Geltser B. I.[1], Shahgeldyan K. J.[2], Rublev V. Yu.[3],
Kotelnikov V. N.[1], Kriger A. B.[2], Shirobokov V. G.[4]

[1] Far Eastern federal university. School of biomedicine. Vladivostok, Russia

[2] Institute of Information Technologies, Vladivostok State University of Economics and Service, Vladivostok, Russia

[3] Regional Clinical Hospital #1, Vladivostok, Russia

[4] MISIS national research technological University, Moscow, Russia

# Machine Learning Methods for Prediction of Hospital Mortality in Patients with Coronary Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting

| | |
|---|---|
| *Aim* | To compare the accuracy of predicting an in-hospital fatal outcome for models based on current machine-learning technologies in patients with ischemic heart disease (IHD) after coronary bypass (CB) surgery. |
| *Material and methods* | A retrospective analysis of 866 electronic medical records was performed for patients (685 men and 181 women) who have had a CB surgery for IHD in 2008–2018. Results of clinical, laboratory, and instrumental evaluations obtained prior to the CB surgery were analyzed. Patients were divided into two groups: group 1 included 35 (4%) patients who died within the first 20 days of CB, and group 2 consisted of 831 (96%) patients with a beneficial outcome of the surgery. Predictors of the in-hospital fatal outcome were identified by a multistep selection procedure with analysis of statistical hypotheses and calculation of weight coefficients. For construction of models and verification of predictors, machine-learning methods were used, including the multifactorial logistic regression (LR), random forest (RF), and artificial neural networks (ANN). Model accuracy was evaluated by three metrics: area under the ROC curve (AUC), sensitivity, and specificity. Cross validation of the models was performed on test samples, and the control validation was performed on a cohort of patients with IHD after CB, whose data were not used in development of the models. |
| *Results* | The following 7 risk factors for in-hospital fatal outcome with the greatest predictive potential were isolated from the EuroSCORE II scale: ejection fraction (EF) <30%, EF 30–50%, age of patients with recent MI, damage of peripheral arterial circulation, urgency of CB, functional class III–IV chronic heart failure, and 5 additional predictors, including heart rate, systolic blood pressure, presence of aortic stenosis, posterior left ventricular (LV) wall relative thickness index (RTI), and LV relative mass index (LVRMI). The models developed by the authors using LR, RF and ANN methods had higher AUC values and sensitivity compared to the classical EuroSCORE II scale. The ANN models including the RTI and LVRMI predictors demonstrated a maximum level of prognostic accuracy, which was illustrated by values of the quality metrics, AUC 93%, sensitivity 90%, and specificity 96%. The predictive robustness of the models was confirmed by results of the control validation. |
| *Conclusion* | The use of current machine-learning technologies allowed developing a novel algorithm for selection of predictors and highly accurate models for predicting an in-hospital fatal outcome after CB. |

| | |
|---|---|
| *Keywords* | Machine-learning methods; prognostic models; coronary bypass; in-hospital fatal outcome |
| *For citation* | Geltser B. I., Shahgeldyan K. J., Rublev V. Yu., Kotelnikov V. N., Kriger A. B., Shirobokov V. G. Machine Learning Methods for Prediction of Hospital Mortality in Patients with Coronary Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. Kardiologiia. 2020;60(10):38–46. [Russian: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю., Котельников В. Н., Кригер А. Б., Широбоков В. Г. Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Кардиология. 2020;60(10):38–46] |

| | |
|---|---|
| *Corresponding author* | Shahgeldyan K. J. E-mail: carinash@vvsu.ru |

Coronary artery disease (CAD) is a leading cause of disability and mortality in most countries worldwide. Coronary artery bypass grafting (CABG) is one of the most common techniques of restoring coronary blood flow. Thus, there is a growing interest in exploring the role of factors that influence the risk of adverse outcomes of surgical interventions. According to the American Heart Association, the in-hospital mortality rate after CABG surgery is 1–3% in patients under 70 yrs and 5–6% in those who are older than 70 yrs [1].



ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2020;60(10). DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1170

In recent years, universal adverse event prediction tools based on large prospective trials have been increasingly used in clinical cardiology.

The EuroSCORE II and Society of Thoracic Surgeons (STS) Score are the classic models of in-hospital death prediction, i.e., within 30 days after CABG. The EuroSCORE II includes 18 predictors characterizing the patient's clinical and functional status before the intervention, and the types and urgency of cardiac surgery [2]. The level of evidence of this model is rated IIa, and the level of confidence is rated B. The 2014 STS risk stratification model uses 40 clinical and 2 angiographic predictors, with level of evidence IB. The European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardiothoracic Surgeons (EACTS) working group on myocardial revascularization confirmed in their 2018 guidelines that the EuroSCORE II and STS Score have comparable predictive value in assessing the risk of in-hospital death after CABG. Both prediction systems demonstrated an acceptable validity when used in different cohorts of patients who underwent CABG [3]. Several publications recognized a higher prediction capacity of EuroSCORE II and overestimated risks as calculated using the STS Score [4].

The lack of ideal prediction technologies has stimulated an increasing number of studies that use modern machine learning techniques to develop approaches to improve existing models and to develop new models that stratify the risk of in-hospital death after CABG. Machine learning methods such as decision tree, random forest (RF), support vector machine, naive Bayes classifier, Cox regression, artificial neural network (ANN), and others are used to build new models in addition to the logit regression (LR) procedure used in the classical scores [5, 6]. Improved prediction and risk management should be achieved through interdisciplinary collaboration between physicians and data scientists, possibly resulting in information systems that support making more informed medical decisions.

## Objective

The study aimed to evaluate the accuracy of in-hospital mortality prediction models developed using modern machine learning technologies in patients with CAD after CABG.

## Material and Methods

The study involved a retrospective analysis of the database of 866 electronic medical records (685 male and 181 female patients) aged 35 to 81 yrs (median (Me) 63 yrs), who underwent CABG for CAD during 2008–2018 in the Cardiovascular Surgery Department of Primorsk Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia. All CABG surgeries were performed during cardiopulmonary bypass.

