

1. Streszczenie

Ocena czynników ryzyka sercowo naczyniowego u chorych w wieku podeszłym poddawanych zabiegom koronarografii i/lub koronaroplastyki.

Wstęp:

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD), nowotwory, urazy i zatrucia (tzw. przyczyny nienaturalne), określane mianem chorób cywilizacyjnych, stanowią wiodącą przyczynę zgonów w krajach rozwiniętych i rozwijających się. Można powiedzieć, że choroby serca towarzyszyły cywilizacji od zawsze. Spośród chorób układu sercowo-naczyniowego choroba wieńcowa (CHD) stanowi główną przyczynę przedwczesnych zgonów na całym świecie.

Choroby układu sercowo-naczyniowego są to choroby o złożonej etiologii. Nie jednokrotnie trudno jest odnaleźć przyczynę rozwoju choroby, a zdarza się, że wręcz jest to niemożliwe. Ryzyko rozwoju CVD najczęściej jest wypadkową wielu wchodzących we wzajemne interakcje czynników ryzyka. Ryzyko sercowo-naczyniowe oznacza prawdopodobieństwo, z jakim u danej osoby wystąpi incydent sercowo-naczyniowy o etiologii miażdżycowej, w ciągu zdefiniowanego okresu. Czynnikiem ryzyka jest to zmienna, niezależnie związana z rozwojem choroby. Innymi słowy jest to możliwa do zmierzenia cecha, wiążąca się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia choroby w przyszłości. Znanych obecnie jest ponad 250 czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Należą do nich czynniki modyfikowalne: takie jak: palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe (podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, triglicerydów, niskie stężenie frakcji HDL cholesterolu), nadciśnienie tętnicze, cukrzyca/hiperglikemia, otyłość, nieprawidłowa dieta, brak aktywności fizycznej, nadmierna konsumpcja alkoholu, narażenie na stres i czynniki psychospołeczne, niski status socjoekonomiczny, estrogenowa terapia zastępcza. Do niemodyfikowalnych zalicza się: płeć, wiek (mężczyźni > 45 roku życia i kobiety > 55 roku życia), dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo naczyniowego, czyli obciążenie genetyczne, chorobę sercowo-naczyniową w wywiadzie.

W badaniu INTERHEART prowadzonym w ponad 50 krajach i zaprezentowanym w 2004 roku udowodniono, że koegzystencja pięciu dobrze poznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (palenia tytoniu, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości) jest odpowiedzialna w 80% za rozwój zawału serca (Acute Myocardial Infarction; AMI). Połączenie dziewięciu czynników ryzyka (palenie tytoniu, hiperlipidemia, nadciśnienie

tętnicze, cukrzyca, otyłość, nieprawidłowa dieta, niska aktywność fizyczna, konsumpcja alkoholu oraz czynniki psychospołeczne), zwiększa to ryzyko do ponad 90%.

Miażdżyca jest to przewlekła choroba o podłożu immunologiczno-zapalnym zajmująca tętnice o najczęściej średnim i dużym kalibrze. Toczący się proces zapalny odpowiada nie tylko za inicjację choroby, ale również za jej progresję i pęknięcie płytki miażdżycowej, co finalnie prowadzi do ostrych powikłań klinicznych, takich jak ostry zespół wieńcowy.

Wiek jest podstawową cechą demograficzną rozumianą na ogół jako okres od urodzenia do momentu obserwacji i mierzoną w skończonych jednostkach czasu - latach ukończonych. Według ogólnoświatowej definicji WHO, granicą rozpoczęcia wieku podeszłego jest 65 rok życia.

W diagnostyce choroby wieńcowej „złotym standardem” jest koronarografia. Niesie najbardziej wiarygodne informacje dotyczące anatomii tętnic wieńcowych oraz stopnia nasilenia miażdżycy, które mogą służyć następnie kwalifikacji do odpowiedniej metody leczenia tj.: przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Do oszacowania stopnia zaawansowania miażdżycy w tętnicach wieńcowych służy skala SYNTAX. Analizuje ona ilość istotnych (>50%) przewężeń oraz ich morfologię. Definicja tętnic wieńcowych oparta została na klasyfikacji AHA i opiera się na podziale tętnic wieńcowych na 16 segmentów. Skala SYNTAX opiera się na analizie odpowiedzi udzielonych na 12 pytań dotyczących każdorazowo pojedynczego istotnego przewężenia (powyżej 50%), w tętnicy wieńcowej o średnicy powyżej 1,5 mm.

