

Iek. Natasza Blek

**Analiza postępowania u pacjentów z udarem w ramach działania
Systemu Państwowego Ratownictwa Medycznego.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Łukasz Szarpak

Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Zwoliński



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

1. Wstęp

W 1970 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zdefiniowała udar mózgu jako "szybko rozwijające się objawy kliniczne ogniskowych (lub globalnych) zaburzeń czynności mózgu, trwające dłużej niż 24 godziny lub prowadzące do zgonu, bez wyraźnej przyczyny innej niż pochodzenia naczyniowego".

W badaniu Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2017 wykazano, że udar mózgu był trzecią co do częstości przyczyną zgonów i niepełnosprawności łącznie (mierzoną liczbą lat życia skorygowanych niesprawnością [DALYs]) oraz drugą co do częstości przyczyną zgonów na świecie w 2017 roku. Około 87% wszystkich udarów mózgu stanowią udary niedokrwienne, 10% to krwotok śródmózgowy i 3% to krwotok podpajęczynówkowy.

Chociaż nadal powszechnie stosowana, definicja WHO w dużym stopniu opiera się na objawach klinicznych i jest obecnie uznawana za przestarzałą przez American Heart Association (AHA) i American Stroke Association (ASA) ze względu na znaczny postęp w zakresie "natury, czasu, klinicznego rozpoznawania udaru i rozpoznań różnicowych oraz wyników badań obrazowych, które wymagają uaktualnienia definicji".

Zgodnie z zaproponowaną w 2013 nową definicją niedokrwiennego udaru mózgu, rozpoznanie powinno nastąpić w przypadku wystąpienia nagłych objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki i wykazaniu świeżych zmian ogniskowych w badaniu neuroobrazowym/patologicznym i/lub utrzymywania się objawów klinicznych przez co najmniej 24 h (albo prowadzących do zgonu) i/lub ustąpienia objawów w wyniku zastosowanego leczenia reperfuzyjnego.

"Czas to mózg" to często używany zwrot, który podkreśla ogromne znaczenie czasu w terapiach reperfuzyjnych udaru niedokrwiennego. Z uwagi na to, że neurony są bezwzględnie zależne od tlenowego metabolizmu glukozy, są one szczególnie podatne na uszkodzenia w wyniku procesów niedokrwiennych. Rdzeń niedokrwienny charakteryzuje się zmniejszeniem mózgowego przepływu krwi do 10-25%. Obszar wokół rdzenia zawału nazywany penumbłą może być chroniony przed nieodwracalną śmiercią komórkową przez wczesną reperfuzję.

Dożylna tromboliza z użyciem genetycznie rekombinowanego wariantu tkankowego aktywatora plazminogenu jest najważniejszą przyczynową formą terapii udaru

niedokrwienego mózgu, której celem jest rekanalizacja niedrożnego naczynia i reperfuzja obszaru mózgu objętego niedokrwieniem. Trombektomia wewnątrznacyniowa jest zabiegiem, który polega na mechanicznym usunięciu materiału zakrzepowego i ma na celu uzyskanie rekanalizacji naczynia tętniczego za pomocą stentrievera lub techniką aspiracji bezpośrednio w miejscu niedrożności.

W ostatnim czasie podjęto wiele wysiłków, aby zoptymalizować ogniwa łańcucha ratunkowego, poprawiając w ten sposób zarządzanie czasem w opiece nad chorymi z podejrzeniem udaru mózgu i umożliwiając szybszy dostęp do terapii reperfuzyjnych. Obejmują one metody przedszpitalne, takie jak kampanie zwiększające świadomość społeczną na temat objawów udaru, programy szkoleniowe dla lekarzy medycyny ratunkowej, personelu ZRM i dyspozytorów w dyspozytorniach pogotowia ratunkowego, stosowanie standaryzowanych skal przesiewowych, wcześniejsze powiadamianie lekarza neurologa na SOR i koncepcje priorytetowego transportu do ośrodków neuronaczyniowych. Inne podejścia mają na celu optymalizację procesów przed- i wewnątrzszpitalnych, takich jak koncepcja sali udarowej lub protokół helsiński. Kolejnym, innowacyjnym podejściem jest koncepcja mobilnej jednostki udarowej, która umożliwia wykonanie diagnostyki i rozpoczęcie terapii już na etapie przedszpitalnym.

2. Cel pracy

Wspólnym celem serii publikacji wchodzących w skład monotematycznego cyklu publikacji jest ocena wybranych aspektów postępowania przedszpitalnego i wczesnoszpitalnego w odniesieniu do pacjenta z podejrzeniem udaru mózgu.

