Streszczenie pracy doktorskiej lek. Michała Węgla

Promotor: dr hab. Tomasz Rakowski, prof. UJ
Temat pracy doktorskiej: *„Prognostic factors and outcome assessment in patients with myocardial infarction"*
***(„Czynniki prognostyczne i ocena rokowania pacjentów z zawałem mięśnia sercowego")* – cykl publikacji**

WPROWADZENIE

Zawał mięśnia sercowego to złożona jednostka chorobowa, która przez częstość występowania i niekorzystne rokowanie stanowi istotny problem kliniczny. Szacuje się, że częstość występowania zawału serca w Polsce wynosi około 85-90 tysięcy przypadków / rok [1]. W 2009 roku śmiertelność wewnątrzszpitalna z powodu zawału serca w Polsce wynosiła około 10% [1]. Dzięki technikom rewaskularyzacji przezskórnej, nowoczesnej farmakoterapii oraz intensywnej opiece kardiologicznej obserwujemy trend w kierunku zmniejszania się wczesnej śmiertelności z powodu zawału serca zarówno w Polsce jak i na świecie [1-3]. Obecnie istotnym problemem jest negatywny wpływ zawału mięśnia sercowego na lewą komorę serca, prowadzący do jej przebudowy (tak zwany negatywny remodeling) co w konsekwencji może prowadzić do jawnej klinicznie przewlekłej niewydolności serca [4,5]. Remodeling to zespół procesów na podłożu mechanicznym, biochemicznym i molekularnym, zapoczątkowany przez niedokrwienie, który prowadzi do zaburzenia geometrii lewej komory, zwiększenia jej objętości i upośledzenia funkcji [6]. Problemem pozostaje możliwość wczesnej oceny ryzyka wystąpienia negatywnego remodelingu u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Badanych jest wiele krążących biomarkerów jako potencjalnych czynników predykcyjnych. Ocena za pomocą biomarkerów jest bardzo obiecująca, ponieważ jest niezależna od badacza, powtarzalna, łatwo dostępna i stosunkowo niedroga. Pomimo licznych badań wciąż nie ma zgodności co do najlepszego biomarkera czy grupy biomarkerów, które dzięki znaczącej wartości diagnostycznej mogłyby znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej [7]. Jednocześnie, dzięki rewaskularyzacji oraz leczeniu farmakologicznym, u części pacjentów obserwuje się odwrotny proces, polegający na poprawie funkcji i geometrii lewej komory oraz zmniejszeniu jej objętości. To korzystne zjawisko jest opisywane jako pozytywny remodeling i jest związane z lepszym rokowaniem odległym [8- 6 10]. Obecnie coraz większy odsetek pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi stanowią chorzy w wieku podeszłym, obciążeni licznymi schorzeniami współistniejącymi, co powoduje, że populacja chorych z zawałem serca staje się bardzo heterogenna pod względem zarówno charakterystyki klinicznej jak i rokowania krótko i długoterminowego. Wyjściowa ocena ryzyka u tych chorych jest tym samym istotna

dla optymalizacji leczenia zarówno w fazie ostrej, jak również w opiece ambulatoryjnej po wypisie ze szpitala i stanowi ważny element indywidualnego podejścia do każdego pacjenta z zawałem serca. Co istotne, parametry oceny ryzyka mogą być również wskaźnikiem decyzyjnym dla czasu hospitalizacji, pozwalającym u wybranych chorych na wczesny wypis ze szpitala.

CELE PRACY

Celem badania było określenie: a. czynników predykcyjnych pozawałowej przebudowy lewej komory serca b. czynników wpływających na rokowanie wewnątrzszpitalne i odległe c. czynników wpływających na przebieg i długość hospitalizacji u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego leczonych zabiegami pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI).

