

Lek. Haval Dariusz Qawoq

Tytuł pracy: „Ocena wskaźników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca kwalifikowanych do elektroterapii – rola nowych biomarkerów.”

Streszczenie.

Wstęp.

Najnowsze wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca z 2016 roku wskazują, że częstość występowania niewydolności serca jest szacowana na około 1-2% w dorosłej populacji w krajach rozwiniętych, dochodząc do 10% wśród osób powyżej 70 roku życia. Ocenia się, że w Polsce na HF choruje 700 tys.–1 mln osób. Ma to bezpośredni związek ze starzeniem się społeczeństwa krajów wysokorozwiniętych oraz ze stale zwiększającą się zapadalnością na choroby prowadzące do niewydolności serca.

W przebiegu niewydolności serca w mięśniu sercowym dochodzi do niekorzystnych zmian, które mogą zostać zatrzymane lub cofnięte poprzez wczesne, odpowiednie i zintensyfikowane leczenie. Powyższe fakty sprawiają, że wielu badaczy poszukuje lepszych wskaźników prognostycznych oraz metod diagnostycznych pozwalających wyodrębnić wśród chorych z HF tych z niekorzystnym rokowaniem z zamiarem zmniejszenia śmiertelności poprzez wdrożenie wczesnego i zintensyfikowanego leczenia, zarówno farmakologicznego jak i nie farmakologicznego.

Cele badania.

Cel główny badania.

Ocena wskaźników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca kwalifikowanych do terapii resynchronizującej.

Cele szczegółowe badania.

1. Analiza wartości prognostycznej wskaźników biochemicznych na remodeling echokardiograficzny i przebieg kliniczny u chorych z niewydolnością serca.

2. Analiza wartości prognostycznej wskaźników uzyskanych przy pomocy echokardiografii spoczynkowej i obciążeniowej na przebieg kliniczny oraz remodeling echokardiograficzny u chorych z niewydolnością serca.

3. Identyfikacja niezależnych czynników rokowniczych powikłań sercowo-naczyniowych w okresie 12 miesięcy u pacjentów z niewydolnością serca z uwzględnieniem wpływu układu resynchronizującego z funkcją defibrylacji.

4. Określenia czynników prognostycznych poprawy klinicznej (responders) u pacjentów z niewydolnością serca poddanych terapii resynchronizującej.

Materiał i metodyka.

Grupę badaną stanowili pacjenci obojga płci, hospitalizowani w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu progresji objawów niewydolności serca, a zakwalifikowani do implantacji CRT na podstawie klasycznych wskazań. Grupę kontrolną również stanowili pacjenci hospitalizowani w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu progresji objawów niewydolności serca, niezakwalifikowanych do implantacji CRT z powodu niespełnienia kryterium czasu trwania zespołu QRS ($QRS < 120\text{ms}$). Do badania zakwalifikowano 87 pacjentów hospitalizowanych w trybie planowym, którzy spełniali wszystkie kryteria protokołu badania, Ostatecznie grupa badana stanowiła 51 osób, 35 mężczyzn (69%) i 16 kobiet (32%), średni wiek 62 lat, a grupa kontrolna 30 osób, w tym 22 osób płci męskiej (73%), o średniej wieku 64 lat.

Protokół badania

Wizyta 1 – włączenie pacjenta do badania

1. Pełne badanie kliniczne.
2. Test 6-minutowego marszu.
3. Badania biochemiczne i morfologii krwi
4. Standardowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne z oceną kurczliwości odcinkowej i globalnej
5. Echokardiograficzne badanie obciążeniowe z dobutaminą – ocena żywotności.

Wizyta 2 – po 6 miesiącach

1. Pełne badanie kliniczne.
2. Test 6-minutowego marszu.
3. Badania biochemiczne morfologia krwi
4. Standardowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne z oceną kurczliwości odcinkowej i globalnej

Wizyta 3 - po 12 miesiącach - Ocena zdarzeń klinicznych.

