

**Emilia Stepnowska**

**ROZPRAWA DOKTORSKA / DOCTORAL DISSERTATION**

**Czynniki prognostyczne u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w  
dobie specjalistycznego celowanego leczenia**

**Prognostic factors in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the  
era of specific PAH-oriented therapy**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Ewa Lewicka

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**GDAŃSK 2020**

*Dziękuję mojej Pani Promotor,  
Profesor Ewie Lewickiej  
za zaangażowanie i nieocenioną  
pomoc merytoryczną,*

*oraz*

*mojej Rodzinie za wyrozumiałość*

*Pracę dedykuję Osobom, które przyczyniły się do  
mojego rozwoju zawodowego.*



## SPIS TREŚCI:

1. Wprowadzenie.....	5
2. Wykaz skrótów.....	6
3. Wstęp.....	9
4. Cele pracy.....	20
5. Materiał i metody.....	21
6. Podsumowanie wyników i wnioski.....	25
7. Streszczenie w języku polskim.....	38
8. Streszczenie w języku angielskim.....	41
9. Piśmiennictwo.....	44
10. Opublikowane artykuły wchodzące w skład rozprawy doktorskiej.....	48
11. Publikacje nie wchodzące w skład rozprawy doktorskiej.....	84

## 1. Wprowadzenie

Niniejsza rozprawa doktorska „Czynniki prognostyczne u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w dobie specjalistycznego celowanego leczenia” powstała w oparciu o monotematyczny cykl publikacji:

1. Daniłowicz-Szymanowicz L, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A, Niemirycz-Makurat A, Kwiatkowska J, Lewicka-Potocka Z, Rozwadowska K, **Stepnowska E**, Raczak G. *Microvolt T-wave alternans profiles in patients with pulmonary arterial hypertension compared to patients with left ventricular systolic dysfunction and a group of healthy volunteers*. *Anatol J Cardiol*. 2016 Nov;16(11):825-830.  
(punkty Impact Factor – 1,190; MNiSW – 15)
2. **Stepnowska E**, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A, Daniłowicz-Szymanowicz L, Zagożdżon P, Kamiński R, Lewicka-Potocka Z, Miękus P, Kozłowski D, Potocki W, Raczak G. *Predictors of poor outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: A single center study*. *PLoS One*. 2018 Apr 23;13(4):e0193245.  
(punkty Impact Factor – 2,776; MNiSW – 40)
3. **Stepnowska E**, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G, Lewicka E. *Pulmonary hypertension of complex aetiology: contemporary treatment options*. *Folia Cardiologica* 2019;14 (4):397-400.  
(punkty MNiSZ – 20)
4. **Stepnowska E**, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A, Miękus P, Raczak G. *Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: Literature review*. *Adv Clin Exp Med*. 2017 May-Jun;26(3):549-553.  
(punkty Impact Factor – 1,262; MNiSW – 15)

Suma punktów: Impact Factor – 5,228 , MNiSW – 90

## 1. Wykaz skrótów

<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa, <i>ang. alanine aminotransferase</i>
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa, <i>ang. aspartate aminotransferase</i>
<b>AT</b>	próg przemian beztlenowych, <i>ang. anaerobic threshold</i>
<b>BMPR2</b>	receptor typu 2 białka morfogenetycznego kości, <i>ang. bone morphogenetic protein receptor type 2</i>
<b>BNP</b>	peptyd natriuretyczny typu B, <i>ang. brain natriuretic peptide</i>
<b>cGMP</b>	cykliczny monofosforan guanozyny, <i>ang. cyclic guanosine monophosphate</i>
<b>CI</b>	wskaźnik sercowy, <i>ang. cardiac index</i>
<b>CPET</b>	badanie spiroergometryczne, <i>ang. cardiopulmonary exercise test</i>
<b>CREST</b>	twardzina układowa ograniczona, <i>ang. calcium deposits, Raynaud's syndrome, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasias</i>
<b>CTEPH</b>	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, <i>ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>
<b>EKG</b>	elektrokardiogram, <i>ang. electrocardiogram</i>
<b>ESC</b>	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, <i>ang. European Society of Cardiology</i>
<b>FAC</b>	skurczowo-rozkurczowa zmiana pola powierzchni prawej komory, <i>ang. fractional area change</i>
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja Leków, <i>ang. Food and Drug Administration</i>
<b>GFR</b>	wskaźnik przesączania kłębuszkowego, <i>ang. glomerular filtration rate</i>
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności, <i>ang. human immunodeficiency virus</i>
<b>HR</b>	częstości akcji serca, <i>ang. heart rate</i>
<b>hs-TnT</b>	wysokoczuła troponina T, <i>ang. high-sensitivity troponin T</i>
<b>IPAH</b>	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, <i>ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension</i>
<b>LA</b>	lewy przedsionek, <i>ang. left atrium</i>
<b>LV</b>	lewa komora, <i>ang. left ventricle</i>
<b>LVD</b>	dysfunkcja lewej komory, <i>ang. left ventricular dysfunction</i>
<b>LVEDD</b>	wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, <i>ang. left ventricular end-diastolic diameter</i>
<b>LVEDV</b>	objętość końcoworozkurczowa lewej komory, <i>ang. left ventricular end-diastolic volume</i>

<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory, <i>ang. left ventricular ejection fraction</i>
<b>LVESD</b>	wymiar końcowoskurczowy lewej komory, <i>ang left ventricular end-systolic diameter</i>
<b>LVESV</b>	objętość końcowoskurczowa lewej komory, <i>ang left ventricular end-systolic volume</i>
<b>LV GLS</b>	odkształcenie podłużne mięśnia lewej komory, <i>ang left ventricular global longitudinal strain</i>
<b>mPAP</b>	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, <i>ang. mean pulmonary artery pressure</i>
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny, <i>ang. magnetic resonance imaging</i>
<b>MTWA</b>	badanie mikrowoltowej zmienności załamka T, <i>ang. microvolt T-wave alternans</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NO</b>	tlenek azotu, <i>ang. nitric oxide</i>
<b>NT-proBNP</b>	N-końcowy fragment (pro)peptydu natriuretycznego typu B, <i>ang. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide</i>
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, <i>ang. New York Heart Association</i>
<b>O<sub>2</sub> pulse</b>	puls tlenowy (objętość tlenu pochłoniętego podczas jednego cyklu pracy serca), <i>ang. oxygen pulse</i>
<b>PAH</b>	tętnicze nadciśnienie płucne, <i>ang. pulmonary arterial hypertension</i>
<b>PCWP</b>	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, <i>ang pulmonary capillary wedge pressure</i>
<b>PETCO<sub>2</sub></b>	końcowo-wydechowe ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla, <i>ang. end-tidal carbon dioxide partial pressure</i>
<b>PVR</b>	naczyniowy opór płucny, <i>ang. pulmonary vascular resistance</i>
<b>RAA</b>	pole powierzchni prawego przedsionka, <i>ang. right atrial area</i>
<b>RBBB</b>	blok prawej odnogi pęczka Hisa, <i>ang. right bundle branch block</i>
<b>RHC</b>	cewnikowanie prawego serca, <i>ang. right heart catheterization</i>
<b>RV</b>	prawa komora, <i>ang. right ventricle</i>
<b>RVEDD</b>	wymiar końcoworozkurczowy prawej komory, <i>ang. right ventricular end-diastolic diameter</i>
<b>RVS'</b>	skurczowa prędkość ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej w obrazowaniu metodą dopлера tkankowego, <i>ang. right ventricular systolic myocardial velocity</i>
<b>RV strain</b>	odkształcenie podłużne mięśnia prawej komory, <i>ang. right ventricular strain</i>
<b>RVSP</b>	ciśnienie skurczowe w prawej komorze, <i>ang. right ventricular systolic</i>

*pressure*

<b>SCD</b>	nagła śmierć sercowa, <i>ang. sudden cardiac death</i>
<b>sGC</b>	rozpuszczalna cyklaza guanylowa, <i>ang. soluble guanylate cyclase</i>
<b>STE</b>	technika śledzenia markerów akustycznych, <i>ang. speckle tracking echocardiography</i>
<b>TAPSE</b>	amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego, <i>ang. tricuspid annular plane systolic excursion</i>
<b>VCO<sub>2</sub></b>	wydalanie dwutlenku węgla, <i>ang. carbon dioxide output</i>
<b>VE</b>	wentylacja minutowa, <i>ang. minute ventilation</i>
<b>VO<sub>2</sub></b>	pobieranie tlenu, <i>ang. oxygen uptake</i>
<b>VO<sub>2</sub> peak</b>	pobieranie tlenu na szczycie wysiłku, <i>ang. oxygen uptake at peak exercise</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia, <i>ang. World Health Organisation</i>
<b>WU</b>	jednostki Wooda, <i>ang. Wood's units</i>
<b>6MWT</b>	test 6-minutowego marszu, <i>ang. 6 minute walking test</i>
<b>6MWD</b>	dystans w teście 6-minutowego marszu, <i>ang. 6 minute walking test distance</i>

## 2. Wstęp

### Definicja

Nadciśnienie płucne jest zespołem chorobowym o różnej etiologii, w którym stwierdza się podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej. Do jego jednoznacznego rozpoznania konieczne jest wykonanie cewnikowania prawego serca (RHC, *right heart catheterization*). Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. *pulmonary arterial hypertension*) rozpoznajemy na podstawie wyniku cewnikowania, w którym w spoczynku średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, ang. *mean pulmonary artery pressure*) jest większe lub równe 25 mmHg, a ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP, ang. *pulmonary capillary wedge pressure*) nie przekracza 15 mmHg [1]. Jeżeli jednocześnie naczyniowy opór płucny (PVR, ang. *pulmonary vascular resistance*) jest wyższy niż 3 jednostki Wood'a, jest to tzw. nadciśnienie płucne przedwłośniczkowe [1]. Inną przyczyną, poza PAH, przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego (co należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej), mogą być choroby płuc, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne oraz nadciśnienie płucne o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie (np. w przebiegu chorób hematologicznych lub metabolicznych).

W 2018 roku, w czasie 6. Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego w Nicei, zaproponowano nową definicję hemodynamiczną nadciśnienia płucnego, w której za nieprawidłowy w cewnikowaniu prawego serca uznaje się mPAP > 20 mmHg [2]. Wynika to z obserwowanego gorszego rokowanie u pacjentów z mPAP ≥ 19 mmHg i ta nowa definicja nadciśnienia płucnego została oparta na wynikach badań naukowych [3].

### Klasyfikacja

Aktualna klasyfikacja nadciśnienia płucnego [4] w grupie tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa I wg WHO) wyróżnia idiopatyczne (IPAH, ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*), dziedziczne, wywołane przez leki lub toksyny oraz PAH związane z innymi schorzeniami, takimi jak choroba tkanki łącznej, nadciśnienie wrotne, wrodzona wada serca lub zakażenie HIV. W chorobie tej dochodzi do zwężenia światła lub zamknięcia przedkapilarnych tętniczek płucnych o średnicy do 1 mm wskutek przerostu ich błony mięśniowej oraz proliferacji śródbłonna naczyniowego i pogrubienia błony wewnętrznej.

Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne jest to najczęstsza postać PAH w Europie i w

USA [5], które rozpoznajemy, gdy po przeprowadzeniu szczegółowych badań nie udaje się ustalić przyczyny prekapilarnego nadciśnienia płucnego, a i w rodzinie pacjenta nie stwierdza się przypadków tej choroby.

Postać dziedziczna PAH najczęściej wywołwana jest przez mutację w genie receptora typu 2 białka morfogenetycznego kości (BMPR2), który m. in. jest odpowiedzialny za kontrolę wzrostu, różnicowania i apoptozę komórek śródbłonka i mięśni gładkich tętniczek płucnych [6]. U pacjentów z mutacją w genie BMPR2 choroba rozpoznawana jest w młodszym wieku, a jej przebieg kliniczny jest cięższy [7]. Inne, rzadsze mutacje odpowiedzialne za rozwój PAH dotyczą takich genów jak CAV1 (gen kodujący kaweolinę-1) oraz KCNK3 (gen kodujący białka kanału potasowego). Zgodnie z zaleceniami ESC z 2015 roku na temat rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego [4], badania w kierunku mutacji genu BMPR2 należy rozważyć u pacjentów z PAH, które wystąpiło sporadycznie lub po przyjmowaniu leków hamujących łąknienie, a także u chorych, którzy mają dodatni wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia płucnego. W przypadku niestwierdzenia mutacji w genie BMPR2, u osób w wieku poniżej 40 lat lub z rozpoznaniem rodzinnym PAH, a także u chorych obciążonych wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną (choroba Rendu-Oslera) można rozważyć badania w kierunku mutacji w genach ACVRL 1 i ENG. W przypadku ujemnych wyników tych badań, można wykonać badanie w kierunku innych rzadszych mutacji (genów KCNK 3, CAV1). Rozpoznanie podłoża genetycznego PAH jest istotne w kontekście poradnictwa genetycznego obejmującego rodzinę pacjenta.