Two groups of patients were identified in the study cohort. Group 1 included 35 (4%) patients who died within the first 30 days after CABG, and Group 2 consisted of 831 (96%) patients with a favorable outcome of the surgery. The cause of death was intra- and post-operative myocardial infarction (MI, 26 patients) and post-operative acute renal failure (6 patients). In other cases, deaths were associated with pancreonecrosis (1), subarachnoid hemorrhage (1), and mediastinitis (1).

At the first stage of the study, a comparative analysis of 99 factors including clinical and laboratory findings in patients of Groups 1 and 2 before CABG, was performed to identify potential predictors that are correlated linearly with in-hospital death using the Student's t-test, Mann-Whitney test, chi-square analysis, and Fisher's exact test. Parameters with statistically significant intergroup differences were selected for further analysis. At the second stage, one-factor, in-hospital mortality models were used to estimate the predictive potential of the identified factors, based on the calculation of weighting coefficients that characterize the impact of individual measures on the risk of death. These models were developed based on normalized data. At the third stage, the study cohort was analyzed for the EuroSCORE II's prediction accuracy using three metrics: sensitivity and specificity, which were calculated with respect to the risk of death >5%, and the area under the ROC-curve (AUC). As there were no patients who were subjected to hemodialysis, who were critical, low-mobility, had active endocarditis, or had severe neurological dysfunction before CABG, the corresponding EuroSCORE II predictors were excluded from the study. At this third stage, original models of in-hospital mortality prediction were developed based on multifactor LR using the EuroSCORE II predictors and additional factors identified in the first and second stages of the study. Cross-validation of the models was performed by multiple randomization of the study cohort into training and test samples at the ratio of 75% and 25%, respectively. The same number of diseased patients were included in the test samples: 8 randomly selected patients. The control validation was also made in a cohort of 45 patients with CAD (20 died within 30 days after CABG and 25 with a favorable outcome of the surgery) who underwent CABG in 2015–2019 in the Cardiovascular Surgery Department of the

Medical Center of the Far Eastern Federal University. The sample of patients with a favorable outcome of the surgery was randomly selected.

At the fourth stage of the study, models of in-hospital lethal outcomes were developed based on the RF and ANN methods. The original prediction accuracy of the models was increased by expanding the range of predictors beyond those included in the EuroSCORE II and by selecting different model parameters. The main parameters of the RF model were 1,000 trees for voting and 6 to 8 signs for splitting. ANN networks had a multi-layered architecture of 3 hidden layers, each containing 7–10 neurons. The models were trained on normalized data. The improvement of the models' quality was the main prerequisite for the inclusion of new predictors. Given the imbalanced samples, the model's improved prediction accuracy was determined under two conditions: increased value of at least one of the three quality metrics or with a stable or increased level of the general metric obtained as a mean between sensitivity and specificity. In our study, the generalized metric corresponded to the model selection result obtained using the Matthews correlation coefficient, which is often used in imbalanced sample tasks [7]. Sensitivity and specificity were tested with respect to the risk of death >5%, which corresponded to high-risk level, according to EuroSCORE II.

Body mass index (BMI), Charlson comorbidity index, and echocardiographic indicators of left ventricular (LV) hypertrophy. i.e., relative wall thickness (RWT) of the LV posterior wall and LV mass index (LVMI), were calculated for all patients. LVMI was normalized to the upper limit of its sex-associated reference value to exclude the influence of sex: 115 g/m$^2$ for male patients, 95 g/m$^2$ for female patients.

Data analysis and model development were performed in the R language in R-studio v.1.0.153 and in Python v.3.7.4. The Keras and Tensorflow libraries were used to build the ANN network [13, 14].

## Results

Statistical analyses of the factors characterizing the clinical and functional status of patients with CAD of Groups 1 and 2 before CABG showed that most factors did not differ significantly (Table 1). For example, only 7 of the 18 continuous and categorical variables of EuroSCORE II had significant intergroup differences, including age, left ventricular ejection fraction (LVEF) <30%, LVEF 30–50%, history of MI, peripheral atherosclerosis, emergency CABG, and chronic heart failure (CHF) of functional class (FC) III–IV. To build prediction models, the in-hospital risk factors previously included in EuroSCORE II were supplemented by new indicators with the highest predictive potential according to the data pre-processing results. These factors included systolic blood pressure (SBP), pulse pressure (PP), Charlson comorbidity index, and the presence of aortic stenosis. The most significant odds ratios (OR), which characterizes levels of influence of certain factors on the probability of in-hospital death, were found in LVEF <30% (OR 11.8, 95% CI 1.4–66.5), LVEF 30–50% (OR 3.0, 95% CI 1.5–6.9), recent history of MI (OR 5.6, 95% CI 2.8–11.4), emergency CABG (OR 5.4, 95% CI 1.7–14.3), FC III–IV CHF (OR 5.1, 95% CI 2.5–10.3), and the presence of aortic stenosis (OR 4.5, 95% CI 1.44–11.73). The influence of other categorical indicators was lower and statistically insignificant. For example, the combination of CAD with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or type 2 diabetes mellitus did not increase the risk of in-hospital death.

The combination of CAD with aortic stenosis increased the likelihood of an adverse outcome, but the combination of CAD with mitral, aortic, or tricuspid valve failure did not affect the immediate results of CABG. Simultaneously, the Charlson index reflecting the severity of concomitant pathology that is associated with older age was significantly higher in patients of Group 1, which is taken into account in the calculation of this indicator. The statistical analyses also showed no inter-group differences in BMI, smoking, HR, diastolic blood pressure (DBP), LV hypertrophy, serum creatinine levels, and creatinine clearance. At the same time, the level of SBP and PP in patients of Group 1 was significantly lower than in Group 2, which can be explained by a greater prevalence of aortic stenosis (14.3% versus 3.6%, respectively) and a lower percentage of hypertension (80% versus 92.4%, respectively).

