

Stanisław Jankiewicz

**Ocena przydatności badania spiroergometrycznego
w diagnostyce i monitorowaniu leczenia pacjentów
z tętniczym nadciśnieniem płucnym**

Rozprawa doktorska

Promotor:

Prof. UM dr hab. n. med. Tatiana Mularek-Kubzdela

I Klinika Kardiologii
Katedra Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań 2013 r.

Pani Prof. UM dr hab. n. med. Tatianie Mularek-Kubzdeli
za wszechstronną pomoc, życzliwość
oraz kształtowanie mojej postawy naukowej
Składam serdeczne podziękowania

Dziękuję mojej Żonie Kasi oraz Najbliższym
za wsparcie i wyrozumiałość.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	3
INDEKS SKRÓTÓW.....	5
1. WSTĘP	7
1.1 Tętnicze nadciśnienie płucne - definicja, klasyfikacja i rokowanie.....	7
1.2 Rozpoznanie , monitorowanie i leczenie.....	9
1.3 Opis i zastosowanie spiroergometrii	15
1.4 Czego musimy się dowiedzieć o CPET u pacjentów z TNP?.....	16
2. CELE PRACY.....	18
3. MATERIAŁ:	19
METODYKA:.....	22
4. WYNIKI	27
4.1 Uśrednione parametry dla pierwszorazowego badania CPET oraz 6MWT	27
4.2. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z testem chodu.....	28
4.3.1 Korelacja parametrów CPET ze stopniem zaawansowania choroby określonym klasą NYHA	29
4.3.2 Korelacja parametrów CPET ze stężeniem NT pro BNP	31
4.3.3 Korelacja parametrów CPET z częstością występowania objawów prawokomorowej niewydolności serca.	34
4.4.1 Korelacja dystansu 6 minutowego marszu ze stopniem zaawansowania choroby określonym klasą NYHA	35
4.4.2 Korelacja dystansu 6 minutowego marszu ze stężeniem NT pro BNP.....	36
4.4.3 Korelacja dystansu 6 minutowego marszu z częstością występowania objawów prawokomorowej niewydolności serca.....	37
4.5 Korelacja parametrów CPET oraz 6MWT z parametrami uzyskanymi podczas cewnikowania prawostronnego serca.....	37
4.6 Korelacja parametrów CPET oraz 6MWD z wybranymi parametrami rezonansu magnetycznego serca	42
4.7 Korelacja parametrów CPET oraz 6MWD ze zgonami	47

4.8 Znaczenie rokownicze przedziewu indukowanego wysiłkiem i jego korelacja z parametrami CPET, 6MWT, klinicznymi i laboratoryjnymi.....	49
4.9 Charakterystyka zmian pulsu tlenowego u pacjentów z TNP.....	53
4.10 Korelacja odpowiedzi na leczenie ze zgonem.....	57
4.11 Bezpieczeństwo badania.	59
4.12 Identyfikacja najważniejszych rokowniczo parametrów CPET	59
4.13 Ocena wpływu wybranych parametrów CPET na prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta z TNP	64
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW.....	66
5.1 Porównanie wartości rokowniczej 6MWT oraz CPET	66
5.2 Ocena przydatności CPET w monitorowaniu pacjentów z TNP	72
5.2.1 Korelacja parametrów CPET z klasą NYHA.....	72
5.2.2 Korelacja parametrów CPET ze stężeniem NTproBNP.....	74
5.2.3 Korelacja parametrów CPET z parametrami hemodynamicznymi zmierzonymi podczas cewnikowania prawostronnego serca.....	75
5.2.4 Korelacja parametrów CPET oraz 6MWD z wybranymi parametrami rezonansu magnetycznego serca.	77
5.3 Częstość występowania cech przedziewu indukowanego wysiłkiem oraz jego znaczenie rokownicze.	78
5.4 Znaczenie zmian O2 pulse u pacjentów z TNP	81
5.5 Ocena wpływu wybranych parametrów CPET na przeżycie pacjentów z TNP.	85
6. WNIOSKI.....	88
SPIS TABEL I RYCIN:	89
STRESZCZENIE.....	93
ABSTRACT.....	98
PIŚMIENNICTWO.....	102

INDEKS SKRÓTÓW

6MWT – 6 minute walking test – test 6 minutowego marszu

6MWD - 6 minute walking distance – dystans 6 minutowego marszu

AT – anaerobic threshold – próg beztlenowy

BNP – peptyd natriuretyczny B

BMI – body mass index – wskaźnik masy ciała

Ca-vO₂ – różnica tętniczo-żylna prężności tlenu

CI – cardiac index – wskaźnik sercowy

CO- cardiac output – rzut serca

CPET – cardiopulmonary exercise test – test spiroergometryczne

CTD – connective tissue disease

DBP – diastolic blood pressure

EDV – end diastolic volume – objętość końcoworozkurczowa

EF – ejection fraction – frakcja wyrzucania

EIS – exercise induced shunt – przeciek indukowany wysiłkiem

FVC – forced volume capacity – natężona objętość życiowa płuc

FEV₁ – forced expiratory volume in 1 second – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

HR – heart rate – częstość serca

HRCT – high resolution computed tomography

IPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension

mPAP – mean pulmonary artery pressure – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej

NTproBNP – N końcowy propeptyd natriuretyczny B

O₂ pulse – oxygen pulse – puls tlenowy

O₂ pulse amplituda – różnica pomiędzy spoczynkowym a szczytowym pulsem tlenowym (wysiłkowy przyrost pulsu tlenowego)

pVO₂ – peak VO₂ – szczytowe zużycie tlenu

Peak VCO₂ – szczytowe wydalanie dwutlenku węgla

PetCO₂ – peak end tidal carbon dioxide partial pressure –prężność dwutlenku węgla w powietrzu końcowowydechowym

PetCO₂ amplituda – różnica pomiędzy spoczynkową (rest) a szczytową (max) prężnością dwutlenku węgla w powietrzu końcowo wydechowym (wysiłkowy przyrost/spadek prężności CO₂)

PetO₂ - peak end tidal oxygen partial pressure - prężność tlenu w powietrzu końcowowydechowym na szczycie wysiłku

PAH – pulmonary arterial hypertension

PCWP – pulmonary capillary wedge pressure – ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej

PFO – patent foramen ovale – przetrwały otwór owalny

PVR – pulmonary vascular resistance – naczyniowy opór płucny

RER – respiratory exchange ratio – współczynnik wymiany oddechowej

RQ – respiratory quotient – współczynnik oddechowy

RVSP – right ventricle systolic pressure – ciśnienie skurczowe w prawej komorze SBP – systolic blood pressure

SaO₂ – saturacja (stopień wysycenia) hemoglobiny tlenem

Tidal volume – objętość oddechowa

Tidal volume amplituda – różnica pomiędzy spoczynkową a szczytową objętością oddechową (wysiłkowy przyrost objętości oddechowej)

TNP – tętnicze nadciśnienie płucne

VAT – ventilatory anaerobic threshold – wentylacyjny próg anaerobowy

VD/VT – stosunek fizjologicznej przestrzeni martwej do objętości oddechowej

VE max – maximal ventilation – wentylacja na szczycie wysiłku

VE/VCO₂ – równoważnik wentylacyjny dwutlenku węgla

VE/VCO₂@AT - równoważnik wentylacyjny dwutlenku węgla oznaczony w punkcie progu beztlenowego

VE/VCO₂ slope – wskaźnik wentylacji wysiłkowej

VE/VO₂ - równoważnik wentylacyjny tlenu

VE/VO₂@AT - równoważnik wentylacyjny tlenu oznaczony w punkcie progu beztlenowego

