

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Marty Swarowskiej-Skuzy pt.: „Prognostic significance of hyperfibrinogenemia in ischemic stroke patients”

Streszczenie

Celem pierwszego badania było określenie, czy wzrost stężenia fibrynogenu w osoczu w ciągu pierwszych 2 tygodni udaru niedokrwiennego mózgu wiąże się z niekorzystnym rokowaniem funkcjonalnym niezależnie od poziomu fibrynogenu mierzonego przy przyjęciu do kliniki. Do retrospektywnej analizy włączono dane 266 pacjentów z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu przyjętych do kliniki w ciągu 24 godzin od momentu wystąpienia objawów udaru mózgu (mediana wieku: 70; 47.7% mężczyzn). Stężenie fibrynogenu w osoczu oznaczano w 1, 7 i 14 dobie hospitalizacji. Utrwalony wzrost stężenia fibrynogenu definiowano arbitralnie jako wzrost stężenia tego białka o co najmniej 20% w stosunku do stężenia wyjściowego (1 doba hospitalizacji) utrzymujący się w 7 i 14 dobie hospitalizacji. Rokowanie funkcjonalne oceniano w 30 dobie po udarze za pomocą zmodyfikowanej Skali Rankina. Korzystne rokowanie definiowano jako wynik zmodyfikowanej Skali Rankina wynoszący 0 lub 1. Utrwalony wzrost stężenia fibrynogenu stwierdzono u 16.9% pacjentów. Pacjenci z utrwalonym stężeniem fibrynogenu mieli większe stężenie glukozy i trójglicerydów przy przyjęciu oraz niższe stężenie fibrynogenu w 1 dobie hospitalizacji oraz częściej chorowali na wewnątrzszpitalne zapalenie płuc, rzadziej zaś u nich występowało migotanie przedsionków niż u pacjentów bez utrwalonego wzrostu stężenia fibrynogenu. W analizie jednoczynnikowej utrwalony wzrost stężenia fibrynogenu związany był ze zmniejszoną szansą na wystąpienie korzystnego rokowania funkcjonalnego (OR: 0.41, 95% CI: 0.20–0.85, P=0.01). Związek ten pozostał istotny statystycznie po uwzględnieniu w modelu wieku, stopnia ciężkości deficytu neurologicznego przy przyjęciu, hiperglikemii, zapalenia płuc oraz wyjściowego stężenia fibrynogenu (OR: 0.17, 95% CI: 0.06–0.48, P<0.01). Wyniki badania sugerują, że utrwalony wzrost stężenia fibrynogenu w ciągu pierwszych 2 tygodni od momentu wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu związany jest z niekorzystnym rokowaniem funkcjonalnym, niezależnie od stężenia fibrynogenu stwierdzanego w pierwszych dobach udaru.

Celem drugiego badania było określenie, czy podwyższone stężenie fibrynogenu we krwi w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu jest niezależnym czynnikiem prognostycznym długoterminowego ryzyka zgonu. Do retrospektywnej analizy włączono dane 736 pacjentów z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu przyjętych do kliniki w ciągu 24 godzin od momentu wystąpienia pierwszych objawów udaru (mediana wieku: 71; 47.1% mężczyzn). Stężenie fibrynogenu w osoczu mierzono w 1 dobie hospitalizacji. Hiperfibrinogenię definiowano jako stężenie fibrynogenu >3.5 g/L. Okres obserwacji wynosił do 84 miesięcy. Hiperfibrinogenię stwierdzono u 25% pacjentów. Pacjenci z hiperfibrinogenią częściej niż pacjenci z prawidłowym stężeniem fibrynogenu byli mężczyznami, przebyli w przeszłości zawał serca, mieli gorączkę w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji oraz leukocytozę >10 000/□L przy przyjęciu. Analiza przeżycia Cox'a wykazała, że hiperfibrinogenemia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu (HR: 1.62, 95% CI: 1.28–2.07, P<0.01). W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu w modelu wieku, stopnia deficytu neurologicznego przy przyjęciu, migotania przedsionków, palenia papierosów, hiperglikemii, gorączki w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji, leukocytozy >10 000/□L oraz wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc, hiperfibrinogenemia pozostała niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu (HR: 1.71, 95% CI: 1.29–2.26, P<0.01). Wyniki badania wskazują, że hiperfibrinogenemia u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu związana jest ze zwiększonym, długoterminowym ryzykiem zgonu.