At the second stage of the study, we constructed single-factor models of in-hospital death and calculated weighting coefficients, which characterize the predictive value of the analyzed indicators, in order to verify the effect of individual risk factors on the risk of in-hospital death (Table 2). This approach significantly enhances the possibilities for processing and analyzing information by a more detailed estimation of potential predictors' influence on the resulting variable. According to this analysis, the maximum weighting coefficient (2.44) is associated with LVEF <30%. Such variables as the recent history of MI, emergency surgery, FC III–IV CHF, LVFV 30–50%, the presence of aortic stenosis, were comparable to it in magnitude and level of confidence. Peripheral artery disease, age, HR, SBP, PP,


ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2020;60(10). DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1170

**Table 1.** Clinical and functional characteristics of patients with CAD before CABG with reference to the EuroSCORE II and additional predictors

| Parameters | Sample size | Group 1, n = 35 | Group 2, n = 831 | OR (95% CI) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Total patients | 866 | 35 (4) | 831 (96) | – | – |
| Female | 866 | 10 (28.6) | 171 (20.6) | 1.56 (0.7–3.2) | 0.35 |
| Male | 866 | 25 (71.4) | 660 (79.4) | 0.64 (0.31–1.44) | 0.36 |
| Age, yrs | 866 | 66.9±5.5 | 62.9±7.5 | – | 0.001 |
| Creatinine clearance ≤50 ml/min | 687 | 7 (20) | 65 (10%) | 2.3 (0.88–5.2) | 0.109 |
| Creatinine clearance 50–85 ml/min | 687 | 21 (60) | 373 (57.2%) | 1.11 (0.53–2.4) | 0.97 |
| Peripheral artery disease | 840 | 18 (51.4) | 238 (29.6) | 2.6 (1.3–5.4) | 0.0066 |
| History of heart surgery | 840 | 5 (14.3) | 75 (9.3) | 1.66 (0.54–4.1) | 0.49 |
| Recent history of MI | 839 | 19 (55.9) | 140 (17.4) | 5.6 (2.8–11.4) | < 0.0001 |
| LVEF 30–50% | 797 | 16 (45.7) | 168 (22) | 3 (1.5–6.9) | 0.0023 |
| LVEF <30% | 797 | 2 (5.7) | 4 (0.52) | 11.8 (1.4–66.5) | 0.013 |
| CHF FC III-IV | 854 | 17 (48.6) | 130 (15.6) | 5.1 (2.5–10.3) | < 0.0001 |
| Unstable angina | 862 | 16 (45.7) | 460 (55.6) | 0.67 (0.33–1.33) | 0.33 |
| Stable angina FC IV | 862 | 3 (8.6) | 30 (3.6) | 2.6 (0.56–7.9) | 0.3 |
| mPAP 31–55 mmHg | 778 | 7 (20) | 111 (14.9) | 1.4 (0.56–3.2) | 0.56 |
| mPAP ≥55 mmHg | 778 | 1 (2.8) | 13 (1.7) | 1.8 (0.07–9.8) | 1 |
| Emergency CABG | 861 | 5 (14.3) | 25 (3) | 5.4 (1.7–14.3) | 0.002 |
| DM | 866 | 7 (20) | 28 (23.6) | 0.82 (0.32–1.8) | 0.77 |
| COPD | 866 | 6 (17.1) | 90 (10.8) | 1.7 (0.63–4) | 0.37 |
| Serum creatinine*, μmol/l | 768 | 111.13±30 | 103.5±21 | – | 0.15 |
| LVEF*, % | 797 | 50.2±11.8 | 57.7±9.6 | – | 0.0007 |
| Comorbidity index* | 864 | 5.5±1.61 | 4.7±1.66 | – | 0.0049 |
| BMI*, kg/m$^2$ | 771 | 27.6±6.2 | 28.8±5.2 | – | 0.28 |
| Smoking status* | 859 | 12 (34.3) | 262 (31.5) | 1.1 (0.54–2.3) | 0.87 |
| HR* | 866 | 74.5±16.6 | 70±10 | – | 0.12 |
| SBP*, mm Hg | 866 | 125.7±17.6 | 133.2±18.2 | – | 0.018 |
| DBP*, mm Hg | 866 | 76.7±9.7 | 79.2±8.1 | – | 0.15 |
| PP*, mm Hg | 866 | 48.9±10.3 | 54±13.9 | – | 0.0078 |
| Hypertension* | 861 | 28 (80) | 768 (92.4) | 0.3 (0.13–0.78) | 0.011 |
| LV posterior wall RWT* | 786 | 0.39±0.1 | 0.42±0.09 | – | 0.123 |
| Relative LVMI* | 694 | 1.12±0.346 | 1.1±0.9 | – | 0.8 |
| Aortic stenosis* | 866 | 5 (14.3) | 30 (3.6) | 4.5 (1.44–11.73) | 0.0069 |

Data are M±SD or n (%). The table includes the EuroSCORE II predictors and additional factors with the most significant predictive potential. OR was calculated only for categorical variables; *, additional factors. CAD, coronary artery disease; CABG, coronary artery bypass grafting; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LVEF, left ventricular ejection fraction; CHF, chronic heart failure; FC, functional class; mPAP, mean pulmonary artery pressure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure; LV, left ventricle; IRWT, relative wall thickness; LVMI, left ventricular mass index.

and comorbidity index had less evident, yet significant, effects on the immediate outcome of CABG.

At the third stage, the authors developed two optional, multifactor models of in-hospital death (Table 3). In the first model, seven EuroSCORE II predictors were used, and two new factors (HR and aortic stenosis) were added in the second model. The high predictive potential of these two models was confirmed during the model validation. When the second model was constructed, its predictors, which were continuous variables (age, serum creatinine level, and EF) had better prediction properties than their categorical analogs used in EuroSCORE II. This was confirmed by the quality metrics. At the same time, such EuroSCORE II predictors as sex, CHF FC II, stable angina FC IV, COPD, type 2 DM, mPAP were statistically insignificant in the original multifactor models. The predictive value of a recent history of

MI was insufficient in EuroSCORE II (p>0.05), by contrast acquired a significant predictive value in the original model (p<0.0001). This can be explained by a larger percentage of patients with a history of MI in Group 1 than in Group 2 (55.9% vs 17.4%). It should also be noted that EuroSCORE II used a combination of linearly dependent indicators of age and creatinine clearance that caused challenging multicollinearity and limited its predictive efficacy. To meet this challenge, linearly independent predictors (age and serum creatinine levels) were used in the original model of in-hospital mortality, which improved the accuracy of prediction. To exclude two correlative signs in a single in-hospital mortality model, similar measures were taken for SBP and PP, which were directly correlated with HR, and with the linearly dependent factors of age and comorbidity index. In the original models, all weighting coefficients of the predictors, except for EF, were positive. This showed an increased risk of in-hospital death if these signs were present or increased (see Table 3). For example, age, serum creatinine levels, or HR are associated with an increased risk of in-hospital death. In contrast, when a negative value of the EF weighting coefficient is increased, it indicates a lower probability of an unfavorable outcome of CABG.

