

10 Streszczenie

Wstęp: Niewydolność serca jest przewlekłą chorobą o charakterze globalnym. Rosnąca liczba chorych, wymagających licznych i pilnych hospitalizacji z powodu zaostrzeń, pozostaje ekonomicznym i społecznym wyzwaniem dla światowej medycyny. Szczególnie ważnym problemem terapeutycznym jest powiązanie niewydolności serca z niewydolnością nerek, zwłaszcza w kontekście zespołu sercowo-nerkowego oraz stosowanych obecnie agresywnych schematów leczenia diuretycznego. Identyfikacja chorych z wysokim ryzykiem dekompensacji choroby ma istotne znaczenie dla optymalizacji terapii. Pomimo uzasadnionego klinicznie monitorowania funkcji nerek z wykorzystaniem seryjnych oznaczeń kreatyniny i mocznika w trakcie leczenia zaostrzenia niewydolności serca, klasycznie stosowane narzędzia predykcyjne w tej grupie chorych nie uwzględniają oceny dynamiki zmian tych parametrów.

Hipoteza badawcza: Celem pracy była ocena wpływu pogorszenia funkcji nerek oraz wybranych czynników ryzyka na rokowanie i ryzyko ponownej hospitalizacji pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca. Główna hipoteza zakładała, że pogarszająca się dynamika zmian funkcji nerek jest niezależnym parametrem pogarszającym rokowanie i przyspieszającym potrzebę ponownej hospitalizacji pacjentów z niewydolnością serca.

Metody: Przeprowadzono retrospektywno-prospektywne badanie obserwacyjne u chorych hospitalizowanych z powodu dekompensacji niewydolności serca w latach od 2018 do 2020 roku. Celem oceny czynników ryzyka analizowano historię choroby zrekrutowanych pacjentów do 12 miesiąca katamnezy, a następnie cyklicznie co 6 miesięcy do dnia 01.07.2021 roku. Pacjentów śledzono prospektywnie prowadząc wywiad telefonicznie celem uzyskania informacji na temat ewentualnej konieczności modyfikacji terapii, przebytych ponownych hospitalizacji lub zgonu. W przypadku ponownej hospitalizacji w Oddziale, zbierano informacje z dokumentacji medycznej leczenia zaostrzenia w fazie przedszpitalnej, opieki ambulatoryjnej, stacjonarnej oraz dokumentacji własnej prowadzonej przez chorego. Oceniano przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od hospitalizacji lub zgonu (EFS).

Oceny wartości predykcyjnej wybranych czynników dokonano w analizie jednoczynnikowej z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Wieloczynnikowe modelowanie predykcyjne przeprowadzono analizując kombinacje 2 i 3 czynników w tworzeniu drzewa wnioskowania warunkowego. Modele walidowano wewnętrznie z wykorzystaniem 5-krotnej walidacji krzyżowej, wybierając model o najwyższym oryginalnym i skorygowanym współczynniku konkordancji (c-index, c). Wreszcie, aby ocenić wpływ dynamiki zmian parametrów nerkowych na rokowanie i ryzyko ponownej hospitalizacji, wyliczono

wskaźniki zmiany parametrów w trakcie hospitalizacji, a także określono ich trend liniowy i kwadratowy. Na podstawie wyliczonych współczynników stworzono nomogram do estymacji 12-miesięcznego prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego.

Wyniki: Do badania włączono 69 pacjentów, których średni wiek wyniósł 78,99 lat w momencie zaostżenia choroby. Podwyższenie poziomu kreatyniny przy przyjęciu obserwowano u 40,6% (n=28) pacjentów, a u 55,1% (n=38) stężenie to przekroczyło górną granicę normy w trakcie hospitalizacji. Zdefiniowane pogorszenie funkcji nerek stwierdzono u ponad 1/3 pacjentów (n=27; 39,1%), a poziom kreatyniny przy kolejnym zaostżeniu wymagającym hospitalizacji był istotnie statystycznie wyższy niż przy pierwotnej hospitalizacji ($1,24 \pm 0,5$ vs. $1,31 \pm 0,5$ mg/dl; $p = 0,021$). Maksymalny czas obserwacji wynosił 5,41 roku, a mediana czasu przeżycia wyniosła 2,57 roku. Obserwowane biochemicznie uszkodzenie nerek, niezależnie od stosowanych wykładników, istotnie skracało czas przeżycia całkowitego. Stworzony model drzewa decyzyjnego stratyfikował ryzyko na 3 grupy prognostyczne, oraz pozwolił zaobserwować, że chorzy u których stężenie mocznika przy przyjęciu przekracza 57 mg/dl i jednocześnie największy procentowy spadek wartości GFR w trakcie hospitalizacji jest większy niż 11,34% mają wysokie ryzyko zgonu (mediana przeżycia: 0,96 roku; 95%CI: 0,23 – 2,26 roku). Model ten osiągnął $c=0,78$, ze skorygowanym $c=0,82$. Istotnie statystycznie skrócenie przeżycia obserwowano także w przypadku pacjentów z LBBB (HR=2,15; 95%CI: 1,03-4,58), stosujących allopurinol (HR=2,66; 95%CI: 1,31-5,37) oraz w grupie chorych, u których zalecono i kontynuowano stosowanie sartanów (HR=2,42; 95%CI: 1,09-5,38) lub włączono lub zmieniono dawkę statyn (HR=2,97; 95%CI: 1,09-8,11).