1. WSTĘP

1.1 Tętnicze nadciśnienie płucne - definicja, klasyfikacja i rokowanie

Nadciśnienie płucne to stan, w którym stwierdza się podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej równe lub wyższe 25 mmHg¹. Za miarodajny uznaje się jedynie bezpośredni pomiar ciśnienia w trakcie cewnikowania prawostronnego serca. Według obowiązującej obecnie klasyfikacji z Dana Point z 2008 roku nadciśnienie płucne dzieli się na 5 kategorii klinicznych². Są to najczęściej choroby lewej części serca, choroby pulmonologiczne, zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, tętnicze nadciśnienie płucne oraz nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym lub wieloczynnikowym patomechanizmie.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) jest szczególną grupą chorób o podobnej patofizjologii, w której dochodzi do wzrostu płucnego oporu naczyniowego (PVR) przy prawidłowym ciśnieniu zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP) to znaczy równym lub poniżej 15 mmHg. Za wzrost oporu w części tętniczej łożyska płucnego odpowiedzialne są głównie małe tętniczki płucne. Mechanizmy patofizjologiczne^{3 4}, które zachodzą na tym poziomie to: skurcz naczyń, przebudowa ściany naczyń z proliferacją błony wewnętrznej, mięśniowej i zwiększoną syntezą białek macierzy zewnątrzkomórkowej w przyścianach oraz zapalenie i zakrzepica „in situ”. Proces ten jest skomplikowany, wieloczynnikowy i nie do końca poznany. Wśród zaburzeń skutkujących ww. zjawiskami wymienia się m.in.: nasilony skurcz mięśniówki gładkiej wywołany wadliwą funkcją kanałów potasowych oraz dysfunkcją śródbłonna prowadzącą do zmniejszenia wytwarzania substancji o charakterze wazodylatacyjnym i antyproliferacyjnym (tlenku azotu i prostacykliny), a nadprodukcją czynników naczynioskurczowych i prozakrzepowych (tromboksanu i endoteliny^{5 6}). Pod wpływem zwiększonego ciśnienia następczego, dochodzi do niekorzystnej przebudowy prawej komory^{7 8} polegającej na jej rozstrzeni i pogrubieniu ścian. Konsekwencją takich

zmian jest pogorszenie kurczliwości i postępująca niewydolność prawej komory. Bazując na powyższych przesłankach patofizjologicznych, leczenie pacjentów z TNP opiera się głównie na zastosowaniu tzw. leków swoistych tj.: inhibitorów fosfodiesterazy 5 (sildenafil, tadalafil), antagonistów receptora endoteliny (bosentan, ambrisentan) oraz prostanoïdów (epoprostenol, iloprost, treprostinil). Leki z tej grupy mają silne działanie wazodylatacyjne, głównie w tętniczej części krążenia płucnego i obniżają opór płucny, nie powodując istotnej hipotonii systemowej.

TNP dzielimy na: idiopatyczne (najczęstsze ok. 40%), wywołane przez leki/toksyny, lub w przebiegu wybranych chorób (choroby tkanki łącznej, zakażenie HIV, wady wrodzone serca, nadciśnienie wrotne). Chorobowość TNP według rejestru amerykańskiego REVEAL to 12,4/1 milion^{9 10}, według rejestru francuskiego to 15/1 milion¹¹, a według rejestru szkockiego to 54/1 mln¹², jest to zatem choroba bardzo rzadka.

Diagnostyka TNP jest trudna, a rozpoznanie ostateczne stawia się średnio po 2 latach, kiedy pacjent jest już najczęściej w III klasie NYHA. Przy braku specyficznego leczenia rokowanie jest złe i średni okres przeżycia to tylko 2,8 roku według D`Alonzo¹³, zaś według Robin`a¹⁴ od pierwszego objawu do zgonu mija u nieleczonych pacjentów średnio 6 lat, a od momentu diagnozy do zgonu 3,5 roku. Robin używa określenia, że pacjent wraz z postawieniem diagnozy TNP wkracza do królestwa bliskiej śmierci (kingdom of the near-death). Wśród pacjentów leczonych konwencjonalnie (digoxyna, diuretyki, antykoagulanty, tlen) przeżycie 1, 2 i 3 roczne wynosi odpowiednio 68.0%, 56.9% i 38.9%^{15 16}. Dodanie do terapii leków specyficznych poprawia przeżycie 1,2 i 3 letnie do poziomu odpowiednio 87%, 76% i 67%¹⁷. Po wyczerpaniu możliwości farmakoterapii jedyną alternatywą jest dla pacjentów przeszczep płuc^{18 19}, oraz przeszczepna septostomia przedsiolkowa^{20 21}, jako zabieg paliatywny/pomostowy do przeszczepu płuc.

1.2 Rozpoznanie , monitorowanie i leczenie

Rozpoznanie.

Pierwszym objawem u pacjentów z TNP jest postępująca męczliwość i/lub duszność. Następnie pojawiają się objawy niewydolności prawej komorowej (obrzęki kończyn dolnych, wodobrzusze). Najczęściej diagnostykę rozpoczyna się od badania echokardiograficznego, w którym stwierdza się poszerzoną prawą komorę z wtórną istotną niedomykalnością zastawki trójdziennej i ciśnieniem skurczowym w prawej komorze (RVSP) – z reguły powyżej 50 mmHg¹. Towarzyszy temu często podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych BNP, NTproBNP^{22 23}, a nierzadko również troponiny²⁴. Obraz RTG klatki piersiowej w projekcji a-p ujawnia poszerzoną tętnicę płucną, która wygląda tzw. talię serca, z wyraźnym spadkiem średnicy naczyń tętniczych w kierunku dystalnym (tzw. amputacja wnek). Częstym objawem radiologicznym są też: powiększenie prawego przedsionka, a w projekcji bocznej zmniejszenie przestrzeni pomiędzy mostkiem, a sercem, spowodowane powiększeniem prawej komory. EKG ujawnia cechy przerostu prawej komory, oraz prawego przedsionka. Ważną informacją jest wywiad dotyczący przyjmowanych leków, które mogą zwiększać ciśnienie w tętnicy płucnej. Najlepiej udokumentowano związek występowania TNP z pobieraniem preparatów wspomagających odchudzanie poprzez obniżenie łaknienia: fenfluramina, dekfenfluramina²⁵. Z innych substancji na uwagę zasługują¹: amfetamina, met amfetamina, kokaina, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, chemioterapeutyki, amnioreks, benfluoreks, toksyczny olej rzepakowy, dziurawiec (ziele), L-tryptofan, fenylopropanolamina, pergol. Bardzo ważne przed rozpoczęciem leczenia jest określenie stopnia zaawansowania choroby przy pomocy klasyfikacji NYHA/WHO oraz wydolności wysiłkowej, którą rutynowo ocenia się dystansem 6 minutowego marszu. Wykonuje się też dalszą diagnostykę, która ma na celu wykluczenie innych kategorii

klinicznych nadciśnienia płucnego tj. chorób lewej części serca, chorób pulmonologicznych oraz cech przebytej zatorowości płucnej. Do wykluczenia zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego najbardziej przydatnym badaniem jest scyntygrafia. Rozpoznanie ostateczne stawia się po wykonaniu cewnikowania prawostronnego serca, w trakcie którego przy użyciu cewnika Swanna-Ganza wykonuje się pomiary: ciśnień w prawym przedsionku, prawej komorze, tętnicy płucnej i zaklinowania w tętnicy płucnej, rzutu serca i oporu płucnego, saturacji mieszanej krwi żyłnej pobranej z tętnicy płucnej. Równocześnie w czasie diagnostycznego cewnikowania prawostronnego serca wykonuje się też test odwracalności polegający na inhalacji tlenu azotu lub iloprostu i ponownym pomiarze parametrów hemodynamicznych. Spadek średniego ciśnienia w tętnicy płucnej o więcej niż 10 mmHg i poniżej 40 mmHg oznacza dodatni wynik testu odwracalności. Około połowa pacjentów z takim wynikiem ma szansę odnieść korzyść z leczenia blokerami kanałów wapniowych.

Monitorowanie

Do monitorowania stanu pacjenta chorego na TNP wykorzystujemy równocześnie wiele badań zarówno nieinwazyjnych jak inwazyjnych. Przy każdej wizycie chorego określamy stopień zaawansowania choroby używając klasy NYHA/WHO

Klasa NYHA/WHO	Definicja
I	Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
II	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
III	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
IV	Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności prawokomorowej. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

W celu określenia wydolności fizycznej chorego wykonuje się test 6 minutowego chodu. Badanie to polega na 6 minutowym marszu po płaskim 30 metrowym odcinku korytarza, bez narzucania przez osobę nadzorującą określonego tempa. Pacjent może odpocząć w trakcie badania, o ile tego potrzebuje. Po 6 minutach dokonuje się pomiaru dystansu jaki został pokonany, duszności wysiłkowej (wg skali Borga) oraz saturacji (mierzonej pulsoksymetrem na palcu). Za normę dla zdrowych mężczyzn uznaje się dystans >580 m, a dla kobiet >500²⁶. Wartość dystansu poniżej 332 m u pacjentów z TNP uznaje się za złą rokowniczo²⁷. W metaanalizie 22 badań²⁸ wykazano jednak, że samo wydłużenie dystansu spowodowane leczeniem nie zmniejsza śmiertelności, częstości hospitalizacji, konieczności przeszczepienia płuc czy wdrożenia ratunkowej terapii. Istotniejsze wydaje się być przekroczenie poziomu 440 m w teście 6 minutowego marszu, gdyż wykazano, że wiąże się ono z lepszym rokowaniem⁹. Zatem nawet przyrost o 40 czy 60 metrów (choć poprawia jakość życia) nie poprawia przeżycia, o ile nie przekroczy wartości progowej >440m. W obowiązujących wytycznych ESC z 2009¹ r, dotyczących rozpoznawania i leczenia pacjentów z TNP, zaleca się jedynie test 6 minutowego marszu jako końcowy punkt badań oceniających efekty leczenia TNP. Mimo to wskazuje się²⁹ też na szczytowe pochłanianie tlenu w trakcie badania spiroergometrycznego (peak VO₂) < 10,4 ml/kg/min, oraz maksymalne ciśnienie skurczowe poniżej 120 mmHg w czasie wysiłku – jako niezależne wskaźniki gorszego rokowania u pacjentów z TNP.

