Klinika Wad Wrodzonych Serca

Instytutu Kardiologii w Warszawie

im. Prymasa Tysiąclecia

Stefana Kardynała Wyszyńskiego

Barbara Chybowska

Przydatność oceny czynności włókien podłużnych lewej komory w przewidywaniu występowania istotnych zwężeń tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu

Streszczenie rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Promotor dr hab. n. med. Anna Klisiewicz

profesor nadzw. Instytutu Kardiologii

Warszawa 2016

1. Wprowadzenie

Przeszczepienie serca jest uznaną ostateczną metodą leczenia pacjentów z krańcową niewydolnością serca. Po upływie pierwszego roku choroba tętnic wieńcowych przeszczepionego serca (*cardiac allograft vasculopathy* – CAV) stanowi, oprócz nowotworów i niewydolności nerek, jedną z trzech głównych przyczyn zgonu biorców.

Wczesna diagnoza CAV pozostaje wyzwaniem ze względu na brak objawów lub ich nietypowość, co jest związane z odnerwieniem przeszczepu. Jej zmienny przebieg kliniczny jest przesłanką do wykonywania rutynowych inwazyjnych koronarografii u biorców przeszczepu serca. Postępowanie takie naraża jednak biorców na znaczną ekspozycję na promieniowanie jonizujące oraz niepożądane działania środków kontrastowych. W celu ograniczenia liczby wykonywanych badań inwazyjnych zasadna wydaje się bardziej precyzyjna stratyfikacja ryzyka obecności istotnej CAV na postawie danych z wywiadu lekarskiego i badań nieinwazyjnych.

2. Cele pracy

Celem pracy była analiza przydatności klinicznej echokardiograficznej oceny czynności włókien podłużnych lewej komory w przewidywaniu występowania istotnych zwężeń tętnic wieńcowych przeszczepionego serca w porównaniu z dotychczas powszechnie stosowaną diagnostyką nieinwazyjną.

Sformułowano następujące cele szczegółowe:

1. Analiza możliwości oceny, powtarzalności i odtwarzalności pomiarów parametrów czynności włókien podłużnych lewej komory oraz ich wartości diagnostycznej w przewidywaniu występowania istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej z uwzględnieniem anatomii naczyń wieńcowych ocenianej koronarograficznie u osób po przeszczepieniu serca.

2. Ocena wartości diagnostycznej wybranych klasycznych parametrów echokardiograficznych w przewidywaniu istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej w przeszczepionym sercu.
3. Analiza stężeń NT-proBNP i hsCRP jako markerów istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej u biorców przeszczepu serca.
4. Ocena wartości diagnostycznej klasycznych czynników ryzyka i czynników ryzyka związanych z przeszczepieniem w przewidywaniu występowania istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej w tej grupie chorych.
5. Porównanie parametrów echokardiograficznych, biomarkerów i charakterystyki klinicznej w celu określenia niezależnych czynników predykcyjnych obecności istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej w przeszczepionym sercu oraz zaproponowanie najlepszej strategii diagnostycznej.

3. Materiał i metodyka

Do badania włączano prospektywnie kolejnych pacjentów co najmniej rok po przeszczepieniu serca hospitalizowanych planowo w Instytucie Kardiologii w Warszawie w okresie od lutego 2012 roku do sierpnia 2013 roku. Celem hospitalizacji było wykonanie rutynowej corocznej kontrolnej koronarografii i biopsji mięśnia sercowego. Ostatecznej analizie poddano dane 85 pacjentów (średnia wieku 53,2 ±13,2 lat; 73 mężczyzn; średni czas po przeszczepieniu 6,1 ±4,0 lat).

Osoby włączone do badania, poza badaniem podmiotowym i przedmiotowym, miały wykonane spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne, morfologię krwi obwodowej oraz podstawowe badania biochemiczne, oznaczenie stężeń NT-proBNP i hsCRP we krwi obwodowej, przezklatkowe badanie echokardiograficzne z następczą analizą czynności włókien podłużnych lewej komory *off-line*, selektywną koronarografię metodą

Judkinsa lub Sonesa z oceną stopnia zwężenia naczyń wieńcowych oraz biopsję mięśnia sercowego. Na podstawie wywiadu, dokumentacji medycznej oraz bazy danych dawców narządów ustalano obecność czynników ryzyka choroby tętnic wieńcowych przeszczepionego serca. Za istotne zwężenie tętnicy wieńcowej przyjęto zwężenie równe lub większe niż 50% światła naczynia.

4. Wyniki

U 19 (22,4%) pacjentów stwierdzono obecność przynajmniej jednego istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej, natomiast u 66 wykluczono takie zwężenie.

Analiza odkształcenia mięśnia sercowego techniką śledzenia markerów akustycznych nie była możliwa do wykonania w 39 segmentach (2,7% z całkowitej liczby 1445 segmentów), pochodzących z 85 badań z odpowiednią techniczną jakością obrazów. Analiza wszystkich 17 segmentów lewej komory była możliwa w 69 (81,2%) przypadkach.

