

lek. Wojciech Nowak

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Tytuł:

Wpływ zespołu kruchości na wyniki leczenia i rokowanie pacjentów w wieku ≥ 65 lat z ostrym zespołem wieńcowym.

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Janina Stepińska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Ilona Kowalik

Warszawa 2024

Wstęp

Ponad 60% pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (OZW) stanowią osoby w wieku powyżej 65 lat. Jednym z głównych czynników pogarszających rokowanie w tej grupie wiekowej jest zespół kruchości (*frailty syndrome*, FS). FS jest definiowany jako stan wyczerpania rezerw fizjologicznych ustroju, powodujący zwiększoną podatność organizmu na działanie czynników stresogennych, przyczyniając się do zaburzenia homeostazy wielu narządów. Osoby z FS cechuje gorsze funkcjonowanie w wielu sferach życia codziennego oraz zwiększone ryzyko powikłań, takich jak upadki, hospitalizacje czy zgon. Dane z literatury wskazują, że FS jest powszechny u pacjentów w wieku podeszłym leczonych z powodu OZW, a częstość występowania szacuje się na 5% do nawet 48%. Wykazano, że FS silnie koreluje ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaną chorobą wieńcową, po przebytej angioplastyce wieńcowej oraz u chorych z OZW. Populacja pacjentów w starszym wieku, zwłaszcza z FS jest często wykluczana z randomizowanych badań klinicznych, przez co brakuje rzetelnych rekomendacji dotyczących sposobu i momentu oceny FS, dedykowanych do tego narzędzi diagnostycznych, a także informacji dotyczących wpływu FS na ryzyko powikłań wewnątrzszpitalnych. Brakuje również danych na temat markerów mogących być „wyznacznikiem” kruchości, które pozwoliłyby dokładniej oszacować ryzyko w tej grupie pacjentów, a także mogłyby być użyteczne u osób, u których z różnych przyczyn aktualnie dostępne narzędzia diagnostyczne mają ograniczone zastosowanie. Wydaje się, że beta-2-mikroglobulina (B2M) oraz enolaza swoista dla neuronów (NSE) mogą spełnić tę rolę. B2M jest to białko wchodzące w skład układu antygenów zgodności tkankowej. Jest markerem m.in. chorób limfoproliferacyjnych, a także wczesnym markerem dysfunkcji nerek. Wykazano związek między podwyższonym poziomem B2M, a występowaniem FS oraz zwiększoną śmiertelnością pacjentów w wieku podeszłym. Z kolei NSE jest to enzym cytoplazmatyczny, występujący m.in. w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i jest markerem uszkodzenia tych komórek. Istnieją doniesienia na temat prognostycznego znaczenia NSE w urazach OUN, udarach mózgu, po zatrzymaniu krążenia, czy u krytycznie chorych w Oddziałach Intensywnej Terapii. Obecne są również dane, wskazujące na związek pomiędzy poziomem NSE, a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych po zabiegach operacyjnych oraz ryzykiem tzw. „cichego uszkodzenia neuronów” („silent neuronal injury”) po zabiegach angioplastyki wieńcowej, definiowanego jako nieme klinicznie uszkodzenie komórek OUN, wynikające z embolizacji drobnych naczyń krwionośnych.

Cele badania

1. Ocena i porównanie wartości rokowniczej różnych skal do oceny FS w populacji osób ≥ 65 r \acute{z} z OZW i wybór najbardziej odpowiedniej skali do stosowania w codziennej praktyce w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii Kardiologicznej.
2. Wpływ FS na ryzyko wystąpienia wewnątrzszpitalnych powikłań w populacji osób ≥ 65 r \acute{z} z OZW.
3. Ocena wartości markerów: NSE i B2M jako czynników prognostycznych w populacji osób ≥ 65 r \acute{z} z OZW i FS.

