

# Підходи до прогнозування тривалості життя пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця та супутніми захворюваннями

Е. О. Асанов <sup>\*A,C,D,F</sup>, Г. П. Войнаровська <sup>B,C,D,E</sup>, І. А. Дибя <sup>C,D,E</sup>

Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – розробити модель прогнозування ймовірності дожити до 80 років в осіб похилого та старечого віку, хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і супутні захворювання.

**Матеріали та методи.** Здійснили ретроспективний аналіз результатів обстеження пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС, які перебували під спостереженням у 1997–2019 рр. і померли внаслідок кардіоваскулярної події.

**Результати.** За допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу розробили модель ймовірності дожити до 80 років у хворих на ІХС із коморбідними станами. Загальна точність моделі становила 83,12 % ( $\chi^2 = 6,70$ ,  $p < 0,05$ ), прогностична точність моделі (AUC = 0,853, 95 % ДІ 0,802–0,896) доволі висока, достатня для використання в клінічній практиці.

Розрахунок відношення шансів показав, що суттєвіший внесок у зниження ймовірності дожити до 80 років належить артеріальній гіпертензії та цукровому діабету, менш значущий – хронічному обструктивному захворюванню легень і дисліпідемії.

**Висновки.** Розроблена модель прогнозування ймовірності дожити до 80 років у пацієнтів старшої вікової групи з ІХС і коморбідними станами може бути використана для оцінювання ефективності та корекції вжитих лікувально-профілактичних заходів.

## Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, коморбідні стани, старший вік, тривалість життя.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 391-394

\*E-mail: eoasanov@ukr.net

## Approaches to predicting life expectancy in elderly coronary artery disease patients with comorbid conditions

E. O. Asanov, H. P. Voinarovska, I. A. Dyba

**The aim** of the study was to develop a model for predicting the probability of survival up to 80 years of age for elderly and senile patients with coronary artery disease (CAD) and concomitant conditions.

**Materials and methods.** A retrospective data analysis of elderly and senile CAD patients who were observed in the period 1997–2019 and died from a cardiovascular event.

**Results.** Using binary logistic regression analysis, a model of the survival probability up to 80 years in CAD patients with comorbid conditions has been developed. The overall accuracy of the model was 83.12 % ( $\chi^2 = 6.70$ ,  $p < 0.05$ ), and the predictive accuracy of the model (AUC = 0.853, 95 % CI 0.802–0.896) was sufficiently high and adequate to use in clinical practice. Odds ratio has shown a greater contribution of arterial hypertension and diabetes mellitus to reduced probabilities of surviving to the age of 80, a less significant contribution – of chronic obstructive pulmonary disease and dyslipidemia.

**Conclusions.** The developed model for predicting the survival probability up to 80 years for older age group patients with coronary artery disease and comorbid conditions can be used to evaluate the effectiveness and correct medical and preventive measures.

## Key words:

coronary artery disease, comorbidity, older age, life expectancy.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 391-394

Глобальною проблемою в сучасному світі, на якій наголошують системи охорони здоров'я, є поліморбідність [1,2]. Поліморбідність і коморбідні стани особливо характерні для людей старшого віку. За даними окремих дослідників, поліморбідність виявляють у більш ніж 80 % осіб старшого віку [3].

Одне з найпоширеніших захворювань, що посідають перші місця серед причин втрати працездатності та смертності в Україні та світі, – ішемічна хвороба серця (ІХС) [4]. Завдяки поліпшенню діагностики, лікування та запровадженню заходів профілактики, смертність від ІХС у західних країнах впродовж останніх десятиліть різко знизилася [5]. В Україні смертність від ІХС є однією з найвищих у Європі, залишається головною причиною смертності населення [6].