Istotne w badaniu przedmiotowym są objawy niewydolności prawej komorowej (obrzęki kończyn dolnych, wodobrzusze). Do określenia przeciążenia prawej komory używa się parametrów echokardiograficznych. Najczęściej ocenia się wymiar prawej komory, występowanie płynu w worku osierdziowym, pole powierzchni prawego przedsionka, czas akceleracji w tętnicy płucnej, prędkości fali zwrotnej trójdzielnej, stopień poszerzenia

i zapadalności żyły głównej dolnej, oraz amplitudę ruchu pierścienia trójdzielnego. Równie istotne są markery laboratoryjne takie jak BNP, NT pro BNP. Stwierdzono, że wartość NT-pro BNP 1400 pg/ml²³ odgranicza pacjentów o złym i dobrym rokowaniu. Ważna w trakcie leczenia jest zmiana tego parametru o min. 50%.

Jedynym badaniem inwazyjnym używanym w monitorowaniu TNP jest ponowne cewnikowanie prawostronne serca. Cechami złego rokowania są : średnie ciśnienie w prawym przedsionku powyżej 10 mmHg, indeks sercowy poniżej 2,4 l/min/m² oraz saturacja mieszanej krwi żyłnej z tętnicy płucnej poniżej 65%.

Istotą terapii pacjenta z TNP jest zmniejszenie śmiertelności oraz poprawa komfortu życia. Ponieważ w czasie leczenia monitorujemy wiele parametrów wydolnościowych, laboratoryjnych, echokardiograficznych czy hemodynamicznych, możliwa jest modyfikacja terapii. Brak osiągnięcia konkretnego celu terapeutycznego jak im jest np. obniżenie klasy NYHA do II lub ustąpienie obrzęków obwodowych zmusza lekarza do intensyfikacji terapii. Tylko odpowiednio częste i wnikliwe monitorowanie stanu pacjenta umożliwia właściwą decyzję terapeutyczną.

Leczenie

Podstawą leczenia TNP jest tzw. leczenie swoiste. Leki umożliwiające obniżenie oporu płucnego i tym samym ciśnienia w tętnicach płucnych należą do 4 grup. Pierwszą z nich są blokery kanałów wapniowych³⁰, które niespecyficznie obniżają opór płucny i systemowy. Stosuje się je wyłącznie u pacjentów z dodatnim testem odwracalności w trakcie cewnikowaniu prawostronnym. Następną grupą są inhibitory fosfodiesterazy typu 5. Zaliczamy do nich sildenafil, tadalafil, wardenafil. Zwiększając stężenie cGMP w komórkach śródbłonna wywierają wpływ wazodylatacyjny na mięśniówkę tętnic płucnych za

pośrednictwem tlenku azotu NO. Kolejne grupy to antagoniści receptorów A i B dla endoteliny (bosentan, sitaksentan, ambrisentan) oraz prostanoidy (epoprostenol, iloprost, treprostynil). Leki z tych grup działają bezpośrednio na mięśniówkę tętnic płucnych powodując wazodylatację. Ponadto wszystkie leki poza blokerami kanałów waniowych mają działanie antyproliferacyjne, a prostanoidy również mają działanie antyagregacyjne na płytki krwi.

Uzupełnieniem leczenia swoistego są leki moczopędne (objawowo w niewydolności prawej komorowej), digoxyna oraz tlenoterapia.

Obecnie znane są dwie strategie terapeutyczne TNP z użyciem leków swoistych: tzw. „add on therapy”³¹ (rozpoczynanie leczenia jednym lekiem z dodaniem kolejnego w razie nieskuteczności) oraz „up front therapy”³² (kiedy od razu rozpoczynamy od leczenia skojarzonego). Wybór strategii terapeutycznej zależy od stanu pacjenta, który ocenia się przede wszystkim klasą NYHA, jak również stężeniem NT proBNP, dystansem 6-minutowego marszu, parametrami hemodynamicznymi z cewnikowania prawostronnego oraz echokardiograficznymi wykładnikami przeciążenia prawej komory. Po wykorzystaniu możliwości farmakoterapii pozostaje tylko przeszczep płuc oraz septostomia przedsionkowa – zabieg paliatywny lub pomostowy do przeszczepu płuc. Jego istotą jest wytworzenie przecieku prawo-lewego na poziomie przedsionków i odciążenie w ten sposób prawej komory.

1.3 Opis i zastosowanie spiroergometrii

Spiroergometria jest badaniem wysiłkowym, nieinwazyjnym, umożliwiającym kompleksową ocenę odpowiedzi na wysiłek układów krążenia, oddechowego, nerwowego i mięśni szkieletowych³³. Ocenia się tym badaniem wydolność fizyczną osoby badanej, a w przypadku jej upośledzenia również rodzaj zaburzeń (np. oddechowe lub krążeniowe) odpowiedzialnych za jej powstanie. W praktyce sprowadza się to do wykonania testu wysiłkowego (na bieżni lub cykloergometrze z monitorowaniem ciśnienia tętniczego i EKG), wzbogaconego o pomiar wentylacji i prężności gazów oddechowych. Ilość zebranych informacji w trakcie jednego badania jest bardzo duża, zaczynając od prostych parametrów jak praca zewnętrzna, częstość pracy serca, wentylacja minutowa, prężność gazów oddechowych, po bardziej złożone jak pochłanianie tlenu, puls tlenowy czy równoważniki wentylacyjne dla tlenu czy dwutlenku węgla itd. Podstawowy protokół po zakończeniu każdego badania składa się z 19 parametrów. Głównym zastosowaniem CPET jest diagnostyka duszności/męczliwości oraz monitorowanie odpowiedzi na zastosowane leczenie. W kardiologii metoda ta najczęściej jest wykorzystywana do oceny stanu klinicznego chorych z niewydolnością lewokomorową. Podstawowy parametr jakim jest szczytowe pochłanianie tlenu (peak VO₂) wyznacza u tych pacjentów moment kwalifikacji do przeszczepu serca³⁴ (<14 ml/kg/min), w przypadku wyczerpania innych możliwości terapeutycznych. Z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej badanie spiroergometryczne utożsamiane jest głównie z kwalifikacją do przeszczepu serca.

1.4 Czego musimy się dowiedzieć o CPET u pacjentów z TNP?

Wartość rokownicza parametrów spiroergometrycznych u chorych z TNP nie jest jasna. Obecnie najlepiej poznany jest związek pomiędzy szczytowym pochłanianiem tlenu, a śmiertelnością. Słynne badanie Wensela i wsp.²⁹ na 86 pacjentach z idiopatycznym TNP wykazało, że wartość $pVO_2 < 10,4$ ml/kg/min jest związana z gorszym rokowaniem u tych chorych. Nie wszyscy jednak zgadzają się z tą opinią. Oudiz i wsp.³⁵ wykazali na dużej grupie 103 chorych z TNP, że pVO_2 nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami którzy zmarli, a tymi którzy przeżyli. Wykazali natomiast, że cechy przecieku indukowanego wysiłkiem oraz $VE/VCO_2 @AT$ powyżej 40, wiązały się z gorszym rokowaniem, szczególnie jeśli współwystępowały ze sobą. W innym badaniu Groepenhoff i wsp.³⁶ stwierdzili że pacjenci z TNP, którzy w badaniu spiroergometrycznym osiągnęli $pVO_2 > 13,2$ ml/kg/, VE/VCO_2 slope < 48 oraz wysiłkowy przyrost O_2 pulse większy niż 3,3 ml/skurcz – charakteryzowali się istotnie mniejszą śmiertelnością. Istnieją jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące oceny stanu pacjentów z PAH przy użyciu PetCO₂. Yasunobu i wsp.³⁷ wykazali, że wartości PetCO₂ zarówno spoczynkowe jak i szczytowe są tym niższe im gorszy jest stan pacjenta.

Trudność w ocenie szczytowego zużycia tlenu polega na tym, że badanie może być przeprowadzone na bieżni ruchomej lub cykloergometrze. Jak wiadomo wysiłek na bieżni ruchomej angażując większe grupy mięśniowe pozwala na osiągnięcie pVO_2 nawet o 10-20%^{38 39} wyższe niż na cykloergometrze, a różnice pomiędzy oceniającymi mogą sięgać 1-7%⁴⁰. Są to możliwe przyczyny rozbieżności w ocenie wartości rokowniczej pVO_2 .