Każdy z ww. celów badania był tematem analizy w jednej z trzech publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

Ad.1 Nowak W, Kowalik I, Kuzin M, Krauze A, Mierzynska A, Sadowy E, Marcinkiewicz K, Stepinska J: Comparison of the prognostic value of frailty assessment tools in patients aged ≥ 65 years hospitalized in a cardiac care unit with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2022 May 28;19(5):343-353. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.05.010.

Ad.2 Nowak W, Kowalik I, Nowicki M, Cichocki T, Stepinska J.: The impact of frailty on in-hospital complications in elderly patients with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2023; 20(3): E1–E11. doi.org/10.26599/1671-5411.2023.03.003

Ad.3 Nowak W, Kowalik I, Stepinska J. 'Evaluation of beta-2-microglobulin and neuron-specific enolase as prognostic factors in patients over 65 years of age with frailty syndrome hospitalized for acute coronary syndrome'. *Coron Artery Dis.* 2024 Aug 1;35(5):353-359. doi: 10.1097/MCA.0000000000001343. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38411209.

Material i metodyka

Badanie miało charakter prospektywny, jednośrodkowy. Projekt został zaaprobowany i uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu Kardiologii w ramach pracy statutowej nr 3.19/III/18.

Grupa badana

Do badania włączonych zostało 174 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, hospitalizowanych w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej (KITK) Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie od czerwca 2018 do listopada 2020 roku z powodu OZW. Kryteria włączenia to: wiek ≥ 65 lat oraz OZW, definiowany zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST oraz niestabilna dusznica

bolesna. Kryteria wyłączenia obejmują: brak zgody na udział w badaniu, pacjenci nieprzytomni i wentylowani mechanicznie oraz zaburzenia mowy, wzroku i słuchu uniemożliwiające ocenę na podstawie skal FS. Wizyty kontrolne przeprowadzono za pomocą kontaktu telefonicznego z pacjentem lub z osobą wyznaczoną przez chorego do informowania o stanie jego zdrowia.

* Ocena zespołu kruchaści

Ocenę FS przeprowadzano najszybciej jak to było możliwe od momentu przyjęcia pacjenta do KITK, z wyjątkiem testów funkcjonalnych, które przeprowadzano natychmiast po uruchomieniu pacjenta. FS badano za pomocą 4 zwalidowanych skal: 1) kryteria Fried (skala referencyjna), 2) Edmonton Frail Scale (EFS), 3) FRAIL scale, 4) Clinical Frailty Scale (CFS).

Pobranie materiału i oznaczenia biochemiczne

Próbki krwi w celu oznaczenia poziomu markerów: B2M oraz NSE pobierane były 3-krotnie w trakcie hospitalizacji:

- przy przyjęciu (wyjściowe)
- w 2. dobie pobytu w Intensywnej Terapii Kardiologicznej (24-48godz.)
- w 7. dobie pobytu lub w dniu wypisu ze szpitala, jeśli był przed 7 dobą

Dane zostały zebrane w formie bazy danych, która została poddana analizie statystycznej. Oprócz wykonania testów istotności statystycznej weryfikujących hipotezy dotyczące pojedynczego parametru (test t-Studenta dla niezależnych prób i dla par powiązanych) lub rozkładu cechy (test Manna-Whitney'a, kolejności par Wilcoxon, niezależności χ^2 , dokładny test Fishera, test McNemary i współczynniki zgodności kappa) badano współwystępowanie i relację pomiędzy wieloma zmiennymi metodami wieloczynnikowymi. (Praca 3) Wpływ FS na zmiany w czasie obserwacji stężenia B2M oraz NSE testowano dwuczynnikową analizą wariancji z powtórzonymi pomiarami, badając obok dwóch czynników głównych (obecności FS i numeru powtórzenia) również interakcję pomiędzy nimi. Ze względu na skośności rozkładów stężenia markerów, analizy przeprowadzono po zastosowaniu transformacji logarytmicznej zmiennych. (Praca 1 i 3) Identyfikacji niezależnych czynników ryzyka wystąpienia punktu końcowego z uwzględnieniem czasu zdarzenia (zgon, nieplanowane rehospitalizacje) przeprowadzono metodą proporcjonalnego hazardu Coxa z zastosowaniem eliminacji wstecznej (założenia proporcjonalnych hazardów zweryfikowano rozkładem reszt Schoenfelda, zgodność modelu oceniono statystyką C – Harrell'a, jednorodność krzywych przeżycia wolnego od zdarzeń estymowanych metodą Kaplana-Meiera zbadano testem log-rank). (Praca 2 i 3) Wieloczynnikową binarną regresję logistyczną z eliminacją wsteczną wykorzystano do wskazania niezależnych predyktorów komplikacji wewnątrzszpitalnych, spośród wszystkich badanych czynników w tym FS oraz stężeń markerów B2M i NSE (określono