PAH związane z innymi schorzeniami najczęściej występują w chorobach tkanki łącznej, a zwłaszcza w twardzinie: PAH stwierdza się u ok 5% chorych [8]. Rzadziej występuje w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego, mieszanej choroby tkanki łącznej, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia skórno-mięśniowego czy zespołu Sjogrena. Zespół CREST (wariant ograniczony twardziny układowej) jest najczęstszą chorobą tkanki łącznej związaną z PAH w krajach europejskich i USA. Przeżywalność chorych z PAH w przebiegu sklerodermii jest gorsza niż w innych etiologiach PAH [9,10]. Przy tym należy podkreślić, że etiologia nadciśnienia płucnego u chorych ze sklerodermią jest złożona: poza PAH jego przyczyną może być choroba śródmiąższowa płuc oraz dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w wyniku włóknienia miokardium i epikardium.

Tętnicze nadciśnienie płucne rzadziej towarzyszy nadciśnieniu wrotnemu. Występuje u około 1-5 % pacjentów z tym schorzeniem, najczęściej w przebiegu marskości wątroby [11]. Nieobecność marskości wątroby nie wyklucza jednak tego rozpoznania. Nadciśnienie płucne istotnie pogarsza rokowanie u pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby. W grupie chorych z  $mPAP \geq 50$  mmHg śmiertelność sięga 100%, natomiast przy  $mPAP 35-50$  mmHg wynosi ona około 50% [12].

PAH związane z zakażeniem wirusem HIV częściej dotyczy mężczyzn oraz osób uzależnionych od dożylnych narkotyków. U tych pacjentów często współistnieją inne czynniki zwiększające ryzyko rozwoju nadciśnienia płucnego, jak przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, narażenie na leki lub toksyny, jak również przebyta zatorowość płucna, której następstwem może być przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. Warto podkreślić, że terapia antyretrowirusowa o wysokiej aktywności (HAART) oraz zastosowanie leków swoistych dla PAH może prowadzić do regresji nadciśnienia płucnego u tych pacjentów.

W przypadku wrodzonych wad serca, stosowana jest klasyfikacja kliniczna tętniczego nadciśnienia płucnego [13], w której wyróżnia się:

- PAH związane z małymi, często przypadkowo wykrytymi ubytkami. Postać ta charakteryzuje się zwiększonym płucnym oporem naczyniowych i obecnością niewielkiego ubytku: w przegrodzie międzykomorowej o średnicy do 1 cm, a w przegrodzie międzyprzedsionkowej do 2 cm. Obecność tych ubytków (ich wielkość) nie tłumaczy jednak podwyższonego naczyniowego oporu płucnego, a ich zamykanie jest w tej grupie pacjentów przeciwwskazane.
- PAH związane z dominującymi przeciekami systemowo-płucnymi (lewo-prawymi), zarówno operacyjnymi, jak i nieoperacyjnymi. Do grupy tej należą pacjenci z umiarkowanymi i dużymi ubytkami, niewielkim lub umiarkowanym wzrostem PVR, u których w spoczynku nie obserwujemy sinicy.
- PAH, które rozwija się po operacjach korekcyjnych wad serca – u tych pacjentów średnie ciśnienie w tętnicy płucnej może pozostać podwyższone bezpośrednio po operacyjnym skorygowaniu wady lub wzrastać *de novo* po zabiegu, zwykle w czasie od kilku miesięcy do kilku lat, pomimo dobrego wyniku operacji.
- zespół Eisenmengera. Są to chorzy, u których początkowo obecny jest przeciek systemowo-płucny (lewo-prawy), który z czasem prowadzi do bardzo dużego zwiększenia naczyniowego oporu płucnego i w konsekwencji do odwrócenia przecieku (przeciek dwukierunkowy lub prawo-lewy). U tych chorych częsta jest erytrocytoza wtórna, małopłytkowość, czasami leukopenia oraz uszkodzenie *w i e l o n a r z ą d o w e*. Nierzadko współwystępują udary lub ropnie mózgu, krwawienia i skaza krwotoczna, zakażenia oraz zaburzenia czynności nerek wskutek uszkodzenia kłębuszków nerkowych, hiperurykemii i dny moczanowej.

## **Obraz kliniczny**

Objawy PAH są bardzo niecharakterystyczne. Początkowo osłabienie, męczliwość lub duszność pojawiają się tylko podczas wysiłku fizycznego, ale w miarę postępu choroby również w spoczynku. Mogą występować omdlenia i stany przedomdleniowe oraz bóle dławicowe. Wraz z postępowaniem choroby dochodzi do rozwoju niewydolności prawej komory (RV, ang. *right ventricle*) i związanych z tym objawów. Może pojawić się krwioplucie, rzadziej chrypka (ucisk nerwu krtaniowego wstecznego przez poszerzone tętnice płucne) lub świszczący oddech (ucisk dróg oddechowych przez poszerzony pień płucny). W badaniu fizykalnym zwraca uwagę unoszenie skurczowe okolicy przymostkowej, wzmożona akcentacja składowej płucnej II tonu serca, III ton serca, szmer skurczowy w polu osłuchiwania zastawki trójdzielnej (spowodowany jej niedomykalnością) oraz szmer rozkurczowy nad zastawką pnia płucnego (wskutek jej niedomykalności). W zaawansowanych stadiach stwierdza się sinicę, poszerzenie żył szyjnych, obrzęki obwodowe, powiększenie wątroby, wodobrzusze płyn w osierdziu lub jamach opłucnowych.

Badaniem przesiewowym, które pozwala ocenić prawdopodobieństwo występowania nadciśnienia płucnego jest przezklatkowe badanie echokardiograficzne. W przypadku umiarkowanego i wysokiego prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego w echokardiografii należy to zawsze zweryfikować poprzez wykonanie cewnikowania prawego serca, bowiem ostateczne rozpoznanie nadciśnienia płucnego stawiane jest na podstawie wyniku RHC. U pacjentów z idiopatycznym i rodzinnym PAH oraz PAH związanym z działaniem niektórych leków lub toksyn w czasie RHC należy przeprowadzić test wazoreaktywności z użyciem tlenu azotu lub iloprostu dla oceny odwracalności nadciśnienia płucnego. Umożliwia to podjęcie decyzji terapeutycznych odnośnie dalszego leczenia chorych. Bowiem w przypadku odwracalnego nadciśnienia płucnego można zastosować leki z grupy blokerów kanałów wapniowych. Natomiast w przypadku nieodwracalnego nadciśnienia płucnego stosuje się tzw. terapię celowaną, opartą na poznanych mechanizmach patogenetycznych choroby.

## **Badania pomocnicze w diagnostyce przyczyn PAH i ocenie zaawansowania choroby.**

Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania choroby to EKG (*P pulmonale*, prawogram, cechy przerostu i przeciążenia prawej komory, RBBB, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca) oraz badanie radiologiczne klatki piersiowej (poszerzenie

proksymalnych odcinków tętnic płucnych, ubogi obwodowy rysunek naczyń płucnych, powiększenie prawego przedsionka i prawej komory). Echokardiografia przezklatkowa umożliwia ocenę prawdopodobieństwa występowania nadciśnienia płucnego w oparciu o takie parametry jak prędkość maksymalna fali niedomykalności trójdzielnej, stosunek wymiaru prawej do lewej komory, cechy przeciążenia ciśnieniowego prawej komory, spektrum i prędkość wyrzutu krwi przez zastawkę tętnicy płucnej, szerokość pnia płucnego i tętnic płucnych, pole powierzchni i szacowane ciśnienie w prawym przedsionku. Ponadto, oceniana jest funkcja skurczowa prawej komory na podstawie pomiaru amplitudy ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego (TAPSE, ang. *tricuspid annular plane systolic excursion*), skurczowo-rozkurczowej zmiany pola powierzchni prawej komory (RVFAC, ang. *right ventricular fractional area change*), prędkości fali skurczowej (S') pierścienia trójdzielnego oraz szybkości odkształcenia podłużnego prawej komory (*RV strain*).

W diagnostyce wrodzonych wad serca często zachodzi konieczność wykonania echokardiografii przezprzełykowej lub MRI serca. W badaniu MRI obecność późnego wzmocnienia po podaniu gadolinu, zmniejszenie rozszerzalności tętnicy płucnej, obecność wstecznego przepływu krwi w tętnicy płucnej nasuwają podejrzenie nadciśnienia płucnego [14]. Natomiast zwiększona objętość prawej komory, zmniejszona objętość lewej komory, obniżenie frakcji wyrzutowej i objętości wyrzutowej prawej komory serca są udowodnionymi markerami niekorzystnego rokowania u pacjentów z PAH.

Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc jest pomocna w różnicowaniu PAH z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH, ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*). Natomiast tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TK-HR) bywa wykorzystywana w diagnostyce różnicowej przy podejrzeniu śródmiąższowej choroby płuc. Podejrzenie nadciśnienia płucnego w obrazie tomografii komputerowej nasuwają: poszerzenie tętnicy płucnej powyżej 29 mm, zwiększony stosunek średnicy tętnicy płucnej do aorty wstępującej  $\geq 1$  oraz stosunek średnicy tętnicy płucnej do średnicy oskrzela  $\geq 1$  stwierdzany w przynajmniej trzech płatach płuc.

W ocenie wydolności wysiłkowej niezastąpionym narzędziem pozostaje test 6-minutowego marszu (6MWT, ang. *6 minute walking test*) z oceną dystansu pokonanego przez chorego w czasie 6 min marszu oraz odczuwanego zmęczenia za pomocą skali Borga.

Dla pełnej oceny hemodynamiki układu krążenia, wydolności wysiłkowej, wymiany gazowej i wentylacji wykonywane jest badanie spiroergometryczne z analizą gazów oddechowych przy użyciu cykloergometru lub bieżni ruchomej. U pacjentów z PAH, oprócz obniżonego szczytowego pochłaniania tlenu ( $VO_2peak$ , ang. *oxygen uptake at peak exercise*) i zużycia tlenu w czasie jednego cyklu serca ( $O_2pulse$ , ang. *oxygen pulse*) podczas maksymalnego wysiłku,

stwierdza się także niskie końcowowdechowe ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla ( $P_{et}CO_2$ , ang. *end-tidal carbon dioxide partial pressure*) oraz zwiększone nachylenie przebiegu relacji wentylacji do produkcji  $CO_2$  w czasie wysiłku o rosnącej intensywności ( $VE/VCO_2$  slope).

Wśród badań laboratoryjnych istotne znaczenie ma ocena parametrów uszkodzenia (troponina) i przeciążenia prawej komory (peptydy natriuretyczne: BNP i NT-proBNP) oraz uszkodzenia innych narządów (testy czynnościowe wątroby, stężenie kreatyniny, GFR). Badania serologiczne przydatne są przy podejrzeniu choroby tkanki łącznej lub zakażenia HIV. Inne parametry, jak ocena stężenia asymetrycznej dimetyloargininy, endoteliny-1 czy interleukiny-6, nie są wykorzystywane w rutynowej praktyce klinicznej.

## Leczenie

Głównym celem leczenia jest uzyskanie u pacjentów z PAH profilu klinicznego niskiego ryzyka, co pozwala na obniżenie śmiertelności do poniżej 5% rocznie [4]. Chorzy z grupy niskiego ryzyka znajdują się w I lub II klasie czynnościowej wg WHO i nie stwierdza się u nich omdleń ani objawów niewydolności prawej komory. W teście 6 minutowego marszu pokonują dystans minimum 440 metrów. Stężenie przedsionkowych peptydów natriuretycznych jest u nich stosunkowo niskie i w przypadku BNP nie przekracza 50 ng/l oraz 300 ng/l dla NT-proBNP. W badaniu echokardiograficznym pole powierzchni prawego przedsionka wynosi poniżej 18 cm<sup>2</sup> i nie stwierdza się płynu w osierdziu. W badaniu spiroergometrycznym szczytowe pochłanianie tlenu ( $VO_2$  peak) wynosi powyżej 15 ml/min/kg, natomiast  $VE/VCO_2$  slope jest mniejsze niż 36. W kontrolnym cewnikowaniu prawego serca średnie ciśnienie w prawym przedsionku nie przekracza 8 mmHg oraz wskaźnik sercowy (CI, ang. *cardiac index*) jest większy niż 2,5 l/min/m<sup>2</sup>. Uzyskanie przedstawionych powyżej celów terapeutycznych w PAH jest możliwe przede wszystkim dzięki zastosowaniu specjalistycznego leczenia farmakologicznego, które oddziałuje na trzy podstawowe szlaki patogenetyczne ogrywające rolę w rozwoju PAH. Szlaki te są związane z nadmiarem endoteliny-1 oraz niedoborem prostacykliny i tlenku azotu (NO). Efektem stosowania takiego celowanego leczenia jest poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego w tętnicach płucnych, zmniejszenie naczyniowego oporu płucnego i poprawa funkcji prawej komory, a w rezultacie złagodzenie objawów klinicznych, poprawa wydolności wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych w RHC, zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby i wydłużenie czasu przeżycia. Lekami stosowanymi w tzw. celowanym leczeniu PAH są antagoniści receptora endoteliny-1, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 i stymulatory śródbłonkowej rozpuszczalnej cyklazy

guanylowej oraz analogi prostacykliny i agoniści receptora prostacykliny.

Dodatkowa farmakoterapia obejmuje stosowanie leków moczopędnych w przypadku objawów przewodnienia, leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z IPAH, dziedzicznym lub polekowym PAH, tlenoterapii - przy istotnej hipoksemii oraz suplementacji żelaza w razie jego niedoboru.

