

ROZPRAWA DOKTORSKA

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przezskórnej angioplastyki balonowej tętnic płucnych u pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem płucnym zakrzepowo-zatorowym.

lek. Szymon Darocha

Promotor pracy: dr hab. n. med. Marcin Kurzyna, prof. CMKP

**Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych
CMKP**

Europejskie Centrum Zdrowia - Otwock

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki

Warszawa, 2017

Streszczenie w języku polskim

WSTĘP: Przewlekłe nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe (CTEPH) jest jednym z typów nadciśnienia płucnego, którego przyczyną jest utrzymywanie się zorganizowanego materiału skrzeplinowego w naczyniach płucnych pomimo stosowania efektywnej terapii lekami przeciwzakrzepowymi. W wyniku utrzymywania się przewlekłych skrzeplin w naczyniowym łożysku płucnym dochodzi do wzrostu oporu naczyniowego i przebudowy w obrębie ściany tętniczek płucnych małego kalibru. Rokowanie w CTEPH jest złe, jeśli nie podejmie się odpowiedniej interwencji terapeutycznej. W przypadku braku leczenia, z czasem dochodzi do schyłkowej niewydolności prawej komory, a w konsekwencji wyniszczenia i zgonu. Złotym standardem postępowania w CTEPH jest leczenie kardiochirurgiczne – endarterektomia płucna. Nie wszyscy chorzy jednak mogą być operowani. Szacuje się, że ponad połowa nie kwalifikuje się do operacji z uwagi na dystalną lokalizację skrzeplin w naczyniowym łożysku płucnym. Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA) nabiera coraz większego znaczenia u chorych z nieoperacyjnym i przetrwałym CTEPH.

CELE: 1. Ocena wpływu balonowej angioplastyki tętnic płucnych na poprawę rokowania pacjentów z CTEPH poprzez analizę śmiertelności całkowitej w grupie badanej w porównaniu z historyczną grupą kontrolną pacjentów leczonych endarterektomią płucną i farmakoterapią. 2. Określenie bezpieczeństwa procedur balonowej angioplastyki płucnej na podstawie: (a) analizy liczby i ciężkości powikłań okołozabiegowych, (b) oceny wpływu zmiany techniki zabiegowej na zmniejszenie częstości występowania powikłań. 3. Ocena skuteczności wykonanych zabiegów balonowej angioplastyki płucnej poprzez analizę zmian: (a) wskaźników klinicznych i czynnościowych, (b) parametrów hemodynamicznych krążenia płucnego, (c) stężenia biomarkerów o istotnym znaczeniu prognostycznym, (d) jakości życia określanej za pomocą standaryzowanego formularza, (e) wskaźników wydolności sercowo-płucnej w badaniu spiroergometrycznym.

METODYKA: Do badania włączono 56 chorych z CTEPH, hospitalizowanych w Klinice Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP Europejskiego Centrum Zdrowia Otwock w latach 2012-2016. Historyczną grupę kontrolną stanowiło 112 pacjentów Kliniki Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie hospitalizowanych w latach 1998 – 2008. W grupie badanej przeanalizowano śmiertelność związaną z zabiegami BPA i przeżycie odległe, które porównano z przeżyciem w historycznej grupie kontrolnej. Monitorowano częstość powikłań w trakcie zabiegów BPA. Po wykonaniu

50 zabiegów BPA zmodyfikowano strategię leczenia BPA i oceniono jak udoskonalenie metody wpływa na redukcję komplikacji okołozabiegowych. U każdego chorego przed zabiegiem BPA wykonywano ocenę wydolności wysiłkowej za pomocą nasilenia objawów (klasa czynnościowa WHO), ocenę wydolności za pomocą sześciominutowego testu marszu (6MWT), ocenę stężenia biomarkerów niewydolności krążenia i uszkodzenia mięśnia sercowego o istotnym znaczeniu rokowniczym (NT-proBNP, hsTnT), cewnikowanie prawego serca (RHC), w którym oceniano najważniejsze parametry krążenia płucnego, takie jak: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP), naczyniowy opór płucny (PVR), rzut serca (CO), indeks sercowy (CI), ciśnienie w prawym przedsionku (RAP). U każdego chorego oceniano jakość życia za pomocą wystandaryzowanego formularza (SF-36). U tych, którzy byli w stanie wykonano również badanie spiroergometryczne (CPET) z oceną najważniejszych parametrów wydolności sercowo-płucnej. Taki sam zestaw badań wykonywano po co najmniej 3 sesjach BPA lub po zakończeniu leczenia, które definiowano jako: (a) normalizację ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP < 25 mmHg), (b) spadek mPAP < 35 mmHg, normalizację CI oraz RAP, a także wydolności wysiłkowej o co najmniej jedną klasę WHO, (c) brak zmian kwalifikujących się do leczenia na podstawie selektywnej angiografii płucnej.