Punktami końcowymi analizy była:

1. Ogólna śmiertelność w okresie obserwacji 12-miesięcznej.
2. Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w okresie obserwacji 12- miesięcznej.
3. Wystąpienie adekwatnego wyładowania kardiowertera-defibrylatora w okresie obserwacji 12-miesięcznej.
4. Wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon + hospitalizacja + adekwatne wyładowanie kardiowertera-defibrylatora) w okresie obserwacji 12-miesięcznej.
5. Zmiana dystansu testu 6-minutowego marszu w okresie obserwacji 6- miesięcznej.
6. Zmiana klasy NYHA w okresie obserwacji 12-miesięcznej.
7. Zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w okresie obserwacji 6- miesięcznej.
8. Zmiana końcowo-skurczowej objętości lewej komory (LVESV) w okresie obserwacji 6-miesięcznej.
9. Zmiana końcowo-rozkurczowej objętości lewej komory (LVEDV) w okresie obserwacji 6-miesięcznej.
10. Zmiana końcowo-skurczowego wymiaru lewej komory (LVESD) w okresie obserwacji 6 miesięcznej.
11. Zmiana końcowo-rozkurczowego wymiaru lewej komory (LVEDD) w okresie obserwacji 6-miesięcznej.

Wyniki

Poniżej zaprezentowano najważniejsze wyniki analizy porównawczej grupy badanej i kontrolnej, zarówno w okresie 6-miesięcznej, jak i 12-miesięcznej obserwacji.

1. W grupie CRT (+) istotnie statystycznie wzrosła frakcja wyrzutowa lewej komory LVEF i zmniejszyły się: wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory, wymiar końcowo-skurczowy lewej komory, objętość końcoworozkurczowa lewej komory w okresie 6-miesięcznej obserwacji, W grupie CRT (-) parametry echokardiograficznie istotnie nie zmieniły się w okresie 6-miesięcznej obserwacji.
2. W okresie obserwacji 12-miesięcznej obserwowano istotnie statystycznie częstsze wyładowania ICD w grupie kontrolnej, oraz trend w częstszym występowaniu złożonego punktu końcowego w grupie kontrolnej oraz istotnie większa różnica w dystansie marszu testu 6-minutowego marszu w grupie po implantacji CRT. W grupie kontrolnej 20 z 30 pacjentów otrzymało kardiowerter-defibrylator.
3. W analizie jednoczynnikowej grupy badanej CRT (+) wykazano, że istotnie statystycznie ($p \leq 0,05$) wpływają na wystąpienia punktu końcowego – zgon: objętość końcowoskurczowa lewej komory, stężenie kardiotrofiny oraz obecność zjawiska „Septal flash”.
4. W analizie jednoczynnikowej wpływ na wystąpienie punktu końcowego – zgon – w grupie kontrolnej CRT (-) przy poziomie istotności statystycznej ($P \leq 0,05$) miało stężenie adiponektyny i kardiotrofiny.
5. W analizie jednoczynnikowej grupy badanej CRT (+) istotnie statystycznie ($P \leq 0,05$) wpływa na wystąpienia punktu końcowego – hospitalizacja: odsetek stymulacji dwu komorowej, wymiary i objętości końcowoskurczowe i

końcoworozkurczowej lewej komory, LVPEP, stężenie hemoglobiny, kreatyniny, NTproBNP, kardiotrofiny oraz hematokryt.