Kolejną trudność stanowi oznaczenie progu beztlenowego (AT). Jest to bardzo ważny moment badania spiroergometrycznego, w którym ocenia się szereg parametrów: VO_2 , VCO_2 , VE/VCO_2 , VE/VO_2 , O_2 pulse, PetCO₂, PetO₂. Możliwe jest wyznaczenie AT przy

użyciu metody V-slope, ekwiwalentów lub prężności gazów końcowo wydechowych. Wyniki otrzymywane tymi metodami często się różnią, a rozbieżności pomiędzy oceniającymi AT sięgają 6,5-9,2%. Rzutuje to automatycznie na różnice w ocenie VE/VCO₂@AT, które sięgają 3,3% pomiędzy oceniającymi⁴⁰.

Konsekwencje problemów interpretacyjnych, połączone z małą liczebnością grup badanych, są przyczyną możliwych rozbieżności pomiędzy badaczami w ocenie rokowniczej poszczególnych parametrów. Obecnie nie istnieje żadna metaanaliza porównująca wyniki badań nad wartością prognostyczną spiroergometrii u pacjentów z PAH. Dlatego nadal zaleca się, aby do oceny wyników leczenia u tych pacjentów stosować test 6 minutowego marszu, choć ukazały się już pojedyncze prace, w których odpowiedź na terapię (sildenafil⁴¹, iloprostem⁴², beraprostem⁴³) oceniano badaniem spiroergometrycznym. Potrzebne są zatem dalsze badania w celu określenia wartości poszczególnych parametrów testu spiroergometrycznego, oraz ujednoczenia metod jego wykonania i interpretacji.

2. CELE PRACY

1. Sprawdzenie hipotezy czy spiroergometria jest lepsza niż test 6 minutowego marszu w prognozowaniu i monitorowaniu pacjentów z TNP
2. Określenie, które parametry spiroergometrii są najważniejsze w ocenie chorego z TNP
3. Próba stworzenia spiroergometrycznej skali, wyodrębniającej pacjentów o szczególnie złym rokowaniu
4. Ocena częstości występowania przecieku indukowanego wysiłkiem i jego znaczenie rokownicze.
5. Próba oceny, który z mechanizmów patofizjologicznych (zaburzenia wymiany gazowej czy dysfunkcja prawej komory) jest w głównej mierze odpowiedzialny za stan kliniczny pacjentów z TNP

3. MATERIAŁ:

Do badania włączono 32 chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym zdiagnozowanych oraz leczonych w I Klinice Kardiologii UMP w okresie od 11.2009 do 10.2012. Wśród chorych były 23 kobiety i 9 mężczyzn, w wieku średnio 47,5 +/- 14,4 lat (Tabela 1). U 20 pacjentów zdiagnozowano idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (IPAH), u 7 tętnicze nadciśnienie płucne współistniejące z wrodzoną wadą serca oraz u 5 TNP współistniejące z chorobą tkanki łącznej (Rycina 1). 25 pacjentów zdiagnozowano w I Klinice Kardiologii UM w Poznaniu, u pozostałych 7 diagnozę postawiono w innym ośrodku, ale leczenie kontynuowano w I Klinice Kardiologii w Poznaniu. W czasie pierwszorazowego badania 1 chory znajdował się w klasie NYHA I, 8 – w II, 20 – w III, 3 – w IV (Rycina 2)

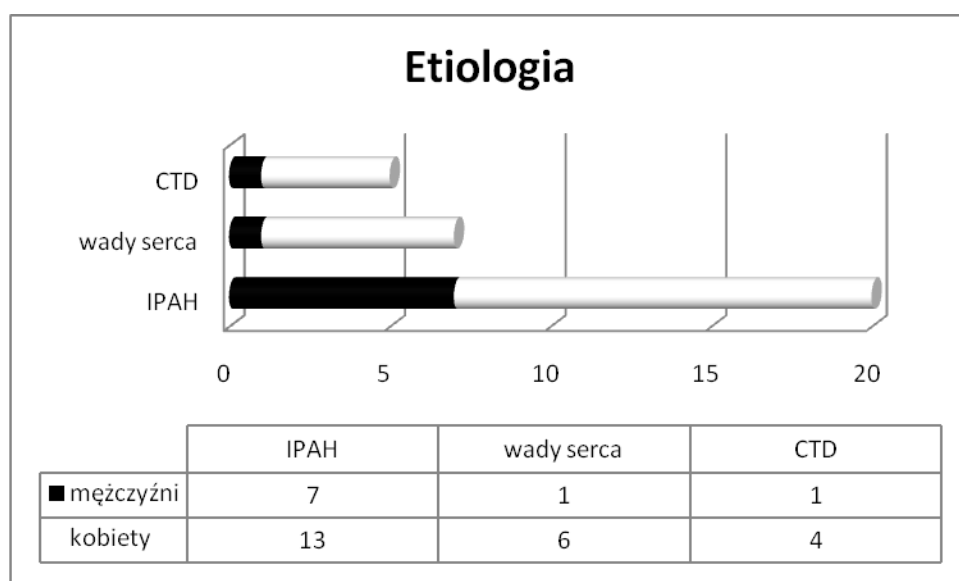
Spośród 25 diagnozowanych cewnikowanie prawostronne serca wykonano u 18 chorych. U 5 pacjentów test wazoreaktywności był dodatni. U tych chorych włączono leczenie Ca blokerem. W czasie obserwacji, w związku z brakiem poprawy u 3 chorych włączono leczenie sildenafilem. U pozostałych 13 chorych test wazoreaktywności był ujemny. 11 pacjentów otrzymało monoterapię sildenafilem, a 2 politerapię treprostinilem i sildenafilem. U 7 chorych z wrodzoną przeciekową wadą serca nie wykonano cewnikowania prawostronnego serca, ponieważ mieli to badanie wykonane w dzieciństwie. 6 otrzymało leczenie bosentanem, 1 pacjentka nie spełniła kryteriów włączenia. Spośród 7 pacjentów zdiagnozowanych poza naszym ośrodkiem, 6 otrzymywało monoterapię sildenafilem i 1 politerapię sildenafil+treprostinil. Chorych obserwowano średnio 20 miesięcy (min. 2 miesiące max 34 miesiące) (Rycina 3), w tym czasie zmarło 7 pacjentów, u 1 wykonano jednostronny przeszczep płuca. U 8 pacjentów z powodu pogorszenia włączono terapię 2 rzutu (politerapia sildenafil+iloprost lub treprostinil).

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa grupy badanej

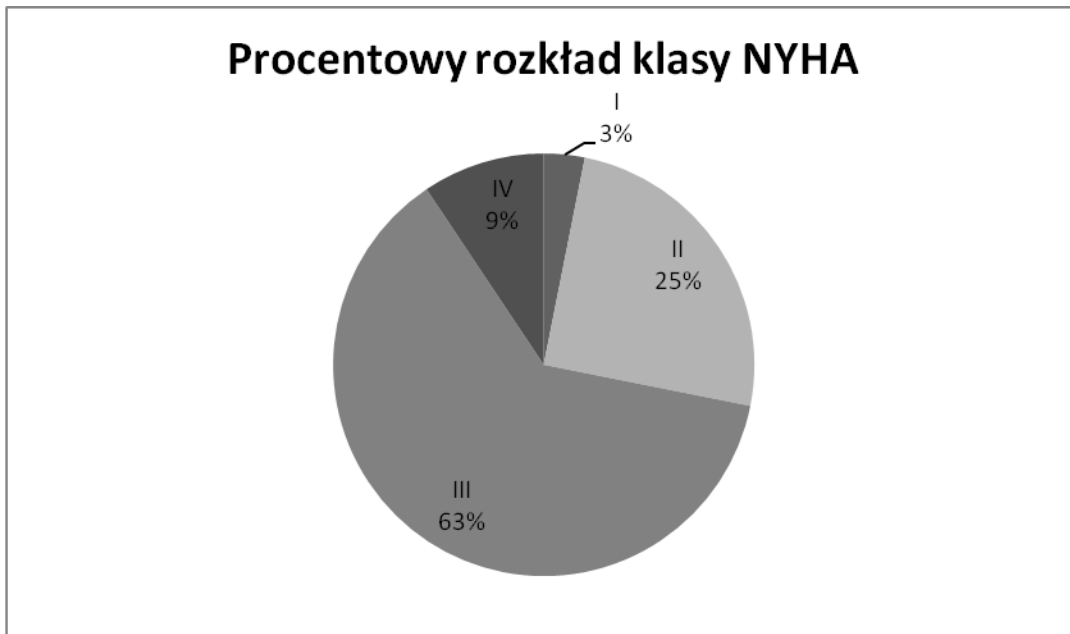
Cecha	Średnia +/- SD
Wiek (n=32)	47,5 +/- 15,4
Płeć	K/M – 23/9
BMI (n=32)	23,7 +/- 5,4
NT pro BNP (n=27)	2505,2 +/- 3132,5 (mediana - 1151,8)*
Klasa NYHA (n=32)	2,8 +/- 0,5 (mediana 3)