Comparative analysis of indicators of prediction accuracy showed some differences between Euro SCORE II models and the original multifactor LR models (Table 4). It was found that the quality of prognosis by AUC, sensitivity, and specificity for the classic EuroSCORE II with 18 predictors was 0.73, 0.25, and 0.92, respectively. These findings indicate that it lacks accuracy when tested in the analyzed cohort and that it needs to be improved. The original model LR-I, which was designed using seven statistically significant EuroSCORE II predictors, provided some increase in sensitivity (0.74) and AUC (0.83) with lower specificity (0.78) in the test sample. Model LR-II, with additional parameters of HR and aortic stenosis, increased the specificity and AUC to 0.8 and 0.85, respectively. Based on other machine learning methods, the model RF and ANN were developed to obtain a more accurate prognosis. These models were constructed using the EuroSCORE II predictors and their combinations and with additional factors. The RF-I model had worse prediction effectiveness with respect to LR-I and LR-II, but better than the classic EuroSCORE II model, due to its higher sensitivity (0.69 versus 0.25). After the inclusion of additional predictors (HR, SBP, and aortic stenosis), the RF-II model's sensitivity increased to 0.82. The ANN models had significantly higher accuracy as illustrated by best quality metrics. The maximum level of the prognosis accuracy was reached in the ANN-III model with RWT and relative LVMI included in its structure. In these cases, the AUC was 0.93, sensitivity was 0.90, and specificity was 0.96. The results of the control validation of the original models

**Table 2.** Weighting coefficients of single factor logistic regression models for the assessment of in-hospital mortality risk

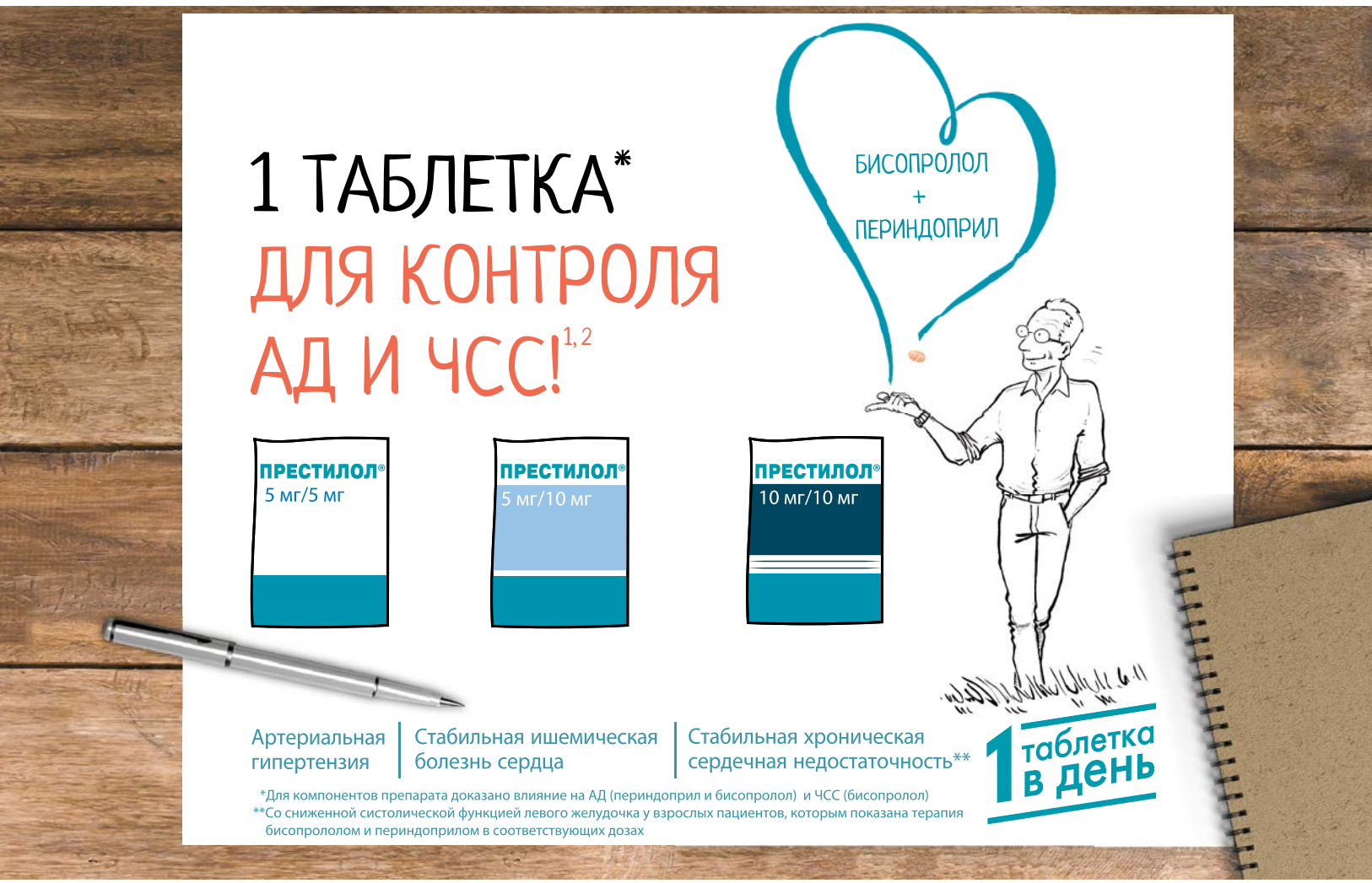
| Parameter | Coefficient | Standard error | p |
|---|---|---|---|
| Age | 0.0788 | 0.0257 | 0.0021 |
| Female | 0.4343 | 0.3839 | 0.25793 |
| Creatinine clearance ≤50 ml/min, n (%) | 0.8143 | 0.4423 | 0.0656 |
| Creatinine clearance 50-85 mL/min, n (%) | 0.1151 | 0.5398 | 0.7451 |
| Peripheral artery disease | 0.9253 | 0.3469 | 0.0077 |
| History of heart surgery | 0.4838 | 0.4980 | 0.3313 |
| History of MI | 1.7285 | 0.3518 | 0.0000009 |
| LVEF 30-50% | 1.0851 | 0.3503 | 0.0020 |
| LVEF <30% | 2.4423 | 0.8841 | 0.0057 |
| FC III-IV CHF | 1.6105 | 0.3515 | 0.000005 |
| Unstable angina | -0.3977 | 0.3465 | 0.2510 |
| Stable angina FC IV | 0.9125 | 0.318 | 0.1486 |
| mPAP 31–55 mmHg | 0.3546 | 0.4349 | 0.4148 |
| mPAP ≥55 mmHg | 0.5031 | 1.0525 | 0.6326 |
| Emergency CABG | 1.6752 | 0.5240 | 0.0014 |
| Other surgeries excluding heart surgeries | -12.4024 | 840.2741 | 0.9882 |
| Type 2 diabetes mellitus | -0.2108 | 0.4304 | 0.6243 |
| COPD | 0.5327 | 0.4622 | 0.2491 |
| Creatinine*, μmol/l | 0.01331 | 0.0065 | 0.0413 |
| Comorbidity index* | 0.2722 | 0.0948 | 0.0041 |
| BMI* | -0.0456 | 0.0355 | 0.1993 |
| Smoking* | 0.0043 | 0.0097 | 0.6603 |
| HR* | 0.0276 | 0.0116 | 0.0172 |
| SBP* | -0.0294 | 0.0122 | 0.0160 |
| DBP* | -0.0386 | 0.0220 | 0.0796 |
| PP* | -0.0348 | 0.0163 | 0.0331 |
| RWT* | -2.2966 | 2.2428 | 0.3058 |
| Relative LVMI* | 0.0194 | 0.1734 | 0.9109 |
| Aortic stenosis* | 1.4929 | 0.5176 | 0.0039 |

