Klinika Wad Wrodzonych Serca

Instytutu Kardiologii w Warszawie

im. Prymasa Tysiąclecia

Stefana Kardynała Wyszyńskiego

Streszczenie rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Agnieszka Lech

Wysiłkowe zmiany czynności lewej komory pacjentów z ciasnym bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej.

Promotor: dr hab. n. med. Anna Klisiewicz

profesor nadzw. Instytutu Kardiologii

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski

Kierownik Kliniki: profesor dr hab. n. med. Piotr Hoffman

Praca zrealizowana na podstawie pracy statutowej nr 2.36/VI/10

Warszawa 2018

Wprowadzenie.

Zwężenie zastawki aortalnej, inaczej stenoza aortalna (ang. *aortic stenosis* - AS) jest obecnie najczęstszą wadą zastawkową u dorosłych w krajach rozwiniętych. Główną jej przyczyną w starzejącym się społeczeństwie jest proces degeneracyjny. Powszechne występowanie i złe rokowanie u pacjentów nieleczonych czyni z tej jednostki chorobowej istotny problem zdrowotny. AS jest chorobą przewlekłą, postępującą, przez wiele lat bezobjawową, pomimo zmniejszenia pola powierzchni ujścia zastawki, wzrostu gradientu przezzastawkowego i przeciążenia ciśnieniowego lewej komory. Rokowanie pacjentów z ciężką postacią wady ulega istotnemu pogorszeniu gdy występują objawy niewydolności serca, dławicy piersiowej lub omdlenia wysiłkowe. Pacjenci ci są grupą wysokiego ryzyka. Jedyną skuteczną metodą leczenia ciężkiego objawowego zwężenia zastawki aortalnej, poprawiającą rokowanie jest wymiana zastawki (chirurgiczna lub przezskórna). W obecnych wytycznych, zarówno ESC jak i zaleceniach amerykańskich towarzystw, wystąpienie objawów jest najmocniejszym wskazaniem do operacji pacjentów z ciężkim AS (klasa I B). W czasach powszechnej dostępności badań echokardiograficznych rozpoznawalność wad zastawkowych, w tym zwężenia zastawki aortalnej, istotnie wzrosła, a około 50% pacjentów u których stwierdza się istotne AS, nie zgłasza objawów w chwili postawienia rozpoznania. Postępowanie w tej grupie jest w dalszym ciągu przedmiotem dyskusji i badań a optymalny czas operacji pozostaje trudny do określenia. Poszukiwane są parametry echokardiograficzne i biochemiczne, które pomogą w lepszej ocenie pacjentów bezobjawowych i ułatwią decyzje o dalszym postępowaniu.

Cele pracy.

Celem pracy była ocena wysiłkowych zmian czynności lewej komory u pacjentów z ciasnym bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej i prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory.

Określono następujące cele szczegółowe:

1. Ocena wysiłkowych zmian skurczu włókien podłużnych mięśnia lewej komory.
2. Analiza wysiłkowej zmienności skurczu włókien podłużnych mięśnia lewej komory jako markerów istotności zwężenia.
3. Ocena wysiłkowych zmian stężeń NT-proBNP i analiza przyrostu stężeń NT-proBNP w wysiłku jako markerów przebudowy mięśnia lewej komory.

Grupa badana.

Do badania włączono prospektywnie pacjentów Kliniki i Poradni Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie z ciasnym bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej. Podstawowym kryterium włączenia do badania było ciężkie, bezobjawowe AS, zdefiniowane w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym – średni gradient aortalny (mean GA) >40 mmHg, pole powierzchni zastawki aortalnej (AVA) <1 cm^2 lub indeksowane pole powierzchni (AVAI) <0,6 cm^2/m^2, maksymalna prędkość przepływu przez zastawkę (Vmax) >4 m/s.

Kryteriami włączenia do badania były ponadto: prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF >55%), rytm zatokowy, zdolność do wykonania wysiłku fizycznego, wiek 18-70 lat.

Kryteria wykluczające z badania obejmowały: brak zgody chorego na udział w badaniu, niedomykalność zastawki aortalnej większa niż mała, współistniejące istotne wady pozostałych zastawek, zaburzenia rytmu, współistnienie chorób mięśnia sercowego, objawowa choroba wieńcowa lub przebyty zawał mięśnia sercowego, wystąpienie odcinkowych zaburzeń kurczliwości w czasie testu wysiłkowego, nieleczone lub źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, choroby płuc.

Od stycznia 2011 roku do października 2013 roku przebadano 54 pacjentów z ciężkim, bezobjawowym wysokogradientowym zwężeniem zastawki aortalnej ang. *asymptomatic severe aortic stenosis* – ASAS (grupa ASAS). Ostatecznej analizie poddano dane 50 pacjentów z ASAS. Grupę kontrolną stanowiło 21 ochotników dobranych pod względem płci i wieku.

Metodyka.