* Z obliczeń wyłączono przypadek ID 60 z powodu bardzo wysokiego wyniku NTproBNP (pacjentka dializowana)⁴⁴

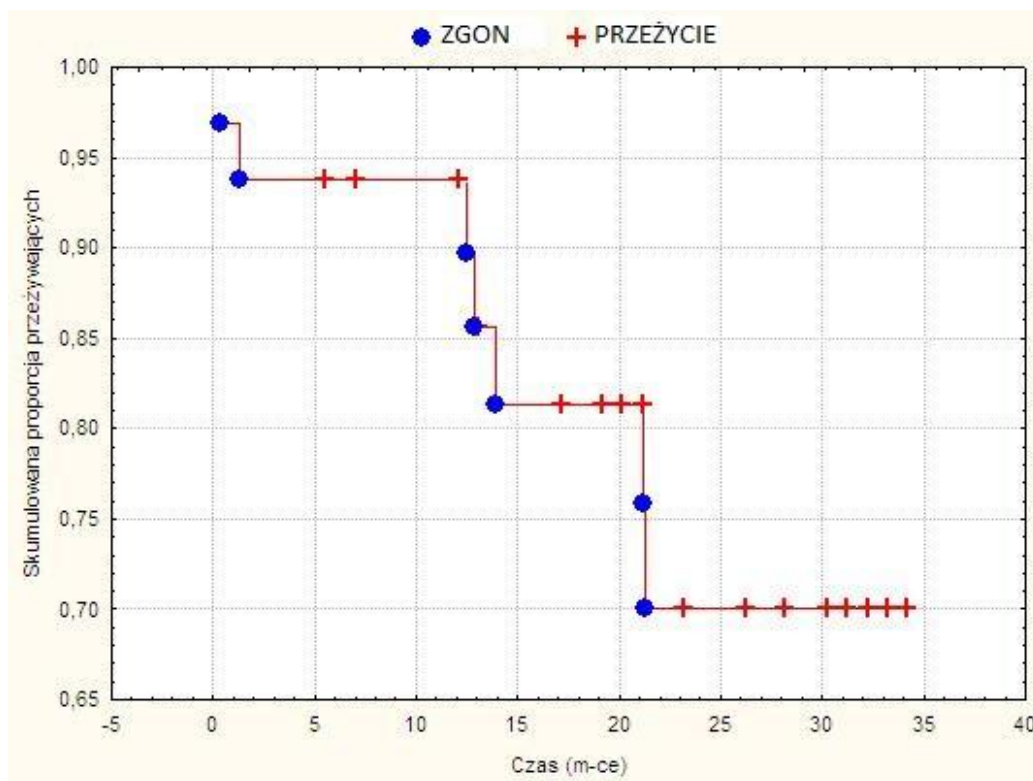
Rycina 1. Podział grupy ze względu na etiologię oraz płeć.



Rycina 2. Procentowy rozkład klasy NYHA pacjentów z TNP badanych pierwszorazowo.



Rycina 3. Długość obserwacji liczona od momentu pierwszorazowego badania CPET



METODYKA:

Grupę badaną stanowiło 32 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Postawienie takiej diagnozy wymagało wykonania diagnostyki różnicowej wśród pacjentów konsultowanych w I Klinice Kardiologii z powodu męczliwości niewiadomego pochodzenia. Badaniem przesiewowym była echokardiografia. Oznaczenie RVSP powyżej 50 mmHg (nadciśnienie płucne prawdopodobne – IB¹) kwalifikowało pacjenta do dalszej diagnostyki. W pierwszym etapie w celu wykluczenia najczęstszych przyczyn nadciśnienia płucnego takich jak choroby lewej części serca, choroby płuc i przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne wykonywano następujące badania: RTG klatki piersiowej, echokardiografię przezprzełykową, tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej (HRCT), spirometrię, bodypletyzmoграфиę, dyfuzję gazów i scyntyografię perfuzyjną płuc

Następnie wykonywano cewnikowanie prawostronne serca z pomiarem ciśnień w prawym przedsionku, prawej komorze, pniu płucnym, ciśnieniem zaklinowania, oceną rzutu serca metodą termodylucji oraz pobraniem próbki krwi z tętnicy płucnej do oceny gazometrycznej mieszanej krwi żyłnej. O ile stwierdzono podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, wykonywano również test wazoreaktywności naczyń płucnych przy użyciu 5ug iloprostu podanego w formie inhalacji.

Po przeprowadzeniu wszystkich badań wyodrębniono 32 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, których monitorowano według następującego protokołu:

W trakcie pierwszej hospitalizacji (wizyta wyjściowa) i następnie co 6 miesięcy lub z powodu pogorszenia wykonywano następujące badania:

- badanie podmiotowe z określeniem klasy NYHA

- badanie przedmiotowe (z określeniem objawów niewydolności prawej komorowej)
- test 6 minutowego chodu
- badanie spiroergometryczne
- NT-proBNP

Łącznie wykonano 102 badania spiroergometryczne, 100 testów 6 minutowego marszu, oraz oznaczono 98 razy stężenie NTproBNP

W badaniu kontrolnym po 6 miesiącach od wizyty wyjściowej dodatkowo określano czy doszło do poprawy w badaniu spiroergometrycznym lub teście 6 minutowego marszu. Przez poprawę rozumiano wzrost pVO₂ lub wydłużenie dystansu 6 minutowego marszu o co najmniej 10%

Po 12 - 24 miesiącach od wizyty wyjściowej oraz z powodu pogorszenia i konieczności włączenia leczenia II rzutu wykonywano kolejne cewnikowanie prawostronne serca. Łącznie wykonano 30 cewnikowań prawostronnych serca

U chorych włączonych do badania od 03.2010 w czasie wizyty wyjściowej, a następnie po 12 miesiącach wykonywano dodatkowo rezonans magnetyczny serca z określeniem frakcji skurczowej i objętości końcowo rozkurczowej prawej komory. Wykonano 34 badania rezonansu magnetycznego serca. Obserwację prowadzono średnio 20 miesięcy (min 2 max 34 miesiące). Punktem końcowym był zgon.

Korelacje:

1. Aby określić wartość prognostyczną testu 6 minutowego marszu oraz spiroergometrii korelowano wszystkie parametry spiroergometryczne, oraz dystans 6 minutowego marszu w czasie wizyty wyjściowej z wystąpieniem zgonu.

2. Określono także częstość występowania przecieku indukowanego wysiłkiem w badaniu spiroergometrycznym w czasie wizyty wyjściowej i jego związek ze śmiertelnością.

3. Aby określić znaczenie spiroergometrii i testu 6 minutowego marszu w monitorowaniu chorych, korelowano wszystkie parametry spiroergometryczne we wszystkich badaniach CPET i dystans 6 minutowego marszu z uzyskanymi w czasie tych samych wizyt z wartościami NTproBNP, klasą NYHA, klinicznymi cechami niewydolności prawokomorowej, parametrami uzyskanymi z cewnikowania prawostronnego oraz rezonansu magnetycznego serca. Korelowano także istnienie lub brak poprawy w zakresie pVO_2 lub 6MWD po 6 miesiącach leczenia ze śmiertelnością.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 154/12)

Technika wykonania badania spiroergometrycznego:

Przed badaniem wysiłkowym w celu określenia maksymalnej minutowej wentylacji wykonywano spirometrię z określeniem natężonej objętości życiowej płuc (FVC), oraz natężonej objętości wydechowej pierwszo-sekundowej (FEV1). Do pomiaru pochłaniania O_2 , wydalania CO_2 oraz wentylacji minutowej używano czujnika Vmax29 Sensor Medics, mierzącego w sposób ciągły metodą oddech po oddechu, połączonego z maską szczelnie obejmującą usta i nos. Badanie spiroergometryczne wykonywano na bieżni ruchomej wg. protokołu RAMP. Część wysiłkowa badania poprzedzona była okresem minimum 2 minutowego spoczynku w pozycji siedzącej w czasie którego oznaczano parametry wyjściowe. Po zakończeniu wysiłku pacjent również odpoczywał przez 2 minuty w pozycji siedzącej. Próbę przerywano na prośbę pacjenta lub po osiągnięciu wartości równoważnika

wentylacyjnego (RQ) wyższej niż 1. Szczytowe pochłanianie tlenu oznaczane było jako maksymalna uśredniona z 10 sekund wartość, w ciągu ostatnich 30 sekund wysiłku. Do oznaczenia wentylacyjnego progu tlenowego używano metod V-slope oraz metody ekwiwalentów. Za wartość spoczynkową dla O₂ pulse, Tidal Volume uznawano najniższą uśrednioną z 30 sek wartość z całego okresu 2 minutowego spoczynku i najwyższą dla PetCO₂. Analogicznie wartości szczytowe dla ww. parametrów to uśrednione 30 sekundowe wartości pod koniec wysiłku przy szczytowym VO₂. Amplitudy dla ww. parametrów to różnice wartości szczytowej i spoczynkowej. Przez cały okres badania mierzono ciśnienie tętnicze co 2 minuty przy użyciu sfigmomanometru. Przeciek indukowany wysiłkiem rozpoznawano, gdy w trakcie trwania wysiłku równocześnie obserwowano: nagły i utrzymujący się wzrost PetO₂, VE_VCO₂, VE_VO₂, RQ oraz spadek PetCO₂ (Rycina 6).

