

УДК 616.127–085.273.55

# Шкала оцінки ризику госпітальної летальності STIMUL у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST

С.В. Король

Українська військово-медична академія, Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, реєстр, шкала, госпітальна летальність

Відомо багато чинників ризику, які можуть мати несприятливий прогностичний ефект, однак ізольовано вони рідко дозволяють визначити подальший перебіг захворювання. Тому оцінка ризику виникнення ускладнень у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) заснована на мультіваріантних моделях – шкалах [2, 4, 6–10].

Стратифікація ризику за цими шкалами має бути точною, надійною і, бажано, нескладною та доступною, пов'язаною з найменшими витратами. Більшість шкал розроблено на базі даних клінічних досліджень (TIMI-STEMI, In-TIME II, PAMI, CADILLAC, PURSUIT, GUSTO та ін.), в які входили хворі певних категорій [6–10]. Тому під час валідації деяких шкал з'ясувалося, що їхня інформативність обмежена. У модель оцінки ризику PURSUIT входили хворі з ГКС без елевації сегмента ST [4]. У шкали PAMI, CADILLAC входили пацієнти з ГКС з елевацією сегмента ST, яким проводили черезшкірне коронарне втручання [6, 8], а модель TIMI-STEMI була придатна лише для прогнозування тридцятиденної смертності хворих після тромболізису [7]. З огляду на те, що за даними реєстрового дослідження, здійсненого ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, реперфузійну терапію (РТ) було проведено в 30,3 % пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ) в Україні [5], то для більшості хворих у нашій країні, яким не від-

новлювали прохідність інфарктзалежної артерії, використовувати ці шкали неможливо.

На сьогодні однією з найточніших вважають шкалу GRACE, розроблену на підставі міжнародного реєстру ГКС [10]. Однак Україна не брала участі у створенні цього реєстру.

Мета роботи – розробити шкалу стратифікації ризику госпітальної летальності для хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.

## Матеріал і методи

У реєстр STIMUL (з елевацією ST Інфаркти Міокарда в Україні та Летальність, свідоцтво про реєстрацію авторського права № 49626 від 7.06.2013 р.) увійшли 1103 хворих з ГКС з елевацією сегмента ST віком 18 років і більше, які були госпіталізовані в кардіологічні та кардіохірургічні стаціонари м. Вінниці та м. Хмельницького (3 центри) за період від січня 2008 до червня 2011 р. протягом перших 24 год з моменту розвитку симптомів [1].

Умови реєстру передбачали аналіз даних усіх пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST, які відповідали критеріям залучення та дали усну інформовану згоду на участь у дослідженні. Введення пацієнтів у дослідження не повинно було впливати на стратегію його лікування в стаціонарі.

Критерії залучення: типовий больовий синдром; зміни на ЕКГ: підйом сегмента ST  $\geq 1$  мм як мінімум у двох суміжних відведеннях або, ймовірно, нова повна блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Критерії вилучення: смерть хворого до госпіталізації; ІМ, як ускладнення первинних коронарних втручань, аортокоронарного шунтування.

Дані оброблено за допомогою програм Microsoft Excel і SAS 9.1 for Windows 2000. Для парних параметричних вимірювань застосовували t-критерій Стьюдента. Статистично значущою вважали різницю при  $P < 0,05$ .

Для категоріальних величин наявність статистичного зв'язку з результативною ознакою (госпітальна летальність та дворічна смертність) визначали за допомогою кростабуляційного аналізу на підставі показника  $\chi^2$ . Відносну силу зв'язків оцінювали за допомогою коефіцієнта  $\phi$  (для чотирипольних таблиць) і коефіцієнтів V Крамера та зв'язаності (для асиметричних таблиць) із подальшим обчисленням відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Для даних метричної шкали зв'язок визначали методом бінарної логістичної регресії.

Змінні, які демонстрували значущий сильний зв'язок із результативною ознакою, комбінували в моделі в багатофакторній логістичній регресії на підставі критеріїв  $\chi^2$ , 2Log передбачення,  $R^2$  Кокса і Снелла та  $R^2$  Нагелькерка. Крім того, тестували можливі ефекти взаємодії змінних. Із регресійного аналізу до уваги брали не тільки безпосередньо ВШ, а й розмах відношення. Також враховували зафіксовану кількість летальних наслідків як у початковому наборі даних, так і у випадкових вибірках. У результаті було складено орієнтовне ранжування незалежних прогностичних чинників між собою з присвоєнням останнім певної кількості балів для створення кумулятивної шкали ризиків госпітальної летальності та дворічної смертності.