U pacjentów z IPAH, dziedzicznym lub polekowym PAH, u których w czasie RHC stwierdzono odwracalność nadciśnienia płucnego w ostrym teście wazodylatacyjnym (ok. 10% chorych) stosuje się wysokie dawki blokerów kanału wapniowego, w maksymalnych tolerowanych dawkach.

W leczeniu PAH istotną rolę odgrywa także kontrolowana aktywność fizyczna i rehabilitacja ruchowa, edukacja pacjentek na temat zapobiegania ciąży i metod skutecznej antykoncepcji, zapobieganie infekcjom (szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom), poradnictwo genetyczne, a także pomoc psychologiczna.

### **Antagoniści receptora endoteliny-1**

W tętnicznym nadciśnieniu płucnym dochodzi do wzrostu stężenia endoteliny-1, zarówno w tkance płucnej, jak i w osoczu, która wykazuje silne działanie mitogenne i naczynioskurczowe. Endotelina-1 wiąże się receptorami o dwóch różnych izoformach (A i B), które występują w komórkach mięśni gładkich tętnic i tętniczek płucnych. Receptory endotelinowe typu B są obecne także w komórkach śródbłonna, a wskutek ich blokady dochodzi do uwolnienia substancji wazodylatacyjnych i antyproliferacyjnych, takich jak tlenek azotu (NO) i prostacyklina, które mogą znosić niekorzystne działanie endoteliny-1. Wskutek blokady receptora dla endoteliny dochodzi do zmniejszenia naczyniowego oporu płucnego, zwiększenia pojemności minutowej serca, poprawy parametrów hemodynamicznych, wydolności wysiłkowej oraz klasy czynnościowej wg WHO. Wśród działań niepożądanych leków z tej grupy wymienia się zależną od dawki hepatotoksyczność, związaną najpewniej z kompetycyjnym hamowaniem eliminacji soli kwasów żółciowych przez hepatocyty lub cytolizą związaną z gromadzeniem leku w hepatocytach. Na uszkodzenie wątroby wskazuje wzrost aktywności transaminaz wątrobowych (ALT i AST). Do tej grupy leków należy ambrisentan (selektywny antagonistą w stosunku do receptorów A, obecnie niedostępny w Polsce), który cechuje się najmniejszą hepatotoksycznością spośród blokerów receptorów endotelinowych. W czasie jego stosowania wzrost transaminaz stwierdzano najwyżej u 3% leczonych. Natomiast istotnie częściej obserwowano występowanie obrzęków obwodowych. Inny lek z tej grupy:

bosentan, wykazujący aktywność w stosunku do receptorów A i B dla endoteliny, wiąże się z częstszym występowaniem uszkodzenia wątroby (u ok 10% pacjentów), które jest zależne od dawki leku. Po jej zmniejszeniu lub odstawieniu leku stwierdza się zwykle stopniową normalizację parametrów wątrobowych. Natomiast w przypadku najnowszego leku z tej grupy - macitentanu (blokującego receptory A i B) częściej obserwuje się obniżenie stężenia hemoglobiny, prawdopodobnie wskutek hamowania szpikowej erytropoezy. Powyższe leki podawane są w formie doustnej i są zazwyczaj stosunkowo dobrze tolerowane. Wykazują tendencję do zatrzymywania płynów, co może mieć znaczenie u osób starszych oraz obciążonych przewlekłą chorobą nerek.

### **Inhibitory fosfodiesterazy typu 5**

Mechanizm działania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 opiera się na zahamowaniu degradacji cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), co zwiększa jego dostępność w warunkach zaburzonej funkcji śródbłonna i zmniejszonego wskutek tego wytwarzania tlenu azotu. Oprócz efektu wazodylatacyjnego leków z tej grupy istotne jest także ich działanie antyproliferacyjne i proapoptotyczne, co może prowadzić do zahamowania niekorzystnej przebudowy tętniczek płucnych. Stosowanie tych leków u pacjentów z PAH powoduje rozszerzenie tętniczek płucnych przy niewielkim wpływie na naczynia krążenia systemowego. Do tej grupy należą sildenafil (dostępny w Polsce), tadalafil oraz wardenafil. Działania niepożądane tych leków obejmują bóle głowy, napadowe zaczerwienienie skóry, uczucie zatkanego nosa, krwawienie z nosa, niewielki spadek ciśnienia i objawy dyspeptyczne.

### **Stymulatory rozpuszczalnej cyklazy guanylowej**

Stymulatorem rozpuszczalnej cyklazy guanylowej (sGC) w śródbłonku naczyniowym, jedynym jak dotąd dopuszczonym przez Amerykańską Agencję Leków (FDA), jest riociguat. Stabilizuje on wiązanie NO z sGC oraz stymuluje sGC, przez co zwiększa się dostępność cGMP w ścianie naczyń i w efekcie dochodzi do wazodylatacji. Dodatkowo, poprzez zwiększenie stężenia cGMP i działanie synergistyczne z NO, riociguat wywiera efekt antyagregacyjny i antyproliferacyjny. Riociguat jest lekiem dobrze tolerowanym, a działania niepożądane obejmują bóle i zawroty głowy, hipotonię lub dolegliwości dyspeptyczne.

Z uwagi na wpływ na ten sam szlak patogenetyczny nie należy stosować razem inhibitorów

fosfodiesterazy 5 i riociguatu, gdyż zwiększa to ryzyko przerwania leczenia z powodu hipotensji i innych działań niepożądanych.

### **Analogi prostacykliny i agoniści receptora prostacykliny**

Epoprostenol – syntetyczna prostacyklina i jej analogi to niezwykle skuteczne leki wprowadzone do terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Prostacyklina uwolniona z płytek krwi, działając poprzez cyklazę adenylową, wywiera silne działanie rozszerzające tętnice płucne. Dodatkowo wykazuje działanie przeciw płytkowe, antyproliferacyjne i cytoprotekcyjne. Epoprostenol ze względu na krótki okres półtrwania (3-5 min) i brak stabilności podawany jest w ciągłym wlewie dożylnym. W badaniach z epoprostenolem wykazano po raz pierwszy poprawę przeżywalności u chorych z PAH [15]. Dzięki lepszej stabilności treprostinil, analog prostacykliny o dłuższym okresie półtrwania, może być podawany podskórnym, a iloprost - wziewnie. Leki z tej grupy łagodzą objawy choroby, wpływają na poprawę wydolności fizycznej, hemodynamiki i jakości życia oraz wydłużają czas przeżycia chorych z PAH. Działania niepożądane obejmują bóle głowy, bóle mięśniowe, zaczerwienienie twarzy, obrzęk śluzówek, bóle brzucha, biegunki, bóle żuchwy, zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika, zakrzepicę cewnika, bakteriemie i sepsę [16]. Bardzo groźne może być powikłanie związane z dysfunkcją pompy zwłaszcza do dożylnego podawania epoprostenolu, ponieważ ze względu na krótki okres półtrwania tego leku nagłe przerwanie jego podawania może prowadzić do ostrego załamania hemodynamicznego. Iloprost, analog prostacykliny, który w Polsce podawany jest w postaci wziewnej (do 6-9 inhalacji na dobę), cechuje większa selektywność względem krążenia płucnego, dzięki czemu powoduje on mniej systemowych działań niepożądanych. Działania niepożądane są zazwyczaj związane z miejscowym działaniem leku i przejawiają się w postaci suchego kaszlu lub odczucia duszności.

Seleksipag jest doustnym selektywnym agonistą receptora dla prostacykliny, który posiada już rejestrację amerykańskiej i europejskiej agencji leków, ale jeszcze nie jest dostępny w Polsce. Działania niepożądane są podobne jak w przypadku pozostałych prostanoidów.

### **Program Narodowego Funduszu Zdrowia leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce.**

Program terapeutyczny leczenia PAH finansowany przez NFZ funkcjonuje w Polsce od 2008 roku i do listopada 2018 roku przy kwalifikacji osób dorosłych (> 18 r.ż.) do tego programu

brano pod uwagę etiologię PAH, ujemny wynik testu wazodylatacyjnego w czasie RHC oraz przede wszystkim nasilenie objawów choroby (klasę czynnościową wg WHO). Pacjenci z PAH (z wyjątkiem zespołu Eisenmengera) prezentujący objawy III klasy czynnościowej wg WHO/NYHA rozpoczynali terapię od sildenafilu (później możliwe było także stosowanie tadalafilu). Natomiast pacjenci z zespołem Eisenmengera w III klasie czynnościowej wg WHO/NYHA rozpoczynali leczenie od bosentanu. W razie nieskuteczności leczenia I rzutu (co zwykle wymagało potwierdzenia w kontrolnym RHC) możliwa była zmiana na tzw. terapię II rzutu, co obejmowało stosowanie bosentanu, ambrisentanu, iloprostu, treprostinilu (później także epoprostenolu) lub leczenie skojarzone iloprostem i sildenafilem. Terapię II rzutu można było zastosować także u chorego, który w czasie rozpoznania choroby był w IV klasie czynnościowej wg WHO/NYHA.

Od 1 listopada 2018 roku wprowadzono istotne zmiany w programie lekowym NFZ leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego i obecnie jest on w znacznym stopniu zgodny z europejskimi standardami leczenia PAH i wytycznymi ESC z 2015 roku na temat diagnostyki i leczenia PAH [4].

Obecnie, ustalając leczenie celowane u chorego z PAH, opieramy się w znacznym stopniu na tabeli oceny ryzyka zaproponowanej w wytycznych ESC [4], która obejmuje szereg parametrów klinicznych, laboratoryjnych, echokardiograficznych, hemodynamicznych oraz wynik testu 6 minutowego marszu. Na tej podstawie szacujemy ryzyko śmiertelności rocznej, które może być niskie (<5%), pośrednie (5-10%) lub wysokie (>10%) i taką stratyfikację ryzyka przeprowadzamy zarówno wyjściowo, przed wdrożeniem leczenia celowanego, jak i w czasie kolejnych badań kontrolnych, już w okresie stosowania tego leczenia. Generalnie dążymy do możliwie jak najszybszego wdrożenia leczenia skojarzonego, oddziaływującego na różne szlaki patogenetyczne PAH, a efekty leczenia monitorujemy w czasie kolejnych kontroli, w tym w oparciu o wynik RHC z oceną parametrów hemodynamicznych.

Najważniejsze zmiany, które wprowadzono w nowym programie NFZ leczenia PAH to możliwość zastosowania terapii dwulekowej złożonej nie tylko z sildenafilu, ale również z bosentanu, który można łączyć z treprostinilem, epoprostenolem czy iloprostem lub riociguatem, a także stosowanie terapii trójlekowej złożonej z sildenafilu, bosentanu i treprostinilu/epoprostenolu/iloprostu lub sildenafilu, macitentanu i epoprostenolu. Wprowadzono również możliwość modyfikacji dawkowania analogów prostacykliny w zależności od stanu klinicznego pacjenta, tolerancji leku i uzyskanej odpowiedzi na leczenie. Dobór leków oraz stosowanych dawek ma na celu osiągnięcie celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe, tj. uzyskanie przez chorego profilu klinicznego niskiego ryzyka zgonu w perspektywie 12-miesiący [4].

Zmiany w nowym programie terapeutycznym dotyczą również zasad wykonywania niektórych badań. Obecnie nie jest już wymagane powtarzanie RHC u chorych z zespołem Eisenmengera w celu monitorowania przebiegu choroby i zmiany leczenia. Powtórne cewnikowanie serca nie jest już również wymagane przy zmianie terapii w obrębie leczenia początkowego lub w ramach terapii II rzutu.

#### 4. Cele pracy

1. Określenie profilu mikrowoltowej zmienności załamka T w populacji pacjentów z PAH, w porównaniu do chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory serca oraz osób zdrowych.
2. Określenie czynników ryzyka zgonu u chorych z PAH, u których w okresie od czerwca 2011 roku do lutego 2017 stosowano specjalistyczne celowane leczenie, zgodnie z programem terapeutycznym NFZ.
3. Ocena funkcji skurczowej lewej komory, w tym odkształcenia podłużnego lewej komory u pacjentów z PAH otrzymujących specjalistyczne celowane leczenie.
4. Określenie przydatności nowoczesnych metod leczenia chorych z nadciśnieniem płucnym o złożonej etiologii.

## 5. Materiał i metody

W ramach zaplanowanych badań przeanalizowano dane pacjentów z PAH leczonych w Klinicznym Centrum Kardiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącego terapii PAH. Program ten został wdrożony w naszym kraju, a tym samym w ośrodku gdańskim, w 2008 roku. Kryterium włączenia do badań było rozpoznanie przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego w czasie cewnikowania prawego serca, po wykluczeniu chorób płuc, chorób lewego serca i zakrzepowo- zatorowego nadciśnienia płucnego, a także stosowanie przez minimum 3 miesiące leczenia celowanego. Do badań włączano kolejnych pacjentów w okresie od czerwca 2011 do stycznia 2016, a koniec okresu obserwacji ustalono na 31 stycznia 2017 (dla uzyskania przynajmniej rocznego najkrótszego okresu obserwacji).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym: NKBBN/447/2015-2016.