Cel pracy:

Cel główny:

Celem pracy była ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u osób w wieku podeszłym poddawanych zabiegom koronarografii i/lub koronaroplastyki.

Cele szczegółowe:

- I. Ocena występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w grupach osób ≥ 65 i < 65 roku życia u pacjentów kwalifikowanych do zabiegu koronarografii i/lub angioplastyki wieńcowej.
- II. Ocena jak wiek jako czynnik ryzyka wpływa na odległe rokowanie (przeżycie ośmioletnie).
- III. Próba znalezienia innych niż wiek czynników ryzyka, które będą związane z gorszym odległym rokowaniem w badanej grupie.
- IV. Próba utworzenia modelu zawierającego wiek, prognozującego odległe rokowanie w badanej grupie

Metody badań:

Do badania włączono 250 pełnoletnich osób (> 18 roku życia) kolejno hospitalizowanych w Oddziale Kardiologii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi w latach 04.2011-04.2012 i zakwalifikowanych z różnych wskazań klinicznych do koronarografii i/lub angioplastyki wieńcowej.

W celu analizy, pacjentów podzielono na dwie grupy badawcze Grupa 1 \geq 65 i Grupa 2 <65 roku życia.

Wyniki:

Do badania włączono 250 pacjentów (104 kobiety i 146 mężczyzn). Ogólna charakterystyka grupy została przedstawiona w tabeli 1. Pacjenci w wieku podeszłym (Grupa 1 \geq 65 roku życia) stanowili 48,8% badanych (N=122), osoby <65 roku życia zakwalifikowano do Grupy 2. Kobiety stanowiły 41,6% badanych (ryc.1a). Procentowy rozkład badanych według rozpoznania wyglądał następująco: 15,6% STEMI (N=39), 21,1% NSTEMI (N=53), 33,6% UAP (N=84), 26,4% stabilna IHD (N= 66), 3,2% KMP (N=8) (ryc.1b). Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym stanowili 70,3% badanych (N=176). W większości przypadków byli to aktywni palacze tytoniu (66,4%) (ryc. 1c). Przebyty wcześniej OZW obserwowano u 34% badanych (ryc.1d), a przebyty udar niedokrwieny mózgu/TIA u 15,2% (ryc. 1e). Cukrzycę rozpoznano u 39,2% badanych (ryc.1f), natomiast nadciśnienie tętnicze występowało u większości chorych (85,2%) (ryc.1g). Choroby autoimmunologiczne były obecne jedynie u 3,2% badanych (ryc.1h)

W badaniu podmiotowym przy przyjęciu do szpitala dominowały wieńcowe bóle wysiłkowe 54,4%; (ryc 1k), natomiast spoczynkowy ból zamostkowy zgłaszało 28,4%; (ryc. 1i), duszność 5,2% (ryc. 1j), omdlenie wystąpiło u 1,2% (ryc. 1l). Badanie obciążeniowe takie jak próba wysiłkowa czy scyntygrafia perfuzyjna mięśnia serca (SPECT) zostało wykonane u 14,4% badanych przed koronarografią (ryc.1l). U 1,6% rozpoznano arytmie (migotanie przedsionków) (ryc. 1m). Obciążający wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej manifestacji choroby niedokrwiennej serca występował u 62,4% badanych (ryc. 1r). Abstynencję alkoholową deklarowało 44,4% osób, 46,6% spożywało alkohol okazjonalnie, a 9,6% miało rozpoznany zespół zależności alkoholowej (ryc. 1s). Terapię statyną i kwasem acetylosalicylowym przed przyjęciem do Oddziału Kardiologii stwierdzono u 74,8% badanych (ryc.1t). Regularną aktywność fizyczną deklarowało 25% badanych osób (ryc. 1u). W badanej grupie w większości były to osoby pracujące fizycznie (68%) (ryc.1w). Czynniki