Osoby włączone do badania poza badaniem przedmiotowym i podmiotowym wykonane miały spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne w celu potwierdzenia rytmu zatokowego, pobranie krwi na oznaczenie stężenia NT-proBNP w spoczynku i na szczycie wysiłku, pełne badanie spoczynkowe echokardiograficzne i badanie wysiłkowe na cykloergometrze rowerowym w pozycji leżącej. Wszystkie procedury były tak samo przeprowadzone w grupie ASAS i kontrolnej.

Oprócz standardowych parametrów echokardiograficznych oceniono globalne odkształcenie podłużne lewej komory (GLS) metodą śledzenia markerów akustycznych (STE). Odkształcenie oceniano w projekcjach koniuszkowych: czterojamowej, dwujamowej i

trójjamowej w spoczynku. Wartość GLS stanowiła średnia z pomiarów w wymienionych projekcjach. Podobnej analizie poddano rejestracje na szczycie wysiłku.

Echokardiograficzny test wysiłkowy wykonywany był na cykloergometrze rowerowym w pozycji leżącej wg protokołu WHO, zaczynając od etapu obciążenia 25 Watt, zwiększając obciążenie co 2 minuty o 25 Watt. Do obliczeń na szczycie wysiłku rejestrowano parametry jak w badaniu spoczynkowym. Test przerywano zgodnie z obowiązującymi zasadami.

Każdy pacjent miał pobieraną próbkę krwi w spoczynku i na szczycie wysiłku w celu oznaczenia stężenia NT-proBNP.

Wyniki.

Analizie poddano dane 50 pacjentów z istotnym wysokogradientowym bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej, 26 kobiet i 24 mężczyzn, średnia wieku 38,4±18,1 lat (grupa ASAS). Grupę kontrolną stanowiło 21 ochotników (10 kobiet i 11 mężczyzn) dobranych pod względem płci i wieku (średni wiek 43,4±10,6 lat). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w występowaniu choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, palenia papierosów.

Spośród standardowych parametrów echokardiograficznych pacjenci z grupy ASAS w porównaniu z grupą kontrolną cechowali się istotnie statystycznie większą grubością mięśnia lewej komory i indeksowaną masą mięśnia lewej komory (LVMI), większą wartością frakcji wyrzutowej (EF). Większość pacjentów z grupy ASAS miała dwupłatkową zastawkę aortalną (30 osób, 60%).

W celu oceny stopnia przebudowy lewej komory w przebiegu zwężenia zastawki aortalnej przeanalizowano częstość występowania różnych typów geometrii lewej komory w grupie ASAS. Przerost mięśnia lewej komory stwierdzono u większości badanych (72%, n=36), u wszystkich był to przerost koncentryczny. Rzadziej występowała przebudowa koncentryczna (22%, n=11). Prawidłową geometrię komory stwierdzono jedynie u 6% badanych (n=3). W grupie kontrolnej u większości osób (62%, n=13) występowała prawidłowa geometria LV, u pozostałych przebudowa koncentryczna (24%, n=5), przerost ekscentryczny (9%, n=2) i przerost koncentryczny (5%, n=1). Pacjenci z grupy ASAS osiągnęli nieistotnie mniejsze obciążenie w czasie testów wysiłkowych w porównaniu z grupą kontrolną (132,7±36,9 Watt vs. 150,0±41,1 Watt odpowiednio; p=0,09). U żadnej z badanych osób nie obserwowano objawów w czasie testu wysiłkowego.

Spoczynkowy GLS był istotnie wyższy w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy ASAS (-20,7±1,7% vs. -18,9±2,4%; p=0,006). W grupie ASAS stwierdzono najwyższe wartości GLS u pacjentów z prawidłową geometrią komory (-23,7±0,7%), niższe w przebudowie koncentrycznej (-19,2±1,7%) natomiast najniższe w grupie przerostu koncentrycznego (-18,4±2,2%). Wartości globalnego odkształcenia podłużnego na szczycie wysiłku były istotnie wyższe w grupie kontrolnej (-22,8±2,9% vs. -19,7±3,6%; p=0,001). Obserwowano wzrost wartości GLS na szczycie wysiłku w obu grupach, niższy w grupie ASAS ale bez istotnej statystycznie różnicy między grupami (ΔGLS -0,8±3,0% vs. -2,2±3,1%; p=0,08). W teście par powiązanych w grupie ASAS przyrost GLS był na granicy istotności statystycznej, zaś w grupie kontrolnej istotny statystycznie.

