

STRESZCZENIE

WSTĘP: Przewlekłe zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension) jest to postać nadciśnienia płucnego, która cechuje się obecnością przewlekłego materiału zakrzepowo – zatorowego w tętnicach płucnych. Podstawową formą terapii CTEPH jest endarterektomia płucna (PEA, ang. Pulmonary Endarterectomy). Pacjenci zdyskwalifikowani z operacji z uwagi na dystalną lokalizację skrzeplin lub z powodu licznych chorób współistniejących, bądź po nie w pełni skutecznym leczeniu kardiochirurgicznym, są kwalifikowani do zabiegów przezskórnej balonowej angioplastyki płucnej (BPA, ang. balloon pulmonary angioplasty). Poprzez skuteczne zabiegi BPA odciążona jest prawa komora serca, której prawidłowa funkcja jest istotnym czynnikiem rokowniczym u chorych z nadciśnieniem płucnym (PH, ang. pulmonary hypertension). Z uwagi na dynamiczny rozwój w ostatnich latach w Europie jak i Polsce, BPA nabiera coraz większego znaczenia w kontekście terapii CTEPH. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały poprawę w zakresie morfologii i funkcji prawej komory ocenianych przy pomocy badania echokardiograficznego u chorych leczonych przy pomocy BPA. W literaturze światowej aktualnie są skąpe dane na temat obserwacji krzywej elektrokardiograficznej (EKG) u pacjentów z CTEPH poddawanych BPA. Głównym założeniem naszej pracy jest ocena wzajemnych relacji pomiędzy parametrami hemodynamicznymi krążenia płucnego, a elektrokardiograficznymi parametrami przerostu i przeciążenia prawej komory i prawego przedsionka po skutecznych i nie w pełni skutecznych zabiegach BPA celem wstępnej oceny przydatności klinicznej spoczynkowego EKG do monitorowania skuteczności przezskórnego leczenia zabiegowego chorych z CTEPH.

CELE:

1. Określenie wpływu skutecznej terapii CTEPH balonową angioplastyką płucną na elektrokardiograficzne wykładniki przeciążenia i przerostu jam prawego serca.
2. Poszukiwanie hemodynamicznych determinantów normalizacji elektrokardiograficznych cech PH celem oceny przydatności klinicznej EKG do monitorowania skuteczności terapii CTEPH za pomocą BPA.
3. Ocena elektrokardiograficznych markerów ostrej i przewlekłej poprawy hemodynamicznej u chorych z PH tętniczym i zakrzepowo-zatorowym.

METODYKA: Do analizy prospektywnej włączono chorych hospitalizowanych w Europejskim Centrum Zdrowia w Otwocku w latach 2013 – 2018 z CTEPH (n=41) zakwalifikowanych do leczenia zabiegowego przy pomocy BPA oraz rozpoznanych de novo tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH, ang. pulmonary arterial hypertension) (n=7) i dodatnim testem wazoreaktywności naczyń płucnych (tzw. „responderów”), którzy stanowili grupę kontrolną. Standardowe 12 – odprowadzeniowe EKG zostało wykonane u każdego pacjenta podczas spokojnego oddychania, w pozycji horyzontalnej przy pomocy komercyjnie dostępnego aparatu EKG (Philips Page Writer TC 50). Prędkości przesuwu papieru 25mm/s (1mV=10mm). Badanie EKG przeprowadzono nie wcześniej niż 48 godzin przed BPA, a następnie po zakończeniu leczenia (po co najmniej 3 sesjach BPA).

W pierwszej części pracy przeanalizowano wybrane parametry elektrokardiograficzne przerostu i przeciążenia prawej komory i prawego przedsionka takie jak: oś załamka T; amplituda załamka P w odprowadzeniu II; amplituda załamka P w odprowadzeniu V5; iloraz amplitudy załamek R i S w odprowadzeniu V5; amplituda załamka R w odprowadzeniu V6; oś zespołu QRS; blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, ang. right bundle branch block); zespół rSR' w odprowadzeniu V1 z $R' > 10$ mm (QRS < 120 ms); zespół qR w V1; amplituda załamka R w odprowadzeniu V1 > 6mm; amplituda załamka R w odprowadzeniu V1 + amplituda załamka S w odprowadzeniach V5/V6 > 10.5 mm; amplituda załamka R w odprowadzeniu aVR > 4 mm; zespół SIQIII; amplituda załamka S w odprowadzeniu V1 < 2 mm; obniżenie odcinka ST – T o co najmniej 1mm w większej liczbie odprowadzeń niż od V1 do V3; obniżenie odcinka ST-T o co najmniej 1mm w odprowadzeniach od V1 do V3; obniżenie odcinka ST-T o co najmniej 1mm w odprowadzeniach: II, III, aVF; ujemny załamek T w odprowadzeniach od V1 do V3; ujemny załamek T w większej liczbie odprowadzeń niż od V1 do V3; ujemny załamek T w odprowadzeniach: II, III, aVF.