stresowy przed hospitalizacją wystąpił u 40,4% badanych (ryc 1x). Podwyższoną troponinę T i CK-MB stwierdzono odpowiednio u 38% i 34,94% osób (ryc. 1o, ryc. 1p). Większość badanych nie wykazywała w badaniu przedmiotowym oznak niewydolności serca (80,8% osób), u 15,6% osób stwierdzono osłuchowe cechy zastoju w krążeniu płucnym w ich dolnej połowie, obecny trzeci ton serca, cechy nadciśnienia płucnego, a u 3,6% badanych stwierdzono ciężką niewydolność serca z osłuchowymi cechami zastoju nad całymi polami płucnymi. (ryc.1y). Angioplastyka wieńcowa została wykonana u 57,7% badanych (ryc.1z).

Charakterystykę ogólną grupy zestawiono w tabeli 1.

Zaobserwowano, że czas hospitalizacji w grupie osób w wieku podeszłym był znamienne dłuższy średnio o 1 dzień w porównaniu do osób przed 65 rokiem życia (5 vs 4 dni, $p=0,0005$) (ryc.2a). Osoby z Grupy 1 były niższe (1,65 vs 1,7m, $p=0,0001$) i o mniejszej masie ciała w porównaniu do osób poniżej 65 roku życia (73,5 vs 80 kg, $p=0,0008$) (ryc.2b, ryc.2c), ale BMI w tych grupach nie różniło się istotnie. W grupie powyżej 65 roku życia statystycznie częściej występowało wyższe ciśnienie skurczowe przy przyjęciu (144 vs 140mmHg, $p=0,0056$) (ryc.2d), ciśnienie tętna przy przyjęciu (60 vs 52,5mmHg; $p=0,0001$) (ryc.2e) i przy wypisie (50 vs 45mmHg, $p=0,0002$), a także niższe ciśnienie rozkurczowe krwi w dniu wypisu ze szpitala (70 vs 77mmHg, $p=0,0023$) (ryc.2f). Osoby starsze miały w dniu wypisu ze szpitala nieco szybszy puls w porównaniu do osób młodszych (65 vs 60/min, $p=0,015$) (ryc.2l). W morfologii obserwowano u osób >65 rz niższe parametry czerwonych krwinek: liczbę erytrocytów, RBC (4,4 vs 4,625mln/mm³, $p=0,0004$) (ryc.2l), hemoglobinę, HGB (13,05 vs 14,3g/dl, $P<0,0001$) (ryc. 2m), hematokryt, HCT (39 vs 41%, $p<0,0001$) (ryc. 2n). W badaniach biochemicznych stwierdzono w tej grupie niższe stężenia triglicerydów, TG (108,5 vs 129mg/dl, $p=0,0272$) (ryc.2o), nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniach: cholesterolu całkowitego, HDL, LDL. Stwierdzono niższy GFR (58,8 vs 100,97 ml/min/1,73 m², $p=0,0001$) (ryc.2q), wyższe stężenia mocznika (41 vs 34mg/dl, $p<0,0001$). Znamienne statystycznie różnił się stopień zaawansowania miażdżycy w tętnicach wieńcowych mierzony w skali SYNTAX. W grupie ≥ 65 rz wyniósł 15,5 punktów a w grupie <65 rz 10 punktów ($p=0,0016$) (ryc.2r). Frakcja wyrzutowa lewej komory (EF) nie różniła się w sposób istotny między grupami (ryc.2s) (w grupie 2 EF 55% vs w grupie 1 EF 56%; $p=0,9853$).