6. W grupie kontrolnej CRT (-) wpływ na wystąpienia punktu końcowego – hospitalizacja przy poziomie istotności statystycznej ($P \leq 0,05$) miały: hematokryt, stężenie NTproBNP, GDF-15, i adiponektyny.
7. W grupie badanej CRT (+) wpływ na wystąpienia istotne statystycznie ($P \leq 0,05$) punktu końcowego – wyładowanie kardiowertera-defibrylatora ma: odsetek stymulacji dwukomorowej, stężenie kreatyniny, NT-pro-BNP, GDF-15 i kardiotrofiny.
8. W grupie kontrolnej CRT (-) wpływ na wystąpienia punktu końcowego – wyładowanie kardiowertera-defibrylatora (ICD) przy poziomie istotności statystycznej ($P \leq 0,05$) miało: stężenie kardiotrofiny, oraz występowanie dyslipidemii.
9. W analizie jednoczynnikowej grupy badanej istotnie wpływa na wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon lub hospitalizacja lub wyładowanie ICD): stężenie NTproBNP, GDF-15, adiponektyny, kardiotrofiny, hemoglobiny i odsetek stymulacji dwukomorowej.
10. W analizie jednoczynnikowej w grupie CRT (-) istotnie wpływa na wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon lub hospitalizacja lub wyładowanie ICD): czas trwania QRS, stężenie NTproBNP, GDF-15, adiponektyny i kardiotrofiny.
11. W wyniku regresji logistycznej postępującej (analiza wieloczynnikowa) ustalono dla grupy badanej CRT (+) niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia zgonu: końcowoskurczowa objętość lewej komory (LVESV).

12. W wyniku regresji logistycznej postępującej (analiza wieloczynnikowa) ustalono dla grupy kontrolnej CRT (-) niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia zgonu: stężenie adiponektyny.
13. W wyniku regresji logistycznej postępującej (analiza wieloczynnikowa) ustalono dla grupy badanej CRT (+) niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia hospitalizacji: stężenie kardiotrofiny i hematokryt.
14. W wyniku regresji logistycznej postępującej (analiza wieloczynnikowa) ustalono dla grupy kontrolnej CRT (-) niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia hospitalizacji: stężenie adiponektyny.
15. W wyniku regresji logistycznej postępującej (analiza wieloczynnikowa) ustalono dla grupy badanej CRT (+) niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia adekwatnego wyładowania ICD: stężenie GDF-15.
16. W wyniku regresji logistycznej postępującej (analiza wieloczynnikowa) ustalono dla grupy kontrolnej CRT (-) niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia adekwatnego wyładowania ICD: stężenie kardiotrofiny.
17. W wyniku regresji logistycznej postępującej (analiza wieloczynnikowa) ustalono dla grupy badanej CRT (+) niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon lub hospitalizacja lub wyładowanie ICD): stężenie GDF-15, kardiotrofiny, NT pro-BNP.
18. W wyniku regresji logistycznej postępującej (analiza wieloczynnikowa) ustalono dla grupy kontrolnej CRT (-) niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon lub hospitalizacja lub wyładowanie ICD): stężenie kardiotrofiny, GDF-15.

19. W wyniku regresji logistycznej postępującej (analiza wieloczynnikowa) ustalono dla grupy badanej CRT (+) niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia odpowiedzi echokardiograficznej na terapię resynchronizującej jako wzrost frakcji wyrzutowej o $\geq 1/4$ początkowej frakcji wyrzutowej: stężenie GDF-15, płeć żeńska, wyjściowa frakcja wyrzutowa.
20. W wyniku regresji logistycznej postępującej (analiza wieloczynnikowa) ustalono dla grupy badanej CRT (+) niezależny czynnik prognostyczny wystąpienia odpowiedzi echokardiograficznej na terapię resynchronizującej – odwrotna przebudowa lewej komory (zmniejszenie objętości skurczowej o 15%): przebyta angioplastyka wieńcowa.

