INSTYTUT KARDIOLOGII
KIEROWNIK
Kliniki Choroby Wieńcowej
Prof. dr hab. med. Hanna Szwed
26.07.16

II Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie

im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego

lek. Tomasz Chwyczko

„Rola ergospirometrii w identyfikacji pacjentów odpowiadających na terapię resynchronizującą niewydolności serca"

Streszczenie rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Hanna Szwed

Warszawa 2016

Wstęp:

Niewydolność serca jest jedną z najczęstszych chorób (dotyczy 1-2% populacji europejskiej), u osób w wieku ≥ 70 lat występuje z częstością ≥ 10%. Roczna śmiertelność w zależności od objawów choroby sięga od 5% (pacjenci w II klasie czynnościowej wg NYHA) do 50% (klasa IV wg NYHA). Występujące u ok. 30% pacjentów z niewydolnością serca wydłużenie czasu trwania zespołu QRS (LBBB, LAH, niespecyficzne zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego), często skutkuje dyssynchronią skurczu lewej komory, prowadzącą do niekorzystnych efektów hemodynamicznych i zwiększenia śmiertelności. Zastosowanie stymulacji resynchronizującej (CRT) powoduje zmianę sekwencji pobudzenia serca, co skraca czas trwania zespołu QRS oraz daje poprawę natychmiastowego i odległego efektu hemodynamicznego. W obserwacji długoterminowej zastosowanie CRT skutkuje zmniejszeniem śmiertelności, poprawą klasy czynnościowej wg NYHA, poprawą wyników testów obciążeniowych, funkcji lewej komory serca, jakości życia. Istotnym problemem pozostaje duża liczba osób nie odpowiadających na leczenie za pomocą CRT, sięgająca 30-40% pacjentów poddawanych terapii resynchronizującej. Jak dotąd, nie zidentyfikowano parametrów pozwalających na jednoznaczne i pewne wytypowanie pacjentów odpowiadających korzystnie na CRT.

Hipotezy badawcze

1. *Hipoteza zerowa:* Wynik badania ergospirometrycznego nie pozwala na zidentyfikowanie pacjentów rokujących poprawę kliniczną po zastosowaniu stymulacji resynchronizującej.

2. *Hipoteza alternatywna:* Wynik badania ergospirometrycznego pozwala na zidentyfikowanie pacjentów rokujących poprawę kliniczną po zastosowaniu stymulacji resynchronizującej.

Cele pracy:

1. Wyznaczenie kryterium pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą, korelującego z przeżywalnością w obserwacji odległej (etap I badania).
2. Ocena przydatności wyników badania ergospirometrycznego w przewidywaniu korzystnej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą i prognozowaniu przeżycia pacjentów po CRT (etap II badania).

Materiał i Metodyka:

Badanie przeprowadzono metodą prospektywną, włączając 122 kolejnych pacjentów zakwalifikowanych do implantacji CRT z opcją defibrylacji (CRT-D) w II Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w latach 2009-2012, na podstawie obowiązujących w okresie rekrutacji zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Przed zabiegiem implantacji CRT u wszystkich pacjentów wykonano ergospirometrię (CPX), badanie echokardiograficzne oraz badanie krwi z oceną NT-proBNP. Wszystkie badania powtórzono w okresie 6 do 12 miesięcy po zabiegu. Pacjenci poddawani byli obserwacji odległej do pięciu lat.

Wyniki:

Do analizy włączono 117 pacjentów (102 mężczyzn i 15 kobiet), w tym 60 (51M/9K) z kardiomiopatią niedokrwienną (ICM) i 57 (52M/5K) z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM), w klasie IV wg NYHA (42 pacjentów), III wg NYHA (66 pacjentów) oraz w klasie II wg NYHA (9 pacjentów), optymalnie leczonych farmakologicznie. Średnia szerokość zespołu QRS w całej grupie wynosiła 166,1 ± 25,4 ms, a średnia frakcja wyrzucania lewej komory serca była równa 24,3 ± 7,7%. Wyjściowe szczytowe pochłanianie tlenu (VO_2) w całej grupie było równe 11,8 ± 3,6 ml/kg/min, a poziom NT-proBNP wynosił 2094 ± 1794,5 pg/ml. Wszystkie powyższe parametry uległy istotnej poprawie w całej grupie po wszczepieniu CRT.

W pierwszym etapie pracy, w celu wyodrębnienia optymalnego kryterium odpowiedzi na CRT, które najlepiej koreluje z przeżywalnością w obserwacji odległej, przeanalizowano sześć, najczęściej cytowanych w literaturze, wyznaczników odpowiedzi na CRT. Wykazano, że poprawa klasy czynnościowej wg NYHA po 1 roku obserwacji o co najmniej jedną klasę ma wpływ na przeżywalność dwuletnią. Brak poprawy o co najmniej jedną klasę wg NYHA wiąże się z 3,38 razy wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z pacjentami, u których wystąpiła poprawa. Na tej podstawie wyodrębniono grupę pacjentów odpowiadających na CRT (Grupa R, 80 pacjentów, 72M/8K) oraz grupę pacjentów nie odpowiadających na CRT (Grupa NR, 37 pacjentów, 30M/7K). W Etapie drugim dokonano porównania pomiędzy tymi grupami. W Grupie R było istotnie więcej pacjentów z DCM niż ICM (48 vs 10), podczas gdy w grupie NR było 10 pacjentów z DCM i 27 pacjentów z ICM ($p = 0,0011$). U pacjentów z Grupy R rzadziej występowało nadciśnienie tętnicze, a ich wyjściowe szczytowe pochłanianie tlenu było wyższe niż u pacjentów z grupy NR (12,0 ± 3,7 vs 10,5 ± 3,5; $p=0,042$). Poza tym, pacjenci z obu grup nie różnili się parametrami wyjściowymi. Po jednym roku obserwacji, pacjenci z grupy R mieli nadal wyższe szczytowe