W części drugiej - analizie dotyczącej predykcji normalizacji zapisu EKG przerost lub przeciążenie prawych jam serca zdefiniowano jako wystąpienie u chorego w zapisie EKG co najmniej jednego ze wskazanych poniżej parametrów EKG zawartych w amerykańskich zaleceniach dotyczących stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych przerostu prawej komory i prawego przedsionka (n=13): amplituda załamka R w odprowadzeniu V1 > 6mm; iloraz amplitudy załamek R:S w odprowadzeniu V1 > 1mm; amplituda załamka S w odprowadzeniu V5 > 10mm; amplituda załamka S w odprowadzeniu V6 > 3mm; amplituda załamka R w odprowadzeniu aVR > 4mm; amplituda załamka S w odprowadzeniu V1 < 2mm; amplituda załamka R w odprowadzeniu V5 lub V6 < 3mm; iloraz amplitudy załamek

R:S w odprowadzeniu V5 < 0.75; iloraz amplitudy załamków R:S w odprowadzeniu V6 < 0.4; stosunek amplitudy załamków R:S w V5 do amplitudy załamków R:S w V1 < 0.04; suma amplitudy załamka R w odprowadzeniu V1 i amplitudy załamka S w odprowadzeniu V5/V6 > 10.5mm; opóźnienie zwroty ujemnego > 0.035 sekundy i czas trwania zespołu QRS < 0.12 sekundy; obecność zespołu qR w odprowadzeniu V1. Normalizację zapisu EKG zdefiniowano jako wycofanie się obecności wszystkich obecnych przed rozpoczęciem procedury leczenia przy pomocy BPA powyższych parametrów z zapisu spoczynkowego badania EKG wykonanego po zakończeniu leczenia interwencyjnego.

W części trzeciej pracy obejmującej chorych z PAH i wyselekcjonowaną grupę pacjentów z CTEPH z bardzo dobrym efektem hemodynamicznym (n=28) definiowanym jako spadek mPAP o co najmniej 10mmHg do wartości poniżej 40mmHg przeanalizowano następujące parametry elektrokardiograficzne: oś załamka T; oś załamka QRS; amplituda załamka P w odprowadzeniu II; czas trwania załamka P w odprowadzeniu II; amplituda załamka R w odprowadzeniu V1; amplituda załamka S w odprowadzeniu V1; iloraz amplitudy załamków R:S w odprowadzeniu V1, amplituda załamka S w odprowadzeniu V5; amplituda załamka R w odprowadzeniu V5; iloraz amplitudy załamków R:S w odprowadzeniu V5; amplituda załamka S w odprowadzeniu V6; amplituda załamka R w odprowadzeniu V6; iloraz amplitudy załamków R:S w odprowadzeniu V6; RBBB; amplituda załamka R w odprowadzeniu aVR.

U chorych z PAH wyjściowe badanie EKG zostało wykonane 2-3 minuty przed podaniem inhalacji z iloprostu (5ug) w tożsamej dawce jak podczas wykonanego dzień wcześniej cewnikowania prawego serca (ang. RHC, right heart catheterization); drugie natomiast około 15 minut po zakończeniu powyższej inhalacji (w trakcie wykonywania drugiego badania EKG utrzymano przyłożenie wszystkich elektrod dokładnie w tych samych miejscach na ciele pacjenta jak podczas badania wykonanego przed podaniem iloprostu)

WYNIKI: W całej grupie pacjentów z CTEPH (n=41) poddanych procedurze BPA procentowa zmiana naczyniowego oporu płucnego (ang. PVR, pulmonary vascular resistance) korelowała istotnie z procentową zmianą w wartości następujących parametrów EKG ($p < 0.05$): oś załamka QRS ($\rho = 0.402$); oś załamka T ($\rho = -0.423$); amplituda załamka P w odprowadzeniach II ($\rho = 0.443$), III ($\rho = 0.424$) i aVF ($\rho = 0.344$); iloraz amplitudy załamków R:S w odprowadzeniu V5 ($\rho = -0.594$); amplituda załamka S w odprowadzeniu V6 ($\rho = 0.446$); amplituda załamka S w odprowadzeniu I ($\rho = 0.543$). Następnie cała