METODYKA

Projekt badań Praca doktorska została zrealizowana jako cykl publikacji związany z oceną rokowania u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Praca miała charakter zarówno prospektywny jak i retrospektywny i prowadzona była jednoośrodkowo. Badania uzyskały pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr 1072.6120.130.2017) i zostały 7 przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej wraz z jej późniejszymi poprawkami. W części prospektywnej analizowano czynniki predykcyjne pozawałowej przebudowy lewej komory serca, ze szczególnym uwzględnieniem parametrów biochemicznych. Ze względu na bardzo duże zróżnicowanie dostępnych do analizy potencjalnych predyktorów, w pierwszej kolejności stworzono pracę przeglądową na temat krążących biomarkerów pozawałowego remodelingu lewej komory serca. Do analizy prospektywnej wybrano grupę nowych, obiecujących biomarkerów: środkowo-regionalna proadrenomedulina (MRproADM), Notch-1, syndekan-4, mieloperoksydaza, białko S-100. W analizie prospektywnej uwzględniono również grupę markerów odpowiedzi zapalnej i uszkodzenia tkankowego: galektyna-3, białko C-reaktywne (CRP), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), interleukina-6, rozpuszczalny ST-2. Do badania włączono 80 pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału mięśnia sercowego. Analizowano dane demograficzne i charakterystykę kliniczną pacjentów. Ponadto oceniano parametry angiograficzne, w tym parametry przepływu naczyniowego (napływ w skali TIMI, obecność zjawiska zwolnionego przepływu / braku przepływu, dystalnej embolizacji) [11]. Surowicę do badań biochemicznych pobierano w ostrym okresie zawału serca (2-3 doba hospitalizacji). Ocenę lewej komory serca wykonywano wyjściowo oraz po 6 miesiącach. Jako metodę obrazową użyto echokardiografii

wraz z analizą trójwymiarową [12]. Analiza ilościowa nagranych pętli była przeprowadzona przez niezależnego badacza. Negatywny remodeling lewej komory zdefiniowano jako wzrost objętości końcoworozkurczowej lewej komory o > 20% w stosunku do wartości wyjściowych [13]. Natomiast korzystny, pozytywny remodeling określono jako zmniejszenie się objętości końcowoskurczowej lewej komory o 10% w stosunku do pomiarów wyjściowych [8-10]. W dalszej części pracy analizowano czynniki predykcyjne wpływających na rokowanie wewnątrzszpitalne i odległe u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Badanie wykonano w 8 formie retrospektywnej. Analizowano typowe czynniki ryzyka zdarzeń sercowonaczyniowych, zawarte w skali CHA2DS2-VASc: wywiad zastoinowej niewydolności serca, obecność nadciśnienia tętniczego, wiek, obecność cukrzycy, wywiad udaru mózgu i zatorowości, wywiad choroby naczyniowej oraz płeć [14]. Dodatkowo oceniano funkcję nerek (skala R2-CHA2DS2-VASc) [15]. Skala CHA2DS2-VASc to narzędzie służące pierwotnie do oszacowania ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków. W prezentowanym badaniu postanowiono ocenić wartość tej skali w przewidywaniu rokowania u pacjentów z zawałem serca, niezależnie od obecności migotania przedsionków. Do rejestru włączono 212 kolejnych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. W pracy oceniano rolę skali CHA2DS2-VASc oraz R2-CHA2DS2-VASc w ocenie ryzyka wystąpienia klinicznych punktów końcowych (zgon z jakiejkolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny zawał serca, udar mózgu oraz ich kombinacje) podczas hospitalizacji jak i obserwacji odległej. W kolejnej analizie przeprowadzonej retrospektywnie badano długość hospitalizacji pacjentów z zawałem mięśnia sercowego oraz czynniki wpływające na decyzję o wypisie ze szpitala. W badaniu wyodrębniono również grupę chorych wysokiego i niskiego ryzyka, posługując się kryteriami z rejestru PAMI II (wiek < 70 lat, frakcja wyrzutowa lewej komory > 45%, brak wielonaczyniowej choroby wieńcowej, brak komorowych zaburzeń rytmu serca) [16]. Zgodnie z obecnymi standardami dopuszcza się wczesny wypis ze szpitala (w przeciągu 72 godzin) u pacjentów niskiego ryzyka, szacowanego według wyżej wymienionej skali [17]. Jednym z głównych celów badania było porównanie długości hospitalizacji jaką spotykamy w codziennej praktyce klinicznej w odniesieniu do zaleceń, pochodzących z badań randomizowanych. W badaniu ponadto oceniano wyjściową charakterystykę kliniczną, rozkład czasu hospitalizacji oraz wystąpienie klinicznych punktów końcowych podczas hospitalizacji jak i obserwacji w zależności od kategorii ryzyka. 9

