0,001$ ).

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

UDC 612. 172. 2

### **Ukrainian Registry «STIMUL»: Risk Predicting Model of Two-Years Mortality after ST-segment Elevation Myocardial Infarction**

**Valueva S. V.**

**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).

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

Стаття надійшла 6. 03. 2013 р.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.