analizowana populacja została podzielona na dwie podgrupy pod względem efektywności wykonanego zabiegu interwencyjnego (BPA) określonego jako procentowy (%) spadek PVR względem wartości wyjściowej: grupa A została zdefiniowana jako pacjenci ze spadkiem PVR powyżej mediany dla całej badanej populacji – tzn. chorzy z bardzo dobrym efektem hemodynamicznym po zastosowanym leczeniu zabiegowym oraz grupa B, która została zdefiniowana jako pacjenci ze spadkiem PVR poniżej mediany dla całej badanej populacji – tzn. chorzy z gorszym efektem hemodynamicznym. Wartość mediany PVR (%) dla całej populacji wynosiła 49%. W grupie A obserwowaliśmy istotnie statystycznie zmiany w wartościach następujących parametrów EKG: oś załamka T ($p < 0.001$), amplituda załamka P w odprowadzeniu II ($p = 0.002$), iloraz amplitudy załamków R:S w odprowadzeniu V5 ($p < 0.001$), amplituda załamka S w odprowadzeniu V5 ($p < 0.001$). W grupie B, pomimo obserwowanej poprawy hemodynamicznej i czynnościowej po przebytych zabiegach BPA, żaden ze znalezionych w grupie A parametrów EKG przerostu i przeciążenia prawej komory i prawego przedsionka nie zmieniał się istotnie statystycznie

W badanej grupie 41 pacjentów u 33 stwierdzono występowanie co najmniej jednej cechy przerostu i/lub przeciążenia prawych jam serca – przeanalizowano wybrane parametry elektrokardiograficzne zgodnie z przyjętą metodologią badania. U 9 chorych z 33 po zabiegu BPA uzyskano normalizację zapisu EKG zgodnie z przyjętymi w metodologii kryteriami. Procentowa redukcja średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. mPAP, mean pulmonary artery pressure), skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. sPAP, systolic pulmonary artery pressure) oraz całkowitego oporu obwodowego (ang. TPR, total peripheral resistance) okazały się w analizie jednoczynnikowej istotnymi predyktorami normalizacji zapisu EKG. Na podstawie analizy ROC dla sPAP, TPR oraz mPAP pole pod krzywą (ang. AUC, area under ROC curve) wynosiło odpowiednio: 0.778; 0.731; 0.773 ($p < 0.005$; odpowiednio). Analizując procentowy spadek PVR AUC wynosiło 0.745, a wartość predykcyjna była na granicy istotności statystycznej ($p = 0.051$). Czulość i swoistość wartości mPAP uzyskanej po zabiegach BPA w przewidywaniu normalizacji EKG wynosiła odpowiednio: 22% i 96% dla mPAP 21 mmHg, 89% i 71% dla mPAP 25 mmHg oraz 100% i 54% dla mPAP 30 mmHg.

W trzeciej części badania przeanalizowano chorych z CTEPH ($n = 29$) z bardzo dobrym efektem hemodynamicznym leczenia przy pomocy BPA porównując powyższy profil przewlekłej poprawy hemodynamicznej z ostrą poprawą hemodynamiczną obserwowaną w grupie kontrolnej pacjentów z PAH ($n = 7$) po podaniu wziewnego analogu prostacykliny, iloprostu. W przypadku przewlekłej poprawy hemodynamicznej istotną statystycznie zmianę uzyskano w zakresie następujących parametrów EKG: oś załamka T ($p < 0.001$); oś załamka

QRS ($p=0.012$); amplituda załamka P w odprowadzeniu II ($p<0.001$); czas trwania załamka P w odprowadzeniu II (0.049); amplituda załamka R w odprowadzeniu V1 ($p=0.017$); ilorazu amplitudy załamków R:S w odprowadzeniu V1 ($p=0.046$); amplituda załamka S w odprowadzeniu V5 ($p=0.004$); amplituda załamka R w odprowadzeniu V6 ($p=0.044$); iloraz amplitudy załamków R:S w odprowadzeniu V5 ($p=0.004$); amplituda załamka S w odprowadzeniu V6 ($p=0.026$); amplituda załamka R w odprowadzeniu V6 ($p=0.01$); amplituda załamka R w odprowadzeniu aVR ($p=0.031$). W przypadku ostrej poprawy hemodynamicznej u chorych z PAH po podaniu wziewnego analogu prostacykliny istotną statystycznie zmianę wykazano tylko w przypadku załamka P w odprowadzeniu II (czas trwania: $p=0.035$; amplituda: $p=0.043$) oraz osi zespołu QRS ($p=0.018$).

WNIOSKI:

1. Efektywna hemodynamicznie BPA przyczynia się do istotnej poprawy i wycofywania się markerów elektrokardiograficznych przerostu i przeciążenia prawej komory oraz prawego przedsionka obrazując tym samym postępujący proces regresji elektrycznej przebudowy prawego serca.
2. Efekt hemodynamiczny zabiegów BPA skutkujący normalizacją zapisu elektrokardiograficznego wiąże się z istotnym odciążeniem prawej komory, co może pozwolić na rezygnację lub opóźnienie dalszych etapów leczenia.
3. Poprawa elektrokardiograficzna u chorych z przewlekłym nadciśnieniem płucnym wymaga czasu, gdyż elektrokardiogram reaguje w niewielkim stopniu na ostrą poprawę hemodynamiczną w czasie testu wazoreaktywności.