
lek. Leszek Majecki

„Odmienność zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) przebiegającego z całkowitym zamknięciem tętnicy dozawałowej (TIMI 0) – obserwacja długoterminowa w ujęciu analizy danych klinicznych”

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Marek Dąbrowski

Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii w Szpitalu Bielańskim w Warszawie



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2019

STRESZCZENIE

W niniejszym, retrospektywnym opracowaniu podmiotem badania byli pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST w ekg, spośród których wyodrębniono grupę docelową charakteryzującą się ostrą niedrożnością tętnicy dozawałowej w obrazie koronarograficznym, co zostało zdefiniowane jako całkowity brak przepływu w naczyniu – TIMI 0. Bazę danych zbudowano w oparciu o dostępną dokumentację medyczną, w której zgromadzono informacje o 675 chorych hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Szpitala Bielańskiego w okresie od 01.08.2007 r. do 30.09.2010 r. z powodu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. 409 osób, które ostatecznie spełniały kryteria włączenia do badania, poddano średnio dwuipółrocznej obserwacji. Wśród tej populacji 94 (23%) chorych miało niedrożną tętnicę dozawałową (TIMI 0), których, ze względu na pewne podobieństwo kliniczne (poza oczywistym angiograficznym) oraz niekorzystne rokowanie odległe, określa się mianem „ekwiwalentu STEMI”. Chorzy z zachowanym przepływem w tętnicy dozawałowej (TIMI ≥ 1) w porównaniu do grupy docelowej byli w starszym wieku (mediana: 70 lat vs 64 lata; $p = 0,009$), z mocniej wyrażoną różnicą pomiędzy mężczyznami z obu grup (67 lat vs 58,5 lat; $p = 0,0005$). Natomiast badany incydent wieńcowy miał miejsce u relatywnie młodszych osób z TIMI 0 (7% vs 3%, $p = 0,14$), zarówno w populacji męskiej < 45 r.ż. (7% vs 5%; $p = 0,76$), jak i w żeńskiej < 55 r.ż. (8% vs 0%; $p = 0,02$). Wśród pacjentów z niedrożną tętnicą wieńcową częściej stwierdzano: obniżony poziom cholesterolu HDL (51% vs 34%; $p = 0,002$), dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych (44% vs 27%; $p = 0,002$), czy aktywny nikotynizm (51% vs 30%; $p = 0,0001$). Z kolei osoby z grupy TIMI ≥ 1 w większym odsetku miały cukrzycę (29% vs 37%; $p = 0,13$), podwyższony poziom cholesterolu LDL (87% vs 99%; $p = <0,0001$), niewydolność serca w wywiadzie (20% vs 41%; $p = 0,0002$) oraz niewydolność nerek (2% vs 9%; $p = 0,04$), a przynajmniej na tydzień przed obecną hospitalizacją częściej przyjmowały ASA (48% vs 62%; $p = 0,02$). W populacji zaś kobiet z ostrą niedrożnością tętnicy wieńcowej nadciśnienie tętnicze oraz niewydolność nerek występowały istotnie rzadziej, odpowiednio 75% vs 89% ($p = 0,05$) oraz 0% vs 14% ($p = 0,03$).

Pacjenci z grupy bez niedrożności tętnicy dozawałowej w porównaniu do populacji z TIMI 0 prezentowali się gorzej pod względem klasyfikacji oceniających wyjściowe ryzyko w zawale serca: \geq III klasy Killipa-Kimballa (16% vs 11%; $p = 0,21$), średniej punktów skali