У подальшому проводили ROC-аналіз із побудовою відповідної кривої (c-statistic), яка дозволила визначити величину з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності відносно прогнозування певної події і поділити хворих на категорії низького та високого ризику.

Створену модель також тестували на випадковій вибірці, до якої увійшло 175 хворих з ГКС з елевацією сегмента ST. Вказане дозволило стверджувати, що ризики відрізкам шкали присвоєні коректно, оскільки коливання відсотків

смертності у спостереженнях не перевищувало 3,0 %.

Для порівняння можливості передбачення летального наслідку моделлю оцінки ризику STIMUL та шкалою GRACE визначали коефіцієнт детермінації  $R^2$ .

## Результати та їх обговорення

У хворих з ГКС з елевацією сегмента ST встановлено статистично значущі зв'язки ( $P < 0,001$ ) між госпітальною летальністю та ознаками гострої серцевої недостатності (СН) за Killip при госпіталізації ( $\chi^2=379,6$ ;  $\phi=0,6$ ), рівнем артеріального тиску ( $\chi^2=360,1$ ;  $\phi=0,6$ ), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ( $\chi^2=264,2$ ;  $\phi=0,5$ ); частотою скорочень серця (ЧСС) при госпіталізації ( $\chi^2=180,7$ ;  $\phi=0,4$ ), часом до госпіталізації ( $\chi^2=53,4$ ;  $\phi=0,2$ ), віком ( $\chi^2=47,7$ ;  $\phi=0,2$ ), рівнем гемоглобіну ( $\chi^2=43,6$ ;  $\phi=0,2$ ), жіночою статтю ( $\chi^2=39,2$ ;  $\phi=0,2$ ), передньою локалізацією ІМ ( $\chi^2=14,9$ ;  $\phi=0,1$ ), ознаками СН в анамнезі ( $\chi^2=14,1$ ;  $\phi=0,1$ ), проведенням РТ ( $\chi^2=9,1$ ;  $\phi=0,1$ ) та надлишковою масою тіла ( $\chi^2=8,1$ ;  $\phi=0,1$ ).

Концентрація тропоніну I у померлих у стаціонарі становила ( $49,3 \pm 6,8$ ) нг/мл порівняно з ( $15,2 \pm 1,0$ ) нг/мл у хворих, яких виписали з відділення ( $P < 0,001$ ).

За результатами ROC-аналізу, значення систолічного артеріального тиску (САТ) менше 100 мм рт. ст., ЧСС 100 за 1 хв та вище, гемоглобіну менше 100,0 г/л, ШКФ 65,0 мл/хв і менше, тропоніну I 8,0 нг/мл та більше мали найбільшу прогностичну цінність у визначенні несприятливого наслідку у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST.

У подальшому вищевказані фактори використовували для побудови моделі оцінки ризику госпітальної летальності методом багатофакторної логістичної регресії (табл. 1) [3].

У хворих з ГКС з елевацією сегмента ST, які увійшли в дослідження, незалежними прогностичними чинниками несприятливого наслідку в стаціонарі були: вік, жіноча стать, рівень САТ, ЧСС, ШКФ, концентрація тропоніну I, вміст гемоглобіну, гостра СН за Killip при госпіталізації, непроведення реперфузії та ознаки хронічної СН в анамнезі.

Регресії обчислювали кілька разів, разом із деяким перетворенням факторів: групи гострої СН за Killip збільшували, а за віком, навпаки, розбивали на групи, оскільки з віком ризик летального наслідку зростав. Крім того, тестували

Таблиця 1

Предиктори госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST, визначені методом логістичної регресії

Показник	B	Стандартна похибка	Критерій Вальда	Ступені свободи	P	ВШ	95 % ДІ
Вік	0,02	0,02	2,13	1	<0,05	1,02	1,0–1,05
Жіноча стать	1,81	0,35	27,42	1	<0,001	6,09	3,10–11,97
CAT < 100 мм рт. ст.	1,76	0,34	26,12	1	<0,001	5,82	2,96–11,42
ЧСС $\geq$ 100 за 1 хв	0,72	0,35	4,33	1	<0,05	2,06	1,04–4,05
Гемоглобін < 100 г/л	0,55	0,39	1,97	1	<0,05	1,73	1,80–3,74
ШКФ $\leq$ 65 мл/хв	1,08	0,34	10,21	1	<0,001	2,93	1,52–5,67
Гостра СН $\geq$ II класу за Killip	2,24	0,31	50,81	1	<0,001	9,37	5,06–17,34
Ознаки хронічної СН	0,42	0,12	2,23	1	<0,05	1,12	1,04–2,33
РТ	0,79	0,38	4,42	1	<0,05	2,21	1,06–4,62
Константа	-8,89	1,03	73,80	1	<0,001	0,00	-

