

Maciej Krzysztof Kluk

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

Rokowanie w ostrej niewydolności serca – w jaki sposób zidentyfikować pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zgonu? Porównanie 13 badań służących ocenie różnych modeli stratyfikacji ryzyka zgonu

Ostra niewydolność serca (AHF, *acute heart failure*) jest obarczona wysokim ryzykiem zgonu zarówno w okresie wewnątrzszpitalnym, jak i we wczesnym okresie po wypisie ze szpitala. Oszacowano, że 12–15% pacjentów z AHF umiera w ciągu 12 tygodni od wypisu ze szpitala, a 30% – w ciągu roku. Bardzo istotnym elementem opieki nad pacjentem z AHF jest rzetelna stratyfikacja ryzyka zgonu przy przyjęciu do szpitala w celu wybrania najbardziej optymalnych metod leczenia i najbardziej odpowiedniego miejsca leczenia (ambulatoryjna opieka, oddział chorób wewnętrznych, oddział kardiologii, oddział intensywnej opieki medycznej), jak również próba oceny ryzyka zgonu po wypisie ze szpitala w celu dostosowania formy opieki poszpitalnej do profilu ryzyka danego chorego i zagrożeń z nim związanych. Nie istnieją idealne modele stratyfikacji ryzyka zgonu – każdy z nich stanowi wypadkową oceny klinicznej pacjenta (badanie lekarskie, badania laboratoryjne i obrazowe, parametry życiowe, stan ogólny, stosowane leki) oraz doświadczenia i umiejętności lekarza prowadzącego. Nawet mimo bardzo wysokich kwalifikacji lekarza ocena ryzyka każdego chorego jest obarczona istotnym błędem, co czyni proces i wyniki leczenia nie w pełni przewidywalnymi. Niemniej jednak badania nad rzetelnymi i oddającymi rzeczywistość kliniczną (*real-life*) populacjami pozwalają na poszukiwanie metod umożliwiających identyfikację chorych najbardziej zagrożonych zgonem w celu zmniejszenia śmiertelności populacyjnej z powodu AHF. Każdy model stratyfikacji ryzyka opracowywany jest trój etapowo: identyfikacja czynników ryzyka zgonu (niezależnych oraz zależności od innych czynników w modelu) w danej populacji, testowanie uprzednio zidentyfikowanych czynników w nowo dobranej populacji oraz testowanie modelu opracowanego dla mniejszej populacji w celu sprawdzenia jego wartości predykcyjnej w większej populacji. Ponadto każdy model powinien zostać poddany kalibracji, a więc testowi korelacji między zdarzeniami obserwowanymi a przewidywanymi. Bardzo istotnym elementem dopracowania modelu jest analiza populacji, w której pierwotnie dany model badano – istnieją istotne klinicznie różnice między pacjentami ze zdekompensowaną

przewlekłą niewydolnością serca a wstrząsem kardiogenym czy obrzękiem płuc, jak również pacjentami młodszymi a starszymi. W końcu, dobór odpowiednich zmiennych do modelu spośród dostępnych w literaturze licznych badanych czynników mogących mieć wpływ na zwiększoną śmiertelność w grupie pacjentów z AHF pozwala na uniknięcie efektu przeszacowania lub niedoszacowania wartości predykcyjnej. Do tych zmiennych należą parametry funkcji nerek (pogorszenie funkcji nerek jako marker gorszego rokowania u pacjentów z AHF) i podwyższone wartości peptydów natriuretycznych, białka C-reaktywnego oraz nowych markerów, takich jak białka sST2 czy MR-proADM.