Ponownej hospitalizacji w całej grupie badanej wymagało 61 z 69 włączonych pacjentów (88,4%), z czego w ciągu pierwszych 12 miesięcy – 49 z 69 (71,0%). Mediana EFS wynosiła 0,424 roku (95%CI: 0,256-0,767). W analizie jednoczynnikowej obciążenie współlistnieniem obu kryteriów niewydolności nerek, wyrażonych jako wzrost stężenia kreatyniny o $> 0,3$ mg/dl lub o $> 25\%$ oraz spadek wartości GFR o co najmniej 20%, było silnym czynnikiem skracającym czas wolny od zaostżenia wymagającego hospitalizacji (HR=2,14; 95%CI: 1,13-4,04). Obecność hiponatremii przy przyjęciu do szpitala (HR=2,35; 95%CI: 1,23-4,49) oraz zmiana dawki NOAC (HR=7,37; 95%CI: 2,60-20,80) w ramach AOS/POZ były silnymi niezależnymi czynnikami skracającymi czas wolny od zaostżenia choroby wymagającego hospitalizacji. W oparciu o utworzony model predykcyjny stworzono 2-stopniową skalę ryzyka oraz zaobserwowano, że wysokie ryzyko ponownej hospitalizacji lub zgonu cechuje pacjentów z anemią oraz większym niż 27,98% największym procentowym spadkiem GFR w trakcie leczenia zaostżenia oraz osoby bez anemii, ale z frakcją wyrzutową mniejszą bądź równą 50% (EFS 0,164 roku; 95%CI: 0,0739 – 0,381 roku). Konkordancja modelu wyniosła $c=0,67$, a skorygowanym $c=0,70$.

W analizie jednoczynnikowej samodzielny wzrost najwyższego i wypisowego stężenia mocznika związany był z istotnym statystycznie skróceniem czasu OS i EFS. Początkowe i maksymalne pogorszenie wartości stężenia mocznika, kreatyniny, jak i wartości GFR istotnie statystycznie skracały przeżycie całkowite, ale nie EFS. Trend liniowy kreatyniny, jak i parametry modelu wielomianowego dla tego parametru, istotnie statystycznie wpływały także tylko na przeżycie całkowite. Samodzielnym parametrem o największym potencjale predykcyjnym pod kątem przewidywania 12-miesięcznej śmiertelności całkowitej był trend liniowy dla zmian GFR (AUC=0,77; 95%CI: 0,63-0,91). Stworzony nomogram pozwalający na przewidzenie 12-miesięcznej śmiertelności całkowitej uwzględniał początkowe stężenie mocznika i dynamikę zmian poziomu kreatyniny opisaną poprzez współczynniki funkcji kwadratowej. W walidacji wewnętrznej, model ten osiągał średnie AUC ROC 0,75, osiągając maksimum AUC ROC na poziomie 0,81.

Wnioski: Pogorszenie funkcji nerek obserwowane u pacjentów w trakcie hospitalizacji z powodu zdekompensowanej niewydolności serca, stanowi niezależny czynnik skracający przeżycie całkowite w tej grupie chorych. Chorzy po incydencie zaostrzenia niewydolności serca z towarzyszącym pogorszeniem funkcji nerek, wykazują istotnie statystycznie wyższy poziom kreatyniny przy ponownej hospitalizacji. Ocena zmian wartości mocznika i GFR implikuje przejrzystą trójstopniową stratyfikację ryzyka zgonu chorych obciążonych niewydolnością serca po przebytych zaostrzeniach choroby wymagających hospitalizacji z towarzyszącym pogorszeniem funkcji nerek, zaś ocena zmian wartości stężenia hemoglobiny, GFR oraz frakcji wyrzutowej pozwala wyodrębnić pacjentów o podwyższonym ryzyku ponownej hospitalizacji. Im niższy zakres poziomu kreatyniny w którym następują zmiany jej stężenia w trakcie hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca tym lepsze rokowanie, zaś im wyższy pacjent osiąga maksymalny wzrost poziomu kreatyniny tym rokowanie jest gorsze.