ефекти взаємодії змінних. Оскільки смертність у чоловіків та жінок варіювала в різних вікових групах, було прийнято рішення не вводити стать як окремий чинник до шкали. Вказані перетворення дозволили наповнити категорії чинників ризику достатньою кількістю спостережень для проведення подальшого аналізу.

На підставі ВШ та їх розмаху, значень відношення розмахів кожному чиннику було надано певну кількість балів та складено шкалу госпітальної летальності (табл. 2) [3].

У модель оцінки ризику госпітальної летальності ввійшли: вік, ознаки гострої СН за Killip при госпіталізації, рівень САТ менше 100 мм рт. ст., ЧСС 100 за 1 хв і більше, ШКФ 65,0 мл/хв і менше, рівень гемоглобіну менше 100,0 г/л та тропоніну I  $\geq$  8,0 нг/мл і більше, проведення РТ, ознаки СН в анамнезі.

Підсумовування балів дозволило визначити ризик госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST (табл. 3).

Відповідно значення від 0 до 6,5 бала відповідали низькому ризику летального наслідку в стаціонарі (1,0 %); 7,0–11,5 бала – помірному (4,0–5,0 %); 12,0–16,5 – високому (25,0–30,0 %); 17 і більше балів – дуже високому ( $\geq$  85,0 %). Критичним середнім значенням, при якому суттєво збільшувався ризик пацієнта з ГКС з елевацією сегмента ST померти в стаціонарі, було 15,5 бала.

При тестуванні валідності шкали методами t-тесту та логістичної регресії виявили, що можливість передбачення летальних наслідків та виживання у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST у стаціонарі за допомогою моделі оцінки ризику STIMUL статистично значуща ( $P < 0,001$ ).

Таблиця 2

Шкала оцінки ризику госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST

Незалежний прогностичний чинник		ВШ	95 % ДІ	Відношення розмаху	Летальність у вибірках, %	Бали для підсумовування
Вік, роки	< 45	-	-	-	<7,0	0,5
	45–59	1,23	1,02–1,99	1,95	17,0	1,0
	60–69	1,47	1,34–3,03	2,26	17,0	2,5
	70–79	2,81	2,53–3,71	1,46	34,0	3,5
	$\geq$ 80	3,71	3,01–3,95	1,31	25,0	5,0
Гостра СН, клас за Killip	0–I	-	-	-	-	0,5
	II–III	3,61	3,01–11,41	3,79	62,0	2,0
	IV	9,37	5,06–17,34	3,42	25,0	5,0
САТ < 100 мм рт. ст.		5,82	2,96–11,42	3,86	11,0	3,0
ЧСС $\geq$ 100 за 1 хв		2,06	1,04–4,05	3,89	51,0	2,5
Гемоглобін < 100,0 г/мл		1,73	1,03–3,74	3,63	25,0	2,0
ШКФ $\leq$ 65,0 мл/хв		1,82	1,34–10,21	7,61	64,0	4,0
Тропонін I $\geq$ 8,0 нг/мл		2,12	1,98–7,28	3,68	15,0	1,5
РТ	Так	-	-	-	-	0,5
	Ні	2,21	1,06–4,62	4,36	18,0	2,0
Ознаки СН в анамнезі		1,12	1,04–2,33	2,24	20,0	1,0

Таблиця 3

Оцінка ризику госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST

Сума балів	Ризик, %	Ризик
≤ 6,5	1,0	Низький
7,0–11,5	4,0–5,0	Помірний
12,0–16,5	25,0–30,0	Високий
≥ 17,0	≥ 85,0	Дуже високий

Таблиця 4

Ймовірність передбачення госпітальної летальності шкалою STIMUL у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST

Площа під кривою	Стандартна похибка	P	95 % ДІ
0,94	0,02	<0,001	0,90–0,98

Використовуючи регресійний аналіз, провели оцінку збігу випадків летальних наслідків у стаціонарі серед хворих, які увійшли до реєстру, та можливості передбачення останніх за шкалою госпітальної летальності. Виявлено, що при тестуванні шкала передбачає госпітальну летальність у 57,10 % випадків, а можливість хворого вижити – у 98,8 % (ВШ 1,66; 95 % ДІ 1,44–1,92;  $P < 0,001$ ) і тому є високоінформативною.