Wnioski

1. Terapia resynchronizująca istotnie zwiększa frakcję wyrzutową lewej komory oraz istotnie zmniejsza wymiary lewej komory w okresie obserwacji 6-miesięcznej.
2. Terapia resynchronizująca istotnie zwiększa przebyty dystans w trakcie testu 6-minutowego marszu w okresie obserwacji 6-miesięcznej i obniża liczbę zgonów, hospitalizacji, wyładowań ICD w okresie obserwacji 12-miesięcznej.
3. Końcowoskurczowa objętość lewej komory jest niezależnym czynnikiem ryzyka występowania zgonu w okresie obserwacji 12-miesięcznej w grupie poddanej terapii resynchronizującej, a stężenie adiponektyny w grupie niepoddanej terapii resynchronizującej.
4. Stężenie kardiotrofiny i hematokryt w krwi obwodowej są niezależnymi czynnikami prognostycznymi występowania hospitalizacji w okresie obserwacji 12-miesięcznej w grupie poddanej terapii resynchronizującej, a stężenie adiponektyny w grupie niepoddanej terapii resynchronizującej.
5. Stężenie GDF-15 jest niezależnym czynnikiem prognostycznymi występowania adekwatnego wyładowania ICD w okresie obserwacji 12-miesięcznej w grupie poddanej terapii resynchronizującej, a stężenie kardiotrofiny w grupie niepoddanej terapii resynchronizującej.

6. Stężenie GDF-15 i kardiotrofiny i NT-proBNP są niezależnymi czynnikami prognostycznymi występowania złożonego punktu końcowego (zgon+ hospitalizacja+ wyładowania ICD) w okresie obserwacji 12-miesięcznej w grupie poddanej terapii resynchronizującej, a stężenie GDF-15 i kardiotrofiny – w grupie niepoddanej terapii resynchronizującej.
7. Płeć męska, frakcja wyrzutowa lewej komory, stężenie GDF-15 i przebyta angioplastyka wieńcowa są niezależnymi czynnikami prognozującymi odpowiedź echokardiograficzną w terapii resynchronizującej.
8. Uzyskane wyniki wskazują na odmienne czynniki rokowania w niewydolności serca w zależności od kwalifikacji do terapii resynchronizującej oraz potencjalną rolę nowych biomarkerów (adiponektyna, GDF-15, kardiotrofina).

Summary.

Introduction.

The latest guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure in 2016 indicate that the incidence of heart failure is estimated to be about 1-2% in the adult population in developed countries, reaching 10% among people over 70 years of age. It is estimated that 700,000 –1 million people suffer from HF in Poland. This is directly related to the aging of the population of highly developed countries and to the steadily increasing incidence of diseases leading to heart failure.

In heart failure, adverse changes occur that can be stopped or reversed by early, appropriate and intensified treatment. The above facts make many researchers look for better prognostic indicators and diagnostic methods to isolate among patients with HF those with an unfavorable prognosis with the intention of reducing mortality by implementing early and intensified treatment, both pharmacological and nonpharmacological.

Aims of the study.

Main purpose of the study.

Assessment of prognostic indicators in patients with chronic heart failure qualified for resynchronization therapy.

Specific objectives of the study.

1. Analysis of the prognostic value of biochemical indicators for echocardiographic remodeling and clinical course in patients with heart failure.

2. Analysis of the prognostic value of indicators obtained by resting and stress echocardiography on the clinical course and echocardiographic remodeling in patients with heart failure.
3. Identification of independent prognostic factors for cardiovascular complications over a 12-month period in patients with heart failure including the effect of the resynchronization system with defibrillation function.
4. Determination of prognostic factors of clinical improvement (responders) in patients with heart failure who underwent resynchronization therapy.

Material and methodology.

The study group consisted of patients of both sexes, hospitalized in the Cardiology Department of the Medical University of Lodz due to the aggravation of heart failure symptoms, and qualified for CRT implantation based on classical indications. The control group also consisted of patients hospitalized at the Department of Cardiology of the Medical University of Lodz due to the aggravation of heart failure symptoms, not qualified for CRT implantation because of failure to meet the QRS syndrome criterion (QRS <120ms). The study enrolled 87 patients hospitalized who met all the criteria for the study protocol. Ultimately, the study group consisted of 51 people, 35 men (69%) and 16 women (32%), mean age 62 and the control group 30 people, including 22 male persons (73%), with an average age of 64 years.