skorygowane ilorazy szans wystąpienia komplikacji dla danego czynnika, dobroć dopasowania - skojarzenie prognozowanych prawdopodobieństw i obserwowanych odpowiedzi - oceniono polem pod krzywą AUC z 95% przedziałem ufności). Przeprowadzono testowanie dwustronne, a błąd I rodzaju ustalono na poziomie $\alpha \leq 0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono pakietem statystycznym SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) oraz Statistica 14.

Wyniki

Spośród 174 pacjentów w wieku ≥ 65 lat ze zdiagnozowanym OZW włączonych do badania, 78 (44,8%) pacjentów stanowiły kobiety, a 96 (55,2%) mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 74,8 lat, a najstarszy pacjent miał 96 lat. 96 (55,2%) pacjentów było w wieku 65-74 lat, 64 (36,8%) w wieku 75-84 lat, a 14 (8%) było w wieku ≥ 85 lat. STEMI zdiagnozowano u 88 (50,6%), NSTEMI u 80 (46%), a niestabilną dusznicę bolesną u 6 (3,4%) pacjentów.

Ocena występowania zespołu kruchości (praca 1)

FS stwierdzono u 72 pacjentów (41,4%) w skali Fried, 70 (40,2%) w EFS, 68 (39,1%) w skali FRAIL i 63 (36,3%) w CFS. Współczynniki zgodności z referencyjną skalą Fried były wysokie i wynosiły odpowiednio 0,88, 0,86, 0,79 dla FRAIL scale, EFS i CFS. Test McNemara wykazał, że FS był istotnie częściej wykrywany za pomocą skali Fried w porównaniu do CFS, ale nie w porównaniu ze skalami FRAIL i EFS, co sugeruje, że CFS może niedoszacowywać FS u starszych pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej z OZW.

Związek zespołu kruchości ze śmiertelnością, nieplanowaną rehospitalizacją i powikłaniami wewnątrzszpitalnymi (praca 1, 2)

Mediana czasu obserwacji wynosiła 637,5 dnia. Sześciu pacjentów wypadło z obserwacji. W okresie obserwacji zmarło 15 pacjentów (8 pacjentów w szpitalu), a 41 pacjentów miało nieplanowaną hospitalizację.

- w jednoczynnikowej i wieloczynnikowej analizie regresji COX'a, FS był niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej, niezależnie od użytej skali. W obu analizach skala FRAIL miała najwyższy współczynnik hazard ratio (FRAIL scale, analiza jednoczynnikowa: HR 12.0 [95% CI: 2.7–53.4] $p < 0.001$; analiza wieloczynnikowa: HR 5.7 [1.2–26.8] $p = 0.027$)
- w jednoczynnikowej analizie regresji COX'a, FS niezależnie od użytej skali był czynnikiem ryzyka nieplanowych rehospitalizacji, ale w analizie wieloczynnikowej jedynie skala EFS była niezależnym predyktorem rehospitalizacji (EFS, analiza wieloczynnikowa: HR 2.2 [1.1–4.5] p

