

Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65 roku życia lub sub-analizy i meta-analizy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

Kruchość - nowy czynnik prognostyczny u starszych pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST *Frailty - new prognostic factor in elderly patients with non-ST segment elevation myocardial infarction*

Marcin Barylski¹, Maciej Ciebiada²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Ze względu na dużą i wciąż rosnącą populację osób starszych z chorobami układu sercowo-naczyniowego, istotne jest określenie klinicznych wykładników wieku biologicznego i ich roli w oszacowaniu ryzyka. Kruchość jest nowym pojęciem w medycynie i jest określana jako zespół charakteryzujący się zmniejszeniem rezerw fizjologicznych organizmu i większą podatnością na niekorzystne następstwa. Autorzy badania przeanalizowali związek między kruchością a ryzykiem w obserwacji krótkoterminowej u pacjentów geriatrycznych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST. Wykazali oni, że kruchość jest silnie i niezależnie związana z 1-miesięczną śmiertelnością, śmiertelnością wewnątrzszpitalną, przedłużonym czasem hospitalizacji i występowaniem pierwotnego punktu końcowego zdefiniowanego w protokole badania. Łączna ocena stopnia kruchości i chorób współistniejących wydaje się stanowić dobrą koncepcję prognozowania ryzyka w odniesieniu do pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. *Geriatrics 2012; 6: 194-198.*

Słowa kluczowe: kruchość, podeszły wiek, zawał serca bez uniesienia odcinka ST, czynnik prognostyczny

Abstract

For the large and growing population of elderly patients with cardiovascular disease, it is important to identify clinically relevant measures of biological age and their contribution to risk. Frailty is an emerging concept in medicine denoting increased vulnerability and decreased physiological reserves. The authors analyzed the manner in which the variable frailty predicts short-term outcomes for elderly non-ST-segment elevation myocardial infarction patients. Frailty is strongly and independently associated with 1-month mortality, in-hospital mortality, prolonged hospital care, and the primary composite outcome. The combined use of frailty and comorbidity may constitute an ultimate risk prediction concept in regard to cardiovascular patients. *Geriatrics 2012; 6: 194-198.*

Keywords: frailty, old age, non-ST segment elevation myocardial infarction, prognostic factor

Wprowadzenie

W populacjach zachodnich liczba osób starszych ze złożonymi potrzebami w zakresie opieki zdrowotnej stale rośnie. Najczęstszą grupą schorzeń stwierdzaną u tych pacjentów są choroby układu sercowo-naczyniowego [1,2]. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA, *American Heart Association*) w ostatnim swoim dokumencie dotyczącym starszych pacjentów leczonych z powodu zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), podkreśliło znaczenie oceny kruchości (zespołu słabości) (*frailty*), chorób współistniejących i stanu funkcjonalnego [3]. Dotychczas osoby w wieku podeszłym z określonymi chorobami współistniejącymi były zazwyczaj wykluczane z dużych randomizowanych badań klinicznych, co niewątpliwie ograniczało możliwość uogólniania wyników do pacjentów spotykanych w codziennej praktyce [4-6]. Wiadomo, że interakcje między biologicznymi procesami starzenia się układu sercowo-naczyniowego, jego patologiami, chorobami współistniejącymi i politerapią mogą wpływać na stosunek korzyści i ryzyka interwencji medycznych. Z jednej strony starsi pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym mogą odnieść większe korzyści z interwencji, z drugiej, charakteryzują się wyższym ryzykiem powikłań, takich jak: krwawienia, zdarzenia naczyniowo-mózgowe czy niewydolność nerek. Kruchość jest nowym pojęciem w medycynie i jest określana jako zespół charakteryzujący się zmniejszeniem rezerw fizjologicznych organizmu i większą podatnością na niekorzystne następstwa. Pojęcie to stosowane jest głównie w kontekście geriatrycznym,

szczególnie w odniesieniu do stratyfikacji ryzyka u starszych pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego [7,8].

Cel badania i rodzaj protokołu

Celem badania było określenie roli kruchości jako czynnika prognostycznego u starszych pacjentów z NSTEMI [9].

Za pierwotny punkt końcowy autorzy przyjęli: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ponowny zawał serca, rewaskularyzację z powodu niedokrwienia, hospitalizację z jakiegokolwiek przyczyny, poważne krwawienie, udar/przemijający atak niedokrwienno (TIA) i konieczność dializoterapii w ciągu miesiąca od włączenia do badania.

Drugorzędowy punkt końcowy obejmował: poważne krwawienie, udar/TIA i konieczność dializoterapii w ciągu miesiąca od włączenia do badania [9].

Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Do analizy włączono chorych w wieku 75 lat lub więcej, z diagnozą NSTEMI, leczonych w 3 szwedzkich ośrodkach. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: brak zgody pacjenta i problemy z komunikacją oraz niedostateczne dane kliniczne, uniemożliwiające ocenę kruchości. Kruchość oceniano na podstawie *The Canadian Study of Health and Aging (CSHA) Clinical Frailty Scale (CFS)*, będącej 7-stopniową skalą o dobrej przewidywalności co do śmierci i konieczności opieki instytucjonalnej oraz mocy prognostycznej opartej na ocenie klinicznej. CFS umożliwia globalny kliniczny

Tabela 1. 7-stopniowa skala kruchości wg *Canadian Study of Health and Aging Clinical Frailty Scale* [10]

Table 1. 7-point frailty scale from *the Canadian Study of Health and Aging Clinical Frailty Scale* [10]

Kategoria		Charakterystyka osób
1	wysoka kondycja	aktywne, energiczne, dobrze zmotywowane i zdrowe; uprawiają regularnie ćwiczenia i należą do najzdrowszych w swoim przedziale wiekowym
2	dobra kondycja	bez aktywnej choroby, ale mniej sprawne niż osoby z kategorią 1.
3	dobra kondycja, leczone choroby współistniejące	objawy chorób są dobrze kontrolowane w porównaniu z osobami z kategorią 4.
4	częściowa podatność	pomimo, że niezależne od pomocy innych, często zgłaszają „spowolnienie” lub objawy istniejących chorób
5	łagodna kruchość	częściowo zależne od pomocy innych w codziennym życiu
6	umiarkowana kruchość	wymagają częstej pomocy w codziennym życiu
7	poważna kruchość	całkowicie zależne od pomocy innych lub terminalnie chore

pomiar wieku biologicznego, obejmując choroby współistniejące, niepełnosprawność i upośledzenie funkcji poznawczych (tabela 1) [9,10].

Ryzyko sercowo-naczyniowe oceniono zgodnie ze skalą FRISC II (*Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease II*), gdzie czynnikami związanymi z wysokim ryzykiem są: dodatnia wartość troponiny, cechy niedokrwienia mięśnia sercowego w badaniu EKG, przebyty zawał serca, cukrzyca, wiek > 70 lat, płeć męska i aktywacja zapalna [11].

Obecność 3 lub 4 wymienionych czynników wiązała się z przydzieleniem pacjenta do grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast 5 lub więcej - do grupy wysokiego ryzyka. Ponadto użyto narzędzia *Coronary Artery Disease (CAD) - specific index*, aby ocenić wpływ chorób współistniejących na ryzyko sercowo-naczyniowe (tabela 2) [12]. Lekarze, którzy podejmowali decyzję o wykonaniu lub niewykonaniu koronarografii u określonych pacjentów, zostali poproszeni o przedstawienie uzasadnienia swojej decyzji. Follow-up został dokonany miesiąc po włączeniu do badania [9].

Tabela 2. Indeks *Coronary Artery Disease* [12]

Table 2. *Coronary Artery Disease index* [12]

Czynnik ryzyka	Punktacja
Palenie tytoniu	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Incydent naczyniowo-mózgowy w wywiadzie	1
Cukrzyca bez powikłań	2
Cukrzyca z powikłaniami	3
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	2
Choroba naczyń obwodowych	2
Guz/Chłoniak/Białaczka	2
Choroba nerek (kreatynina > 3 mg/dl)	7
Rak z przerzutami	5

0-1 - niskie ryzyko; 2-3 ryzyko umiarkowane; ≥ 4 - wysokie ryzyko

Wyniki badania

Ostatecznie analizie poddano 307 pacjentów; 149 (48,5%) uznano za kruchych (5-7 wg skali CFS), a 75 (24,1%) za poważnie kruchych (6-7 wg CFS). Przedziały wiekowe chorych w obu grupach były zbliżone, jednak osoby kruche cechował większy wiek średni (85 v. 83 lata). Częściej też współistniały u nich choroby, takie jak POChP (12,8 v. 5,1%; $p = 0,025$), zastoinowa niewydolność serca (37,6 v. 15,8%; $p < 0,0001$), ciężka niewydolność nerek (37,6 v. 16,5%; $p < 0,0001$), choroby naczyniowe

mózgu (33,6 v. 16,5%; $p = 0,0006$), anemia (56,4 v. 32,3%; $p < 0,0001$) i demencja (27,5 v. 5,7%; $p < 0,0001$) [9].

Dodatkowo pacjenci uznani za kruchych częściej charakteryzowali się średnim lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu z pozostałymi (94 v. 86,1%; $p = 0,024$), a także częściej otrzymywali wysoką punktację (4 lub więcej) w *CAD specific index* (41,6 v. 22,8%; $p = 0,0006$). Warto dodać, że aż u 78,5% kruchych chorych współistniała co najmniej 1 ciężka choroba, podczas gdy ta sama sytuacja dotyczyła tylko 43% pozostałych pacjentów. Kiedy przyjrano się wynikom pacjentów po miesiącu od momentu włączenia do badania, w analizie jedno-czynnikowej wykazano, że kruchość, w porównaniu z jej brakiem, wiąże się z częstszym występowaniem pierwotnego punktu końcowego (45,6 v. 27,2%; $p < 0,001$), śmiertelności (15,4% v. 3,2%; $p < 0,0001$), śmiertelności wewnątrzszpitalnej (10,1% v. 1,9%; $p = 0,003$) oraz przedłużonego czasu hospitalizacji (13,4 dni v. 7,5 dni; $p < 0,0001$). W modelu regresji wielokrotnej jedynymi czynnikami związanymi niezależnie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pierwotnego punktu końcowego były: kruchość (OR: 2,2; 95% CI: 1,3-3,7) oraz wartość *CAD index score* ($p = 0,049$) [9].