WYNIKI: Średnia wieku w badanej populacji wynosiła $58,6 \pm 17,9$ lat, a 28 (50%) chorych stanowiły kobiety. 27 osób (48%) było w wieku ≥ 65 lat. Odsetek chorych z przetrwałym CTEPH pomimo endarterektomii płucnej (PEA) wynosił 16% (n=9). Chorzy włączeni do badania prezentowali objawy co najmniej II klasy czynnościowej wg WHO (klasa II/III/IV - 5/73/22%). Mediana czasu od wystąpienia pierwszych objawów CTEPH do rozpoczęcia leczenia BPA wynosiła 10,2 miesiąca. Średni dystans pokonany w 6MWT wynosił 304 ± 164 metra, a mediany stężeń NT-pro-BNP i hsTnT wynosiły odpowiednio 1656 pg/ml i 0,014 $\mu\text{g/l}$. Większość chorych (80%) przyjmowała leki celowane na tętniczki płucne przed rozpoczęciem leczenia za pomocą BPA. Wyjściowe wskaźniki hemodynamiczne krążenia płucnego były obniżone w całej badanej grupie. Średnie mPAP wynosiło $51,3 \pm 12,2$ mmHg. Średnie wartości CI, RAP oraz PVR wynosiły odpowiednio: $2,37 \pm 0,58$ l/min*m²; $10,7 \pm 4,5$ mmHg oraz $10,1 \pm 3,9$ jednostek Wood'a. W grupie leczonej za pomocą BPA 3 z 56 osób (5,4%) zmarło. Mediana obserwacji przeżycia w tej populacji wynosiła $25,5 \pm 10,2$ miesiąca po ostatnim zabiegu BPA. Skumulowany wskaźnik przeżycia wynosił 94,6% (95% CI, 88%-100%) w 12 i 24 miesiącu. Wszystkie trzy zgony, które wystąpiły były związane z okresem okołozabiegowym i wystąpiły po pierwszej sesji BPA. W historycznej grupie kontrolnej skumulowany wskaźnik przeżycia po leczeniu endarterektomią płucną (PEA) wynosił 90,9% (95% CI, 84%-97%) po 12 i 24 miesiącach (log-rank test vs grupa leczona BPA; p= 0,39), a u