3. Materiał i metody

Spośród sześciu prac wchodzących w skład cyklu będącego podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej, trzy stanowią badania oryginalne, dwie mają charakter pracy pogładowej, a ostatnia jest przeglądem systematycznym i meta-analizą.

Celem pierwszej pracy było zilustrowanie realistycznego potencjału technologii cyfrowych – aplikacji mobilnych, telemedycyny, zautomatyzowanych systemów analitycznych we wspieraniu kilku kluczowych etapów zapobiegania i terapii udaru mózgu.

Druga praca została zaplanowana jako badanie przekrojowe – ankietowe, w którym zapytano ratowników medycznych o ich praktyki dotyczące postępowania przedszpitalnego w ostrej fazie udaru mózgu oraz oceniono wiedzę na temat m.in. okien czasowych dla leczenia

reperfuzyjnego, niestandardowych objawów udaru i sposobów odróżnienia incydentów naczyniowych od ich naśladowców. W badaniu wzięło udział 468 ratowników medycznych. Aby określić potencjalne czynniki demograficzne związane z uzyskaniem wysokiej punktacji w teście wiedzy, przeprowadzono regresję liniową ze zmienną wynikową w postaci całkowitego wyniku punktowego testu i zmiennymi objaśniającymi w postaci doświadczenia, liczby interwencji u pacjentów z udarem mózgu w ciągu miesiąca, wcześniejszego uczestnictwa w warsztatach doszkalających, liczby miesięcznych dyżurów i subiektywnego poziomu pewności siebie w prowadzeniu postępowania u pacjentów z podejrzeniem udaru mózgu.

Trzecie badanie zaprojektowano jako retrospektywną analizę dokumentacji interwencji Zespołów Ratownictwa Medycznego u dorosłych pacjentów z podejrzeniem udaru mózgu. W okresie między 1 kwietnia 2019 r. a 30 kwietnia 2021 r. populacja badana objęła 18 922 dorosłych pacjentów z podejrzeniem udaru mózgu, którzy zostali objęci opieką przez Zespoły Ratownictwa Medycznego stacjonujące na terenie województwa mazowieckiego. Wyodrębniono dwa przedziały czasowe: od 1 kwietnia 2019 do 31 marca 2020 (pre-COVID-19) i od 1 kwietnia 2020 do 31 marca 2021 (COVID-19). W analogicznych okresach porównano przede wszystkim charakterystykę demograficzną pacjentów, ich parametry życiowe odnotowane w fazie przedszpitalnej, stan kliniczny i neurologiczny, wykonane procedury ratunkowe oraz poszczególne składowe czasowe dla postępowania przedszpitalnego.

Celem czwartej pracy było omówienie procesu tworzenia prototypu aplikacji na smartfony o nazwie PASTApp (Prehospital Acute Stroke Training App), która została opracowana, aby wesprzeć członków załogi Zespołów Ratownictwa Medycznego w kilku aspektach postępowania przedszpitalnego u pacjentów z podejrzeniem udaru mózgu.

W piątej pracy, będącej artykułem przeglądowym, omówiono szczegółowo kliniczne aspekty porażenia ponapadowego Todda, będącego jedną z najczęstszych mimik udaru mózgu, w warunkach przed- i wczesnoszpitalnych. Poruszono kwestie częstotliwości, patofizjologii i różnicowania porażenia ponapadowego, ze szczególnym uwzględnieniem wniosków z badania podmiotowego i przedmiotowego, wyników badań laboratoryjnych, obrazowych i potencjalnych konsekwencji postawienia błędnej diagnozy.

Szósta praca została zaprojektowana jako przegląd systematyczny i meta-analiza. Jej celem była ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej stężenia kopeptyny w osoczu dla stratyfikacji ryzyka u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwienego mózgu i TIA. W celu poprawnej weryfikacji badań dotyczących rzeczonoego tematu dokonano przeszukania elektronicznych baz

piśmienniczych (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library i Google Scholar). Ostatnie przeszukiwanie powyższych baz danych miało miejsce w dniu 21 listopada 2021 roku. W oparciu o predefiniowane słowa kluczowe wyszukano 1273 publikacje. Ostatecznie uwzględniono dane 5057 pacjentów z siedemnastu badań.