CAD, coronary artery disease; CABG, coronary artery bypass grafting; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LVEF, left ventricular ejection fraction; CHF, chronic heart failure; FC, functional class; mPAP, mean pulmonary artery pressure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure; LV, left ventricle; RWT, relative wall thickness; LVMI, left ventricular mass index.


ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2020;60(10). DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1170

# ПРЕСТИЛОЛ®

Бисопролол / Периндоприл




*Для компонентов препарата доказано влияние на АД (периндоприл и бисопролол) и ЧСС (бисопролол)

**Со сниженной систолической функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах


**1.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Престилол. Регистрационное удостоверение ЛП-004521 от 31.10.2017.

**2.** Madej A et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47(11): 686-694.


## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИЛОЛ®

**СОСТАВ*:** Престилол в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно бисопролола фумарат (бис) 5 мг / периндоприла аргинина (пер) 5 мг, бис 5 мг / пер 10 мг, бис 10 мг / пер 5 мг, бис 10 мг / пер 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Лечение артериальной гипертензии, и/или стабильной ишемической болезни сердца, и/или стабильной хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 2,5 мг периндоприла, следует принимать ½ таблетки препарата Престилол® 5 мг + 5 мг один раз в день. Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 5 мг периндоприла, следует принимать ½ таблетки препарата Престилол® 5 мг + 10 мг один раз в день. *Пациенты с нарушениями функции почек*: препарат назначается с учетом значений клиренса креатинина. 5 мг + 5 мг: $Cl_{cr} \geq 60$ (мл/мин): 1 таблетка; $30 < Cl_{cr} < 60$: ½ таблетки; $Cl_{cr} < 30$: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. 5 мг + 10 мг: $Cl_{cr} \geq 60$ (мл/мин): ½ таблетки; $Cl_{cr} < 60$: не следует принимать. 10 мг + 5 мг: $Cl_{cr} \geq 60$ (мл/мин): 1 таблетка; $Cl_{cr} < 60$: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. 10 мг + 10 мг: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. *Пациенты с нарушениями функции печени*: коррекция дозы не требуется. *Пожилые пациенты*: препарат следует назначать в соответствии с рекомендациями для пациентов с нарушением функции почек. *Дети и подростки*: эффективность и безопасность не установлены. Применение не рекомендовано. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Гиперчувствительность к бисопрололу, периндоприлу, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; острая сердечная недостаточность или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, когда требуется внутривенное введение инотропных препаратов; кардиогенный шок; атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени (без электрокардиостимулятора); синдром слабости синусного узла; синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт.ст.); коллапс; кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности); тяжелая бронхиальная астма или тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или тяжелые формы синдрома Рейно; нелеченая феохромоцитома (см. раздел «Особые указания»); метаболический ацидоз; ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема других ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»); наследственный или идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); возраст до 18 лет; одновременный прием с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м$^2$) (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»); одновременное применение с комбинацией сакубитрил + валсартан (см. также разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел «Особые указания»). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. *Артериальная гипотензия*: пациенты с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии в период начала терапии и коррекции дозы должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина, с симптоматической сердечной недостаточностью как с наличием, так и без почечной недостаточности, с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии, прием препарата может быть продолжен после восполнения объема циркулирующей крови и повышения артериального давления. *Гиперчувствительность/ангионевротический отек/ангионевротический отек кишечника*: немедленно прекратить лечение. Пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Терапия бета-адреноблокаторами должна быть продолжена. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), повышается риск развития ангионевротического отека. *Комбинация сакубитрил + валсартан*: в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека противопоказано совместное применение периндоприла с комбинацией сакубитрил + валсартан. Применение комбинации сакубитрил + валсартан возможно не ранньше чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранньше чем через 36 часов после приема комбинации сакубитрил + валсартан. При совместном применении ингибиторов АПФ с другими ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. *Печеночная недостаточность*: в редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдается синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, у которых развилась желтуха или значимое повышение активности ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и получить соответствующее медицинское наблюдение. *Этнические различия*: у пациентов негроидной расы периндоприл может быть менее эффективным в снижении артериального давления и чаще вызывать ангионевротический отек, чем у представителей других рас. *Упорный сухой кашель. Гиперкалиемия*: регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, ухудшением функции почек, возрастом старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз) и сопутствующим использованием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли/пищевых добавок, других препаратов, способствующих повышению уровня калия в сыворотке крови. *Совместное применение с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и пищевыми добавками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, антиаритмическими средствами I класса и гипотензивными средствами центрального действия*: не рекомендуется. *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*: совместное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС не рекомендована. Не следует применять ингибиторы АПФ в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией. *Отмена препарата*: следует избегать резкого прекращения лечения бета-адреноблокаторами. Дозу следует снижать постепенно, используя отдельные компоненты, предпочтительно в течение 2 недель. *Брадикардия*: если во время лечения частота сердечных сокращений в состоянии покоя снижается до 50-55 ударов в минуту и менее и у пациента появляются симптомы, связанные с брадикардией, доза препарата Престилол® должна быть снижена, используя отдельные компоненты с приемлемой дозой бисопролола. *Атриовентрикулярная блокада первой степени/митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия/строгая диета/сахарный диабет*: применять с осторожностью. *Стенокардия Принцметала*: бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность эпизодов стенокардии. *Нарушение функции почек*: ежедневная доза препарата подбирается в зависимости от клиренса креатинина. Контроль концентрации калия и креатинина в крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, которые