pochłanianie tlenu niż pacjenci z Grupy NR (16,1 ± 4,0 vs 11,0 ± 3,9 ml/kg/min, p < 0,0001). U pacjentów z Grupy R zaobserwowano również skrócenie zespołu QRS (166,3 ± 25,1 vs 152 ± 25,1 ms, p = 0,0001) w odróżnieniu od Grupy NR (165,5 ± 25,6 vs 172,2 ± 30 ms, p = 0,303). Nie zaobserwowano różnic w innych parametrach pomiędzy obiema grupami.

U pacjentów z DCM zaobserwowano blisko czterokrotnie większą (3,966) szansę pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą niż u chorych kardiomiopatią niedokrwienną. Współtowarzyszące nadciśnienie tętnicze zmniejsza około trzykrotnie (0,333) szansę uzyskania pozytywnej odpowiedzi w porównaniu do szansy pacjentów bez stwierdzonego nadciśnienia. Wyniki regresji logistycznej wskazują również, że szansa uzyskania pozytywnej odpowiedzi na CRT wzrasta o 13% (1,13:1,00) z każdym zwiększeniem szczytowego pochłaniania tlenu o 1 ml/kg/min obserwowanego w wyjściowym badaniu ergospirometrycznym.

W pięcioletnim okresie obserwacji odnotowano 27 zgonów w całej grupie. W grupie pacjentów, którzy nie przeżyli (grupa nS), istotnie statystycznie częściej niż w grupie, która przeżyła (grupa S), występowała etiologia niedokrwienna niewydolności serca. Ponadto, u chorych z grupy nS obserwowano istotnie statystycznie niższą średnią wartość wyjściowego szczytowego pochłaniania tlenu oraz wyższy wyjściowy poziom NT-proBNP niż u pozostałych pacjentów.

Wykazano niemal trzykrotnie mniejsze (2,7 = 1:0,375) ryzyko zgonu pacjentów z DCM w porównaniu do ryzyka występującego w grupie pacjentów z ICM w obserwacji pięcioletniej. Innymi cechami istotnie zmniejszającymi ryzyko zgonu okazały się: wyższe wyjściowe szczytowe pochłanianie tlenu oraz wyższa frakcja wyrzutowa. Wyższa o 1 ml/kg/min wartość szczytowego pochłaniania tlenu zmierzona w wyjściowym badaniu CPX zmniejsza ryzyko zgonu o 15% (względne ryzyko wynosi 0,847), co oznacza,

że chorzy, u których szczytowe pochłanianie tlenu jest o 1 ml/kg/min wyższe, mają o 15% mniejsze ryzyko zgonu niż chorzy z wynikiem VO_2 o 1 ml/kg/min niższym.

Wykazano, że *wyjściowe szczytowe pochłanianie tlenu jest najsilniejszym, niezależnym* ***predyktorem przeżycia*** *pięcioletniego po wszczepieniu CRT.* Wyznaczono punkt odcięcia, przy którym szczytowe pochłaniania tlenu ma największą dokładność w przewidywaniu przeżycia długoterminowego, wynosi on > 11,7 ml/kg/min.

Wielowymiarowa analiza predyktorów pozytywnej odpowiedzi na CRT metodą regresji logistycznej wykazała również, że *wyjściowe szczytowe pochłanianie tlenu jest jedynym niezależnym* ***predyktorem odpowiedzi*** *na CRT* spośród wszystkich analizowanych czynników (punkt odcięcia > 9,6 ml/kg/min.

Wnioski:

1. Poprawa wydolności o jedną klasę czynnościową wg klasyfikacji NYHA w ciągu roku od zastosowania stymulacji resynchronizującej u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca, jest dobrym czynnikiem rokowniczym przeżywalności w obserwacji długoterminowej i może być przyjęta jako kryterium pozytywnej odpowiedzi na CRT.

2. Wynik badania ergospirometrycznego wykonanego przed wszczepieniem CRT jest, w porównaniu z wybranymi wskaźnikami echokardiograficznymi, elektrokardiograficznymi i biochemicznymi, najbardziej przydatny w przewidywaniu korzystnej odpowiedzi na CRT: wyjściowe szczytowe pochłanianie tlenu jest niezależnym predyktorem pozytywnej odpowiedzi na CRT oraz śmiertelności odległej.

3. Optymalny punkt odcięcia wyjściowego szczytowego pochłaniania tlenu, mający największą dokładność w przewidywaniu przeżycia długoterminowego wynosi 11,7 ml/kg/min.

4. Wartość wyjściowego szczytowego pochłaniania tlenu powyżej 9,6 ml/kg/min może być stosowana jako prosty wskaźnik pozwalający na przewidywanie korzystnej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą.

Tomasz Chwyczko
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
1554047