4. Wyniki

Badanie ankietowe wykazało, że wiedza polskich ratowników medycznych na temat udaru mózgu jest nieoptymalna i niewystarczająca w odniesieniu do aktualnych wytycznych postępowania przedszpitalnego. W obliczu ostatnich postępów w zakresie dostępności zależnych od czasu terapii reperfuzyjnych i braku szerokiej edukacji na temat udaru mózgu dostępnej podyplomowo, nie jest niczym zaskakującym, że ratownicy medyczni nie są świadomi istniejących procedur i istotnej roli, jaką odgrywają obecnie w postępowaniu z pacjentami z udarem mózgu. Istnieje jednak konieczność prowadzenia regularnej ewaluacji wiedzy ratowników medycznych w celu określenia zapotrzebowania na kursy doskonalące w zakresie przedszpitalnego postępowania w przypadku udaru mózgu.

Pandemia COVID-19 wiązała się z szeregiem konsekwencji dla procesów związanych z leczeniem udarów mózgu, jednak w naszym badaniu ogólna liczba pacjentów z podejrzeniem udaru mózgu, u których interweniowały Zespoły Ratownictwa Medycznego okresie COVID-19 pozostała stabilna w porównaniu z analogicznym okresem przed pandemią COVID-19. W zakresie analizy danych demograficznych i parametrów życiowych pacjentów, obserwowaliśmy znamienne statystycznie wzrost poziomu glikemii. Statystycznie istotne różnice zaobserwowano w odniesieniu do wykonanych procedur ratunkowych. Na przykład, wskaźniki kaniulacji żył obwodowych nieznacznie spadły w okresie pandemii. Przeciwnie, wzrosła liczba wykonanych EKG, ciągłego monitorowania parametrów życiowych i tlenoterapii. W wielu przypadkach obserwowano nieuzasadnione podawanie leków przeciwnadciśnieniowych – niezgodne z wytycznymi AHA/ASA i ESO. Stwierdzono także wydłużenie średniego czasu od wezwania ZRM do przekazania pacjenta do szpitala o ponad 15 minut.

W celu zdefiniowania i opisanie procesu rozwoju aplikacji mobilnej PASTApp wykorzystano kombinację metodologii zorientowanych na użytkownika, w szczególności metodologię Information Systems Research oraz myślenia projektowego, dbając jednocześnie o przyjazne przedstawienie polskich wytycznych postępowania w Udarze Mózgu przygotowanych przez Grupę Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

i obowiązujących wytycznych Europejskiej Organizacji Udarowej (ESO). Przeszukanie literatury wykazało, że istnieją już różne rozwiązania dostępne w wyżej wymienionym obszarze, jednak nie przedstawiono żadnych szczegółowych informacji na temat metod ich rozwijania. W obecnej formie, aplikacja jest przeznaczona przede wszystkim do użytku edukacyjnego. Kolejne etapy rozwoju aplikacji będą miały na celu przygotowanie jej do wykorzystania w leczeniu pacjentów z podejrzeniem udaru mózgu.

W ostatniej pracy, głównym wnioskiem z naszej meta-analizy jest to, że poziom kopeptyny był istotnie wyższy w grupach pacjentów z udarem niedokrwiennym w porównaniu z pacjentami, u których udar nie wystąpił (MD = 12,75; 95%CI: 5,00 do 20,49; $p < 0,001$). Ponadto, stężenie kopeptyny analizowane w odniesieniu do dobrych lub złych wyników było statystycznie istotnie niższe w grupie z dobrymi niż w grupie ze złymi wynikami. Na tej podstawie stwierdziliśmy, że wyższy poziom biomarkera we krwi przyczynił się do gorszych wyników funkcjonalnych (MD = -8,13; 95%CI: -8,37 do 7,88; $p < 0,001$).

5. Wnioski

Przeprowadzone badania pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- coraz więcej dowodów przemawia za skutecznością wykorzystania technologii cyfrowych w opiece nad pacjentem z podejrzeniem udaru mózgu,
- korzystanie z dedykowanej aplikacji mobilnej przez członków Zespołów Ratownictwa Medycznego może skutkować sprawniejszym wdrożeniem czynności ratunkowych podczas interwencji u pacjenta z podejrzeniem udaru mózgu oraz wzrostem kompletności zbieranych danych na temat zachorowania, co może poprawić komunikację z zespołem SOR / Oddziału Udarowego podczas procesu przekazywania pacjenta,
- wiedza i postawy polskich ratowników medycznych na temat udaru mózgu są niedostateczne w odniesieniu do aktualnych wytycznych postępowania przedszpitalnego,
- pandemia COVID-19 nie wpłynęła znacząco na przedszpitalną fazę postępowania z pacjentami z podejrzeniem udaru mózgu, jednak średni czas interwencji na tym etapie wydłużył się o 15 minut,
- kopeptyna jako biomarker ostrej fazy udaru niedokrwiennego może pomóc w ustaleniu rokowania pacjenta, jednak jej przydatność w rozróżnianiu incydentu naczyniowego od mimik udaru nie została udowodniona.