= 0.031)

- FS (oceniany w skali FRAIL) okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka następujących powikłań wewnątrzszpitalnych: infekcji (OR 3.35 [1.60 - 7.01] $p = 0.001$), w tym zapalenia płuc i zakażenia układu moczowego) i antybiotykoterapii (OR 3.9 [1.9 - 8.1] $p < 0,001$), migotania przedsionków (OR 3.5 [1.3 - 9.3] $p = 0.014$), ostrego uszkodzenia nerek (OR 2.6 [1.2 - 5.3] $p = 0.012$), delirium (OR 11.7 [4.8 - 28.7] $p < 0.001$). Pacjenci z FS wymagają dłuższej hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej (długość pobytu > 3 dni: OR 3.7 [1.9 - 7.3] $p < 0.001$)

Ocena wartości prognostycznej markerów NSE i B2M (praca 3)

- podwyższona wartość B2M oceniana przy przyjęciu do szpitala jest niezależnym markerem występowania FS, z punktem odcięcia dla rozpoznania FS wynoszącym 2.85mg/l, czułość i swoistość testu wynoszą odpowiednio 52% i 84.4% (iloraz szans: OR 1.98 [1.09-4.00] $p = 0.044$)
- podwyższone wartości B2M w trakcie monitorowania stężenia, istotnie korelują ze zwiększonym ryzykiem nieplanowanej rehospitalizacji (OR: 1.21 [1.03-1.42]), podczas gdy podwyższone wartości NSE, korelują ze zwiększoną śmiertelnością ogólną (OR: 1.07 [1.03-1.10]). Nie wykazano, aby ocena markerów przynosiła dodatkowe korzyści w zakresie zdolności prognostycznych, wykraczające poza te, które zapewnia ocena FS za pomocą skali FRAIL.

Podsumowanie i wnioski

1. FS oceniany za pomocą skali Fried, FRAIL, EFS i CFS silnie i niezależnie koreluje ze zwiększoną śmiertelnością ogólną w populacji osób w wieku podeszłym, hospitalizowanych z OZW. Jedynie skala EFS okazała się niezależnym predyktorem nieplanowanej rehospitalizacji.
2. Skalę FRAIL uznano za najbardziej odpowiednie narzędzie diagnostyczne do użycia w codziennej praktyce w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii Kardiologicznej, chociaż skala EFS lepiej przewiduje nieplanowaną rehospitalizację.
3. FS oceniany za pomocą skali FRAIL jest niezależnym czynnikiem ryzyka następujących powikłań wewnątrzszpitalnych: infekcji (w tym zapalenia płuc i zakażenia układu moczowego) i antybiotykoterapii, migotania przedsionków, ostrego uszkodzenia nerek oraz delirium w populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat hospitalizowanych z OZW. Pacjenci z FS wymagają dłuższej hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej.
4. B2M oceniana w chwili przyjęcia do szpitala jest niezależnym markerem FS w populacji pacjentów powyżej 65 roku życia z OZW.

5. Monitorowanie poziomu NSE podczas hospitalizacji może być użyteczne w stratyfikacji ryzyka śmiertelności ogólnej, a monitorowanie poziomu B2M w stratyfikacja ryzyka nieplanowanej rehospitalizacji, jednak taka ocena nie przynosi dodatkowych korzyści prognostycznych, wykraczających poza te, które zapewnia sama ocena FS za pomocą dostępnych skal: Ocenę markerów można rozważyć w grupie pacjentów dla których aktualnie dostępne narzędzia diagnostyczne nie mogą być stosowane (np. u pacjentów z zaburzeniami świadomości, będących pod wpływem analgosedacji) lub w sytuacji gdy ocena FS za pomocą dostępnych skal daje niejednoznaczne wyniki.

Wojciech Nowak

Wojciech Nowak
08.08.2024r.