Kruchość okazała się również niezależnie związana z ograniczoną 1-miesięczną przeżywalnością oraz przedłużonym czasem hospitalizacji. Innymi czynnikami w tym modelu, wpływającymi na przedłużenie czasu pobytu w szpitalu, były: płeć żeńska, niska frakcja wyrzutowa lewej komory i wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe ($p < 0,05$).

Pacjenci uznani za kruchych byli rzadziej leczeni na oddziałach kardiologii interwencyjnej niż pozostali chorzy [$n = 53$ (34,9%) v. $n = 85$ (53,8%); $p < 0,001$]. Ponadto rzadziej wykonywano u nich koronarografię [$n = 23$ (15,4%) v. $n = 73$ (46,2%); $p < 0,0001$]. Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania 96 zostało poddanych koronarografii. Wśród nich 4 sklasyfikowano jako umiarkowanie lub poważnie kruchych, 19 jako łagodnie kruchych, a 73 jako niekruchych. Pacjenci z kilkoma chorobami współistniejącymi byli rzadziej poddawani wspomnianej procedurze [9].

Spośród 23 kruchych pacjentów poddanych koronarografii 10 poddano rewaskularyzacji. U 9/23 (39%) wystąpił co najmniej 1 pierwotny punkt końcowy, 4 (40%) z tych zdarzeń dotyczyły osób poddanych rewaskularyzacji. Nie odnotowano zgonów w okresie

obserwacji. Wśród 126 chorych kruchych, u których nie wykonano koronarografii, u 59 (47%) osób wystąpił przynajmniej 1 pierwotny punkt końcowy, a 23 (18%) pacjentów zmarło w ciągu 1-miesięcznej obserwacji. Zdaniem autorów, kwestia wykonywania koronarografii u pacjentów kruchych wymaga przeprowadzenia dalszych prospektywnych badań i oceny stosunku ryzyka do korzyści, jakie może odnieść ta szczególna grupa pacjentów. Warto dodać, że wiele schorzeń współistniejących, które towarzyszą aż 78,5% chorym opisywanej populacji, może być uznana za potencjalne przeciwwskazania do wykonywania procedur inwazyjnych [9].

Komentarz Autorów

W opisanym powyżej badaniu kruchość okazała się mieć ścisły i niezależny związek z ryzykiem w obserwacji krótkoterminowej u pacjentów geriatrycznych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST. Ryzyko to obejmowało: 1-miesięczną śmiertelność, śmiertelność wewnątrzszpitalną, przedłużony czas hospitalizacji i występowanie pierwotnego punktu końcowego zdefiniowanego w protokole badania. Biorąc pod uwagę fakt, że populacja pacjentów geriatrycznych wciąż się powiększa, należy dążyć w najbliższej przyszłości

do zidentyfikowania metody umożliwiającej pomiar wieku biologicznego oraz ustalenia, jaki jest jego udział w ryzyku chorych. Łączna ocena stopnia kruchości i chorób współistniejących wydaje się stanowić dobrą koncepcję prognozowania ryzyka w odniesieniu do pacjentów sercowo-naczyniowych o złożonych potrzebach. Doniesienie pokazuje, że komplementarna ocena kardiologiczno-geriatryczna przydaje się w ostrych zespołach wieńcowych, inne zaś doniesienia wskazują również na fakt, że osoby z zespołem kruchości rokują gorzej po operacjach kardiochirurgicznych.

Adres do korespondencji

✉ Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź

☎ (+48 42) 639-30-80

✉ mbarylski3@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Ekerstad N, Edberg A, Carlsson P. Characteristics of multiple-diseased elderly in Swedish hospital care and clinical guidelines: do they make evidence-based priority setting a "mission impossible"? *Int J Ageing Later Life* 2009;3:71-95.
2. Wenger NK. The elderly patient with cardiovascular disease. *Heart Dis* 2000;2:31-61.
3. American Heart Association Council. Acute coronary care in the elderly, part 1. *Circulation* 2007;115:2549-69.
4. Fortin M, Dionne J, Pinho G, et al. Randomized clinical trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med* 2006;4:104-108.
5. Green LW, Glasgow RE. Evaluating the relevance, generalization, and applicability of research: issues in external validation and translation methodology. *Eval Health Prof* 2006;29:126-53.
6. Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-724.
7. Singh M, Alexander K, Roger LV, et al. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1146-53.
8. Lee DH, Buth KJ, Martin B-J, et al. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac care. *Circulation* 2010;121:973-8.
9. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:2397-2404.
10. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-95.
11. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998-1004.
12. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:576-82.