Technika wykonania testu 6 minutowego marszu

Test 6 minutowego marszu wykonywano na 30 metrowym odcinku płaskiego korytarza. Poza dystansem 6 minutowego marszu, oznaczano dwukrotnie (przed i bezpośrednio po zakończeniu próby) tętno, ciśnienie tętnicze, liczbę oddechów, uczucie duszności i zmęczenia wg. 10 punktowej skali Borg'a i saturację przy użyciu pulsoksymetru przenośnego.

Statystyka

Do obliczeń wykorzystano oprogramowanie Statistica 10.0.1011.7 oraz MedCalc. Za punkt końcowy przyjęto zgon z jakiegokolwiek przyczyny. W celu potwierdzenia rozkładu normalnego używano testu Shapiro-Wilka. Zmienne ilościowe o rozkładzie normalnym analizowano przy użyciu testu T Studenta i wyrażono jako średnie i odchylenie standardowe. Zmienne ilościowe o rozkładzie innym niż normalny analizowano testem Manna-Whitneya i

wyrażano jako mediana i odchylenie przeciętne. Zmienne jakościowe analizowano testem Chi 2. Korelację pomiędzy parametrami ilościowymi o rozkładzie innym niż normalny potwierdzano współczynnikiem R Spearmana. Do stwierdzenia związku zmiennych z punktem końcowym używano modelu regresji Cox'a. Dla wybranych zmiennych wykreślono krzywe ROC – punkt odcięcia wyznaczano przy najwyższej czułości i specyficzności. Dla tak określonych wartości wykreślono krzywe przeżycia Kaplana-Meiera. „Ważność” predyktorów oceniono przy użyciu funkcji zgłębiania danych (data mining) programu Statistica .Uzyskano wartości funkcji Chi kwadrat oraz poziom istotności statystycznej.

4. WYNIKI

4.1 Uśrednione parametry dla pierwszorazowego badania CPET oraz 6MWT

Tabela 2. Charakterystyka spiroergometryczna grupy

Peak VO ₂ (n=32)	13,1 +/- 4,1 ml/kg/min (43,1 +/- 13,5% normy) 0,8 +/- 0,4 l/min (44,7 +/- 16,3% normy)
Peak VCO ₂ (n=32)	0,8 +/- 0,4 l/min
AT (n=22)	0,7 +/- 0,3 l/min (35,3 +/- 10,1 % normy)
HR max (n=32)	126,4 +/- 28,5 /min
SBP max (n=32)	122 +/- 18,5 mmHg
DBP max (n=32)	75,5 +/- 9,5 mmHg
O ₂ pulse (n=32)	max - 6,8 +/- 3,0 ml/skurcz (63,5 +/- 23,6% normy) spoczynkowy - 3,2 +/- 1,0 ml/skurcz amplituda - 3,5 +/- 2,4 ml/skurcz
Maxymalna wentylacja minutowa (n=32)	51,0 +/- 21,7 ml/min (57,9 +/- 16,2% normy)
Objętość oddechowa (n=32)	Max 1,4 +/- 0,5 L/min Min 0,6 +/- 0,2 L/min Amplituda 0,8 +/- 0,4 L/min
PetCO ₂ (n=32)	Szczytowy (max) 22,5 +/- 7,5 mmHg Spoczynkowy (rest) 28,0 +/- 4,8 mmHg Amplituda -5,6 +/- 4,1 mmHg
PetO ₂ (n=32)	124 +/- 9 mmHg
VE/VCO ₂ slope (n=30)	47,0 +/- 15,7
VE/VO ₂ slope (n=29)	36 +/- 15,8
VD/VT w spoczynku (n=32)	27 +/- 7%
VD/VT szczytowy (n=32)	19 +/- 7%
RQ	0,99 +/- 0,2
6MWD (n=30)	348,5 +/- 89,7m (mediana – 335 m)

Tabela 2 pokazuje uśrednione parametry uzyskane w pierwszorazowym badaniu spiroergometrycznym, oraz średni dystans 6 minutowego marszu u wszystkich chorych.

4.2. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z testem chodu

Tabela 3. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z dystansem 6 minutowego marszu u pacjentów badanych pierwszorazowo.

Cecha vs 6mwd	Wsp R Spearmana	P
VO2 (ml/kg/min)	0,5	0,004
VO2 (% normy ml/kg/min)	0,2	NS
VO2 (l/min)	0,4	0,04
VO2 (% normy l/min)	0,2	NS
VCO2 (l/min)	0,4	0,03
AT (l/min)	0,4	0,06
HR max	0,5	0,002
O2 pulse max (ml/skurcz)	0,08	NS
O2 pulse max (% normy)	-0,0002	NS
O2 pulse spocz	0,07	NS
O2 pulse amplituda	0,1	NS
VE max (l/min)	0,3	0,07
VE max (% normy)	-0,002	NS
Tidal Volume max	0,4	0,03
Tidal Volume spocz	0,1	NS
Tidal Volume amplituda	0,4	0,04
Maxc zęstość oddechów/min	0,1	NS
Rezerwa oddechowa (%)	0,2	NS
PetCO2 max	0,004	NS
PeCO2 rest	0,02	NS
PetCO2 amplituda	0,008	NS
PetO2	0,05	NS
VD/VT spoczynkowe	-0,2	NS
VD/VT szczytowe	-0,3	0,08
VE/VCO2 slope	0,04	NS
VE/VO2 slope	-0,2	NS
RQ	-0,05	NS

Wykazano, iż dystans 6 minutowego marszu koreluje ze szczytowym pochłanianiem tlenu, wydalaniem dwutlenku węgla, tętnem maksymalnym oraz maksymalną objętością oddechu

i jego amplitudą w trakcie wysiłku. Pozostałe parametry nie korelowały z dystansem 6 minutowego marszu.

4.3.1 Korelacja parametrów CPET ze stopniem zaawansowania choroby określonym klasą NYHA

Stwierdzono, że szczytowe zużycie tlenu zmniejsza się wraz ze wzrostem klasy NYHA.

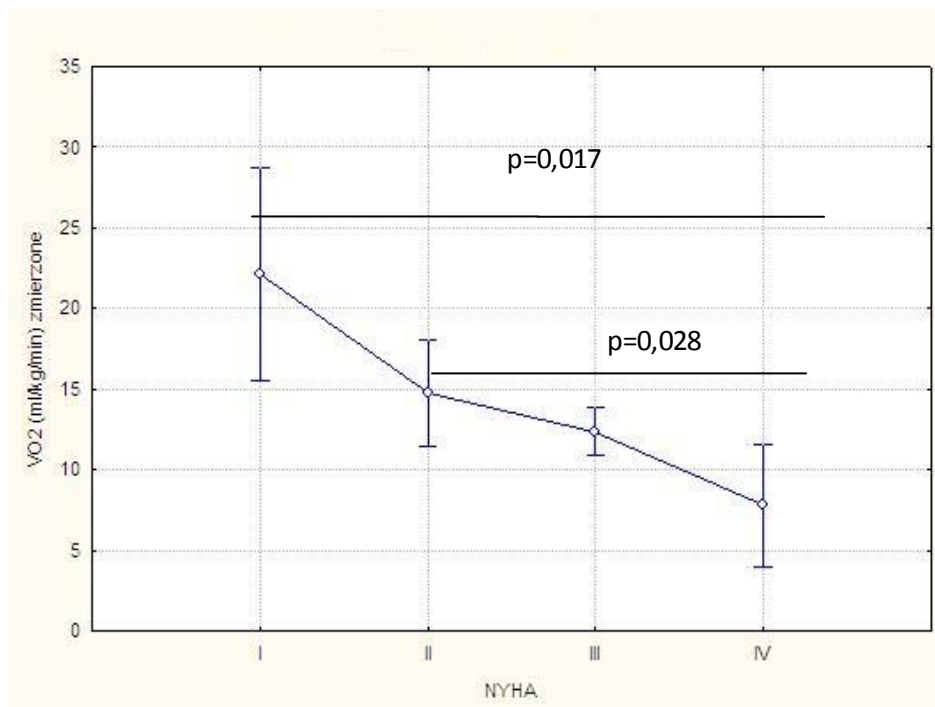
Istotną statystycznie różnicę odnotowano pomiędzy klasą NYHA I a IV ($p=0,017$) oraz II a IV ($p=0,028$)