Kierując się powyższymi przesłankami, włoscy autorzy, Passantino i wsp. [1], przeprowadzili próbę porównania i oceny wartości dostępnych w literaturze modeli rokowniczych w AHF. W celu oceny wartości modelu w zakresie dyskryminacji zdolności do przewidywania wystąpienia zgonu lub jej braku zastosowano C-statystykę (wartość 0,5 oznacza brak zdolności dyskryminacji, czyli niską wartość predykcyjną modelu, a wartość 1,0 oznacza pełną zdolność do identyfikacji modelu pozwalającego na poprawne przewidywanie zgonu). Modelami o korzystnej wartości dyskryminacyjnej określono modele mające wartości C-statystyki powyżej 0,7, a także opracowane w licznej populacji pierwotnej i poddane walidacji w innej badanej populacji. Do kalibracji wartości predykcyjnej modeli autorzy zastosowali test Hosmera-Lemeshowa.

Dostępne w literaturze modele podzielono na przewidujące zgony wewnątrzszpitalne oraz przewidujące wystąpienie zgonu w okresie od 30 dni do 6 miesięcy po wypisie ze szpitala. W pierwszej grupie wyselekcjonowano 6 badań, w grupie drugiej – 7. Badania te, o różnej konstrukcji metodologicznej oraz różnej liczbie próby, porównano w tabeli 1 wraz z analizą C-statystyki. W niniejszym opracowaniu zastosowano akronimy poszczególnych modeli. W artykule Passantino i wsp. [1] można odnaleźć odniesienia do piśmiennictwa podającego rozwinięcia tych akronimów oraz praktyczne opisy poszczególnych modeli oceny ryzyka zgonu w AHF. W cytowanym artykule podano również zestawienie zmiennych, na podstawie których opracowano modele oceny ryzyka zgonu – najczęściej pojawiającymi się zmiennymi były wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, parametry funkcji nerek, częstość pracy serca, natremia oraz współwystępowanie obturacyjnej choroby płuc.

Adres do korespondencji: lek. Maciej Krzysztof Kluk, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, tel. 41 367 13 91/13 88, faks 41 367 13 96, e-mail: maciej.kluk@gmail.com

Biorąc pod uwagę wielkości próby pierwotnej i walidacyjnej, kalibrację oraz wartość C-statystyki z punktem odcięcia 0,7, spośród 6 badań analizujących modele predykcyjne dla śmiertelności wewnątrzszpitalnej i wczesnej poszpitalnej (7-dniowej w badaniu EHMRG), największą wartością predykcyjną charakteryzowały się modele z badań: ADHERE, OPTIMIZE-HF, GWTG-HH oraz EHMRG. Ocena badań analizujących modele śmiertelności poszpitalnej jest bardziej niejednoznaczna – w badaniach tych próby badane były mniejsze, często nie była również dostępna ocena w próbie walidacyjnej oraz kalibracja. W tej grupie modeli względnie wysoką wartością, biorąc pod uwagę porównywalne wskaźniki, charakteryzowały się modele z badań: EFFECT, OPTIMIZE-HF, ELAN oraz ADHF/NT-proBNP [1].

Stratyfikacja ryzyka zgonu u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF stanowi bardzo istotny element kompleksowej opieki nad pacjentem często w ciężkim stanie, o niepewnym rokowaniu. Do tego celu służą modele oceny, które w sposób usystematyzowany pomagają punktowo oszacować klasę ryzykę i związaną z nią przewidywaną śmiertelność. Należy pamiętać, że pacjenci z AHF stanowią heterogenną grupę podwyższonego ryzyka, co

powoduje, że nie istnieją uniwersalne metody oszacowania ryzyka zgonu w tej grupie.

Niewydolność serca jako niedoszacowany problem u pacjentów leczonych geriatrycznie – wnioski z badania przekrojowego obejmującego pensjonariuszy holenderskich domowych ośrodków opieki geriatrycznej

Wiek stanowi uznany czynnik ryzyka rozwoju niewydolności serca (HF, *heart failure*). U pacjentów powyżej 85. roku życia częstość występowania HF może sięgać 17%. Wraz z wiekiem rozwojowi HF sprzyja również wydłużona ekspozycja na bezpośrednie oraz pośrednie czynniki ryzyka, w tym przede wszystkim czynniki ryzyka choroby wieńcowej. Wczesne rozpoznanie HF może w istotny sposób wpłynąć na zahamowanie progresji choroby oraz poprawę jakości życia pacjentów. Grupa pacjentów geriatrycznych, w tym pacjentów domowych ośrodków opieki geriatrycznej, jest szczególną populacją, w której wczesne rozpoznanie HF jest trudne. Są to pacjenci często unieruchomieni, dyssymulują-