Oceny pacjentów dokonywano w trakcie rutynowych wizyt kontrolnych. W analizie uwzględniono:

- wywiad chorobowy (dane demograficzne takie jak wiek, płeć, etiologię tętniczego nadciśnienia płucnego, choroby współistniejące, stosowane leki, w tym z uwzględnieniem terapii celowanej PAH),
- badanie fizykalne,
- klasę czynnościową wg WHO/NYHA,
- wyniki badań laboratoryjnych, takich jak morfologia krwi obwodowej z rozmazem, stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP), poziom kreatyniny, GFR (szacowany w oparciu o formułę Cockroft'a-Gault'a), elektrolitów, enzymów wątrobowych, bilirubiny całkowitej, żelaza i kwasu moczowego,
- wynik spoczynkowego badania elektrokardiograficznego (ekg) oraz 24-godzinnego monitorowania elektrokardiograficznego metodą Holtera,
- dystans pokonany przez chorego w czasie testu 6 minutowego marszu (6MWD, *6 minute walking distance*),
- klasę czynnościową wg WHO/NYHA,
- wynik spoczynkowego badania elektrokardiograficznego (ekg) oraz 24-godzinnego monitorowania elektrokardiograficznego metodą Holtera,
- wynik badania spiroergometrycznego (CPET, *cardiopulmonary exercise test*), które wykonywano przy użyciu cykloergometru (Lode Corival, Lode B.V. Netherlands). Badanie

rozpoczynano od obciążenia 20 W, które następnie, co 1 minutę, zwiększano o 10 W. W trakcie badania stosowano ciągle monitorowanie ekg i kontrolowano ciśnienie tętnicze (wyjściowo, zaraz po zwiększeniu obciążenia oraz na szczycie wysiłku). Ponadto, w czasie badania oraz po jego zakończeniu monitorowano parametry wentylacyjne i wymiany gazowej, takie jak: wentylacja minutowa (VE, ang. *minute ventilation*), pobieranie tlenu ( $VO_2$ , ang. *oxygen uptake*), w tym na szczycie wysiłku ( $VO_{2peak}$ ), wydalenie dwutlenku węgla ( $VCO_2$ , ang. *carbon dioxide output*). Równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla ( $VE/VCO_2$ ) szacowano jako stosunek wentylacji minutowej do wydalania dwutlenku węgla, a próg przemian beztlenowych (AT, ang. *anaerobic threshold*) wyznaczano metodą V-slope oraz metodą równoważników wentylacyjnych.

- wynik badania mikrowoltowej zmienności (inaczej naprzemienności, alternansu) załamek T (MTWA, ang. *microvolt T-wave alternans*). Badanie przeprowadzono na bieżni ruchomej (Delmar Reynolds, Cambridge Heart-Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, WA, USA) według specjalnego protokołu do oceny MTWA, z użyciem elektrod przedsercowych i ortogonalnych umieszczonych w konfiguracji Franka (X,Y,Z; High-Res electrodes, Cambridge Heart-Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, WA, USA). W czasie testu uzyskiwano stopniowe przyśpieszenie częstości akcji serca (HR, ang. *heart rate*) początkowo w przedziałach 100-110/min, a następnie 110-120/min (minimum 2 min). Do tego badania kwalifikowano pacjentów z rytmem zatokowym (nie wykonywano testu u osób z migotaniem przedsionków). Przed badaniem nie modyfikowano stosowanego leczenia farmakologicznego, także w przypadku przyjmowania przez chorych B-blokerów. Naprzemiennosc załamek T oceniano za pomocą analizy spektralnej następujących po sobie pobudzeń (zespołów QRS) przy zastosowaniu algorytmu opracowanego w Cambridge Heart-Spacelabs Healthcare Snoqualmie, WA, USA. Wynik badania MTWA kwalifikowano jako dodatni, ujemny lub niediagnostyczny. Wynik był dodatni jeśli zarejestrowano trwały alternans (trwający przynajmniej 1 min) o amplitudzie  $\geq 1,9 \mu V$  w jakimkolwiek odprowadzeniu ortogonalnym lub w dwóch sąsiadujących odprowadzeniach przedsercowych, występujący przy  $HR \leq 110/ \text{min}$  i utrzymujący się podczas kontynuacji wysiłku i wzrostu HR, albo trwały alternans występujący w spoczynku. Jeśli nie były spełnione kryteria dodatniego MTWA oraz nie występował trwały alternans przy  $HR \geq 105/ \text{min}$ , wynik określano jako negatywny. Wynik uznawano za nieokreślony, gdy nie uzyskano częstości akcji serca w przedziale 105-110/min, występowały przedwczesne pobudzenia komorowe stanowiące minimum 10% całości zapisu, alternans trwał krócej niż 1 min lub w trakcie badania wystąpiły artefakty uniemożliwiające interpretację wyniku

badania. W tym ostatnim przypadku test powtarzano. Jeśli uzyskano wynik dodatni lub ujemny uwzględniano go w analizie.

- wynik przezklatkowego badania echokardiograficznego, które wykonywano z użyciem aparatu Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Norway). Zarejestrowane obrazy analizowano przy użyciu systemu EchoPack (Version BT12, GE Healthcare, Norway). Oceniano następujące parametry echokardiograficzne: wymiar końcoworozkurczowy (LVEDD, ang. *left ventricular end-diastolic diameter*) i końcowoskurczowy (LVESD, ang. *left ventricular end-systolic diameter*) lewej komory w projekcji przymostkowej w osi długiej i czterojamowej, objętość końcoworozkurczową (LVEDV, ang. *left ventricular end-diastolic volume*) i końcowoskurczową (LVESV, ang. *left ventricular end-systolic volume*) lewej komory szacowaną w projekcji dwu- i czterojamowej, frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, ang. *left ventricular ejection fraction*) za pomocą metody Simpsona) oraz odkształcenie podłużne mięśnia lewej komory (LV GLS, ang. *left ventricular global longitudinal strain*) przy użyciu techniki śledzenia markerów akustycznych (STE, ang. *speckle tracking echocardiography*). Oceniano wymiar i pole powierzchni lewego przedsionka (LA, ang. *left atrium*) oraz parametry opisujące funkcję rozkurczową lewej komory (LV, ang. *left ventricle*). Szczegółowo oceniano wymiary prawej komory w projekcji przymostkowej i 4-jamowej oraz parametry pozwalające na ocenę jej funkcji skurczowej, takie jak amplitudę skurczowego przemieszczenia pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE), skurczowo-rozkurczową zmianę pola powierzchni RV (RVFAC), skurczową (S') prędkość ruchu pierścienia trójdzielnego w obrazowaniu metodą doplera tkankowego (RVS', ang. *right ventricular systolic myocardial velocity*), odkształcenie podłużne RV oceniane łącznie dla wolnej ściany RV i przegrody międzykomorowej (RV strain) techniką STE. Ciśnienie skurczowe w RV (RVSP, ang. *right ventricular systolic pressure*) wyliczano na podstawie pomiaru prędkości niedomykalności przez zastawkę trójdzielną oraz ciśnienia w prawym przedsionku (RA, ang. *right atrium*), które szacowano na podstawie szerokości żyły głównej dolnej i jej zapadalności oddechowej. Uwzględniano również powierzchnię RA ocenianą w projekcji czterojamowej w okresie końcoworozkurczowym oraz występowanie płynu w osierdziu.

W czasie obserwacji odległej w badanej grupie chorych odnotowywano wystąpienie zgonu oraz szczegółowo analizowano jego okoliczności i przyczynę.

## Analiza statystyczna

W celu sprawdzenia normalności rozkładu ocenianych zmiennych losowych wykorzystano test Shapiro-Wilka. Przy porównywaniu zmiennych o charakterze ciągłym, przy spełnieniu kryterium rozkładu normalnego, stosowano test t-Studenta.

Do ustalenia istnienia zależności pomiędzy zmiennymi kategorycznymi stosowano test chi-kwadrat. Przy porównywaniu zmiennych ilościowych w dwóch grupach, przy niespełnieniu kryterium rozkładu normalnego lub w przypadku porównywania dwóch grup pod kątem zmiennej mierzonej na skali porządkowej, do analizy wykorzystywano test U Manna Whitneya. Przy ocenie potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia zgonu posłużono się metodą regresji logistycznej. Do modelu analizy wieloczynnikowej włączono zmienne, dla których w analizie jednoczynnikowej uzyskano wartość  $p \leq 0,1$ . W modelu analizy wieloczynnikowej, celem zidentyfikowania niezależnych czynników ryzyka, posłużono się metodą regresji logistycznej krokowej wstecznej. W ocenie przeżywalności, w tym w zależności od wyniku MTWA zastosowano krzywe Kaplana-Meyera.

We wszystkich obliczeniach statystycznych przyjęto  $p < 0,05$  jako wartość pozwalającą odrzucić hipotezę zerową. Dane przeanalizowano przy użyciu oprogramowania STATISTICA wersja 12.1 (STATA).

## 6. Podsumowanie wyników i wnioski

### Artykuł nr 1

Daniłowicz-Szymanowicz L, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A, Niemirycz-Makurat A, Kwiatkowska J, Lewicka-Potocka Z, Rozwadowska K, **Stepnowska E**, Raczak G. *Microvolt T-wave alternans profiles in patients with pulmonary arterial hypertension compared to patients with left ventricular systolic dysfunction and a group of healthy volunteers*. *Anatol J Cardiol*. 2016 Nov;16(11):825-830.

(punkty: Impact Factor: 1,190; MNiSW: 15)

Zjawisko mikrowoltowej zmienności załamka T jest efektem sekwencyjnego skracania i wydłużania się czasu trwania potencjału czynnościowego (okresu repolaryzacji) w następujących po sobie pobudzeniach mięśnia sercowego, co ma wpływ na zmianę amplitudy i morfologii załamka T. Przypuszcza się, że przyczyną tego są zaburzenia wewnątrzkomórkowej gospodarki wapniowej podczas przyspieszonej akcji serca. W uszkodzonym mięśniu sercowym MTWA pojawia się już przy częstości akcji serca <110/min. Badanie mikrowoltowej zmienności załamka T wykorzystywano przy ocenie ryzyka wystąpienia złośliwych komorowych zaburzeń rytmu serca i nagłego zgonu sercowego głównie u chorych z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35%. U tych pacjentów dodatni wynik MTWA wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia spontanicznej arytmii komorowej, arytmii indukowanej w czasie badania elektrofizjologicznego, a także zwiększonej śmiertelności arytmicznej oraz całkowitej [17,18].

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym określono wiele czynników wskazujących na możliwy niekorzystny przebieg choroby, jednak do tej pory niewiele jest prac, w których analizowano wyniki badania MTWA w populacji chorych z PAH. Prezentowane badanie ma charakter pilotażowy i przeprowadzono je dla określenia charakterystyki chorych z PAH w odniesieniu do MTWA. Badania MTWA prowadzone są od lat w ośrodku gdańskim w różnych grupach pacjentów, natomiast w niniejszej pracy porównano profil MTWA chorych z PAH (grupa PAH) oraz chorych z niewydolnością serca i LVEF < 35% (grupa LVD), których poddano prospektywnej obserwacji. Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy, przy tym zarówno oni, jak i chorzy z grupy LVD byli dobrani pod względem wieku i płci do pacjentów z PAH. Kryteriami wykluczającymi z badania była ciężka niewydolność serca (IV klasa czynnościowa wg NYHA),

utrwalony częstoskurcz komorowy lub zatrzymanie krążenia w wywiadzie, przetrwałe migotanie/trzepotanie przedsionków, przetrwały blok przedsionkowo-komorowy II/III w wywiadzie, implantowany stymulator serca, niestabilna dławica piersiowa, trudności z chodzeniem lub brak zgody chorego na udział w badaniu.

Spośród 28 pacjentów z PAH do badania włączono 22. Sześciu pacjentów nie zostało zakwalifikowanych do badania z powodu utrwalonego migotania przedsionków. W grupie LVD było 24 chorych, a w grupie kontrolnej 28 zdrowych ochotników. U wszystkich badanych osób test MTWA przeprowadzono na bieżni ruchomej w godzinach porannych. Nie zmieniano stosowanej u chorych farmakoterapii. U pacjentów, u których uzyskano wynik nieokreślony, badanie przeprowadzono ponownie. Wynik dodatni lub nieokreślony testu MTWA kategoryzowano jako nieprawidłowy.

U wszystkich pacjentów wykonano również przezklatkową ocenę echokardiograficzną prawej i lewej komory serca, badanie spiroergometryczne, standardowe 12-odprowadzeniowe badanie EKG oraz monitorowanie EKG metodą Holtera. W badaniu EKG oceniano czas trwania zespołów QRS i występowanie bloku prawej lub lewej odnogi pęczka Hisa lub przerostu RV, a w badaniu holterowskim częstość przedwczesnych pobudzeń komorowych oraz występowanie epizodów nieutrwalonego częstoskurczu komorowego.

W grupie PAH było 15 pacjentów z wrodzoną wadą serca, 3 z chorobą tkanki łącznej i 4 z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Wszyscy pacjenci otrzymywali celowane specjalistyczne leczenie dedykowane PAH: bosentan - 11 chorych, sildenafil - 6, sildenafil i bosentan - 1, sildenafil i iloprost - 1 pacjent, sildenafil i treprostynil - 1, a 2 chorych leczonych było diltiazemem (pacjenci z tzw. wazoreaktywnym IPAH).