GRACE przy przyjęciu do szpitala (155 vs 147; $p = 0,12$) oraz TIMI risk score (3,5 vs 4,0; $p = 0,0008$), a także stanowili większy udział chorych wysokiego ryzyka w obu klasyfikacjach, odpowiednio: 57% vs 47%; $p = 0,09$ oraz 36% vs 24%; $p = 0,04$. Porównanie wysokiego ryzyka zgonu w ciągu 6 miesięcy od OZW mierzone w skali GRACE było podobne w obu grupach (70% vs 67%; $p = 0,6$), ze znacznym przyrostem liczebności pacjentów wysokiego ryzyka w populacji TIMI 0, mianowicie 20% vs 13% ($p = 0,14$). Ryzyko krwawienia określane jako duże i bardzo duże w skali CRUSADE było wyższe u pacjentów bez okluzji tętnicy dozawałowej (16% vs 10%; $p = 0,14$). Opóźnienia od początku bólu wieńcowego do wykonania koronarografii były znaczne i we wszystkich przedziałach czasowych praktycznie nie różniły się pomiędzy grupami, co tylko podkreśla fakt, iż pacjentów z TIMI 0 nie traktowano w sposób „uprzywilejowany diagnostycznie”. Natomiast poziomy markerów martwicy serca w tej grupie były istotnie wyższe (dla CK-MB: 107 vs 57; $p = < 0,00001$ oraz cTnT: 1,76 vs 0,97; $p = 0,00004$).

Najczęściej niedrożną tętnicą dozawałową była GO (43%), następnie PTW (31%) oraz GPZ (23%). Natomiast w grupie TIMI ≥ 1 naczyniami odpowiedzialnymi za badany incydent wieńcowy były: GPZ (36% vs 23%; $p = 0,03$), GO (27% vs 43%; $p = 0,003$) oraz PTW (26% vs 31%; $p = 0,36$). Pomimo, iż w grupie docelowej istotnie częściej stosowano inhibitor receptora glikoproteinowego płytek IIb/IIIa (22% vs 8%; $p = 0,0002$), uzyskano większą skuteczność angioplastyki wieńcowej (97% vs 85%; $p = 0,001$), a pacjenci mieli niższe wyjściowo ryzyko oceniane na podstawie dedykowanych skal, nie zapobiegło to jednak znacznemu uszkodzeniu miokardium, za co w głównej mierze odpowiadało duże opóźnienie we wdrożeniu leczenia interwencyjnego. Pacjenci z ostrą niedrożnością tętnicy dozawałowej w porównaniu do grupy z zachowanym przepływem w tętnicy nasierdziowej w badaniu echokardiograficznym znacznie częściej prezentowali istotne uszkodzenie mięśnia serca z EF $\leq 35\%$ (23% vs 12%, $p = 0,02$).

Obniżenie odcinka ST o przynajmniej 1 mm (53% vs 51%, $p = 0,9$), odwrócone załamki T (44% vs 35%, $p = 0,08$) oraz obniżenie odcinka ST do 1 mm (24% vs 15%; $p = 0,05$) to niedokrwiennie zmiany w wyjściowym elektrokardiogramie, które przeważały u chorych z ostrą okluzją tętnicy dozawałowej. 17% vs 14% pacjentów ($p = 0,4$) to parytet odnoszący się do braku zmian niedokrwiennych pomiędzy TIMI ≥ 1 a TIMI 0. Nieobecność uniesienia odcinka ST w przypadku niedrożności GO (a także częściowo PTW), które w osobniczo zmiennym zakresie zaopatrują ścianę dolno-podstawną serca, możemy m.in. tłumaczyć

pewną „ułomnością” 12-odprowadzeniowego ekg w wykrywaniu niedokrwienia w tym obszarze miokardium. Inne przyczyny, które wpływają na taki obraz ekg w tej grupie chorych (zwłaszcza nieobecność fali Pardee w przypadku ostrej okluzji GPZ), najprawdopodobniej stanowią złożony mechanizm patofizjologiczny, który obecnie jest przedmiotem wielu badań i hipotez.