У пацієнтів з ІХС часто діагностують супутні захворювання, що можуть спричинити посилення тяжкості симптомів та прогресування цієї патології [7]. Наявність коморбідних станів ускладнює діагностику, лікування та профілактику, а також істотно знижує якість життя у хворих на ІХС [8]. У старшому віці, особливо коли є коморбідні стани, перебіг ІХС значно тяжчий, частіше виникають ускладнення, що може спричинити кардіоваскулярну смерть [9]. Це зумовлено розвитком вікових морфофункціональних змін, а також зниженням адаптаційних можливостей серцево-судинної системи в осіб старшого віку [10].

Наявність супутньої патології в пацієнтів старшого віку з ІХС пов'язана з ризиком передчасної смерті та зниженням тривалості життя [8]. Прогнозування три-

**Таблиця 1.** Частота виявлення коморбідних станів у пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС, які померли внаслідок кардіоваскулярної події

Показник, одиниці вимірювання	Кількість пацієнтів (n = 236)
Без супутньої патології, n (%)	0 (0,0 %)
АГ, n (%)	153 (64,8 %)
ЦД 2 типу, n (%)	47 (19,9 %)
ХОЗЛ, n (%)	56 (23,7 %)
Дисліпідемія, n (%)	203 (86,0 %)

**Таблиця 2.** Коефіцієнти регресії показників (змінних) математичної моделі прогнозування ймовірності дожити до 80 років у пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС і коморбідними станами

Показник	Коефіцієнти регресії
АГ	-4,43
ЦД	-2,56
ХОЗЛ	-0,22
Дисліпідемія	-1,99
Константа	5,04

валості життя у таких хворих дасть змогу оптимізувати лікувально-профілактичні заходи, допоможе знизити ризик передчасної смерті та сприятиме подовженню тривалості життя.

## Мета роботи

Розробити модель прогнозування ймовірності дожити до 80 років в осіб похилого та старечого віку, хворих на ІХС і супутні захворювання.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз результатів обстеження пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС. Хворі перебували під спостереженням у ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» у 1997–2019 роках.

Сформували вибірку з 236 хворих (126 чоловіків і 110 жінок, середній вік –  $71,4 \pm 7,8$  року), які померли внаслідок кардіоваскулярної події.

Критерії залучення в дослідження – похилий і старечий вік (незалежно від статі); основний діагноз ІХС: стабільна стенокардія напруження I–III ФК, атеросклеротичний та/або постінфарктний кардіосклероз (діагноз встановлено за критеріями Міннесотського коду та рекомендаціями МОЗ України); наявність супутньої патології (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет 2 типу (ЦД), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), дисліпідемія); смерть внаслідок кардіоваскулярної події.

Критерії виключення: вади серцевих клапанів, запальні ураження серця, клінічно значуща неврологічна патологія, ендокринна патологія (крім ЦД), патологія кровотворної системи, онкологічні захворювання.

Протокол дослідження схвалений комісією з біоетики при ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Статистично результати опрацювали за допомогою комп'ютерної програми Excel 2010 (Microsoft Office 2010, Product ID: 02954-076-111196, Order ID: 6368848992). Використавши логістичну регресію з поступовим виклю-

ченням малоінформативних показників, розрахунком відносного ризику (RR) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ), побудували математичну модель. Значущість впливу показників оцінювали шляхом розрахунку відношення шансів (OR). Значущим вплив вважали при OR більше ніж 1,0. Для оцінювання прогностичного значення моделі виконали ROC-аналіз, прогностичну силу моделі визначала площа під кривою (AUC). Критичний рівень статистичної значущості – 0,05.

## Результати

Аналіз отриманих даних показав, що майже в усіх пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС були супутні патологічні стани. Частіше діагностували дисліпідемію та АГ, значно рідше – ХОЗЛ і ЦД (табл. 1).

Одну супутню патологію виявили у 6,8 % пацієнтів, одночасно дві – в 17,8 %, три – у 38,1 %, одночасно чотири супутні патології – в 37,3 % випадків. Отже, більшість пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС, які померли від кардіоваскулярної події, одночасно мали три та більше супутніх захворювань.

За допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу розробили модель ймовірності дожити до 80 років у хворих на ІХС із коморбідними станами. Для цього використали формулу:

$$X = \frac{1}{1+e^z},$$

де X – ймовірність дожити до 80 років (значення X від 0,0 до 0,5 свідчить про низьку ймовірність дожити до 80 років, а від 0,5 до 1,0 – про високу ймовірність. Чим ближче значення X до 0, тим нижча ймовірність дожити до 80 років, а чим ближче значення X до 1,0, тим вища ймовірність дожити до 80 років);

Z – умовний коефіцієнт у вигляді рівняння лінійної регресії:  $Z = b_1 \cdot y_1 + b_2 \cdot y_2 + b_3 \cdot y_3 + b_4 \cdot y_4 + \dots + b_n \cdot y_n + a$  (b – коефіцієнти; y – значення показників конкретного хворого; a – константа);

e – основа натурального логарифма, що дорівнює 2,71.

Використавши бінарну логістичну регресію, одержали коефіцієнти регресії коморбідних станів (АГ, ЦД, ХОЗЛ, дисліпідемії), а також константу рівняння (табл. 2).

Отримали рівняння:  $Z = -4,43 \times \text{АГ} - 2,56 \times \text{ЦД} - 0,22 \times \text{ХОЗЛ} - 1,99 \times \text{дисліпідемія} + 5,04$ , де Z – умовний розрахунковий коефіцієнт, АГ – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) артеріальної гіпертензії, ЦД – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) цукрового діабету, ХОЗЛ – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) хронічного обструктивного захворювання легень, дисліпідемія – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) дисліпідемії.

Далі одержали остаточне рівняння:

$$X = \frac{1}{1 + 2,71^{(-4,43 \times \text{АГ} - 2,56 \times \text{ЦД} - 0,22 \times \text{ХОЗЛ} - 1,99 \times \text{дисліпідемія} + 5,04)}} \times 100 \%,$$

де X – ймовірність дожити до 80 років у пацієнтів старшого віку з ІХС, наведена у відсотках; АГ – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) артеріальної

гіпертензії; ЦД – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) цукрового діабету; ХОЗЛ – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) хронічного обструктивного захворювання легень; дисліпідемія – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) дисліпідемії.

Якщо діагностовано супутню патологію, коефіцієнт множать на одиницю; якщо немає, – на нуль. Значення  $0\% \leq X \leq 50\%$  свідчать про низьку ймовірність дожити до 80 років, наближення до «0» показує зменшення ймовірності дожити до 80 років. Значення  $50\% < X \leq 100\%$  свідчать про високу ймовірність дожити до 80 років, і наближення до 100% відбиває збільшення ймовірності дожити до 80 років.

Загальна точність моделі становила 83,12% ( $\chi^2 = 6,70$ ,  $p < 0,05$ ). Належність до групи 0 «не дожиття до 80 років» становила 91,22%, належність до групи 1 «дожиття до 80 років» – 69,66%. Прогностична точність моделі (AUC = 0,853, 95% ДІ 0,802–0,896) доволі висока та цілком достатня для використання в клінічній практиці.

Розрахунок відношення шансів (OR) показав, що найбільший внесок у зниження ймовірності дожити до 80 років належить АГ (OR 0,01, 95% ДІ 0,003–0,044) і ЦД (OR 0,08, 95% ДІ 0,018–0,323). Інші супутні патології: ХОЗЛ (OR 0,79, 95% ДІ 0,22–2,86) та дисліпідемія (OR 0,14, 95% ДІ 0,05–0,37) – не так сильно, але також суттєво знижували ймовірність дожити до 80 років у пацієнтів старшого віку з ІХС.

## Обговорення

Для прогнозування серцево-судинного ризику використовують шкали ризику та таблиці стратифікації ризику. Так, застосовують шкалу ризику SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), що дає змогу оцінювати ймовірність розвитку фатальної серцево-судинної події в найближчі 10 років. Втім, окремі дослідники вважають, що рекомендовані нині методи оцінювання масштабів серцево-судинного ризику в здорових людей (SCORE, Framingham та ASCVD) недостатньо мотивують молодих дорослих та осіб похилого віку, не враховують захисних факторів, і їх не можна застосовувати в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [11].