получали терапию ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обусловливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. *Реноваскулярная гипертензия*: у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. *Трансплантация почки*: опыт лечения периндоприла аргинином отсутствует. *Сердечная недостаточность у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом (1 типа), тяжелыми нарушениями функции почек, тяжелыми нарушениями функции печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца, гемодинамически значимыми органическими поражениями клапанов сердца, инфарктом миокарда, перенесенным в последние 3 месяца*: опыт применения бисопролола отсутствует. *Анафилактоидные реакции*: наблюдались у пациентов, проходящих гемодиализ с использованием высокопроточных мембран; при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата редко наблюдалось развитие угрожающих жизни анафилактоидных реакций, которые удавалось предотвратить путем временной отмены терапии ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза; у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), наблюдались анафилактоидные реакции, их удавалось предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ, но при случайном возобновлении лечения они могли развиться вновь. *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия*: с особой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, получающих иммунодепрессанты, аллопуринол или прокаинамид. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический контроль содержания лейкоцитов в крови. *Бронхоспазм (бронхиальная астма, обструктивное заболевание дыхательных путей)*: следует проводить сопутствующее лечение бронходилататорами. *Анестезия*: если перед операцией необходимо отменить терапию бета-адреноблокатором, это следует делать постепенно и завершить отмену примерно за 48 часов до анестезии. Лечение периндоприлом следует прекратить за сутки до операции. *Псориаз*: можно назначать только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. *Феохромоцитома*: бисопролол всегда следует назначать только в комбинации с блокатором альфа-адренорецепторов. *Гипертиреоидизм*: симптомы могут маскироваться на фоне лечения бисопрололом. *Окклюзионные заболевания периферических артерий*: может отмечаться ухудшение симптомов, особенно на начальных этапах лечения. *Депрессия*: рекомендуется прекратить терапию препаратом Престилол® при развитии депрессии. *Первичный гиперальдостеронизм*: пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, невосприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, применение данного лекарственного препарата у таких пациентов не рекомендуется. *Беременность*: лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, назначить альтернативную гипотензивную терапию. *Содержание натрия*: менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. *Одновременный прием противопоказан*: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек; экстракорпоральные методы лечения; с комбинацией сакубитрил + валсартан. *Одновременный прием не рекомендован*: гипотензивные средства центрального действия, такие как клонидин и другие (например, метилдопа, моксонидин, рилменидин); антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон); блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (верапамил и в меньшей степени дилтиазем); алискирен; одновременное лечение ингибиторами АПФ и АРА II; эстрамустин; ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол); калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид); соли калия; препараты лития. *Одновременный прием требует особой осторожности*: гипогликемические средства (инсулины, пероральные гипогликемические средства); нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП) (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах ≥ 3 г/сутки); гипотензивные и сосудорасширяющие средства; трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства/ средства для общей анестезии; симпатомиметики; БМКК дигидропиридинового ряда, такие как фелодипин и амлодипин; антиаритмические средства II класса (например, амиодарон); парасимпатомиметики; бета-адреноблокаторы местного действия (например, глазные капли, назначаемые для лечения глаукомы); препараты наперстянки; баклофен; калийнесберегающие диуретики; калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон); рацекадотрил; mTOR-ингибиторы (например, сиролимус, эверолимус темсиролимус). *Сочетания лекарственных средств, требующие внимания*: мефлохин; ингибиторы моноаминоксидазы (за исключением ингибиторов МАО типа В); глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин); препараты золота. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ***. Противопоказан. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*: ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ***. У некоторых пациентов могут развиться индивидуальные реакции, связанные с низким артериальным давлением. В результате этого способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами может быть нарушена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. *Очень часто*: брадикардия. *Часто*: головная боль, головокружение, вертиго, дизгевзия, парестезия, нарушения зрения, шум в ушах, ухудшение течения сердечной недостаточности, снижение АД и эффекты, связанные с этим, ощущение похолодания или онемения конечностей, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожный зуд, кожная сыпь, мышечные спазмы, повышенная утомляемость, астения. *Нечасто*: эозинофилия, гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия, нарушения настроения, нарушение сна, депрессия, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения, тахикардия, нарушение AV-проводимости, ортостатическая гипотензия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница, реакции фоточувствительности, пемфигоид, гипергидроз, мышечная слабость, артралгия, миалгия, нарушение функции почек, эректильная дисфункция, боль в груди, недомогание, периферические отеки, гипертермия, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падения. *Редко*: ринит, ночные кошмары, галлюцинации, сниженное слезоотделение (учитывать у пациентов, использующих контактные линзы), нарушения слуха, цитолитический или холестатический гепатит, реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, сыпь), ухудшение течения псориаза, нарушение потенции, повышение концентрации билирубина, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина в крови, повышение концентрации триглицеридов. *Очень редко*: агранулоцитоз, панцитопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, спутанность сознания, конъюнктивит, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт (возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска), эозинофильная пневмония, панкреатит, многоформная эритема, алопеция, бета-адреноблокаторы могут вызывать или усугублять течение псориаза или могут вызывать появление псориазоподобной сыпи, острая почечная недостаточность. *Частота неизвестна*: синдром Рейно. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Бисопролол представляет собой высокоселективный блокатор бета$_1$-адренорецепторов, не обладающий стимулирующим и соответствующим мембраностабилизирующим действием. Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). **ФОРМА ВЫПУСКА***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. 29/30 х 1 (флакон + дозатор)/(пачка картонная). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. 30 х 1 (флакон + дозатор)/3 х 30 (пачка картонная)(для стационаров).