W porównaniu do grupy LVD, pacjenci z PAH częściej byli w III klasie WHO/NYHA, w badaniu echokardiograficznym mieli wyższą LVEF, ale większy wymiar prawej komory, wyższe skurczowe ciśnienie w prawej komorze i niższe TAPSE, a w EKG krótszy czas trwania zespołów QRS. Rzadziej, w porównaniu do chorych z grupy LVD, stosowano u nich b- blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny czy blokery dla receptora angiotensyny. W grupie kontrolnej 1 zdrowy ochotnik uzyskał pozytywny wynik testu MTWA.

Profil MTWA nie różnił się istotnie pomiędzy grupą PAH i LVD: ponad 70% pacjentów w obu grupach uzyskało wynik nieprawidłowy, a u blisko 60% wynik MTWA był dodatni. W grupie PAH pacjenci z ujemnym wynikiem MTWA, w porównaniu do osób z nieprawidłowym wynikiem MTWA, byli młodsi (o 14 lat), mieli lepsze parametry funkcji lewej i prawej komory (LVEF wyższa o 10%, wymiar poprzeczny RV w projekcji koniuszkowej czterojamowej mniejszy o 5 mm, a RV S' większa o 1,5 cm/s). Stwierdzano u nich także niższe stężenie BNP (o 500 pg/ml).

W czasie średnio  $24 \pm 8$  miesięcznej obserwacji w grupie LVD zmarło 2 chorych: jeden z powodu nagłej śmierci sercowej, a drugi z powodu progresji niewydolności serca. U obu tych pacjentów test MTWA był dodatni. W grupie PAH zmarło 4 chorych, przy tym nie odnotowano żadnego zgonu wśród osób z ujemnym wynikiem MTWA. Dwóch chorych zmarło wskutek nagłej śmierci sercowej, 1 z powodu niewydolności oddechowej w przebiegu zapalenia płuc. U tych pacjentów wynik testu MTWA był dodatni. Jeden pacjent z PAH zmarł z powodu progresji prawokomorowej niewydolności serca. Wynik testu MTWA był u niego nieokreślony, ponieważ w trakcie badania nie uzyskano docelowej akcji serca.

Należy podkreślić, że w czasie wykonywania testu MTWA nie zmieniano stosowanego leczenia, w tym nie odstawiano beta-blokerów, co w naszej ocenie zwiększa wartość uzyskanych wyników. Natomiast niewielka liczebność grupy PAH uniemożliwiła ocenę znaczenia prognostycznego uzyskanego wyniku MTWA. Również zróżnicowanie etiologii nadciśnienia płucnego w grupie PAH nie pozwoliło na bardziej szczegółowe analizy.

Tym niemniej uzyskane wyniki są bardzo interesujące i wskazują na częste występowanie nieprawidłowego wyniku MTWA u pacjentów z PAH. Pomimo prawidłowej funkcji skurczowej LV u chorych z PAH, częstość nieprawidłowych wyników MTWA nie różniła się w porównaniu z grupą LVD. Z drugiej jednak strony, LVEF u osób z PAH i ujemnym wynikiem MTWA była istotnie wyższa w porównaniu do chorych z MTWA dodatnim lub nieokreślonym. Dlatego wydaje się, że w tej grupie wynik MTWA zależy od funkcji zarówno prawej, jak i lewej komory, choć można by przypuszczać, że wskutek przerostu i przeciążenia RV w PAH – wpływ na wynik MTWA ma głównie funkcja RV.

## Artykuł nr 2

Stepnowska E, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A, Daniłowicz-Szymanowicz L, Zagożdżon P, Kamiński R, Lewicka-Potocka Z, Miękus P, Kozłowski D, Potocki W, Raczak G. *Predictors of poor outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: A single center study*. PLoS One. 2018 Apr 23;13(4):e0193245.

(punkty: Impact Factor – 2,776; MNiSW – 40)

Tętnicze nadciśnienie płucne jest schorzeniem które często, pomimo stosowania specjalistycznego leczenia ukierunkowanego na jego mechanizmy patofizjologiczne, prowadzi do inwalidztwa lub przedwczesnego zgonu. W Polsce leczenie PAH od 2008 roku jest prowadzone w oparciu o program terapeutyczny Narodowego Funduszu Zdrowia. Celem prezentowanej pracy było wyodrębnienie cech klinicznych oraz parametrów echokardiograficznych i laboratoryjnych u pacjentów z PAH leczonych specjalistycznie zgodnie z tym programem w jednym ośrodku, które wskazują na niekorzystne rokowanie.

Grupę badaną stanowiło 30 kobiet i 17 mężczyzn z rozpoznaniem tętnicznym nadciśnieniem płucnym w średnim wieku  $39 \pm 17$  lat, w tym 26 chorych z wrodzoną wadą serca i zespołem Eisenmengera, 4 z chorobą tkanki łącznej oraz 17 osób z idiopatycznym PAH. Wszyscy pacjenci w okresie przeprowadzania wyjściowych badań (echokardiografia, spiroergometria, EKG, badanie EKG metodą Holtera, test MTWA, badania laboratoryjne) otrzymywali specjalistyczne leczenie dedykowane PAH. W tej grupie 19 osób przyjmowało sildenafil, 27 bosentan, 5 iloprost, 3 treprostinil, a u 11 pacjentów stosowano leczenie skojarzone. Należy podkreślić, że w okresie prowadzenia tych badań w Polsce nie były jeszcze dostępne dożylne prostanoidy (w tym epoprostenol). Badaną populację podzielono na dwie grupy w zależności od wystąpienia punktu końcowego, jakim był zgon z dowolnej przyczyny. W czasie średnio  $2,6 \pm 1,7$  letniej obserwacji zmarło 8 pacjentów: 4 z powodu zaostrzenia prawokomorowej niewydolności serca, 2 wskutek nagłego zgonu sercowego oraz 2 z powodu zapalenia płuc.

Pacjenci, którzy zmarli, nie różnili się od osób, które przeżyły we wskazanym okresie obserwacji pod względem wieku, płci, etiologii PAH, nasilenia objawów niewydolności serca, rodzaju chorób współistniejących i stosowanego leczenia, w tym dedykowanego PAH. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach badania spiroergometrycznego, ani badania EKG metodą Holtera. Pacjenci, którzy zmarli mieli istotnie niższe skurczowe ciśnienie tętnicze w czasie włączenia do badania, a także znamienne wyższy poziom BNP, bilirubiny całkowitej i fosfatazy

alkalicznej. Dodatni wynik MTWA odnotowano u 6 chorych, a nieokreślony u 2. W badaniu echokardiograficznym osoby te miały znamienne większy wymiar prawej komory, większy stosunek wymiaru rozkurczowego prawej do lewej komory oraz większe pole powierzchni prawego przedsionka. U tych chorych wykazano także znamienne niższe wartości TAPSE, RV S', RVFAC i RV strain, a także niższą LVEF oraz LV GLS. W powyższej pracy nie uwzględniono wyników cewnikowania serca, ze względu na znaczną rozpiętość czasu od ostatniego takiego badania w obu grupach. Tym niemniej ocena chorych była kompleksowa i obejmowała szereg różnych parametrów.

Przeprowadzone analizy pozwoliły na wskazanie parametrów różnicujących pacjentów, którzy zmarli od tych, którzy przeżyli we wskazanym okresie obserwacji. Takim parametrem było wyjściowe stężenie BNP  $\geq 330$  pg/ml (czułość 88%, specyficzność 92%, pole pod krzywą ROC=AUC 0,92; 95% CI 0,92-1,00) oraz bilirubiny  $\geq 1,2$  mg/dl (czułość 88%, specyficzność 81%, AUC 0,85; 95% CI 0,69-1,00), a w badaniu echokardiograficznym pole powierzchni prawego przedsionka  $\geq 21$  cm<sup>2</sup> (czułość 86%, specyficzność 69%, AUC 0,84; 95% CI 0,71-0,98), wymiar RV w projekcji koniuszkowej 4-jamowej  $\geq 47$  mm (czułość 86%, specyficzność 86%, AUC 0,85; 95% CI 0,73-0,97) oraz stosunek wymiaru rozkurczowego prawej i lewej komory  $\geq 1,5$  (czułość 83%, specyficzność 84%, AUC 0,85; 95% CI 0,72-0,98).

W analizie jednoczynnikowej niezależnym predyktorem zgonu było wyższe stężenie BNP, wyższe stężenie bilirubiny, większa powierzchnia prawego przedsionka, większy wymiar RV i mniejsze: TAPSE, RV S', RVFAC lub RV strain. Natomiast w analizie wieloczynnikowej wykazano, że niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu było wyższe stężenie BNP, wyższe stężenie bilirubiny, większe pole powierzchni prawego przedsionka oraz mniejsze TAPSE.

Wśród parametrów echokardiograficznych w dotychczasowych badaniach wskazywano na znaczenie rokownicze obecności płynu w osierdziu u chorych z PAH [19]. W badanej grupie płyn w osierdziu stwierdzono u 15 osób, ale nie stwierdzono, aby miało to wpływ na rokowanie. Nie obserwowano różnic pomiędzy osobami, które zmarły a tymi, które przeżyły w odniesieniu do nasilenia występowania ekstrasystolii komorowej czy częstości epizodów nieutrwalonego częstoskurczu komorowego. Nie było także różnic w odniesieniu do czasu trwania zespołów QRS, ani częstości występowania przerostu RV w EKG.

Istnieje szereg prac na temat związku pomiędzy nieprawidłowym wynikiem testu MTWA a ryzykiem nagłego zgonu sercowego (SCD, ang. *sudden cardiac death*) u pacjentów z niewydolnością lewej komory i LVEF  $\leq 35\%$  [17,20]. U tych osób źródło groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca zlokalizowane jest przede wszystkim w obrębie lewej komory i badania MTWA może wykryć zaburzenia repolaryzacji w jej obrębie, stanowiące potencjalne podłoże

arytmii. Jednak ostatnie wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego na temat postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym nie potwierdzają przydatności tego badania w prognozowaniu ryzyka SCD w tej grupie chorych [21].

Wiadomo, że u osób z PAH główną przyczyną zgonu jest zazwyczaj dekompensacja prawokomorowej niewydolności serca, a nagła śmierć sercowa spowodowana arytmia komorową występuje stosunkowo rzadko [22], głównie u pacjentów z wrodzonymi wadami serca takimi jak: tetralogia Fallota, całkowite przełożenie wielkich pni tętniczych, skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych, wrodzona stenoza aorty oraz serce jednokomorowe. Tym niemniej badań na temat występowania arytmii komorowych w PAH jest bardzo mało, stąd nasze zainteresowanie wynikiem MTWA u tych pacjentów.

W niniejszej pracy nie wykazano, aby wynik testu MTWA pozwalał na prognozowanie ryzyka zgonu u pacjentów z PAH, choć u wszystkich chorych, którzy zmarli wynik testu MTWA był nieprawidłowy, a ujemny wynik MTWA stwierdzono jedynie u 30% osób. Ponadto u 19 pacjentów w Holterze ekg wykazano ekstrasystolię komorową w ilości większej niż 100 /24 godz. , natomiast u 3 pacjentów odnotowano nieutwalony częstoskurcz komorowy. Nie wykazano jednak istotnej różnicy między porównywanymi grupami chorych (zmarli vs. żyjący), także w stosunku do czasu trwania zespołów QRS, ani występowania przerostu RV w EKG.

Wyniki badań MTWA są interesujące i potwierdzają nasze wcześniejsze obserwacje na temat częstych nieprawidłowości w tym teście w grupie chorych z PAH. Wydaje się, że pacjenci z ujemnym wynikiem MTWA mogą mieć lepsze rokowanie, jednak określenie znaczenia rokowniczego wyniku MTWA u pacjentów z PAH wymaga przeprowadzenia takich badań w większej liczbie chorych.

Na podstawie uzyskanych wyników wykazaliśmy ponadto, że pacjenci, którzy zmarli, mieli, w porównaniu do osób które przeżyły, nie tylko gorszą funkcję skurczową RV, ale także lewej komory. Wskazuje na to znamienne niższa LVEF u chorych, którzy zmarli, a także obniżone LV GLS. Wiadomo, że nieprawidłowości w odkształceniu podłużnym mięśnia lewej komory serca wyprzedzają spadek LVEF, tym samym LV GLS jest wczesnym markerem wystąpienia dysfunkcji skurczowej lewej komory. Z upływem czasu w PAH może dochodzić do pogorszenia funkcji nie tylko RV, ale także lewej komory i tym samym monitorowanie LV GLS wydaje się jak najbardziej wskazane. Jego zastosowanie w przewidywaniu ryzyka zgonu u pacjentów z PAH wymaga dalszych badań.

Wśród ograniczeń pracy należy wymienić stosunkowo małą populację chorych z PAH i jej heterogenność pod względem etiologii choroby. W okresie prowadzenia naszych badań nie były

jeszcze dostępne w Polsce dożylnie prostanoidy, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki (umieralność chorych). Nie badano zmian analizowanych parametrów we wskazanym okresie obserwacji i nie włączono do analizy parametrów z RHC. Jednak czas od ostatniego RHC do włączenia chorych do badania był tak różny, że uwzględnienie danych z RHC uznaliśmy za niezasadne. Pewnym ograniczeniem badania jest również i to, że przy ocenie odkształcenia podłużnego RV (RV strain) techniką STE oceniano ten parametr łącznie dla wolnej ściany RV i przegrody międzykomorowej. Jednak takie podejście prezentowano także w wielu innych pracach [23], choć obecnie [24] zaleca się oceniać RV strain tylko w odniesieniu do wolnej ściany RV.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym otrzymujących specjalistycznie celowane leczenie, głównym czynnikiem determinującym przeżywalność chorych jest funkcja prawej komory, a na jej pogorszenie wskazuje mniejsze TAPSE, powiększenie prawego przedsionka, wyższe stężenie BNP oraz bilirubiny. Uzyskane wyniki mają istotne znaczenie praktyczne, zwłaszcza przy rozważaniu zmiany i eskalacji leczenia celowanego u pacjentów z PAH.