Celem trzeciego badania było określenie, czy dołączenie fibrynogenu do modelu statystycznego poprawia jego zdolności predykcyjne odnośnie rokowania funkcjonalnego u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Do retrospektywnej analizy włączono dane 727 pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu (mediana wieku 70; 48% mężczyźni). Rokowanie funkcjonalne oceniono w pierwszym miesiącu po udarze za pomocą zmodyfikowanej Skali Rankina. Niekorzystne rokowanie definiowano jako wynik zmodyfikowanej Skali Rankina wynoszący powyżej 2. Za pomocą C-statystyki i metod reklastyfikacyjnych (NRI: net reclassification improvement i IDI: integrated discrimination improvement) porównano zdolności predykcyjne dwóch modeli. Pierwszy model statystyczny zawierał stopień deficytu neurologicznego przy przyjęciu i wiek, zaś drugi model dodatkowo zawierał fibrynogen. Po uwzględnieniu w modelu wieku i stopnia nasilenia deficytu neurologicznego poziom fibrynogenu powyżej 2.95 g/L był związany z niekorzystnym rokowaniem funkcjonalnym (OR: 1.80, 95% CI: 1.20-2.72, $P < 0.01$). Dodanie fibrynogenu do modelu statystycznego nie doprowadziło do poprawy jego zdolności predykcyjnych. C-statystyka nie wykazała różnicy między modelami statystycznymi (0.90 versus 0.90, $P = 0.34$). NRI wynosiło 0.01 ($P = 0.66$) i IDI wynosiło 0.006 ($P = 0.08$). Dodanie fibrynogenu do modelu statystycznego uwzględniającego wiek i stopień nasilenia deficytu neurologicznego nie poprawia jego zdolności predykcyjnej odnośnie rokowania funkcjonalnego pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

Summary

The aim of our first study was to determine if the sustained increase of plasma fibrinogen during the first two weeks after a stroke predicts outcome independently of baseline fibrinogen concentration. We included 266 patients (median age: 70, 47.7% men) with first-ever ischemic stroke in whom plasma fibrinogen level was measured on days 1, 7, and 14. The sustained fibrinogen's increase was defined as the persistent elevation of fibrinogen's concentration on days 7 and 14 by at least 20% compared to the level on day 1. The functional outcome on day 30 was assessed using modified Rankin Scale (mRS). Favorable outcome was defined as mRS 0-1. The sustained increase of fibrinogen was found in 17% of patients. On multivariate logistic regression analysis adjusted for age, NIHSS score, baseline fibrinogen > 2.66 mmol/L, presence of infection, and hyperglycemia, the sustained fibrinogen's level was associated with reduced chance of favorable outcome (OR: 0.17, 95% CI: 0.06-0.48, $P < 0.01$).

The aim of our second study was to determine the relationship between plasma fibrinogen level and long-term risk of death in ischemic stroke patients. Seven hundred thirty six patients (median age 71; 47.1% men) admitted to the stroke unit within 24 h after stroke were included. Plasma fibrinogen level was measured on day 1 of hospitalization. Hyperfibrinogenemia was defined as plasma fibrinogen concentration > 3.5 g/L. The maximal follow-up period was 84 months. Hyperfibrinogenemia was found in 25.0% of patients. On multivariate logistic regression analysis, after adjustment for age, stroke severity, atrial fibrillation, smoking, white blood cell count, fever, in-hospital pneumonia and hyperglycemia, hyperfibrinogenemia was associated with increased case fatality (HR 1.71, 95% CI: 1.29–2.26, $P < 0.01$). Hyperfibrinogenemia predicts the long-term risk of death in ischemic stroke patients.

The aim of our third study was to determine the prognostic value of plasma fibrinogen for the prediction of functional outcome after ischemic stroke. We retrospectively analyzed the data of 727 ischemic stroke patients (median age: 70; 48% men). The functional outcome was assessed 1 month after stroke onset using modified Rankin Scale. Unfavorable outcome was defined as modified Rankin Scale score higher than 2. Using C-statistic and reclassification measures (net reclassification improvement-NRI and

integrated discrimination improvement-IDI), we compared the predictive abilities of 2 models. The first model contained stroke severity and age, and the second one included fibrinogen in addition. After adjusting for age and stroke severity, plasma fibrinogen level higher than 2.95 g/L was associated with unfavorable outcome (OR: 1.80, 95% CI: 1.20-2.72, $P < 0.01$). The addition of fibrinogen did not lead to an improvement in predictive ability of the model. C-statistic did not differ between models (0.90 versus 0.90, $P = 0.34$). The categorical NRI was 0.01 ($P = 0.66$) and the IDI was 0.006 ($P = 0.08$). The addition of fibrinogen to predictive model including age and stroke severity does not improve discrimination between favorable and unfavorable outcomes after ischemic stroke.