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.


**АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru**


**Материал предназначен для специалистов здравоохранения**

SERVIER

**Table 3.** Weighting coefficients of the predictors of multifactor LR models for prediction of in-hospital mortality after CABG

| Predictor | Original LR model with the EuroSCORE II predictors | | Original LR model with the EuroSCORE II and additional predictors | |
|---|---|---|---|---|
| | Coefficient (95% CI) | p | Coefficient (95% CI) | p |
| Age | 0.056 (0.0024–0.11) | 0.04 | 0.059 (0.0054–0.12) | 0.04 |
| Serum creatinine | 0.015 (0–0.03) | 0.05 | 0.015 (0–0.03) | 0.07 |
| Peripheral artery disease | 0.89 (0.12–1.66) | 0.023 | 1 (0.22–1.81) | 0.014 |
| Recent history of MI | 1.76 (0.98–2.53) | < 0.0001 | 1.93 (1.13–2.77) | < 0.0001 |
| EF | -0.042 (-0.078– -0.0065) | 0.02 | -0.044 (-0.08– -0.008) | 0.026 |
| Emergency CABG | 1.71 (0.38–3.04) | 0.011 | 1.59 (0.18–2.87) | 0.011 |
| FC III-IV CHF | 1.69 (0.89–2.53) | < 0.0001 | 1.73 (0.83–2.53) | < 0.0001 |
| HR* | – | – | 0.032 (0.004–0.06) | 0.021 |
| Aortic stenosis* | – | – | 1.61 (0.25–2.83) | 0.0074 |
| Constant | -7.5 (-11.6– -3.31) | 0.000045 | -10.13 (-15.4– -5.3) | 0.00007 |

Creatinine, EF, and HR are presented as continuous factors; *, additional factors; EF, ejection fraction; CHF, chronic heart failure; FC, functional class; HR, heart rate. LR, logistic regression; CABG, coronary artery bypass grafting; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction.

**Table 4.** Estimation of accuracy of models for the prediction of in-hospital mortality after CABG

| Method | Predictor | Test samples | | | Validation sample | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | AUC | Sensitivity | Specificity | AUC | Sensitivity | Specificity |
| LR EuroSCORE II | EuroSCORE II (18) | 0.75 | 0.25 | 0.92 | 0.62 | 0.24 | 1 |
| LR-I | EuroSCORE II (7) | 0.83 | 0.74 | 0.78 | 0.62 | 0.85 | 0.53 |
| LR-II | EuroSCORE II (7) + HR + aortic stenosis | 0.85 | 0.7 | 0.8 | 0.71 | 0.67 | 0.69 |
| RF-I | EuroSCORE II (7) | 0.71 | 0.69 | 0.71 | 0.62 | 0.71 | 0.53 |
| RF-II | EuroSCORE II (7) + HR + aortic stenosis + SBP | 0.78 | 0.82 | 0.74 | 0.67 | 0.71 | 0.69 |
| ANN-I | EuroSCORE II (7) | 0.85 | 0.798 | 0.895 | 0.71 | 0.73 | 0.72 |
| ANN-II | EuroSCORE II (7) + HR + aortic stenosis + SBP | 0.89 | 0.83 | 0.92 | 0.74 | 0.76 | 0.72 |
| ANN-III | EuroSCORE II (7) + HR + aortic stenosis + SBP + RWT + relative LVMI | 0.93 | 0.90 | 0.96 | 0.803 | 0.857 | 0.75 |

CABG, coronary artery bypass grafting; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; RWT, relative wall thickness; LVMI, left ventricular mass index. The number of the EuroSCORE II predictors are given in parentheses.

in a cohort of patients from another hospital showed their prediction stability, which was confirmed by the quality metrics (see Table 4). At the same time, the ANN-III model had the maximum prediction accuracy, which confirmed the high predictive potential of the indicators of LV hypertrophy.

## Discussion

Machine learning methods are among the main artificial intelligence tools that are increasingly used in various fields of clinical physiology and medicine, including prognostic studies [8]. One of the main advantages of modern machine learning technologies with respect to the classic statistical methods is their ability to process and analyze many variables, identify hidden or unobvious patterns, and extract new knowledge, i.e., data mining. The interest in this area has increased significantly in recent years due to the general trend of digitalizing personalized medicine [9].

In this study, the probability of in-hospital death after CABG was predicted, based on the analysis of patients' pre-operative status, which corresponds to the concept of the EuroSCORE II screening system. The high quality of in-hospital death predictors was provided in our study by a multi-step selection procedure. This procedure included an estimation of their informative value by using the weighting coefficients produced when constructing single-factor of LR models, as well as by traditional statistical methods. This algorithm allowed rating the individual predictors according to their level of influence on the probability of in-hospital death. Correlated variables were excluded from the structure of multifactor LR models due to their challenging multicollinearity, which impaired their predictive potential [10].