Study protocol

Visit 1 – study enrolment

1. Full clinical exam.
2. 6-minute walk test.
3. Biochemical and blood count tests.
4. Standard transthoracic echocardiography with segmental and global contractility assessment.
5. Echocardiographic stress test with dobutamine - viability assessment.

Visit 2 – 6 months follow up

1. Full clinical exam.
2. 6-minute walk test.
3. Biochemical tests, blood count
4. Standard transthoracic echocardiography with segmental and global contractility assessment.

Visit 3 – 12 months follow up - Assessment of clinical events.

The endpoints of the analysis were:

1. General mortality over a 12-month follow-up period.
2. Hospitalization due to aggravation of heart failure during a 12-month follow-up period.
3. Occurrence of adequate shock of the cardioverter-defibrillator over a 12-month follow-up period.
4. Occurrence of a complex endpoint (death + hospitalization + adequate cardioverter-defibrillator shock) over a 12-month follow-up period.

5. Distance change of a 6-minute walk test during the 6-month follow-up period.
6. Change of NYHA class during the 12-month observation period.
7. Change of left ventricular ejection fraction (LVEF) during 6-month follow-up.
8. Change in end-systolic left ventricular volume (LVESV) over a 6-month follow-up period.
9. Change in end-diastolic left ventricular volume (LVEDV) over a 6-month follow-up period.
10. Change in left ventricular end-systolic dimension (LVESD) over a 6-month follow-up period.
11. Change of left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) over a 6-month follow-up period.

Results

The most important results of the comparative analysis of the study and control group are presented below, both during the 6-month and 12-month follow-up period.

1. In the 6-month follow-up, in the CRT (+) group (statistically significant) the left ventricular ejection fraction LVEF increased, and left ventricular end-diastolic dimension, left ventricular end-systolic dimension, left ventricular diastolic volume during were decreased.

In the CRT group (-) echocardiographic parameters did not change significantly.

2. During the 12-month follow-up period, (statistically significant) more frequent ICD shocks in the control group were observed, as well as a trend in more frequent occurrence of the composite endpoint in the control group, and a significantly

greater difference in the walking distance of the 6-minute walk test in the group after CRT implantation.

3. Left ventricular systolic volume, cardiotrophin concentration and the presence of the "Septal flash" phenomenon, in univariate analysis of the CRT (+) study group were identified as significant ($p \leq 0.05$) predictors for the endpoint (death) occurrences.
4. Concentration of adiponectin and cardiotrophin in univariate analysis of the CRT (-) control group was identified as significant ($P \leq 0.05$) for the endpoint – death-occurrence.
5. occurrence of the end point – hospitalization- in the CRT (+) group was significantly ($P \leq 0.05$) affected by the: percentage of bi-ventricular pacing, end-diastolic volume and end-diastolic dimension of the left ventricle, LVPEP, hemoglobin, hematocrit and the concentration creatinine, NTproBNP, cardiotrophin.
6. In the CRT (-) control group, hematocrit, and concentration of NTproBNP, GDF-15, adiponectin had an impact on the endpoint occurrence – hospitalization- at the level of statistical significance ($P \leq 0.05$).
7. In the CRT (+) group, the impact on occurrences of endpoint - cardioverter-defibrillator shock- statistically significant ($P \leq 0.05$) was: two-chamber stimulation percentage, creatinine, NT-pro-BNP, GDF-15 and cardiotrophin concentration.
8. In the CRT (-) control group, the impact on endpoint occurrences - cardioverter-defibrillator (ICD) shock at the level of statistical significance ($P \leq 0.05$) was: cardiotrophin concentration, and dyslipidemia.