Tabela 3.1 Szczytowe zużycie tlenu w zależności od klasy NYHA

Klasa NYHA	Peak VO2 (ml/kg/min)
I (n=1)	22,1*
II (n=8)	14,4 +/- 3,5**
III (n=20)	12,1 +/- 3,1
IV (n=3)	7,8 +/- 2,1***

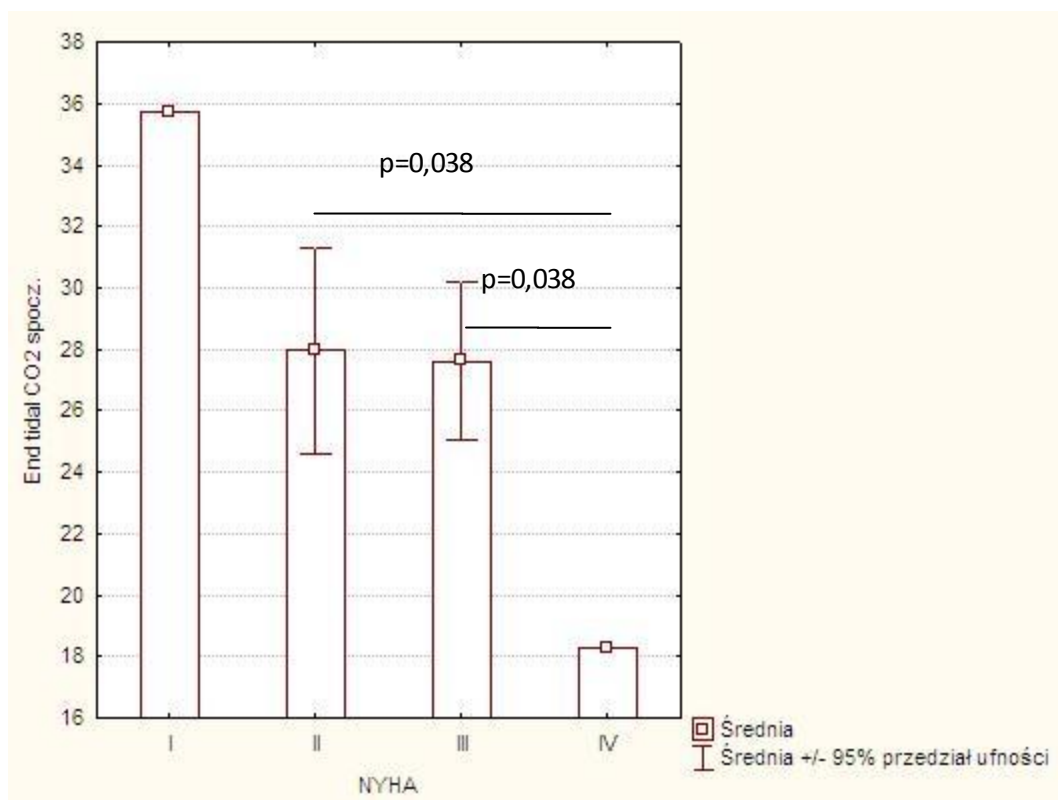
* $p=0,017$ ** $p=0,028$

Rycina 3.1 Wykres zależności peak VO2 od klasy NYHA .



Wraz ze wzrostem klasy NYHA stwierdzono spadek spoczynkowej prężności dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym. Istotną statystycznie różnicę odnotowano pomiędzy klasą NYHA II a IV ($p=0,038$) oraz III a IV ($p=0,038$) (Rycina 3.2)

Rycina 3.2 Wykres zależności spoczynkowej prężności dwutlenku węgla (PetCO₂ rest) od klasy NYHA .



Stwierdzono także istotne statystycznie różnice pomiędzy klasą NYHA II a IV (Tabela 3.2):

- dla szczytowego zużycia tlenu wyrażonego w innych jednostkach
- szczytowego wydalania dwutlenku węgla
- maksymalnego tętna

Tabela 3.2 Związek parametrów badania CPET z klasą NYHA

Parametr CPET	p (pomiędzy NYHA II a NYHA IV)
VO ₂ (l/min)	0,027
VO ₂ (%normy l/min)	0,023
VCO ₂ (l/min)	0,021
HR max	0,014
VO ₂ (%normy ml/kg/min)	0,057

4.3.2 Korelacja parametrów CPET ze stężeniem NT pro BNP

Wykazano, iż NTpro BNP koreluje ujemnie ze szczytowym pochłanianiem tlenu pVO₂, wydalaniem dwutlenku węgla pVCO₂, pulsem tlenowym (szczytowym i amplitudą), progiem beztlenowym, skurczowym ciśnieniem tętniczym, spoczynkową i szczytową (PetCO₂ rest i max) prężnością CO₂, oraz wentylacją maksymalną, maksymalną objętością życiową i jej amplitudą wysiłkową. Dodatnią korelację stwierdzono pomiędzy parametrami opisującymi stosunek wentylacji przestrzeni martwej do objętości życiowej VD/VT (w spoczynku i na szczycie wysiłku) oraz z równoważnikiem wentylacyjnym dla dwutlenku węgla VE/VCO₂.

Z obliczeń wyłączono przypadek ID 60 z powodu bardzo wysokiej wartości NTproBNP związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w okresie dializoterapii ⁴⁴

Tabela 4.1 Korelacja parametrów spiroegometrycznych z NT proBNP (Cała grupa N=98)

Cecha vs NT proBNP	Wsp R Spearmana	P
VO2 (ml/kg/min)	-0,5	0,00001
VO2 (%normy ml/kg/min)	-0,5	0,00008
VO2 (l/min)	-0,6	0,002
VO2 (%normy l/min)	-0,5	0,00002
VCO2 (l/min)	-0,6	0,00008
AT (l/min)	-0,5	0,00004
HR max	-0,1	NS
SBP max	-0,5	0,0003
DBP max	-0,2	NS
O2 pulse max (ml/skurcz)	-0,6	0,00004
O2 pulse max (%normy)	-0,4	0,0008
O2 pulse spocz	-0,2	NS
O2 pulse amplituda	-0,6	0,00002
VE max (l/min)	-0,3	0,03
VE max (l/min)	-0,2	NS
Tidal Volume max	-0,3	0,02
Tidal Volume spocz	0,04	NS
Tidal Volume amplituda	-0,3	0,008
Maxc zęstość oddechów/min	-0,1	NS
Rezerwa oddechowa (%)	-0,3	NS
PetCO2 max	-0,4	0,0004
PetCO2 rest	-0,4	0,002
PetCO2 amplituda	-0,3	0,005
VD/VT spoczynkowe	0,2	0,07
VD/VT szczytowe	0,5	0,00008
VE/VCO2 slope	0,4	0,0003
VE/VO2 slope	0,2	NS
RQ	-0,08	NS

Tabela 4.2 Korelacja parametrów spiroergometrycznych z NT pro BNP (z wyłączeniem pacjentów z TNP z współistniejącą wrodzoną wadą przebiegową serca)

Cecha vs NT proBNP	Wsp R Spearmana	P
VO2 (ml/kg/min)	-0,5	0,004
VO2 (% normy ml/kg/min)	-0,4	0,01
VO2 (l/min)	-0,8	0,0008
VO2 (% normy l/min)	-0,5	0,003
VCO2 (l/min)	-0,8	0,0002
AT (l/min)	-0,7	0,00007
HR max	-0,3	0,08
SBP max	-0,6	0,005
DBP max	-0,3	NS
O2 pulse max (ml/skurcz)	-0,7	0,00003
O2 pulse max (% normy)	-0,5	0,01
O2 pulse spocz	-0,2	NS
O2 pulse amplituda	-0,7	0,0005
VE max (l/min)	-0,3	NS
VE max(% normy)	0,03	NS
Tidal Volume max	-0,3	0,056
Tidal Volume spocz	-0,08	NS
Tidal Volume amplituda	-0,4	0,02
Max częstość oddechów/min	-0,02	NS
Rezerwa oddechowa (%)	0,01	NS
PetCO2 max	-0,4	0,01
PetCO2 rest	-0,5	0,01
PetCO2 amplituda	-0,4	0,02
VD/VT spoczynkowe	0,4	0,02
VD/VT szczytowe	0,4	0,00009

VE/VCO2 slope	0,4	0,005
VE/VO2 slope	0,001	NS
RQ	-0,1	NS

4.3.3 Korelacja parametrów CPET z częstością występowania objawów prawokomorowej niewydolności serca.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic parametrów spiroergometrycznych, pomiędzy grupą pacjentów z obrzękami kończyn dolnych oraz bez nich.

