

**Rafał Mańczak**

**Szacowanie  
rokowniczych wskaźników hemodynamicznych  
za pomocą badań nieinwazyjnych  
u pacjentów z nadciśnieniem płucnym**

Streszczenie rozprawy doktorskiej

promotor:

**prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki**



Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Otwock 2017

## **Wstęp**

Odkrycie leków hamujących niekorzystną przebudowę tętniczek płucnych nie rozwiązało problemu dużej śmiertelności pacjentów z nadciśnieniem płucnym (PH), najczęściej związanej z dekompenzacją prawokomorowej niewydolności serca. Stopień zaawansowania niewydolności serca i zależny od niego czas przeżycia chorego stanowią informacje niezbędne do podjęcia właściwych decyzji terapeutycznych u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH), a także innymi postaciami PH. Ocena rokownicza w PH oparta jest na licznych parametrach, wśród których kluczowe miejsce zajmują trzy wskaźniki hemodynamiczne mierzone podczas cewnikowania prawego serca (RHC): średnie ciśnienie w prawym przedsionku (mRAP), wskaźnik sercowy (CI) i saturacja mieszanej krwi żyłnej (mvSaO<sub>2</sub>). Leczenie PH w programach lekowych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia obliuguje do przeprowadzenia RHC nie rzadziej niż co 2 lata, o ile stan pacjenta pozostaje stabilny. Chorzy niestabilni wymagają częstszych cewnikowań. Strategia postępowania oparta na wynikach RHC jest kosztowna i ma swoje ograniczenia w codziennej praktyce klinicznej. Ukazały się prace wskazujące na niedostateczną precyzję szacowania mRAP i CI za pomocą echokardiografii przezklatkowej (TTE). Wyjaśnienia wymaga jednak, czy nie istnieje podgrupa chorych, u których nieinwazyjna diagnostyka dostarcza wiarygodnej oceny hemodynamiki krążenia płucnego, pozwalającej odstąpić od cewnikowania serca.

## **Główne cele pracy**

1. Stworzenie metody szacowania rokowniczych wskaźników hemodynamicznych przy użyciu prostych parametrów uzyskiwanych technikami nieinwazyjnymi, dostępnymi w ośrodkach leczenia PH.
2. Ocena precyzji proponowanej metody.

## **Material i metoda**

Retrospektywnie uzyskane wyniki badań 330 pacjentów poddanych RHC i panelowi badań nieinwazyjnych z powodu PH (38% z PAH) posłużyły do porównania wartości parametrów nieinwazyjnych i inwazyjnych. W badanej populacji u 42% pacjentów co najmniej jeden z trzech prognostycznych wskaźników hemodynamicznych był nieprawidłowy i wskazywał na złe rokowanie (kategoria wysokiego ryzyka zgonu). Znacznie mniejszy (16%) był odsetek pacjentów, u których wszystkie trzy wskaźniki były prawidłowe, co świadczyło o dobrym rokowaniu (kategoria niskiego ryzyka zgonu). Za pomocą analizy korelacji i jednoczynnikowej regresji logistycznej dokonano wyboru najlepszych predyktorów, użytych następnie do budowy osiemnastu modeli jedno- i wieloczynnikowej regresji logistycznej przewidywania wysokiego ryzyka zgonu. Moc dyskryminacyjną modeli porównano za pomocą analizy krzywych ROC. Wytypowano najlepszy z modeli. Analogicznie przeprowadzono budowę i selekcję modeli szacowania niskiego ryzyka. Odstąpiono od korygowania pomiarów echokardiograficznych względem wzrostu lub powierzchni ciała pacjentów, gdyż nie stwierdzono praktycznych korzyści z takiego działania. Oba modele wieloczynnikowej regresji logistycznej połączono we wspólny algorytm IRTB szacowania ryzyka zgonu, który sprawdzono prospektywnie w grupie testowej liczącej 97 pacjentów

(34% z PAH) poddanych RHC i TTE. W grupie testowej rutynowo oznaczano także stężenie w surowicy NT-końcowego propeptydu natriuretycznego typ B (NTproBNP).