W grupie 1 tzn. w grupie osób ≥ 65 rz 53,28% stanowiły kobiety ($p=0,0003$). Mężczyzn było więcej w grupie 2 tzn. <65 rz (69,53%) (ryc.3a) ($p=0,0003$). Zaobserwowano wyraźne różnice w odsetku palących papierosy między grupami 1 i 2. W grupie 1 ≥ 65 rz liczba osób palących i niepalących papierosy była zbliżona (50,82% vs 49,18%), a w grupie osób

młodszych stwierdzono przewagę palaczy (81,25% vs 18,75%) (ryc. 3c) ($p < 0,0001$). Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 90,98% osób w wieku podeszłym (grupa 1) i u 79,69% osób młodszych (grupa 2) (ryc. 3g) ($p = 0,0119$). Obciążeniowe badanie takie jak próba wysiłkowa, scyntygrafia perfuzyjna mięśnia serca czy ECHO obciążeniowe, przed koronarografią było częściej wykonane u osób młodszych (18,75%) w porównaniu do osób starszych (9,84%) (ryc.3f) ($p = 0,0448$). Podwyższone stężenia troponiny T częściej występowały u osób starszych (44,26%) niż u młodszych (32,03%) (ryc.3o) ($p = 0,0464$). Osoby młodsze miały częściej dodatni wywiad rodzinnych w kierunku przedwczesnej manifestacji choroby wieńcowej (68,75%) w porównaniu do osób starszych (55,74%) (ryc.3q) ($p = 0,0337$). W grupie 1 u osób ≥ 65 rż było więcej osób deklarujących abstynencję od alkoholu (60,66% vs 28,91%). Okazjonalne picie alkoholu częściej deklarowały osoby młodsze niż starsze (56,25% vs 35,25%). ZZA również częściej rozpoznawano w grupie osób młodszych niż w grupie osób w wieku podeszłym (14,84% vs 4,1%) (ryc.3r) ($p < 0,0001$).

Angioplastykę wieńcową wykonano w grupie 2 tj u osób < 65 roku życia u 77 pacjentów (60,1%) a w grupie 1 t.j. ≥ 65 roku życia u 66 osób (55%). Nie obserwowano istotnej różnicy statystycznej między grupami w pod względem liczby przeprowadzonych zabiegów angioplastyki wieńcowej ($p = 0,4115$).

Pozostałe analizowane zmienne nominalne takie jak: rozpoznanie kliniczne, przebyte OZW, przebyty udar niedokrwienny mózgu, cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, występowanie typowego spoczynkowego bólu w klatce piersiowej, duszności, bólów wysiłkowych, omdleń, arytmii, stosowanie leków, aktywność fizyczna, wykonywana praca, czynnik stresowy, stopień nasilenia objawów niewydolności serca - nie różniły się istotnie statystycznie między grupami 1 i 2 ($p > 0,05$) (Tabela 3).

Ostatecznie stwierdzono, że rokowanie odległe zależało od: wieku i było gorsze w grupie 1 tzn. ≥ 65 roku życia (HR – 2,01; CI-95% 1,3-3,09; $p = 0,0010$) (Tabela-4; Ryc 4a), od stopnia nasilenia objawów niewydolności serca (HR – 2,03; CI-95% 1,23-3,32; $p = 0,0294$). (Tabela 4; Ryc. 4b), typu rozpoznanej choroby serca (HR 1,27; CI-95% 0,59-2,73; $p = 0,0010$) (Tabela-4; Ryc.4c) oraz wyniku skali SYNTAX (HR-1,04; CI-95% 1,02-1,06; $p = 0,0001$) (Tabela-4; Ryc.-4d)) - wyższa wartość łączyła się z gorszym rokowaniem.

W jednoczynnikowej analizie z wykorzystaniem regresji Coxa związek z czasem przeżycia stwierdzono dla: wieku ≥ 65 roku życia (HR 1,7876; CI-95% 1,0992-2,9073; $p = 0,0192$), dla rozpoznania klinicznego choroby - najistotniej dla kardiomiopatii rozstrzeniowej (KMP) (HR 4,7540; CI-95% 1,4422-15,6712; $p = 0,0473$), wyniku w skali SYNTAX (HR

1,037; CI-95% 1,0165-1,0579; p=0,0004), obecności cukrzycy (HR 2,5154; CI-95% 1,5866-3,9880; p=0,0001). (Tabela 5).