У табл. 4 та на рисунку представлені c-statistic та ROC-крива для шкали оцінки ризику госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST. ROC-крива не перетинає діагональну лінію абсолютно неінформативного тесту, а більша площа під кривою (c-statistic) – 94,0 %

(95 % ДІ 0,90–0,98;  $P < 0,001$ ) свідчить про високу прогностичну значущість шкали. При порівнянні c-statistic для шкали TIMI становило 0,65 [7]; GRACE – 0,83 [10]. Вказане свідчить про високу прогностичну значущість шкали STIMUL.

При порівнянні можливості передбачити летальний наслідок за шкалами STIMUL та GRACE варіація становила 75,9 %. Вказане свідчить, що шкали суттєво збігаються, проте не настільки, щоб можна було одну замінити іншою, оскільки існують 24 % дисперсії ознаки, які шкала GRACE не пояснює.

## Висновки

1. У шкалу госпітальної летальності STIMUL увійшли 9 прогностичних чинників: вік, ознаки гострої серцевої недостатності за Killip при госпіталізації, рівень систолічного артеріального тиску, частота скорочень серця, швидкість клубочкової фільтрації, рівень гемоглобіну менше 100,0 г/л та тропоніну I 8,0 нг/мл і більше, проведення реперфузійної терапії та ознаки серцевої недостатності в анамнезі.

2. Шкала госпітальної летальності дозволяє поділяти хворих з гострим коронарним синдромом на групи з низьким ( $\leq 6,5$  бала), середнім (7,0–11,5), високим (12,0–16,5) та дуже високим ( $\geq 17,0$  бала) ризиком несприятливого прогнозу в стаціонарі. Критичне значення, при якому сут-

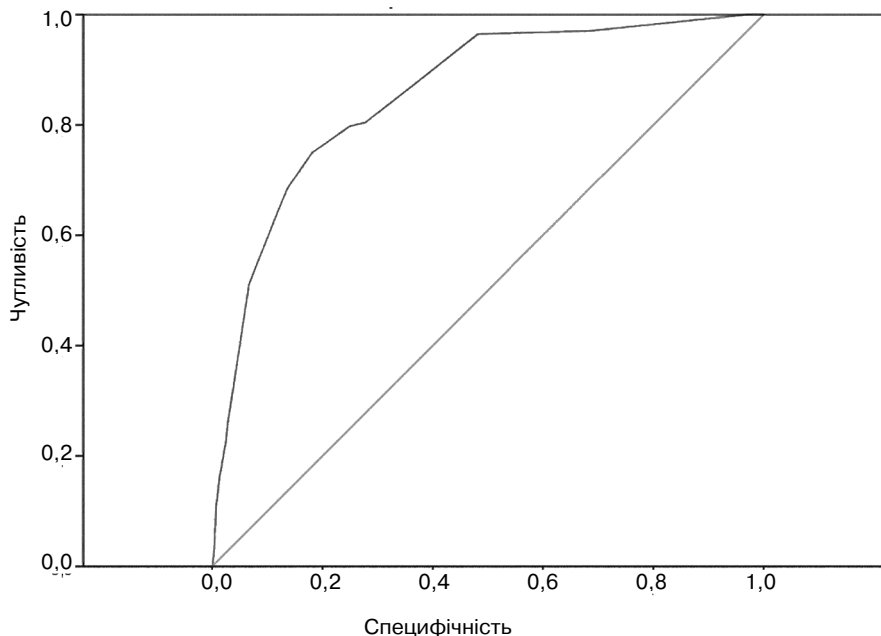


Рисунок. Крива ROC для шкали оцінки ризику госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST.

тево збільшується ризик летальності хворого з гострим коронарним синдромом, – 15,5 бала.

3. Шкала госпітальної летальності є високоінформативною: передбачення летальності – у 57,1 % випадків, виживання хворого в стаціонарі – у 98,8 % (c-statistic 94,0 %,  $P < 0,001$ ).

4. При аналізі зв'язку між шкалами оцінки ризику STIMUL та GRACE встановлено, що моделі подібні, але існують 24 % дисперсії ознаки, які шкала GRACE не пояснює.