9. In a univariate analysis of the study group, it significantly affects the occurrence of the complex endpoint (death or hospitalization or ICD shock): NTproBNP, GDF-15, adiponectin, cardiotrophin concentration, hemoglobin and two-chamber stimulation rate.
10. In a univariate analysis in the CRT (-) group, it significantly affects the occurrence of a composite endpoint (death or hospitalization or ICD discharge): duration of QRS, NTproBNP, GDF-15, adiponectin and cardiotrophin concentration.
11. As a result of progressive logistic regression (multivariate analysis) an independent prognostic factor of death was established for the study group: left ventricular systolic volume (LVESV).
12. As a result of progressive logistic regression (multivariate analysis) an independent prognostic factor of death was established for the control group CRT (-): adiponectin concentration.
13. As a result of progressive logistic regression (multivariate analysis) an independent prognostic factor for the occurrence of hospitalization was determined for the study group: cardiotrophin concentration and hematocrit.
14. As a result of progressive logistic regression (multivariate analysis), an independent prognostic factor for the occurrence of hospitalization: adiponectin concentration was established for the CRT (-) control group.
15. As a result of progressive logistic regression (multivariate analysis) an independent prognostic factor for the occurrence of adequate ICD discharge was established for the study group CRT (+) GDF-15 concentration.

16. As a result of progressive logistic regression (multivariate analysis), an independent prognostic factor for the occurrence of adequate ICD discharge: cardiotrophin concentration was established for the CRT (-) control group.
17. As a result of progressive logistic regression (multivariate analysis) an independent prognostic factor for the complex endpoint (death or hospitalization or ICD discharge) was established for the study group: GDF-15, cardiotrophin, NT pro-BNP concentration.
18. As a result of progressive logistic regression (multivariate analysis) an independent prognostic factor for the complex endpoint (death or hospitalization or ICD discharge) was established for the CRT control group: cardiotrophin concentration, GDF-15.
19. As a result of progressive logistic regression (multivariate analysis), an independent prognostic factor for the occurrence of echocardiographic response to resynchronizing therapy as an increase in ejection fraction by $\geq 1 / 4$ of the initial ejection fraction was established for the CRT (+) study group: GDF-15 concentration, female gender, baseline ejection fraction.
20. As a result of progressive logistic regression (multivariate analysis), an independent prognostic factor for the occurrence of echocardiographic response to resynchronization therapy - reverse left ventricular remodeling (reduction of systolic volume by 15%): coronary angioplasty was established for the study group (+).

Conclusions

1. Resynchronization therapy significantly increases left ventricular ejection fraction and significantly reduces left ventricular dimensions over a 6-month follow-up period.
2. Resynchronization therapy significantly increases the distance traveled during the 6-minute walk test during the 6-month follow-up period and reduces the number of deaths, hospitalizations and ICD discharges during the 12-month follow-up period.
3. Left ventricular systolic volume is an independent risk factor for death over a 12-month follow-up period in the resynchronizing therapy group and adiponectin concentration in the non-resynchronizing therapy group.
4. Cardiotrophin and hematocrit in peripheral blood are independent prognostic factors for hospitalization during the 12-month follow-up period in the resynchronizing therapy group and adiponectin concentration in the non-resynchronizing therapy group.
5. GDF-15 concentration is an independent prognostic factor for the occurrence of adequate ICD discharge during the 12-month follow-up period in the group that underwent resynchronization therapy, and the concentration of cardiotrophin in the group didn't that underwent resynchronization therapy.
6. The concentration of GDF-15 and cardiotrophin and NT-proBNP are independent prognostic factors for the occurrence of a complex endpoint (death + hospitalization + ICD discharges) during the 12-month follow-up period in the group undergoing resynchronization therapy, and the concentration of GDF-15 and cardiotrophin - in the nonresynchronization group.
7. Male sex, left ventricular ejection fraction, GDF-15 concentration and previous coronary angioplasty are independent predictors of echocardiographic response in resynchronization therapy.

8. The results obtained indicate different prognosis factors in heart failure depending on the qualification for resynchronization therapy and the potential role of new biomarkers (adiponectin, GDF-15, cardiotrophin).