Spośród parametrów czynności włókien podłużnych lewej komory tylko maksymalny wskaźnik skracania poskurczowego (*maximal post-systolic shortening index* – maxPSSI) cechował się bardzo dobrą dokładnością diagnostyczną dla przewidywania obecności istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej (AUC [*area under curve*] – 0,90;). Stwierdzono bardzo wysoką (97%, κ 0,91) powtarzalność analizy obecności nadmiernego skracania poskurczowego. Odtwarzalność pomiarów była natomiast na poziomie średnim (80%, κ 0,44).

W standardowym badaniu echokardiograficznym odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory występowały u 12 (14,1%) osób. Żaden ze standardowych parametrów echokardiograficznych nie cechował się dużą dokładnością diagnostyczną dla przewidywania obecności istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej.

W badanej populacji mediana stężenia NT-proBNP wynosiła 487,3 ng/l, natomiast mediana stężenia hsCRP – 1,92 mg/l. Analiza pola pod krzywą ROC (*receiver operating characteristic)* wykazała, że oba testy cechują się małą dokładnością diagnostyczną dla

przewidywania obecności istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej (AUC dla NT-proBNP – 0,72; dla hsCRP – 0,58). Chociaż osoby z istotnym zwężeniem w koronarografii miały istotnie statystycznie wyższe stężenie NT-proBNP ($p<0,01$). Nie obserwowano takiej zależności w przypadku stężenia hsCRP.

Spośród analizowanych klasycznych i związanych z przeszczepieniem czynników ryzyka jedynie czas po przeszczepieniu oraz wiek dawcy cechowały się satysfakcjonującą dokładnością diagnostyczną w przewidywaniu istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej (AUC dla czasu po przeszczepieniu – 0,73; dla wieku dawcy – 0,69). Oba te parametry przy wyznaczonych punktach odcięcia cechowała duża ujemna wartość predykcyjna (odpowiednio: 91% i 89%).

W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej tylko nasilone skracanie poskurczowe (OR – 1130) i czas po przeszczepieniu (dla Δ 2 lata OR – 2,40) okazały się niezależnymi czynnikami predykcyjnymi występowania istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej. W modelu bez nasilonego skracania poskurczowego niezależnymi czynnikami predykcyjnymi były: wiek dawcy (dla Δ 5 lat OR – 2,02), objętość końcoworozkurczowa lewej komory (dla Δ 20 ml OR – 3,04) oraz maksymalna prędkość skurczowa pierścienia trójdzielnego (dla Δ 1 cm/s OR – 1,83). Model ten był nieistotnie statystycznie gorszy od modelu z nasilonym skracaniem poskurczowym.

Porównanie różnych strategii diagnostycznych wykazało, że optymalną kombinację czułości i swoistości uzyskano, stosując jedynie ocenę nasilonego skracania poskurczowego. Natomiast kryterium występowania nasilonego skracania poskurczowego lub czas po przeszczepieniu dłuższy niż 5,5 roku cechowały się największą czułością i ujemną wartością predykcyjną dla przewidywania istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej. W przypadku niewykonywania analizy skracania poskurczowego najlepszą strategią diagnostyczną jest taka, w której spełniony jest minimum jeden z trzech następujących warunków: wiek dawcy >40 lat;

maksymalna prędkość skurczowa pierścienia trójdzielnego <6,5 cm/s; objętość końcoworozkurczowa lewej komory >100 ml.

5. Wnioski

1. Spośród analizowanych parametrów czynności włókien podłużnych lewej komory maksymalny wskaźnik skracania poskurczowego (maxPSSI) ma największą wartość diagnostyczną w przewidywaniu występowania istotnych zwężeń tętnic wieńcowych przeszczepionego serca.
2. Łączna analiza funkcji prawej komory oraz objętości końcoworozkurczowej lewej komory wraz z wiekiem dawcy jest dobrym narzędziem screeningowym do wykrywania istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej w przeszczepionym sercu.
3. Oznaczenie stężeń NT-proBNP i hsCRP nie jest przydatne w przewidywaniu obecności istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej u biorców przeszczepu serca.
4. Spośród analizowanych klasycznych i związanych z przeszczepieniem czynników ryzyka jedynie czas po przeszczepieniu oraz wiek dawcy są przydatne w przewidywaniu występowania istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej w tej grupie chorych.
5. Analiza nasilonego skracania poskurczowego wraz z informacją o czasie po operacji umożliwia ustalenie optymalnego czasu wykonania badania koronarograficznego u osób po przeszczepieniu serca. Rozszerzone badanie echokardiograficzne może uzupełniać algorytm diagnostyczny, ograniczając liczbę badań inwazyjnych.

Barbara Chybowska

Barbara Chybowska

specjalista chorób wewnętrznych
1881838