Прогностичне значення для стратифікації фатальних кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС також мають коронарна комп'ютерна томографія, ангіографія та стрес-перфузійна магнітно-резонансна томографія [12,13], але ці методи не враховують наявність коморбідних станів.

Для оцінювання прогностичного значення коморбідних станів використовують індекс Чарлсон. Він дає змогу оцінювати виживаність залежно від наявності патологічних станів і віку. Втім, він не є специфічним для ІХС і залежить не тільки від наявності внутрішніх захворювань [14].

Практичне використання створеної моделі показало її зручність та ефективність. Наводимо приклади використання запропонованої моделі прогнозування ймовірності дожити до 80 років у пацієнтів старшого віку з ІХС і коморбідними станами.

Пацієнт Е., 76 років, перебуває під спостереженням із 2014 року. За результатами обстеження встановлено діагнози: основний – ІХС, атеросклероз аорти та коро-

нарних артерій, СН I ст.; супутній – цукровий діабет 2 типу, стадія субкомпенсації, дисліпідемія, гіперліпідемія, тригліцеридемія.

Отже, в пацієнта Е., хворого на ІХС, є супутні патології: ЦД і дисліпідемія.

Розрахунок ймовірності дожити до 80 років у пацієнта Е.:

$$X = \frac{1}{1 + 2,71^{(-4,43 \times 0 - 2,56 \times \text{ЦД} - 0,22 \times 0 - 1,99 \times \text{дисліпідемія} + 5,04)}} \times 100\%.$$

Ймовірність дожити до 80 років пацієнта Е. становить 62%. Оскільки це значення відповідає діапазону  $50\% < X \leq 100\%$ , зробили висновок: хворий Е. має значну ймовірність дожити до 80 років. Нині триває спостереження за пацієнтом Е., який вже старший за 80 років.

Пацієнтка Р., 69 років, перебувала під спостереженням із 2015 року. У результаті обстеження встановлено діагнози: основний – ІХС, стенокардія напруження ФК II, атеросклероз аорти та коронарних артерій, СН ІІА ст.; супутній – цукровий діабет 2 типу, стадія субкомпенсації, діабетична мікроангіопатія сітківки обох очей; артеріальна гіпертензія, II ст., ступінь 2; дисліпідемія, гіперліпідемія, тригліцеридемія.

Отже, у пацієнтки Р. діагностовано ІХС і супутні патології: АГ, ЦД, дисліпідемія.

Розрахунок ймовірності дожити до 80 років у пацієнтки Р.:

$$X = \frac{1}{1 + 2,71^{(-4,43 \times \text{АГ} - 2,56 \times \text{ЦД} - 0,22 \times 0 - 1,99 \times \text{дисліпідемія} + 5,04)}} \times 100\%.$$

Ймовірність дожити до 80 років пацієнтки Р. становить 2%. Оскільки це значення відповідає діапазону  $0\% < X \leq 50\%$ , зробили висновок: хвора Р. мала низьку ймовірність дожити до 80 років. Наступне спостереження за пацієнткою Р. показало, що вона померла у віці 72 роки.

## Висновки

1. Більшість пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС мають три та більше супутніх захворювань.

2. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет 2 типу істотніше знижують ймовірність дожити до 80 років у пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС, менш значущий вплив мають хронічне обструктивне захворювання легень і дисліпідемія.