W celu oceny związku funkcji skurczowej lewej komory z parametrami echokardiograficznymi charakteryzującymi zwężenie (prędkość maksymalna, średni gradient aortalny, AVA), zbadano korelacje pomiędzy GLS a wybranymi parametrami. W grupie ASAS spoczynkowy GLS najsilniej ujemnie korelował z indeksowaną masą mięśnia lewej komory (LVMI), umiarkowane ujemne korelacje wykazano z parametrami ciężkości wady w spoczynku: prędkością maksymalną przez zastawkę aortalną i średnim gradientem aortalnym, słabą korelację dodatnią z powierzchnią ujścia zastawki aortalnej w spoczynku. GLS na szczycie wysiłku również najsilniej ujemnie korelował z LVMI, umiarkowanie ujemnie z parametrami ciężkości wady badanymi w czasie wysiłku: prędkością maksymalną przez zastawkę (Vmax) i średnim gradientem aortalnym, najsłabiej dodatnio z powierzchnią ujścia zwężonej zastawki aortalnej. Stwierdzono słabe korelacje zarówno GLS spoczynkowego jak i wysiłkowego z płcią. Zmiana GLS w czasie wysiłku (ΔGLS) nie korelowała ze spoczynkowymi parametrami ciężkości wady (AVA, średnim GA), wiekiem oraz LVMI. Nie stwierdzono również korelacji ΔGLS z parametrami wysiłkowymi: AVA i średnim gradientem aortalnym. Analiza pola pod krzywą ROC wykazała, że wartości spoczynkowego GLS cechują się wyższą dokładnością dla wykrywania przerostu mięśnia lewej komory (AUC 0,756; CI 95% 0,64-0,87), w porównaniu do wartości GLS mierzonej na szczycie wysiłku (AUC 0,678; CI 95% 0,56-0,81). GLS bas <-18% cechował się wyższą specyficznością i dodatnią wartością predykcyjną w wykrywaniu przerostu mięśnia LV w porównaniu do wartości GLS bas <-19%. W wieloczynnikowej analizie regresji liniowej niezależnym czynnikiem związanym zarówno ze spoczynkowym jak i wysiłkowym GLS okazała się indeksowana masa mięśnia lewej komory (LVMI).

W grupie ASAS w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenia NT-proBNP zarówno w spoczynku (167,6±147,2 pmol/l vs. 50,9±41,0pmol/l; p<0,0001), jak i na szczycie wysiłku (180,3±152,0 pmol/l vs. 56,4±44,9 pmol/l; p<0,0001) oraz istotnie większy wzrost stężenia NT-proBNP (ΔNT-proBNP) w czasie wysiłku w grupie ASAS (12,8±19,1 pmol/l vs. 5,5±6,7 pmol/l; p=0,02). Spoczynkowe stężenie NT-proBNP w grupie ASAS istotnie dodatnio korelowało z LVMI, umiarkowanie dodatnio z Vmax, umiarkowanie ujemnie z AVA, słabo dodatnio z średnim gradientem aortalnym. Podobne korelacje wykazano dla stężenia NT-proBNP oznaczanego na szczycie wysiłku. Zarówno spoczynkowe jak i wysiłkowe stężenie NT-proBNP istotnie korelowało z wiekiem. Nie stwierdzono korelacji między zmianami stężenia NT-proBNP w czasie wysiłku (ΔNT-proBNP) a spoczynkowymi parametrami charakteryzującymi ciężkość wady. Analiza pola pod krzywą ROC wykazała, że wartości spoczynkowego i wysiłkowego NT-proBNP cechują się podobną dokładnością dla wykrywania przerostu mięśnia lewej komory (AUC 0,723; CI 95% 0,61-0,84 i 0,724; CI 95% 0,61-0,84 odpowiednio). W grupie badanej zmiana stężeń NT-proBNP w czasie wysiłku (ΔNT-proBNP) była istotnie wyższa u pacjentów z przerostem koncentrycznym mięśnia, w porównaniu do tych z przebudową koncentryczną (16,8 ±17,7 pmol/l vs. 7,1 ±5,0 pmol/l; p= 0,007).

W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej czynnikami niezależnie związanymi ze stężeniem NT-proBNP w spoczynku i na szczycie wysiłku był wiek, AVA i LVMI.

Wnioski.

1. Wysiłkowe zmiany skurczu mięśnia lewej komory u pacjentów z ciasnym bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej są przydatne w ujawnieniu cech jego subklinicznego uszkodzenia.

2. Obniżone wartości globalnego odkształcenia podłużnego w spoczynku ulegają poprawie podczas wysiłku co przemawia za zachowaną rezerwą kurczliwości mięśnia lewej komory w tej grupie chorych.

3. Spośród analizowanych parametrów jedynie indeksowana masa mięśnia lewej komory okazała się niezależnym czynnikiem związanym ze spoczynkowym i wysiłkowym globalnym odkształceniem podłużnym. Zmniejszenie GLS wskazuje na większą przebudowę lewej komory.

4. Stężenia NT-proBNP w spoczynku i w wysiłku oraz ich zmiana wnoszą podobne dodatkowe informacje dotyczące przebudowy mięśnia lewej komory w przebiegu wady. Dla oceny stopnia zaawansowania przebudowy mięśnia lewej komory wystarczająca jest analiza stężeń NT-proBNP w spoczynku.

Agnieszka Lech