Tabela 1. Porównanie modeli predykcyjnych wystąpienia zgonu w populacji pacjentów z ostrą niewydolnością serca (źródło [1])

Model	Rodzaj badania	Rok publikacji	n, populacja pierwotna	C-stat, populacja pierwotna	n, populacja walidacyjna	C-stat, populacja walidacyjna	Punkt końcowy
Śmiertelność wewnątrzszpitalna i wczesna poszpitalna							
ADHERE	Rejestr	2005	33 046	0,75	32 229	0,75	W
AHFI	Baza danych	2005	33 533	-	8384	0,59	W
OPTIMIZE-HF	Rejestr	2008	37 548	0,75	181 830	0,746	W
GWTG-HF	Rejestr	2010	27 850	0,75	11 933	0,75	W
EHMRG	Badanie kohortowe	2012	7433	0,80	5158	0,803	7 dni
PROTECT	Badanie kliniczne	2012	2015	0,67	1435	0,67	Złożony punkt końcowy
Późna śmiertelność poszpitalna							
EFFECT	Badanie populacyjne	2003	2624	0,80 (30 dni) 0,77 (rok)	2624	0,79 (30 dni) 0,76 (rok)	30 dni Rok
OPTIME-CHF	Badanie kliniczne	2004	949	0,77	-	0,76	60 dni
OPTIMIZE-HF	Rejestr	2008	4402	0,72	949/433	-	60–90 dni
APACHE-HF	Badanie populacyjne	2014	824	0,78	-	-	90 dni
ELAN	Badanie kohortowe	2014	1301	0,77	325	-	180 dni
ADHF/NT-proBNP	Badanie populacyjne	2013	453	0,84	371	0,77	Rok
ESCAPE	Badanie kliniczne	2010	433	0,76	471	0,65	6 mies.

n – wielkość próby; C-stat – C-statystyka; W – śmiertelność wewnątrzszpitalna

cy, z zaburzeniami funkcji zmysłów i poznawczymi, objawami nietypowymi, przyjmujący dużą liczbę leków (polipragmazja), co sprzyja niedoszacowaniu częstości HF. Jednocześnie duża liczba chorób współistniejących może wpływać na ryzyko błędnego nadrozpoznienia HF, co może skutkować między innymi intensyfikacją leczenia diuretycznego oraz odwodnieniem pacjentów. Dostępne w piśmiennictwie dane na temat rozpowszechnienia HF w populacjach domowych ośrodków opieki geriatrycznej wykazują duże różnice – 15–45% – głównie w zależności od stosowanej metody diagnostycznej (wywiad lekarski, badanie przedmiotowe, biomarkery, badanie elektrokardiograficzne [EKG], badanie echokardiograficzne). Badania prowadzono dotychczas głównie w ośrodkach brytyjskich oraz holenderskich.

Holenderscy autorzy, Daamen i wsp. [2], którzy już wcześniej zajmowali się oceną częstości występowania HF w populacji domowych ośrodków opieki geriatrycznej, opracowali badanie wieloośrodkowe, przekrojowe, w którym postawiono pytanie nie tylko o rozpowszechnienie, ale również o charakterystykę kliniczną geriatrycznych pacjentów z HF.

W badaniu poddano analizie 501 pacjentów (grupa wyselekcjonowana spośród 1920 pensjonariuszy po uzyskaniu świadomej zgody) w wieku powyżej 65. roku życia, pozostających pod długoterminową opieką z powodu chorób przewlekłych lub z przyczyn psychogeriatrycznych (wyłączono pacjentów rehabilitowanych oraz leczonych paliatywnie). Badanie przeprowadzono, odnosząc metodologię i wyniki do wyników uprzednio prezentowanych przez zespół badawczy, w których częstość występowania HF w analogicznej populacji wynosiła średnio 20% (dane na podstawie wywiadu chorobowego).