### Artykuł nr 3

Stepnowska E, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G, Lewicka E. *Pulmonary hypertension of complex aetiology: contemporary treatment options*. Folia Cardiologica 2019;14 (4):397-400.

(punkty MNiSZ – 20)

Niniejsza praca jest opisem przypadku 80-letniej pacjentki obciążonej utrwalonym migotaniem przedsionków, przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (bez cech marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego), wołem guzowatym obojętnym, u której w wyniku diagnostyki pogorszenia tolerancji wysiłku rozpoznano przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne (mPAP 32 mmHg, PVR 3,2 j. Wooda, PCWP 14 mmHg). Ponadto w RHC rzut serca (CI) wynosił 2,91 l/min/m<sup>2</sup>, a średnie ciśnienie w RA (RAP, ang. *right atrial pressure*) 9 mmHg. W echokardiografii przezprzełykowej wykazano obecność ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu wtórnego (ASD II) o wymiarach 16x12mm z przeciekiem lewo-prawym, natomiast w scyntygrafii płuc wykazano cechy zatorowości płucnej. Arteriografia tętnic płucnych uwidoczniała zmiany zakrzepowe w dystalnych odgałęzieniach tętnic płucnych. Oceniając stopień zaawansowania nadciśnienia płucnego wykonano szereg badań dodatkowych. W echokardiografii przezklatkowej stwierdzono powiększenie pola powierzchni prawego przedsionka (RAA) 40 cm<sup>2</sup> i RV: stosunek wymiaru prawej do lewej komory w projekcji 4-jamowej 5,4 cm:4,9 cm, obniżoną funkcję skurczową RV: TAPSE 14 mm, podwyższone ciśnienie skurczowe w RV (67 mmHg) i poszerzenie żyły głównej dolnej (29 mm) o zmniejszonej zapadalności oddechowej. Funkcja LV była prawidłowa. W badaniach laboratoryjnych poziom bilirubiny całkowitej (1,76 mg/dl) i BNP (324 pg/ml) był podwyższony. W teście 6- minutowego marszu pacjentka przeszła 190 metrów.

Pacjentkę konsultowano z zespołem ekspertów w zakresie zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego ( z udziałem kardiochirurga i kardiologa inwazyjnego wykonującego zabiegi balonoplastyki tętnic płucnych). Z uwagi na charakter zmian chorą zdyskwalifikowano z leczenia inwazyjnego. Obok leczenia moczopędnego (torasemid 10 mg na dobę) zastosowano sildenafil w dawce 3x25mg uzyskując subiektywną poprawę samopoczucia. Po 6 miesiącach wykonano kontrolne cewnikowanie prawego serca, w którym stwierdzono wzrost mPAP do 44 mmHg, PVR 4,06 j. Wooda przy PCWP 12 mmHg, co wiązano z nasileniem przecieku lewo-prawego wskutek spadku oporu płucnego po zastosowaniu sildenafilu. Lek odstawiono. Pacjentkę zakwalifikowano do przezskórnego zamknięcia ubytku międzyprzedsionkowego.

Po 6 miesiącach od zamknięcia ubytku (okluser Figulla Flex ASD 24) w kontrolnym cewnikowaniu prawego serca stwierdzono mPAP 32 mmHg, PVR 5,51 j Wooda, PCWP 10 mmHg, RAP 6 mmHg, CI 2,29 l/min/m<sup>2</sup>. Poziom bilirubiny całkowitej wynosił 1,81 mg/dl, a BNP 290 pg/ml. Chorą zakwalifikowano do leczenia riociguatem (stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylowej w śródbłonku tętniczek płucnych, o działaniu wazodylatacyjnym, przeciwnkrzepliwym i antyproliferacyjnym) w ramach programu Narodowego Funduszu Zdrowia dla CTEPH.

Po 2 miesiącach terapii riociguatem uzyskano znaczną subiektywną poprawę samopoczucia. Wydłużył się dystans w teście 6-minutowego marszu do 270 metrów. W badaniach laboratoryjnych zwracał uwagę spadek poziomu bilirubiny całkowitej do 1,04 mg/ml i BNP do 146 pg/ml. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono istotne zmniejszenie ciśnienia skurczowego w RV, zmniejszenie wymiaru RA i RV oraz poprawę jej funkcji skurczowej.

Przedstawiony przypadek zwraca uwagę na możliwą wieloczynnikową etiologię nadciśnienia płucnego. Zastosowana tu etapowa strategia terapeutyczna przyniosła wymierne korzyści: istotną poprawę stanu klinicznego pacjentki, wyników badań laboratoryjnych oraz parametrów echokardiograficznych. Podkreślenia wymaga fakt, że bez zamknięcia otworu międzyprzedsionkowego nie byłoby możliwe efektywne leczenie komponenty zakrzepowozatorowej nadciśnienia płucnego, gdyż z powodu wazodylatacji tętnic i tętniczek płucnych oraz spadku ciśnienia w krążeniu płucnym po zastosowaniu riociguatu najpewniej doszłoby do nasilenia przecieku lewo-prawego, co obserwowano u tej pacjentki po początkowym leczeniu sildenafiliem.

Prezentowany przypadek, poza omówieniem różnych metod współczesnego leczenia nadciśnienia płucnego, wskazuje także, jak istotne znaczenie u tych pacjentów ma wykonanie cewnikowania prawego serca i właściwa interpretacja jego wyniku. Ocena chorych z nadciśnieniem płucnym powinna być prowadzona w specjalistycznych ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem pacjentów z PAH.

#### Artykuł nr 4

Stepnowska E, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A, Miękus P, Raczak G. *Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: Literature review*. Adv Clin Exp Med. 2017 May-Jun;26(3):549-553.

(punkty: Impact Factor – 1,262; MNiSW – 15)

Prezentowana praca ma charakter poglądowy i koncentruje się na przeglądzie dostępnego piśmiennictwa na temat czynników prognozujących niekorzystny przebieg kliniczny tętniczego nadciśnienia płucnego.

PAH jest chorobą o poważnym rokowaniu - jeśli jest nieleczone, w krótkim czasie może doprowadzić do inwalidztwa i przedwczesnego zgonu. Znajomość czynników prognostycznych ciężkiego przebiegu tego schorzenia jest niezbędna zarówno przy podejmowaniu decyzji odnośnie kwalifikacji do specjalistycznego leczenia oraz jego rodzaju, jak i intensyfikacji terapii. Podczas regularnych wizyt kontrolnych wykonuje się szereg badań dodatkowych z oceną parametrów o ustalonym znaczeniu rokowniczym.

Ważną rolę przy ocenie rokowania pacjentów z PAH odgrywa jego etiologia. Pacjenci z wrodzonymi wadami serca mają lepsze rokowanie w porównaniu do pacjentów z idiopatycznym PAH [25]. Ostatnie badania wskazują jednak [26] na bardzo złe rokowanie u chorych, u których PAH rozwinęło się po korekcji wrodzonej wady serca, w porównaniu do pacjentów z zespołem Eisenmengera. Ponadto, szczególnie niekorzystne rokowanie stwierdza się u pacjentów z twardziną układową [27], u których nadciśnienie płucne, obok choroby śródmiąższowej płuc, jest główną przyczyną zgonu.

Analizując wpływ wieku i płci, wyniki badań na ten temat są rozbieżne. Corciovia i wsp [25] nie wykazali, aby wiek lub płeć wpływały na ryzyko zgonu u pacjentów z PAH. Natomiast inni autorzy [28] wskazywali, że zarówno płeć męska, jak i wiek powyżej 65 lat są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w tej grupie chorych. Ryzyko zgonu ściśle zależy także od ciężkości choroby określanej za pomocą klasyfikacji WHO/NYHA i jest największe wśród chorych pozostających w III-IV klasie WHO/NYHA [29].

Tolerancję wysiłku u pacjentów z PAH określa się m. in. za pomocą testu 6-min marszu, w czasie którego ocenia się dystans (6MWD) jaki chory pokonuje w czasie 6 minut swobodnego marszu. Savarese i wsp. [30] przeprowadzili meta-analizę wyników 22 randomizowanych badań klinicznych dla oceny związku pomiędzy 6MWD a wystąpieniem złożonego punktu końcowego,

który obejmował zgon, hospitalizację z powodu PAH, konieczność wykonania przeszczepu płuc lub płuc i serca. Nie wykazano związku pomiędzy zmianą dystansu w porównaniu do badania wyjściowego i ryzykiem wystąpienia punktu końcowego. Jednak w wielu badaniach wskazywano, że poprawa stwierdzana w teście 6 min marszu była równoległa z poprawą parametrów hemodynamicznych ocenianych w czasie cewnikowania prawego serca [30]. Test 6 min marszu jest niewątpliwie bardzo przydatnym, a przy tym prostym badaniem pozwalającym ocenić i porównać tolerancję wysiłku u chorych poddawanych celowanemu leczeniu z powodu PAH. Wadą tego testu jest brak standaryzacji oraz wpływ płci, wzrostu, wieku i motywacji pacjenta na uzyskany wynik.

Do oceny rokowania u pacjentów z PAH wykorzystuje się również parametry laboratoryjne. U pacjentów z niewydolnością serca istotne znaczenie prognostyczne ma stężenie kwasu moczowego, przy uwzględnieniu wpływu stosowanych leków (diuretyki, allopurynol), chorób współistniejących (przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła choroba nerek) oraz stosowanej diety. Jego poziom odzwierciedla stopień upośledzenia przemian tlenowych w niedokrwionych tkankach. Bendayan'a i wsp. [31] w grupie 29 pacjentów z PAH wykazali korelację pomiędzy stężeniem kwasu moczowego i ciężkością przebiegu nadciśnienia płucnego. Stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego i zaawansowaniem objawów niewydolności serca wg WHO/NYHA ( $p < 0,001$ ) oraz odwrotną zależność w odniesieniu do dystansu w teście 6 min marszu. Stężenie kwasu moczowego było istotnie wyższe u chorych, którzy zmarli w okresie obserwacji, w porównaniu do pozostałych pacjentów. W innym badaniu wykazano [32] dodatnią korelację między poziomem kwasu moczowego i wzrostem naczyniowego oporu płucnego (PVR) w cewnikowaniu serca.

U pacjentów z niewydolnością serca wartością rokowniczą ma stężenie BNP lub jego nieaktywny, bardziej stabilny N-końcowy fragment (NT-proBNP, *N-terminal pro B-type natriuretic peptide*). Nagaya i wsp [33] wskazywał na stężenie BNP powyżej 150 pg/ml. W przypadku NT-proBNP punkt odcięcia wyznaczono na poziomie 1400 pg/ml [34]. Pacjenci z PAH i stężeniem BNP lub NT-proBNP poniżej wskazanych wartości mają lepsze rokowanie. Według zaleceń ESC z 2015 [4] na niskie ryzyko zgonu w czasie 12 miesięcznej obserwacji wskazuje stężenie BNP poniżej 50 pg/ml oraz NT-proBNP poniżej 300 pg/ml. W badaniach Blyth'a i wsp. [35] w grupie 25 pacjentów z nadciśnieniem płucnym (w tym 19 z PAH) wykazano ujemną zależność pomiędzy poziomem NT-proBNP i frakcją wyrzutową RV ocenianą w rezonansie magnetycznym serca. Podobnie Fijałkowska i wsp. [34] wykazali, że stężenie NT-proBNP koreluje z parametrami echokardiograficznymi wskazującymi na dysfunkcję skurczową RV oraz z parametrami hemodynamicznymi. Monitorowanie stężenia peptydów natriuretycznych u pacjentów z PAH jest bardzo przydatne przy podejmowaniu decyzji o intensyfikacji stosowanego leczenia i tym samym

może zapobiec niekorzystnemu przebiegowi choroby.

Torbicki i wsp. [36] oceniali wartość prognostyczną wysokoczułej troponiny T (hs-TnT, *high-sensitivity troponin T*.) w grupie 56 pacjentów z nadciśnieniem płucnym (w tym 51 z PAH). U chorych z wyższym stężeniem troponiny T stwierdzano istotnie wyższą częstość akcji serca, niższą saturację mieszanej krwi żyłnej, wyższe stężenie NT-proBNP oraz mniejszą zdolność do podejmowania wysiłku fizycznego w teście 6 minutowego marszu. W czasie 2-letniej obserwacji zmarło 63% pacjentów z podwyższonym stężeniem hs-TnT, w porównaniu do 15% w grupie osób z prawidłowym jej poziomem. Badanie to wskazuje, że troponiny sercowe są przydatnym markerem prognostycznym u pacjentów z PAH i warto monitorować ten parametr w tej grupie chorych.