## Література

1. Валуєва С.В., Денисюк В.І. Пілотний реєстр гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента ST «STIMUL»: характеристика хворих, організація медичної допомоги на госпітальному етапі лікування // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 3. – С. 72–79.
2. Копиця М.П., Титаренко Н.В., Біла Н.В. та ін. Модель оцінки ризику розвитку летального виходу при гострому коронарному синдромі // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток 1. – С. 117.
3. Король С.В. Спосіб прогнозування госпітальної летальності при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST. – Пат. UA № 83743, G01N33/00. Заявка на патент

№ и 201304439. – Заявл. 9.04.2013, опубл. 25.09.2013. – Бюл. № 18, 2013.

4. 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.
5. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Дашан Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1 (81). – С. 20–24.
6. Addala S., Grines C.L., Dixon S.R. et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score) // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 629–632.
7. Antman E.M., Cohen M., Bernink P. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making // JAMA. – 2000. – Vol. 284. – P. 835–842.
8. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1397–1405.
9. Morrow D.A., Antman E.M., Giugliano R.P. et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST elevation myocardial infarction: An In TIME II Substudy // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P.1571–1575.
10. 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. – Vol. 157. – P. 1097–1105.

Надійшла 27.11.2015 р.

## Шкала оценки риска госпитальной летальности STIMUL у пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST

С.В. Король

*Українська військово-медична академія, Київ*

**Цель работы** – разработать шкалу стратификации риска госпитальной летальности для больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с элевацией сегмента ST.

**Материал и методы.** В регистр острых коронарных синдромов с элевацией сегмента ST – STIMUL – вошли 1103 пациента с острым коронарным синдромом, которые были госпитализированы в кардиологические стационары г. Винницы и г. Хмельницкого (3 центра) с января 2008 до июня 2011 г.

**Результаты.** В шкалу госпитальной летальности вошли 9 независимых прогностических факторов неблагоприятного прогноза: возраст, признаки острой сердечной недостаточности по Killip при поступлении, уровень систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст., частота сокращений сердца 100 в 1 мин и более, скорость клубочковой фильтрации 65,0 мл/мин и ниже, уровень гемоглобина менее 100,0 г/мл и тропонина I 8,0 нг/мл и более, проведение реперфузионной терапии и признаки сердечной недостаточности в анамнезе. Каждому из факторов было предоставлено определенное количество баллов, суммирование которых позволило определить риск госпитальной летальности. Значения от 0 до 6,5 балла соответствовали низкому риску летального исхода в стационаре (1,0 %), 7,0–11,5 балла – умеренному (4,0–5,0 %), 12,0–16,5 – высокому (25,0–30,0 %), 17 и более – очень высокому ( $\geq 85,0$  %). Критическим значением, при котором существенно увеличивался риск пациента с ОКС с элевацией ST умереть в стационаре, было 15,5 балла.

**Выводы.** При тестировании шкала предусматривала госпитальную летальность 57,10 % лиц, выживаемость больных в стационаре – 98,8 % (c-statistic – 94,0 %;  $P < 0,001$ ), что свидетельствует о высокой прогностической значимости шкалы.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST, реєстр, шкала, госпітальна летальність.

## The STIMUL risk score for in-hospital mortality in patients with ST segment elevation acute coronary syndrome

S.V. Korol

*Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to develop a risk model to predict in-hospital mortality in patients with ST segment elevation acute coronary syndrome.

**Material and methods.** The prospective survey STIMUL included data regarding characteristics, treatment, and outcome of 1103 patients with ST segment elevation acute coronary syndromes diagnosed in Vinnitsya and Chmelnytsky regions.

**Results.** The risk predicting model of in-hospital mortality uses the weighted risk score being derived from 9 adverse risk factors, such as: older age, higher Killip class, lower systolic blood pressure and hemoglobin, elevated heart rate and serum creatinine, no reperfusion, elevated serum cardiac markers ( $\geq 8$  ng/dl), history of heart failure. The risk score model validates in-hospital mortality risk as low (1 %;  $\leq 6.5$  points), middle (4–5 %; 7–11.5 points), high (25–30 %; 12–16.5 points) and very high score ( $\geq 85$  %;  $\geq 17$  points).

**Conclusions.** This model is a simple robust tool for prediction of death in STEMI patients and has excellent discriminative ability (c-statistic = 0,94).

**Key words:** ST segment elevation acute coronary syndrome, survey, risk predicting model, in-hospital mortality.