Na podstawie wieloczynnikowej analizy stwierdzono związek następujących parametrów klinicznych z czasem przeżycia: skali SYNTAX, rozpoznania kardiomiopatii rozstrzeniowej, cukrzycy, wieku. Uwzględniając dotychczasowe wyniki, utworzono dwa modele w celu estymacji czasu przeżycia. Model 1 zawierał skalę SYNTAX; Model 2. utworzono bez skali SYNTAX. (tabela 6.)

Wyniki przedstawiono w Tabeli 6 i Tabeli 7.

Według modelu uwzględniającego skalę SYNTAX niezależnym predyktorem czasu przeżycia pacjentów poddawanych zabiegom diagnostycznym (koronarografii) i leczniczym (angioplastyce wieńcowej) tętnic wieńcowych są: skala SYNTAX (HR 1,0370; CI-95% 1,0176-1,0565; p=0,0002), wiek ≥ 65 roku życia (HR 1,8286; CI-95% 1,1734-2,8496; p=0,0077), występowanie cukrzycy (HR 2,4422; CI-95% 1,5742-3,789; p 0,0001), rozpoznanie ostatecznej choroby- kardiomiopatii rozstrzeniowej (KMP) (HR 4,2672; CI-95% 1,3840-13,1564; p=0,0116).

Wyniki wskazują, że uwzględnienie informacji o skali SYNTAX w modelu znacząco poprawia predykcję dotyczącą czasu przeżycia. Wykazano czynniki wpływające znacząco na czas przeżycia pacjenta, natomiast utworzony model nie jest jednak w sposób wiarygodny przewidywać czasu przeżycia pacjentów. Wynika to z heterogenności uwzględnionych grup – ostatecznego rozpoznania choroby i niewielkiej liczby badanych w grupach. Skala SYNTAX, niezależnie od diagnozy klinicznej choroby, znacząco wpływa na poprawę wartości predykcyjnych modelu i jej uwzględnienie w tworzeniu modeli predykcyjnych może mieć szczególne znaczenie.

Wnioski:

- I. Osoby w wieku podeszłym (≥ 65 rż) u których wykonywane są zabiegi koronarografii lub angioplastyki wieńcowej mają istotnie inny rozkład czynników ryzyka w porównaniu do osób młodszych (< 65 roku życia). U osób ≥ 65 roku życia w porównaniu do osób < 65 roku życia częściej występuje: podwyższone ciśnienie skurczowe krwi w chwili przyjęcia do szpitala, wyższe ciśnienie tętna, gorsza funkcja nerek, niższe stężenie triglicerydów, częściej występuje niedokrwistość. Osoby te rzadziej: palą papierosy, piją alkohol oraz rzadziej cechuje je obciążający kardiologicznie wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej manifestacji choroby wieńcowej.

U osób w wieku podeszłym częściej stwierdzano wyższą wartość w skali SYNTAX, co odzwierciedla bardziej zaawansowaną chorobę wieńcową.

- II. Wiek jest istotnym, niezależnym czynnikiem gorszego rokowania/krótszego przeżycia w grupie osób poddawanych zabiegom koronarografii/angioplastyki wieńcowej.
- III. A. Cukrzyca jest silnym niezależnym predyktorem śmiertelności odległej u chorych po zabiegach koronarografii lub angioplastyki wieńcowej, niezależnie od wieku.
B. Wśród rozpoznań chorób serca, które występują u osób poddawanych koronarografii lub angioplastyce wieńcowej kardiomiopatia rozstrzeniowa charakteryzuje się najgorszym rokowaniem.
- IV Skala SYNTAX, odzwierciedlająca zaawansowanie choroby wieńcowej, jest ważnym elementem w ocenie rokowania odległego u pacjentów poddanych zabiegom koronarografii i angioplastyki wieńcowej, a dodana do modelu predykcyjnego zawierającego niezależne czynniki rokownicze takie jak wiek ≥ 65 lat, obecność cukrzycy i rozpoznanie kardiomiopatii rozstrzeniowej poprawia jego dokładność w określeniu rokowania.