W czasie rekrutacji gromadzono dane na temat wieku, płci, objawów podmiotowych i przedmiotowych HF, kardiologicznych chorób współistniejących (nadciśnienie tętnicze, wywiad zawału serca, arytmie, stabilna choroba wieńcowa, wady zastawkowe, stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym, stan po implantacji urządzeń do elektroterapii, wywiad HF), czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*], hipercholesterolemia, cukrzyca, palenie papierosów) oraz stosowanej farmakoterapii. Przeprowadzono również test zdolności poznawczych *Mini Mental State Examination* (MMSE), badania laboratoryjne, 12-odprowadzeniowe badanie EKG oraz badanie echokardiograficzne z oceną doplerowską przepływów. Bieżącą ocenę pacjentów oraz gromadzenie danych klinicznych przeprowadzał uprzednio przeszkolony w procedurach badania personel opiekuńczy (pielęgniarski), a ostateczne rozpoznanie HF ustalał zespół 2 kardiologów oraz geriatra na podstawie obiektywnych danych zebranych podczas badania (objawy kliniczne, badania dodatkowe). W grupie 501 pacjentów w 57 przypadkach nie uzyskano wszystkich wyników badań przeprowadzanych po włączeniu do badania.

Częstość występowania HF oszacowano na 33% (166/501; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 29–37), z czego w 54% przypadków HF nie była rozpoznawana wcześniej (n = 89). W 48% przypadków (n = 64/166) rozpoznano HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFREF, *heart failure with reduced ejection fraction*) (< 50%), a w pozostałych przypadkach HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFPEF, *heart failure with preserved ejection fraction*). Nie wykazano różnic między kobietami (w 33% obecna HF) i mężczyznami (w 34% obecna HF), jednak HF częściej rozpoznawano u pacjentów wymagających opieki z przyczyn somatycznych (38%) w stosunku do pacjentów psychogeriatrycznych (30%). W całej grupie mężczyźni stanowili 36%, a średni wiek wynosił 82 lata (w grupie z HF – 84 lata).

W grupie z HF w stosunku do pacjentów bez HF istotnie częściej występowały: *orthopnoe*, napadowa nocna duszność, kołatania serca, zaburzenia cyklu oddechowego, typowe objawy przedmiotowe, nadciśnienie tętnicze, stan po zawału serca, arytmie, stabilna dławica piersiowa, choroba zastawkowa, wywiad HF, stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym. Pacjenci z HF charakteryzowali się istotnie niższym ciśnieniem skurczowym, wyższymi stężeniami kreatyniny i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), niższymi stężeniami hemoglobiny, wyższą częstością współwystępowania choroby obturacyjnej płuc i cukrzycy (przy braku różnic dla innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego), jak również niższą średnią punktacją w skali MMSE.

W analizie jednoczynnikowej czynnikami predykcyjnymi wystąpienia HF były: choroba wieńcowa, arytmia, wyższy wiek, wyższe stężenie kreatyniny oraz HF w wywiadzie. Czynniki te zostały następnie włączone do analizy wieloczynnikowej – dla wszystkich wykazano istotność statystyczną w zakresie predykcji występowania HF [2].

Niewydolność serca jest częstą chorobą występującą w populacji pensjonariuszy domowych ośrodków opieki geriatrycznej. Ponad połowa przypadków HF może pozostawać nierozpoznana bez przeprowadzenia badań przesiewowych. Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory występuje w badanej populacji z częstością porównywalną z częstością HFREF.

Konflikt interesów

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Passantino A., Monitillo F., Iacoviello M., Scrutinio D. Predicting mortality in patients with acute heart failure: role of risk scores. *World J. Cardiol.* 2015; 7: 902–911.
2. Daamen M., Hamers J., Gorgels A.P. i wsp. Heart failure in nursing home residents; a cross-sectional study to determine the prevalence and clinical characteristics. *BMC Geriatr.* 2015; 15: 167–176.