Takeda i wsp. [37] wykazali, że podwyższony poziom bilirubiny całkowitej u pacjentów z PAH wiąże się z większym zaawansowaniem choroby. Pacjenci z podwyższonym stężeniem bilirubiny całkowitej pozostawali w wyższej klasie WHO/NYHA, mieli wyższe stężenie NT-proBNP i wyższe ciśnienie w prawym przedsionku w cewnikowaniu serca. Ponadto wykazano, że bilirubina jest bardziej czułym markerem prawokomorowej niewydolności serca w porównaniu do poziomu transaminaz.

Wśród parametrów echokardiograficznych na poważne rokowanie wskazuje obecność płynu w worku osierdziowym [19]. Do tej pory nie ustalono jednak wartości granicznej ilości płynu, powyżej której to ryzyko istotnie wzrasta. Kolejnym parametrem wskazującym na gorsze rokowanie jest obniżona wartość TAPSE, co wskazuje na obniżoną funkcję skurczową RV [38]. W badaniach Ghio i wsp. [39] u chorych z PAH wykazano, że TAPSE poniżej 15 mm wiązało się z większą śmiertelnością w porównaniu do pacjentów, u których TAPSE było wyższe niż 15 mm. Znaczenie rokownicze ma także wymiar RV. W grupie 72 pacjentów z IPAHA wykazano [40], że śmiertelność była większa u chorych, u których wymiar RV w projekcji przymostkowej w osi długiej wynosił powyżej 36,5 mm, w porównaniu do osób z mniejszą RV. Natomiast jeśli jednocześnie z powiększeniem RV (powyżej 36,5 mm) dochodzi do zwiększenia grubości wolnej ściany RV (powyżej 6 mm), ryzyko ulega zredukowaniu z powodu zmniejszenia napięcia komory. Na lepszą funkcję RV, a tym samym lepsze rokowanie, wskazuje ponadto wzrost ciśnienia skurczowego w RV o 30 mmHg w echokardiografii obciążeniowej [41], co świadczy o zachowanej rezerwie kurczliwości RV. Znaczenie prognostyczne ma także wielkość prawego przedsionka, która jak wiadomo zależy od ciśnienia w przedsionku determinowanego m.in. przez funkcję RV. Bustamante-Labart i wsp. [42] wykazali zależność pomiędzy wielkością RA i ryzykiem (ocenianych łącznie): zgonu, przeszczepu serca, przeszczepu serca i płuc u pacjentów z IPAHA.

W ocenie rokowania pomocne może być badanie techniką rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) serca, zwłaszcza przy braku możliwości uzyskania optymalnego okna

akustycznego w echokardiografii przezklatkowej. Badanie MRI z uwagi na wysoką cenę jest wykonywane raczej rzadko i głównie w celu monitorowania przebiegu choroby i efektów leczenia. Bradlow i wsp [43] wskazywali, że stosunek masy prawej do lewej komory, ocenianej w fazie końcoworozkurczowej za pomocą MRI, ma znaczenie rokownicze u chorych z PAH. Wykazali, że jeśli jest on większy niż 0,7 oraz jeśli zwiększona jest masa RV, to wiąże się to z niekorzystnym rokowaniem. Dodatkowo Wolferen i wsp udowodnili, że rozstrzeń RV, obniżenie frakcji i objętości wyrzutowej RV w badaniu MRI przemawia za niekorzystnym rokowaniem u pacjentów z IPAH [44]. Inne cechy świadczące o złym rokowaniu w badaniu MRI to między innymi obecność późnego wzmocnienia kontrastowego w obrębie RV [45] i zmniejszona rozszerzalność tętnicy płucnej [46].

Tętnicze nadciśnienie płucne jest jednostką chorobową o szczególnie niepomyślnym rokowaniu. Identyfikacja czynników o znaczeniu prognostycznym dla dalszego jej przebiegu ma tym samym bardzo istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, intensyfikacji leczenia i ocenie uzyskania zamierzonych celów terapii.

## 7. Streszczenie w języku polskim

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi dwie prace oryginalne, jedna praca pogładowa i jedna praca kazuistyczna. W pracy pogładowej przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat czynników ryzyka niepomyślnego rokowania u pacjentów z PAH. Zagadnienie to stanowi istotny problem kliniczny, bowiem tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą o poważnym rokowaniu, która mimo stosowania specjalistycznego leczenia ukierunkowanego na poznane mechanizmy patofizjologiczne PAH prowadzi do inwalidztwa lub przedwczesnego zgonu. Określenie tych czynników ryzyka ma istotne znaczenie zarówno przy wyborze optymalnego leczenia u danego pacjenta, jak również przy eskalacji prowadzonej terapii. W pracy podkreślono rolę kompleksowej diagnostyki chorych z nadciśnieniem płucnym, która powinna być prowadzona w specjalistycznych ośrodkach z możliwością wykonania cewnikowania prawego serca (RHC).

Badania stanowiące temat dwóch prac oryginalnych i pracy kazuistycznej wchodzących w skład rozprawy doktorskiej przeprowadzono w Klinicznym Centrum Kardiologii (KCK) Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. KCK jest ośrodkiem referencyjnym w zakresie diagnostyki i leczenia PAH, w którym od 2008 roku prowadzone jest specjalistyczne leczenie chorych z PAH zgodnie z programem terapeutycznym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Kryterium włączenia chorych do badań było stosowanie u nich przynajmniej od 3 miesięcy celowanego leczenia dedykowanego PAH. W cyklu publikacji uwzględniono dane demograficzne pacjentów, choroby współistniejące, stosowane leczenie farmakologiczne, klasę czynnościową wg WHO/NYHA, wybrane parametry laboratoryjne (BNP, kreatynina, GFR, elektrolity, enzymy wątrobowe, bilirubina całkowita, żelazo, kwas moczowy), dystans w teście 6 min marszu (6MWD), standardowe badanie EKG i 12-godz. badanie EKG metodą Holtera, badanie spiroergometryczne, badanie mikrowoltowej zmienności załamka T (MTWA) i przezklatkowe badanie echokardiograficzne. Punktem końcowych badań był zgon pacjenta w czasie obserwacji odległej.

W pierwszej pracy oryginalnej badano profil pacjentów z PAH w odniesieniu do wyniku MTWA. Badanie miało charakter pilotażowy, zwraca bowiem uwagę, że w piśmiennictwie niewiele jest danych na ten temat. Wyniki uzyskane u 22 pacjentów z PAH porównano z 24 chorymi z niewydolnością serca i LVEF < 35% (grupa LVD) oraz z grupą 28 zdrowych osób. Grupy zostały dobrane pod względem wieku i płci. Nieprawidłowy wynik MTWA definiowano jako wynik dodatni lub nieokreślony. Uzyskane wyniki są bardzo interesujące, stwierdzono bowiem, że profil MTWA nie różnił się istotnie pomiędzy pacjentami z PAH i LVD: w obu grupach u ponad 70% chorych uzyskano nieprawidłowy wynik MTWA, w tym u ponad 60% wynik dodatni. Natomiast pacjenci z PAH i ujemnym wynikiem MTWA byli młodszy, mieli lepsze parametry funkcji

skurczowej prawej i lewej komory w badaniu echokardiograficznym oraz niższe stężenie BNP. W okresie obserwacji zmarło 3 chorych z PAH i u każdego z nich wynik MTWA był nieprawidłowy. Jednak z powodu niewielkiej liczebności grupy PAH nie można było określić znaczenia prognostycznego nieprawidłowego wyniku MTWA.

W drugiej pracy oryginalnej przeprowadzono kompleksową ocenę 47 chorych z PAH w celu wyodrębnienia cech klinicznych i parametrów echokardiograficznych, spiroergometrycznych czy laboratoryjnych, które świadczą o niekorzystnym rokowaniu w czasie stosowania specjalistycznego celowanego leczenia PAH. Kontynuowano badania na temat MTWA oraz szczegółowo analizowano funkcję lewej komory w badaniu echokardiograficznym (LVEF, LV GLS).

Wykazano, że pacjenci którzy zmarli w okresie średnio  $2,6 \pm 1,7$  letniej obserwacji, w czasie włączenia do badań mieli znamienne niższe skurczowe ciśnienie tętnicze, wyższy poziom BNP, bilirubiny całkowitej i fosfatazy alkalicznej. Istotnie częściej stwierdzano u nich powiększenie RV, większy stosunek wymiaru rozkurczowego prawej i lewej komory oraz większe pole powierzchni prawego przedsionka (RA). U tych chorych częściej obserwowano także obniżoną funkcję skurczową RV (niższe TAPSE, RV S', RVFAC i RV strain). Interesującą obserwacją jest stwierdzenie u tych chorych nie tylko gorszej funkcji skurczowej RV, ale także lewej komory, na co wskazywała niższa LVEF i LV GLS. Wiadomo przy tym, że LV GLS jest bardzo czułym parametrem w ujawnianiu dysfunkcji lewej komory w porównaniu z LVEF i monitorowanie LV GLS u chorych z PAH może być przydatne dla wczesnego wykrywania zaburzeń czynności lewej komory, co również może mieć znaczenie rokownicze.

Wykazano, że u pacjentów którzy zmarli, w porównaniu do chorych którzy przeżyli we wskazanym okresie obserwacji, różnicowało wyjściowe stężenie BNP  $\geq 330$  pg/ml (czułość 88%, specyficzność 92%, AUG 0,92; 95% CI 0,92-1,00) i stężenie bilirubiny całkowitej  $\geq 1,2$  mg/dl (czułość 88%, specyficzność 81%, AUG 0,85; 95% CI 0,69-1,00). Ponadto, w badaniu echokardiograficznym było to również pole powierzchni RA  $\geq 21$  cm<sup>2</sup> (czułość 86%, specyficzność 69%, AUG 0,84; 95% CI 0,71-0,98), wymiar RV w projekcji koniuszkowej 4-jamowej  $\geq 47$  mm (czułość 86%, specyficzność 86%, AUG 0,85; 95% CI 0,73-0,97) i stosunek wymiaru rozkurczowego prawej i lewej komory  $\geq 1,5$  (czułość 83%, specyficzność 84%, AUG 0,85; 95% CI 0,72-0,98).

W analizie jednoczynnikowej niezależnym predyktorem zgonu było wyższe stężenie BNP, wyższe stężenie bilirubiny całkowitej, większa powierzchnia RA, większy wymiar RV i mniejsze TAPSE, RV S', RVFAC lub RV strain. Natomiast w analizie wieloczynnikowej wykazano, że niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu było wyższe stężenie BNP, bilirubiny całkowitej, większe pole powierzchni RA oraz mniejsze TAPSE.

Ograniczeniem badań stanowiących temat rozprawy doktorskiej jest zróżnicowanie pacjentów pod względem etiologii PAH oraz stosunkowo niewielka liczebność populacji z PAH, co nie pozwoliło m.in. na prognozowanie ryzyka zgonu na podstawie wyniku MTWA, mimo że u wszystkich chorych, którzy zmarli wynik MTWA był nieprawidłowy. W okresie prowadzenia badań nie były jeszcze dostępne w Polsce dożylnie prostanoidy, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki. Nie badano zmian analizowanych parametrów we wskazanym okresie obserwacji, a w analizie nie uwzględniono parametrów z RHC. Jednak czas od ostatniego RHC do włączenia do badania był tak różny u poszczególnych chorych, że uwzględnienie danych z RHC uznano za niezasadne.

Diagnostyka i leczenie chorych z nadciśnieniem płucnym wymaga przeprowadzenia wielu badań i powinna być prowadzona w specjalistycznym ośrodku, co przedstawiono w pracy na temat złożonej etiologii nadciśnienia płucnego u chorej w podeszłym wieku, która odniosła wiele korzyści z przeprowadzonego etapowego leczenia. Była to pacjentka z przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym na podłożu wrodzonej wady serca (ASD II) i przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH), które nie kwalifikowało się do leczenia inwazyjnego w opinii ekspertów Zespołu CTEPH. W pierwszym etapie przeprowadzono przezskórne zamknięcie ASD II, a następnie włączono riocyguat w ramach programu NFZ dotyczącego leczenia CTEPH. W efekcie uzyskano znamienne poprawę kliniczną, wydłużenie 6MWD, zmniejszenie wymiarów i poprawę funkcji skurczowej RV oraz spadek stężenia bilirubiny i BNP.

Należy podkreślić, że niemożliwe byłoby bezpieczne i efektywne włączenie stymulatora rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (riocyguat) bez wcześniejszej korekcji wrodzonej wady serca, gdyż wskutek rozszerzenia tętniczek płucnych i spadku ciśnienia w RV po zastosowaniu riocyguatu doszłoby zapewne do nasilenia przecieku lewo-prawego i nasilenia objawów choroby. W pracy podkreślono znaczenie prawidłowej interpretacji wyników przeprowadzonych badań, w tym RHC dla uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.

Tętnicze nadciśnienie płucne jest jednostką chorobową o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Dlatego identyfikacja czynników o znaczeniu prognostycznym ma bardzo istotne znaczenie dla dalszego jej przebiegu. Na podstawie przeprowadzonych badań zdefiniowano profil kliniczny pacjenta z PAH otrzymującego leczenie celowane dedykowane PAH, który związany jest z gorszym rokowaniem. Znajomość predyktorów niekorzystnego przebiegu choroby jest szczególnie istotna przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych dotyczących modyfikacji leczenia PAH i jego eskalacji.