### **Wyniki**

W grupie retrospektywnej wszystkie jedenaście analizowanych parametrów echokardiograficznych korelowało z każdym z trzech wskaźników hemodynamicznych. Najslabiej korelował gradient ciśnień wyliczony z niedomykalności trójdzielnej (TRPG). Najsilniej z mRAP korelowała średnica żyły głównej dolnej podczas wdechu (IVCin), natomiast z CI i mvSaO<sub>2</sub> – skurczowe przesunięcie płaszczyzny zastawki trójdzielnej (TAPSE). Istotną, aczkolwiek słabą korelację liniową, stwierdzono także pomiędzy wskaźnikami hemodynamicznymi a dystansem testu 6-minutowego chodu (6MWT) oraz stężeniem troponiny T. Z kolei stężenie NTproBNP wyrażone w postaci logarytmu naturalnego korelowało umiarkowanie z każdym z trzech wskaźników hemodynamicznych. Analiza korelacji przeprowadzona w grupie prospektywnej przyniosła zbliżone wyniki, wyjątkiem był brak korelacji dystansu 6MWT z mRAP i mvSaO<sub>2</sub>.

Do szacowania wysokiego ryzyka zgonu wybrano model zawierający trzy predyktory echokardiograficzne: IVCin, pole przekroju prawego przedsionka (RAA) i TAPSE. Model szacowania niskiego ryzyka zgonu zawierał także stężenie NTproBNP. Powstały z połączenia obu modeli algorytm IRTB pozwolił określić ryzyko zgonu u 44% pacjentów z grupy testowej. Czułość testu w odniesieniu do przewidywania wysokiego i niskiego ryzyka była umiarkowana (odpowiednio 56% i 50%), przy relatywnie wysokim ilorazie wiarygodności wyniku dodatniego, który wyniósł odpowiednio 7,1 (95%CI: 3,4-27,5) i 9,6 (95%CI: 2,7-18,8). Wśród 29 przypadków zaliczonych przez test IRTB do kategorii wysokiego ryzyka oraz 14 przypadków zaliczonych do kategorii niskiego ryzyka, po 4 przypadki okazały się fałszywie dodatnie, przy czym klinicznie istotny błąd estymacji dotyczył jedynie 2 przypadków, w których przeszacowano mvSaO<sub>2</sub>. Stwierdzono odmienny profil hemodynamiczny pacjentów z PH o etiologii zakrzepowo-zatorowej wyrażający się niższą mvSaO<sub>2</sub> przy podobnych wartościach mRAP i CI.

Wyłonione w oparciu o algorytm IRTB kategorie niskiego i wysokiego ryzyka różniły się istotnie nie tylko pod względem mRAP, CI i mvSaO<sub>2</sub> ale także średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) i naczyniowego oporu płucnego (PVR). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w wartościach mRAP, CI, mvSaO<sub>2</sub>, mPAP i PVR pomiędzy daną kategorią wyłonioną na podstawie algorytmu IRTB i RHC.

### **Wnioski**

Po raz pierwszy zaproponowano nieinwazyjną metodę szacowania łącznie trzech wskaźników rokowniczych: mRAP, CI i mvSaO<sub>2</sub> przy wykorzystaniu prostych parametrów echokardiograficznych i biochemicznych. U 44% pacjentów proponowany test z zadowalającą precyzją oszacował ryzyko zgonu oceniane na podstawie RHC. Rzeczywista wartość prognostyczna testu wymaga sprawdzenia w badaniu prospektywnym oceniającym klinicznie istotne punkty końcowe. W przypadku pozytywnego wyniku tej weryfikacji test IRTB pozwoli ograniczyć liczbę cewnikowań prawego serca u pacjentów z PH.