W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej obecność niedrożnej tętnicy dozawałowej okazała się niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z NSTEMI (OR 2,25; 95% CI 1,1 – 4,69; $p = 0,03$). Natomiast jako istotne i niezależne czynniki predykcyjne przynależności do grupy TIMI 0 zidentyfikowano: nikotynizm (OR 1,9; 95% CI 1,15 – 3,47; $p = 0,02$), obniżony poziom HDL < 40 mg % (OR 2,1; 95% CI 1,27 – 3,51; $p < 0,01$), dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej (OR 1,96; 95% CI 1,13 – 3,4; $p = 0,02$), podwyższony poziom cTnT (OR 1,28; 95% CI 1,12 – 1,48; $p < 0,001$) oraz EF < 35% (OR 2,43; 95% CI 1,25 – 4,72; $p < 0,01$). Negatywnym zaś czynnikiem predykcyjnym okazała się wysoka punktacja w skali Antmana ≥ 5 pkt. (OR 0,7; 95% CI 0,65 – 0,87; $p = 0,001$). Ponadto znacznie obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory serca w grupie docelowej okazała się także bardzo silnym czynnikiem predykcyjnym zgonów z powodów sercowo-naczyniowych (OR 8,3; 95% CI 3,13 – 33,9; $p < 0,01$), jak i śmiertelności ogólnej (OR 12,5; 95% CI 3,87 – 42,8; $p < 0,001$). Co więcej, na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa obok arytmii nadkomorowej (OR 3,8; 95% CI 1,24 – 9,31; $p < 0,03$) miała także istotny wpływ na skrócenie czasu przeżycia w grupie TIMI 0 (OR 10,9; 95% CI 2,43 – 39,52; $p < 0,01$).

Wyjściowo dobry stan kliniczny pacjentów z grupy docelowej oraz często brak wyraźnych zmian niedokrwieniowych w ekg w dużej mierze odroczyły w czasie wykonanie diagnostyki inwazyjnej, co miało negatywny wpływ na rokowanie odległe. Zgony łącznie (15% vs 12%, $p = 0,4$), zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (14% vs 7%, $p = 0,03$), ponowny OZW niezakończony zgonem (20% vs 8%, $p = 0,002$), nieplanowana ponowna rewaskularyzacja (26% vs 16%, $p = 0,04$) oraz MACE (34% vs 15%, $p = 0,0001$) to niekorzystne punkty końcowe, które znacznie częściej wystąpiły w grupie docelowej. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera, przedstawiająca prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn kardiowaskularnych, począwszy od końca pierwszego półrocza uzyskała statystycznie istotną różnicę pomiędzy obu populacjami. Trend ten utrzymywał się i pogłębiał, a po trzydziestu miesiącach obserwacji osiągnął wartość 13,8% vs ok. 7% zgonów na niekorzyść grupy docelowej ($p = 0,04$ w teście log-rank

oraz $p = 0,02$ w teście F Cox'a). Śmiertelność ogólna w okresie *follow-up* była również wyższa w grupie TIMI 0 (14,9%) *versus* TIMI ≥ 1 (11,8%), jednak nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy obu populacjami. Porównując wykresy przeżycia u pacjentów z NSTEMI niniejszego badania w zestawieniu z dostępnymi danymi odnośnie do śmiertelności u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, można zaobserwować, iż wczesne ryzyko zgonu jest podobne w obu grupach, natomiast śmiertelność odległa w grupie NSTEMI (a zwłaszcza w grupie TIMI 0) nie ustępuje, a nawet jest wyższa od tej przypisywanej chorym po STEMI.

Heterogenność pacjentów z NSTEMI nadal stanowi poważne wyzwanie diagnostyczno-lecznicze. Obecnie próby szybkiego zidentyfikowania spośród tych chorych grupy osób najbardziej zagrożonych, czyli m.in. z niedrożną tętnicą dozawałową, zasadzają się w głównej mierze na dwóch zmiennych diagnostycznych: zwiększeniu czułości i swoistości testów troponinowych oraz na poprawie zdolności ekg do wykrywania zmian niedokrwiennej.