## 8. Streszczenie w języku angielskim

The doctoral dissertation consists of two original papers, one review article and one case study. The review reports on current knowledge of risk factors connected with poor outcome in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). This is a significant clinical problem, as despite specific PAH-oriented therapy, pulmonary arterial hypertension remains a condition that finally leads to disability and premature death. Determination of these risk factors is of great significance, while making optimal treatment decisions and escalating the current therapy. In the study the importance of a complex diagnostic approach in patients with PAH was emphasized, which should be conducted in specialized and experienced medical centers, also regarding right heart catheterization (RHC).

Research that determined the subject of two original papers and the case study, parts of the doctoral dissertation, was conducted in the Clinical Centre of Cardiology in the University Clinical Centre in Gdańsk. Clinical Centre of Cardiology is a reference centre for management of PAH, where since 2008 individualized treatment for patients with PAH is carried out according to the National Health Fund therapeutic program. To participate in the trial patients had to use specific PAH-targeted therapy for at least 3 months. The following data were collected and analyzed: demographic data of patients, concomitant diseases, applied pharmacological treatment, WHO/NYHA functional class, the concentration of selected laboratory parameters (BNP, creatinine, GFR, electrolytes, liver enzymes, total bilirubin, iron, uric acid), 6-minute walk distance (6MWD), parameters obtained in the standard ECG and 12-hour Holter monitoring, cardiopulmonary exercise test (CTEPH), microvolt T-wave alternans (MTWA) and transthoracic echocardiography. The primary endpoint of the studies was the patient's death in the follow-up.

In the first original paper microvolt T-wave alternans profiles in patients with PAH were examined. It was classified as a pilot study due to a lack of data concerning this issue in the literature. Results obtained from 22 patients with PAH compared to 24 patients with left ventricular dysfunction (LVD) and LVEF < 35%, and 28 healthy volunteers. All groups were matched with respect to age and sex. Both positive and indeterminate MTWA results were qualified as abnormal. Final results are really interesting, as LVD and PAH groups were statistically similar in respect of the MTWA results: in over 70% of patients from both groups abnormal MTWA results were recorded, and over 60% of those were MTWA positive. Whereas, patients with PAH and negative MTWA results were younger, showed better left and right ventricular function parameters in echocardiography and lower BNP concentration. During the observation period 3 deaths in PAH group were recorded, all in patients with abnormal MTWA results. However, on account of the

small research group, the prognostic value of MTWA testing in the PAH patients was not to be determined.

The second original paper shows data obtained from 47 PAH patients who were enrolled in the study to define clinical features, echocardiographic, cardiopulmonary and laboratory parameters connected with poor prognosis while specific PAH-oriented therapy. The investigation of MTWA and left ventricular function in echocardiography was continued (LVEF, LV GLS).

It has been presented the patients who died during  $2,6 \pm 1,7$  years follow-up had lower systolic blood pressure, higher BNP, total bilirubin and alkaline phosphatase levels at baseline. Echocardiography showed significantly greater right ventricular (RV) dimension, higher RV to LV diastolic diameter ratio, and greater right atrial area (RAA) in those patients. This group was also characterized by significantly worse RV systolic function (lower TAPSE, RV S', RVFAC and RV strain), and significantly worse LV systolic function as evaluated based on LVEF and LV GLS. It is also known that LV GLS is a very sensitive parameter to assess left ventricular dysfunction in comparison to LVEF, and LV GLS monitoring in patients with PAH enables early detection of LV impairment, what might influence the prognosis.

It was also found that those who died could be differentiated from those who survived based on baseline BNP level  $\geq 330$  pg/ml (sensitivity 88%, specificity 92%, AUG 0,92; 95% CI 0.92-1.00) and total bilirubin level  $\geq 1.2$  mg/dl (sensitivity 88%, specificity 81%, AUG 0.85; 95% CI 0.69-1.00). Moreover, in echocardiographic examination it was also  $RAA \geq 21$  cm<sup>2</sup> (sensitivity 86%, specificity 69%, AUG 0.84; 95% CI 0.71-0.98), RV dimension in the apical 4-chamber view  $\geq 47$  mm (sensitivity 86%, specificity 86%, AUG 0.85; 95% CI 0.73-0.97) and RV to LV diastolic diameter ratio  $\geq 1.5$  (sensitivity 83%, specificity 84%, AUG 0.85; 95% CI 0.72-0.98).

In univariate analysis, independent predictors of mortality included higher BNP and total bilirubin levels, greater RAA and RV dimension, and lower TAPSE, RV S', RVFAC and RV strain. However, in multivariate analysis, independent predictors of mortality included higher BNP and total bilirubin levels, greater RAA and lower TAPSE.

Limitations of the studies determining the subject of the doctoral dissertation include heterogeneity of PAH patients in regard to the underlying etiology, and a small study population. Consequently, MTWA result, for instance, could not be used to predict the risk of death, although in all patients that died MTWA result was abnormal. At the time of the study examinations intravenous prostanoids (especially epoprostenol) were not available in Poland, which might have influenced the results. During the observation period, changes in the analyzed parameters were not investigated, and RHC variables were not included in the analysis. In many patients the diagnostic RHC had been performed many years earlier and at various disease stages, which limited utility of

RHC parameters.

Management of patients with PAH requires many diagnostic tests and should be conducted in the reference centre. It was presented in a case study concerning the complex etiology of PAH in an elder patient, who benefited from the staged therapeutic strategy. The patient was diagnosed with precapillary pulmonary hypertension on account of congenital heart disease (ASD II) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), which was not qualified for invasive treatment by the CTEPH heart team. At first percutaneous ASD II closure was performed, later riociguat treatment under the National Health Fund program for CTEPH was started. Following riociguat treatment, the significant improvement of the clinical condition was noticed, along with an increase in the 6MWD, reduction of RA and RV diameter, RV systolic function normalization and reduction of total bilirubin and BNP levels. It is worth noting that safe and effective treatment with a soluble guanylate cyclase stimulator (riociguat) was only possible after ASD II closure. Riociguat is responsible for dilatation of pulmonary arterioles and a decrease in RVSP, which could have worsened the left-to-right shunt and patient's condition. In the study proper interpretation of the performed examinations, including RHC, was emphasized in order to achieve the therapeutic effect.

Pulmonary arterial hypertension is a rare condition with unfavorable prognosis. Therefore, the assessment of prognostic factors has a major effect on therapeutic management and the disease course. Results from our studies revealed a clinical profile of a patient which is connected with poor prognosis despite specific PAH-targeted therapy administration. Knowledge of poor outcome predictors is of greater significance while making optimal decisions on current therapy and its escalation.

## 9. Piśmiennictwo

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R i wsp. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (suppl.): D42–D50.
2. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ i wsp. An overview of the 6<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1802148
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer D i wsp. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.
4. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L i wsp. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, vol 37, issue 1, 1 January 2016, pages 67-119
5. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray i wsp. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007; 30: 104–109.
6. Tuder R, Archer S, Dorfmueller P i wsp. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D4-D12.
7. Evans J, Girerd B, Montani D i wsp. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:129-37.
8. Avouac J, Airo P, Meune C i wsp. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*, 2010; 37: 2290–2298.
9. Launay D, Sitbon O, Hachulla E i wsp. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*, 2013; 72: 1940–1946
10. Humbert M, Sitbon O, Yaici A i wsp. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2010; 36: 549–555.
11. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP i wsp. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology*, 2006; 44: 1502–1510.
12. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY i wsp. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant*, 2000; 6: 443–450.
13. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ i wsp. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43 (suppl. 1): S5–S12.

14. Helderma F1, Mauritz GJ, Andringa KE i wsp. Early onset of retrograde flow in the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Jun;33(6):1362-8. doi: 10.1002/jmri.22581.
15. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA i wsp. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med*, 1996; 334: 296–302.
16. Oudiz RJ, Widlitz A, Backman XJ. Micrococcus-associated central venous catheter infection in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 90–4.
17. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C i wsp. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy, results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1896-904
18. Hohnloser SH, Klingenhöben T, Bloomfield D i wsp. Usefulness of microvolt T- wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: Results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2220-4.
19. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N i wsp. Two-dimensional and doppler echocardiographic and cardiac catheterisation correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1989 Aug;80(2):353-60.
20. Hohnloser SH, Klingenhöben T, Bloomfield D i wsp. Usefulness of microvolt T- wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: Results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2220-4.
21. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A i wsp. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Kardiologia Polska* 2015; 73, 10: 795–900.
22. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD i wsp. Complications Leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir Care* 2013; 58: 1246- 54.
23. Lee J-H, Park J-H. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep; 26(3): 111–124.
24. Ayach B, Fine NM, Rudski LG. Right ventricular strain: measurement and clinical application. *Curr Opin Cardiol*. 2018 Sep;33(5):486-492
25. Corciova FC, Arsenescu-Georgescu C. Prognostic Factors in Pulmonary Hypertension. *Maedica (Buchar)*. 2012 7(1):30-7.
26. Manes A, Palazzini M, Leci E i wsp. Current era survival of patient with pulmonary

- arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J.* 2014 Mar;35(11):716-24.
27. York M, Harison W. Faber. Pulmonary Hypertension: Screening and evaluation in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Nov;23(6):536-44.
  28. Benza RL, Miller DP, Gomberg- Maitland M i wsp. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) *Circulation* 2010 Jul 13;122(2):164-72.
  29. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM i wsp. Survival in patient with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991; 115(5):343-9.
  30. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P i wsp. Do changes od 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta- analysis od 22 randomised trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Sep 25;60(13):1192-201
  31. Bendayan D, Shitrit D, Ygla M i wsp. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2003 Feb;97(2):130-3.
  32. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T i wsp. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):487-92.
  33. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M i wsp. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2000 Aug 22;102(8):865-70.
  34. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A i wsp. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2006 May;129(5):1313-21.
  35. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB i wsp. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007 Apr;29(4):737-44.
  36. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P i wsp. Detectable serum cardiac troponin T as a m a r k e r of poor prognosis among patients with chronic pre capillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003 Aug 19;108(7):844-8.
  37. Takeda Y, TakedaY, Tomimoto S i wsp. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension, *BMC Pulm Med.* 2010 Apr 22;10:22.
  38. Howard LS. Prognostic Factors in pulmonary arterial hypertension: assessing the

- course of the disease. *Eur Respir Rev.* 2011 Dec;20(122):236-42.
39. Ghio S, Klersy C, Margin G i wsp. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2010 Apr 30;140(3):272-8.
  40. Ghio S, Pazzano AS, Klersy C i wsp. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2011 Feb 15;107(4):628-32.
  41. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO i wsp. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ i wsp. *Circulation.* 2013 Oct 29;128(18):2005-15.
  42. Bustamante- Labarta M, Perrone S, de la Fuente RL i wsp. Right Atrial Size and Tricuspid Regurgitation Severity Predict Mortality or Transplantation in Primary Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Oct;15(10 Pt 2):1160-4.
  43. Bradlow WM, Assomull RG, Williams F i wsp. Cardiovascular magnetic resonance measured right ventricular mass influences prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:8.
  44. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A i wsp. Prognostic value of right ventricular mass, volume and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007 May;28(10): 1250-7.
  45. Freed BH, Mardi G-M, Chandra S i wsp. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:11.
  46. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N i wsp. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2007;132:1906–1912.

## 10. Opublikowane artykuły wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

1. Danilowicz-Szymanowicz L, Lewicka E, Dabrowska-Kugacka A, Niemirycz-Makurat A, Kwiatkowska J, Lewicka-Potocka Z, Rozwadowska K, **Stepnowska E**, Raczak G. *Microvolt T-wave alternans profiles in patients with pulmonary arterial hypertension compared to patients with left ventricular systolic dysfunction and a group of healthy volunteers*. *Anatol J Cardiol*. 2016 Nov;16(11):825-830.

(punkty Impact Factor – 1,190; MNiSW – 15)

2. **Stepnowska E**, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A, Daniłowicz-Szymanowicz L, Zagożdżon P, Kamiński R, Lewicka-Potocka Z, Miękus P, Kozłowski D, Potocki W, Raczak G. *Predictors of poor outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: A single center study*. PLoS One. 2018 Apr 23;13(4):e0193245.

(punkty Impact Factor – 2,776; MNiSW – 40)

3. **Stepnowska E, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G, Lewicka E.** *Pulmonary hypertension of complex aetiology: contemporary treatment options.* *Folia Cardiologica* 2019;14 (4):397-400.

(punkty MNiSZ – 20)

4. **Stepnowska E**, Lewicka E, Dąbrowska-Kugacka A, Miękus P, Raczak G. *Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: Literature review*. Adv Clin Exp Med. 2017 May-Jun;26(3):549-553.

(punkty Impact Factor – 1,262; MNiSW – 15)

11. Publikacje nie wchodzące w skład prezentowanej rozprawy doktorskiej

1. Lewicka E, Dudzińska-Gehrmann J, Dąbrowska-Kugacka A, Zagożdżon P, **Stepnowska E**, Liżewska A, Kozłowski D, Raczak G. Plasma biomarkers as predictors of recurrence of atrial fibrillation. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(6):424-33.

(punkty: Impact Factor – 2,054, MNiSW – 25)

(Łączna suma punktów: Impact Factor –7,282; MNiSW –115)