These conditions allowed us to increase the predictive value of the models, which was evidenced by the positive changes in quality metrics. However,


ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2020;60(10). DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1170

it is known that multicollinearity is not a limitation for the RF- and ANN-based models [11]. When constructing the ANN-based models, this allowed use a wider range of additional predictors and not to separate them. For example, HR, SBP, aortic stenosis, indicators of LV hypertrophy, RWT, and relative LVMI, were included in the ANN-III model, as well as the seven factors of EuroSCORE II. Their inclusion in this model allowed us to maximize the model's AUC, specificity, and sensitivity. The non-accidental nature of the combination of these predictors in a single model can be explained by the natural pathophysiological correlation between aortic stenosis and indicators of LV hypertrophy and lower SBP, which was characteristic of patients with an unfavorable outcome of CABG. The clinical value of LV hypertrophy in predicting in-hospital death is associated with a limitation of coronary blood flow reserve, as the number of microvessels per myocardial tissue unit decreases, along with an increase in intracardiac vascular resistance. Moreover, RWT and relative MLMI characterize not only the severity of LV hypertrophy but also types of remodeling that can be used in the future to specify the in-hospital death prognosis. An increase in relative LVMI has been shown previously in patients with CAD to have a higher predictive value for mortality than increased BP, with the worst prognosis associated with concentric LV remodeling [12].

In this study, the high accuracy of the novel LR, RF, and ANN models was confirmed by the multi-step validation process on the test samples, which was shown by increasing values of quality metrics, and by the control validation in the cohort of patients from another hospital. The EuroSCORE II risk assessment system demonstrated a less accurate prognosis than the new models, which was mainly due to its low sensitivity. According to several authors, models have the best prediction capacity in the populations in which the initial data were obtained [13]. The less effective prognosis in other populations may be due to regional features of the healthcare resource allocation and to other factors. Thus, the availability and regular updating of regional CAD registers and the use of modern machine learning techniques for big data processing and analysis will contribute to more accurate predictions and improvement of special medical care.

## Conclusion

The algorithm developed for processing and analyzing large-scale data characterizing the clinical and functional status of patients with CAD before CABG provided high-quality selection of predictors of in-hospital death. Prediction models based on logistic regression methods, random forest, and artificial neural networks had advantages over the classic EuroSCORE II in accurately calculating the risk of adverse outcomes of CABG. Heart rate, systolic blood pressure, and the presence of aortic stenosis were the comprehensive predictors that determined high prediction accuracy, as well as the seven factors of EuroSCORE II. Artificial neural network model III demonstrated the most significant predictive value due to the predictors «relative wall thickness of the left ventricular posterior wall» and «relative left ventricular mass index.» Relevant research in the future should benefit from the expansion of training samples by collecting data from other treatment facilities. This will increase the models' accuracy.

## Funding

The study was supported by the RFBR as a part of research projects 182903131 and 192901077.

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 12/05/2020**

REFERENCES

1. Bokeria L.A., Sokolskaya N.O., Kopylova N.S., Alshibaya M.M. Echocardiographic predictors of the severity of the early postoperative period in patients after surgical myocardial revascularization. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2015;60(5):8–11. [Russian: Бокерия Л.А., Сокольская Н.О., Копылова Н.С., Алшибая М.М. Эхокардиографические предикторы тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных после хирургической реваскуляризации миокарда. Анестезиология и реаниматология. 2015;60(5):8-11]
2. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR et al. EuroSCORE II. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2012;41(4):734–45. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043
3. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. The Annals of Thoracic Surgery. 2016;102(2):573–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.105
4. Yamaoka H, Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, Kato TS, Dohi S et al. Comparison of modern risk scores in predicting operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. Journal of Cardiology. 2016;68(2):135–40. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.08.017
5. Allyn J, Allou N, Augustin P, Philip I, Martinet O, Belghiti M et al. A Comparison of a Machine Learning Model with EuroSCORE II in Predicting Mortality after Elective Cardiac Surgery: A Decision Curve Analysis. PLOS ONE. 2017;12(1):e0169772. DOI: 10.1371/journal.pone.0169772
6. Kilic A, Goyal A, Miller JK, Gjekmarkaj E, Tam WL, Gleason TG et al. Predictive Utility of a Machine Learning Algorithm in Estimating Mortality Risk in Cardiac Surgery. The Annals of Thoracic Surgery. 2020;109(6):1811–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.09.049

7. Boughorbel S, Jarray F, El-Anbari M. Optimal classifier for imbalanced data using Matthews Correlation Coefficient metric. PLOS ONE. 2017;12(6):e0177678. DOI: 10.1371/journal.pone.0177678
8. Steele AJ, Denaxas SC, Shah AD, Hemingway H, Luscombe NM. Machine learning models in electronic health records can outperform conventional survival models for predicting patient mortality in coronary artery disease. PLOS ONE. 2018;13(8):e0202344. DOI: 10.1371/journal.pone.0202344
9. Cuocolo R, Perillo T, De Rosa E, Ugga L, Petretta M. Current applications of big data and machine learning in cardiology. Journal of Geriatric Cardiology. 2019;16(8):601–7. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.002
10. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Logistic regression. Perspectives in Clinical Research. 2017;8(3):148–51. DOI: 10.4103/picr.PICR_87_17
11. Strobl C, Boulesteix A-L, Kneib T, Augustin T, Zeileis A. Conditional variable importance for random forests. BMC Bioinformatics. 2008;9(1):307. DOI: 10.1186/1471-2105-9-307
12. Luan L, Hu H, Li S-C. A Review of Studies of Quality of Life for Chinese-Speaking Patients with Ischemic Heart Disease. Value in Health Regional Issues. 2018;15:82–90. DOI: 10.1016/j.vhri.2017.08.013
13. Alizadehsani R, Abdar M, Roshanzamir M, Khosravi A, Kebria PM, Khozeimeh F et al. Machine learning-based coronary artery disease diagnosis: A comprehensive review. Computers in Biology and Medicine. 2019;111:103346. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2019.103346


ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2020;60(10). DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1170