leczonych zachowawczo wskaźniki przeżycia wyniosły 78,0% (95% CI, 66%-90%) i 70,1% (95% CI, 56%-84%) po odpowiednio 12 i 24 miesiącach. Przeżycie chorych poddawanych BPA było bardziej korzystne niż historycznych pacjentów z CTEPH leczonych tylko farmakologicznie ($p=0,02$) i było zbliżone do przeżywalności chorych leczonych za pomocą PEA ($p=0,39$). W trakcie trwania programu BPA wykonano łącznie 157 zabiegów BPA u 56 chorych z CTEPH (średnio: $2,8 \pm 1,6$ sesji/pacjenta). Plastyce poddano 876 zmian na poziomie tętnic segmentowych i subsegmentowych (średnio: $15,6 \pm 11,2$ naczynia/pacjenta). Wykorzystano średnio $236,9 \pm 72,2$ ml środka cieniującego na jedną sesję BPA. Średnia dawka całkowita promieniowania jonizującego na jedną sesję BPA wynosiła $1152,6 \pm 674,2$ mGy, a średni czas ekspozycji w trakcie jednego zabiegu BPA wynosił 47 ± 14 minut. W trakcie wszystkich zabiegów BPA odnotowano 2 przypadki (1,3%) arytmii (częstoskurcz nadkomorowy i migotanie przedsionków) wymagającej zastosowania leków antyarytmicznych lub kardiowersji, które miały wpływ na skrócenie zabiegu BPA. Uszkodzenie naczyń wystąpiło w 29 przypadkach (18,5%), istotna desaturacja w 40 przypadkach (25,6%), kaszel odnotowano w 29 przypadkach (18,5%), niewielkie krwiopłucie odnotowano 18 razy (11,5%), a masywne krwiopłucie stwierdzono 6 razy (3,8%). Odsetek BRPI w trakcie całego programu BPA wynosił 21,1% ($n=33$). Nie zaobserwowano zgonów w chorych leczonych *strategią udoskonaloną*. Częstość powikłań w trakcie leczenia *strategią udoskonaloną*, w porównaniu do *strategii początkowej* była mniejsza. Obserwowano istotnie mniejszą ilość uszkodzeń naczyń płucnych (13% vs 30%; $p=0,01$), desaturacji (20% vs 38%; $p=0,02$), kaszlu (14% vs 28%; $p=0,02$), łagodnego krwiopłucia (7% vs 22%; $p=0,01$), oraz BRPI (22% vs 38%; $p=0,041$). Masywne krwiopłucie było rzadkim powikłaniem (4%), ale nie zmieniła się częstość jego występowania w zależności od zmiany strategii ($p=0,05$).

Skuteczność zabiegów BPA oceniano na podgrupie 31 chorych, u których przeprowadzono co najmniej 3 sesje BPA i/lub zakończono leczenie BPA. Średnia wieku wynosiła $58,7 \pm 18,8$, a ponad połowę chorych stanowili mężczyźni. W tej podgrupie 27 (87%) chorych stanowiły osoby z nieoperacyjnym CTEPH, głównie z powodu dystalnej lokalizacji skrzeplin ($n=22$; 71%) oraz zdyskwalifikowani od leczenia operacyjnego z powodu chorób współtowarzyszących i wysokiego ryzyka ($n=5$; 16%). U 4 chorych (13%) rozpoznawano przetrwałe nadciśnienie płucne pomimo przeprowadzonej wcześniej PEA i wykonano BPA jako uzupełniającą formę leczenia. 80% chorych otrzymywało leczenie celowane na tętniczki płucne w momencie rozpoczęcia leczenia BPA. W tej podgrupie wykonano łącznie 117 zabiegów BPA (średnio 3,8/pacjenta) wykonując łącznie 607 inflacji cewnikiem balonowym na poziomie segmentowych lub subsegmentowych tętnic płucnych (średnio 19,5/pacjenta). 97% chorych

prezentowało objawy III lub IV klasy wg WHO przed rozpoczęciem leczenia BPA, co zostało zredukowane do 29% po zakończeniu leczenia ($p=0,005$). Obserwowano poprawę dystansu pokonanego w 6MWT o 27% ($p<0,001$) oraz zmniejszenie stężenia NT-pro-BNP o 75% ($p=0001$). Przed BPA 16 chorych (52%) miało podwyższone stężenie hsTnT, a po zakończeniu leczenia liczba chorych z nieprawidłowym stężeniem hsTnT zmniejszyła się do 11 (35%; $p<0,001$). Uzyskano istotne obniżenie mRAP z $10,4 \pm 3,8$ do $6,3 \pm 3,5$ mmHg ($p<0,001$), zmniejszenie mPAP z $50,7 \pm 10,8$ do $35,6 \pm 9,3$ mmHg ($p<0,001$), redukcję PVR z $10,3 \pm 3,7$ do $5,9 \pm 2,8$ jedn. Wood'a ($p=0,001$) oraz istotną poprawę CI z $2,28 \pm 0,57$ do $2,51 \pm 0,51$ l/min*m² ($p=0,031$) po serii zabiegów BPA.

W niniejszym materiale mPAP uległo normalizacji w 2 przypadkach (6,4% całej badanej subpopulacji). Liczba osób, u których po serii BPA mPAP utrzymywało się w < 30 mmHg wynosiła 10 (32,2%), a liczba osób z mPAP utrzymującym się poniżej 35 mmHg oraz z prawidłowym CI i RAP wynosiła 15 (48,3%). U 12 chorych (38%) po serii zabiegów BPA obniżono PVR o ponad 50%.