3. Розроблена модель прогнозування ймовірності дожити до 80 років у пацієнтів старшої вікової групи з ІХС і коморбідними станами може бути використана для оцінювання ефективності та корекції вжитих лікувально-профілактичних заходів.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у з'ясуванні показників коморбідних станів, що впливають на тривалість життя у пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»: «Визначення міжпоколінних відмінностей факторів доживання та характеру перебігу серцево-судинних захворювань у осіб, що пережили

соціально-гуманітарні кризи» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0118U100313 (2018–2020).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 24.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 15.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 22.06.2023

### Відомості про авторів:

Асанов Е. О., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-4021-1710

Войнаровська Г. П., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-1953-0314

Дяба І. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-4212-8868

### Information about the authors:

Asanov E. O., MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Voinarovska H. P., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Dyba I. A., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

### References

- Putcha, N., Ozol-Godfrey, A., Sanjar, S., & Sharma, S. (2021). Impact of Comorbidity Prevalence and Cardiovascular Disease Status on the Efficacy and Safety of Nebulized Glycopyrrolate in Patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 16, 1061-1073. <https://doi.org/10.2147/COPD.S302088>
- Cruz-Avila, H. A., Vallejo, M., Martínez-García, M., & Hernández-Lemus, E. (2020). Comorbidity Networks in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 1009. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01009>
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258), 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Khan, M. A., Hashim, M. J., Mustafa, H., Baniyas, M. Y., Al Suwaidi, S. K. B. M., AlKatheeri, R., Alblooshi, F. M. K., Almatrooshi, M. E. A. H., Alzaabi, M. E. H., Al Darmaki, R. S., & Lootah, S. N. A. H. (2020). Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*, 12(7), e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
- Triposkiadis, F., Xanthopoulos, A., & Butler, J. (2019). Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(6), 804-813. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.053>
- Fedorov, S. V. (2022). Ishemichna khvoroba sertsia – osnovna prychnyna smertnosti khvorykh na sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia [Ischemic heart disease is the main cause of death in patients with cardiovascular diseases]. *Liky Ukrainy*, (2), 15-17. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2\(258\).264086](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2(258).264086)
- Rashid, M., Kwok, C. S., Gale, C. P., Doherty, P., Olier, I., Sperrin, M., Kontopantelis, E., Peat, G., & Mamas, M. A. (2017). Impact of co-morbidity burden on mortality in patients with coronary heart disease, heart failure, and cerebrovascular accident: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*, 3(1), 20-36. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcw025>
- Hall, M., Dondo, T. B., Yan, A. T., Mamas, M. A., Timmis, A. D., Deanfield, J. E., Jernberg, T., Hemingway, H., Fox, K. A. A., & Gale, C. P. (2018). Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. *PLoS medicine*, 15(3), e1002501. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002501>
- Madhavan, M. V., Gersh, B. J., Alexander, K. P., Granger, C. B., & Stone, G. W. (2018). Coronary Artery Disease in Patients ≥80 Years of Age. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(18), 2015-2040. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.068>
- Paneni, F., Diaz Cañestro, C., Libby, P., Lüscher, T. F., & Camici, G. G. (2017). The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(15), 1952-1967. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.064>
- Zdrengha, D., Guşetu, G., Zdrengha, M., Cişmaru, G., Caloian, B., Vaidean, G., & Pop, D. (2019). CV RISK – A new relative cardiovascular risk score. *Medical hypotheses*, 132, 109362. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109362>
- Pezel, T., Sanguineti, F., Kinnel, M., Hovasse, T., Garot, P., Untersee, T., Champagne, S., Louvard, Y., Morice, M. C., & Garot, J. (2021). Prognostic value of dipyridamole stress perfusion cardiovascular magnetic resonance in elderly patients >75 years with suspected coronary artery disease. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 22(8), 904-911. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa193>
- Antonopoulos, A. S., Angelopoulos, A., Tsioufis, K., Antoniadis, C., & Tousoulis, D. (2022). Cardiovascular risk stratification by coronary computed tomography angiography imaging: current state-of-the-art. *European journal of preventive cardiology*, 29(4), 608-624. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab067>
- Kahl, A., du Bois, A., Harter, P., Prader, S., Schneider, S., Heitz, F., Traut, A., Alesina, P. F., Meier, B., Walz, M., Brueckner, A., Groeben, H. T., Brunkhorst, V., Heikus, S., & Ataseven, B. (2017). Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Annals of surgical oncology*, 24(12), 3692-3699. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6079-9>