Opracowanie statystyczne

Wyniki zostały zaprezentowane jako procent liczby pacjentów, wartości średnie z odchyleniem standardowym lub mediana z rozstępem ćwiartkowym. W analizie porównawczej zmiennych ilościowych użyto następujących testów: test t-studenta lub test Welscha dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz test U Manna-Whitneya lub Wilcoxona dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalnym. Dla zmiennych porządkowych wykorzystano test zgodności c2 lub test Fischera. W analizie przeżycia i czynników wpływających na przeżycie wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera oraz analizę regresji Coxa. W celu oceny wpływu poszczególnych czynników na wystąpienie punktów końcowych skonstruowano modele wieloczynnikowej regresji logistycznej z użyciem techniki krokowej. Wyniki przedstawiono jako iloraz szans z powiązanym 95% przedziałem ufności. Analizowano przydatność poszczególnych czynników dla przewidywania wystąpienia punktów końcowych. Wykorzystano analizę oceny jakości klasyfikatora (ROC) wraz z oceną pola pod krzywą (AUC). Wartości odcięcia zostały wybrane jako punkty na krzywej o najmniejszej odległości od lewego górnego rogu wykresu. Poziom istotności statystycznej ustalono na wartość alfa

PODSUMOWANIE

Niniejsza praca doktorska podnosi problematykę oceny rokowania pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Przedstawione wyniki odzwierciedlają złożoność analizowanej tematyki. Dla rokowania duże znaczenie ma zjawisko negatywnego remodelingu lewej komory, prowadzącego do jej dysfunkcji i w konsekwencji jawnej klinicznie przewlekłej niewydolności serca. Obecnie badanych jest wiele potencjalnych biomarkerów jako czynników predykcyjnych wystąpienia negatywnego remodelingu [7]. W zaprezentowanej pracy przeglądowej zaznaczono, że pomimo prowadzonych licznych badań wciąż nie udało się wybrać idealnego biomarkera, który byłby użyteczny klinicznie i ponadto ławo oznaczalny, dający powtarzalne wyniki i szeroko dostępny. W pracy doktorskiej przedstawiono modele predykcyjne dla wystąpienia negatywnego i pozytywnego remodelingu lewej komory serca. Z powyższej analizy wynika, że obiecującymi markerami są LDH oraz MR-proADM, oznaczane w ostrym okresie zawału serca. Oceniając rokowanie należy wspomnieć o przebiegu hospitalizacji, jej długości i wystąpieniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, również podczas obserwacji odległej. W pracy doktorskiej szczególną uwagę poświęcono samej hospitalizacji oraz kwestii wczesnego wypisu ze szpitala. Poddano analizie czynniki wpływające na długość hospitalizacji. Wiek pacjenta, frakcja wyrzutowa lewej komory oraz obecność zawału serca z uniesieniem odcinka ST oraz wielonaczyniowej choroby wieńcowej były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi hospitalizacji ≥ 8 dni. W kolejnej części pracy zaprezentowano

narzędzia mogące posłużyć do oceny rokowania wewnątrzszpitalnego i 13 odległego pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. W pracy wykazano wartość predykcyjną skali CHA2DS2-VASc oraz R2-CHA2DS2-VASc dla wystąpienia śmiertelności ogólnej i ponownego zawału serca.

OGRANICZENIA BADANIA

Główne ograniczenia przedstawionych badań obejmują stosunkowo niewielką liczebność badanej populacji i relatywnie krótki czas obserwacji. Do badań włączono pacjentów z zawałem serca z uniesieniem jak i bez uniesienia odcinka ST, co mogło mieć zakłócający wpływ na przedstawione wyniki. Obecnie jednak odsetek pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST zmniejsza się, na rzecz wzrostu częstości występowania zawału bez uniesienia odcinka ST. Niniejsza praca miała na celu ocenę rokowania i czynników predykcyjnych u pacjentów leczonych w codziennej praktyce klinicznej, a uwzględnienie szerszego spektrum pacjentów z zawałem serca może podnieść walory praktyczne zaprezentowanych wyników. Część badań wykonano w formie retrospektywnej, co za tym idzie niektóre dane kliniczne z wywiadu oraz parametry laboratoryjne i echokardiograficzne nie były dostępne i nie mogły być tym samym uwzględnione w analizach. W badaniu prospektywnym jako kryterium wykluczające przyjęto przebyty uprzednio zawał serca, wstrząs kardiogenny przy przyjęciu i frakcję wyrzutową lewej komory < 25%, w związku z tym wyniki przedstawionego badania nie odnoszą się to tej grupy pacjentów. Ponadto jako metodę obrazowania użyto echokardiografii a nie rezonansu magnetycznego, który jest metodą referencyjną służącą do oceny objętości jam serca. Należy jednak pamiętać, że echokardiografia jest badaniem szeroko dostępnym i w codziennej praktyce klinicznej najczęściej wybieranym do oceny funkcji lewej komory serca, zwłaszcza u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Zgodnie z europejskimi standardami postępowania jest to badania zalecane u każdego pacjenta z zawałem mięśnia sercowego [18].