W badanej subpopulacji stwierdzono, że spadek PVR koreluje istotnie z liczbą inflacji cewnika balonowego w obrębie zwężonych tętnic płucnych ($r=-0,626$; $p=0,001$), oraz ilością wykonanych sesji BPA ($r=-0,584$; $p<0,001$).

Jakość życia oceniana na wstępie w badanej populacji chorych z CTEPH, była znacznie obniżona w porównaniu do zdrowej populacji. Po serii zabiegów BPA stwierdzono istotną poprawę jakości życia ocenianej we wszystkich skalach oraz w skalach znormalizowanych w odniesieniu do zdrowej populacji z wyjątkiem odczuwania bólu ($p<0,05$ dla wszystkich domen z wyjątkiem odczuwania bólu). Obydwie sfery, fizyczna (PCS) i mentalna (MCS), uległy istotnej poprawie po serii zabiegów BPA (odpowiednio: 30,4 vs 39,3 pkt.; $p<0,001$ oraz 41,5 vs 50,0 pkt.; $p=0,001$).

Analiza wydolności sercowo-płucnej za pomocą CPET objęła 18 pacjentów z podgrupy 31 osób, które zakończyły etap leczenia BPA. Z parametrów sercowo-płucnych, po serii zabiegów BPA poprawie uległ całkowity czas wysiłku (491 ± 132 vs 576 ± 123 sekund; $p<0,01$), zwiększyło się szczytowe pochłanianie tlenu ($13,7 \pm 3,1$ vs $16,5 \pm 3,6$ ml/kg/min; $p<0,01$), poprawiło się pochłanianie tlenu na progu beztlenowym ($10,6 \pm 1,7$ vs $12,1 \pm 2,3$ ml/kg/min; $p=0,01$), który oceniano tylko u 16 chorych, ponieważ pozostałe 2 osoby nie osiągnęły progu beztlenowego w badaniu CPET. Współczynnik wymiany oddechowej na szczycie wysiłku nie uległ istotnej zmianie ($0,97 \pm 0,1$ vs $0,99 \pm 0,1$; $p=0,49$). Obserwowano również istotną poprawę równoważnika wentylacyjnego dla dwutlenku węgla na progu beztlenowym ($49,7 \pm 10,7$ vs $38,6 \pm 5,9$; $p<0,01$) choć analizie poddano tylko 16 chorych, gdyż

dwoje nie osiągnęło progu beztlenowego w badaniu CPET. Istotnej poprawie uległ również wskaźnik VE/VCO₂ slope ($49,5 \pm 12,0$ vs $36,2 \pm 6,2$, $p < 0,01$). Istotnie zwiększyło się ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym w spoczynku ($23,7 \pm 3,2$ vs $26,3 \pm 2,0$ mmHg; $p < 0,01$) oraz ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym na szczycie wysiłku ($20,8 \pm 5,8$ vs $26,0 \pm 5,0$ mmHg, $p < 0,01$). Istotnie zmniejszyła się różnica ciśnień parcjalnych dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym pomiędzy szczytem wysiłku i spoczynkiem ($-2,9 \pm 3,8$ vs $-0,27 \pm 4,3$ mmHg, $p < 0,01$).

WNIOSKI: 1. Przeżycie pacjentów z CTEPH leczonych za pomocą balonowej angioplastyki płucnej jest lepsze niż chorych leczonych farmakologicznie oraz porównywalne z grupą pacjentów leczonych za pomocą endarterektomii płucnej. 2. Balonowa angioplastyka płucna jest obarczona podwyższonym ryzykiem zgonu i powikłań okołozabiegowych, ale odpowiednia modyfikacja techniki leczenia BPA istotnie zmniejsza ryzyko ich wystąpienia. 3. Balonowa angioplastyka płucna u chorych z nieoperacyjnym lub przetrwałym CTEPH skutecznie poprawia wskaźniki kliniczne i czynnościowe, parametry hemodynamiczne krążenia płucnego, wpływa pozytywnie na stężenie biomarkerów o istotnym znaczeniu rokowniczym oraz poprawia jakość życia i wydolność fizyczną leczonych pacjentów.