Tabela 5. Porównanie pacjentów z obrzękami kończyn dolnych oraz bez.

Cecha	Obrzęki (n=6)	Bez obrzęków (26)	P
VO2 (ml/kg/min)	12,1 +/- 5	13,3 +/-4	NS
VO2 (%normy ml/kg/min)	46+/-14	42+/-13	NS
VO2 (l/min)	0,86+/-0,4	0,85+/-0,4	NS
VO2 (%normy l/min)	45+/-16	44+/-17	NS
VCO2 (l/min)	0,9+/-0,4	0,9+/-0,4	NS
AT (l/min)	0,7+/-0,4	0,7+/-0,2	NS
HR max	113+/- 12	129+/- 30	NS
SBP max	121 +/- 17	123 +/- 19	NS
DBP max	73 +/-8	76 +/- 10	NS
O2 pulse max (ml/skurcz)	7,5+/-3	6,6+/-3	NS
O2 pulse max (%normy)	70+/-25	62+/-23	NS
O2 pulse spocz	3,3+/-1,4	3,2+/-1	NS
O2 pulse amplituda	4,2+/-2	3,3+/-2,5	NS
VE max (l/min)	51+/-20	50,1+/-22	NS
VE max(% normy)	61+/-13	57+/-17	NS
Tidal Volume max (l/oddech)	1,4+/-0,7	1,5+/-0,4	NS

Tidal Volume spocz	0,6+/-0,2	0,6+/-0,2	NS
Tidal Volume amplituda	0,8+/-0,5	0,8+/-0,4	NS
Max częstość oddechów/min	36+/-6	33+/-8	NS
Rezerwa oddechowa (%)	29+/-8	39+/-15	NS
PetCO2 max	23,8+/-10	22,1+/-7	NS
PetCO2 rest	27,8+/- 7,1	28 +/- 4,2	NS
PetCO2 amplituda	-4,4+/-4	-5,8+/-4,1	NS
PetO2	122,5+/- 12,6	124,4+/- 7,7	NS
VD/VT spoczynkowe (%)	26+/-9	27+/-7	NS
VD/VT szczytowe	19+/-7	19+/-7	NS
VE/VCO2 slope	48,9+/-20,9	46,6+/-14,7	NS
VE/VO2 slope	38,6+/-11,3	35,1+/-14,5	NS
RQ	1,04+/-0,7	0,98+/-0,2	NS

4.4.1 Korelacja dystansu 6 minutowego marszu ze stopniem zaawansowania choroby określonym klasą NYHA

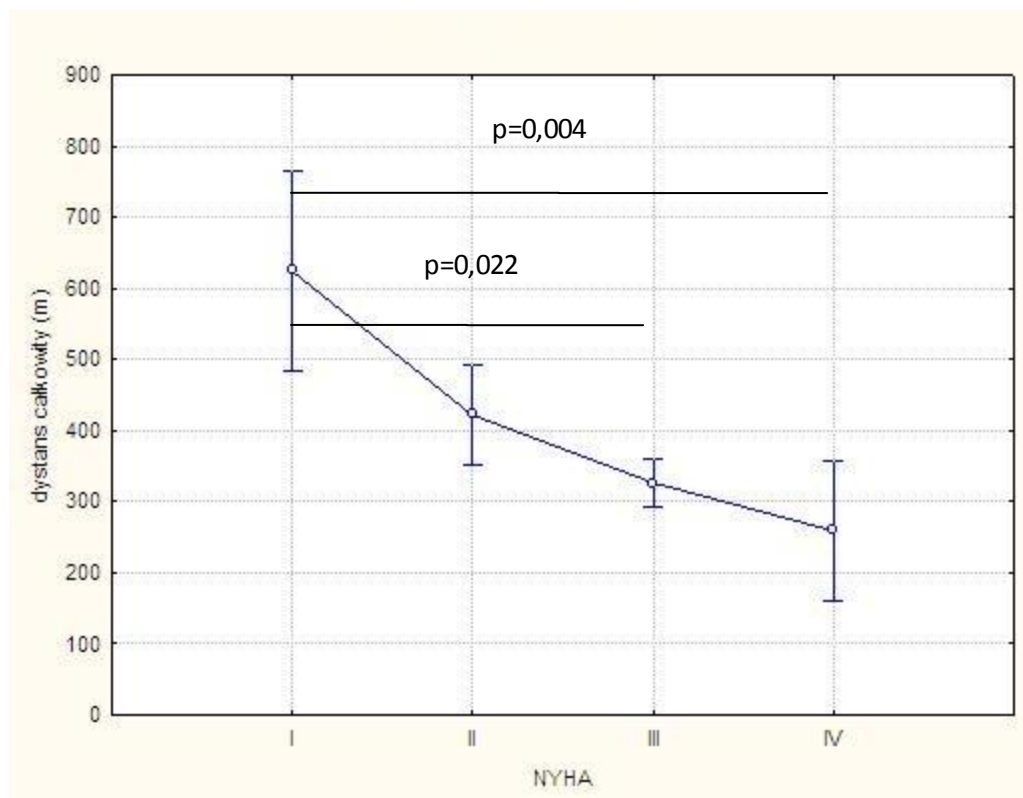
Dystans 6 minutowego marszu skraca się wraz ze wzrostem klasy NYHA. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy klasą NYHA I a III ($p=0,022$) oraz I a IV ($p=0,004$)

Tabela 6. Dystans 6 minutowego marszu w zależności od klasy NYHA

Klasa NYHA	Dystans 6 minutowego marszu
I (n=1)	625 ⁺⁺⁺
II (n=8)	414,6 +/- 40,9
III (n=20)	328 +/- 67,6 ⁺⁺
IV (n=3)	259 +/- 107,5 ⁺

⁺ $p=0,004$ ⁺⁺ $p=0,022$

Rycina 4. Wykres zależności dystansu 6 minutowego marszu od klasy NYHA



4.4.2 Korelacja dystansu 6 minutowego marszu ze stężeniem NT pro BNP

Stwierdzono, że dystans 6 minutowego marszu koreluje z stężeniem NT pro BNP jedynie w badaniu wyjściowym i jedynie u pacjentów z IPAH lub PAH z towarzyszącą chorobą tkanki łącznej.

Tabela 7. Związek dystansu 6 minutowego marszu ze stężeniem NTproBNP.

Cecha vs NT proBNP	N	Wsp R Spearmana (cała grupa)	P (cała grupa)	Wsp R Spearmana (bez wad)	P (bez wad)
6MWD – wyjściowy	32	-0,3	NS	-0,4	0,02
6MWD – we wszystkich badaniach	98	-0,1	NS	-0,2	NS

4.4.3 Korelacja dystansu 6 minutowego marszu z częstością występowania objawów prawokomorowej niewydolności serca.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dystansu 6 minutowego marszu, pomiędzy grupą pacjentów z obrzękami kończyn dolnych oraz bez nich.

Tabela 8. Związek dystansu 6 minutowego marszu z występowaniem obrzęków kończyn dolnych

Cecha	Obrzęki	Bez obrzęków	P
Dystans 6 minutowego marszu	311 +/- 18	356 +/- 96	NS

4.5 Korelacja parametrów CPET oraz 6MWT z parametrami uzyskanymi podczas cewnikowania prawostronnego serca

Tabela 9.1. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z średnim ciśnieniem w prawym przedsionku oraz w tętnicy płucnej (N=30).

Cecha	mRAP Wsp R Spearmana	P	mPAP Wsp R Spearmana	P
VO2 (ml/kg/min)	-0,3	0,08	0,2	NS
VO2 (%normy ml/kg/min)	-0,2	NS	-0,03	NS
VO2 (l/min)	-0,3	NS	0,1	NS
VO2 (%normy l/min)	-0,3	0,09	-0,01	NS
VCO2 (l/min)	-0,2	NS	-0,08	NS
AT (l/min)	-0,1	NS	0,2	NS
HR max	-0,3	NS	0,7	0,00001

SBP max	-0,2	NS	-0,002	NS
DBP max	-0,1	NS	0,19	NS
O2 pulse max (ml/skurcz)	-0,1	NS	-0,1	NS
O2 pulse max (%normy)	-0,3	NS	-0,05	NS
O2 pulse spocz	0,05	NS	0,01	NS
O2 pulse amplituda	-0,1	NS	-0,1	NS
VE max (l/min)	0,05	NS	0,1	NS
VE max(% normy)	0,22	NS	-0,001	NS
Tidal Volume max	-0,1	NS	0,1	NS
Tidal Volume spocz	0,2	NS	-0,07	NS
Tidal Volume amplituda	-0,2	NS	0,1	NS
Max częstość oddechów/min	0,3	NS	0,2	NS
Rezerwa oddechowa (%)	0,2	NS	0,04	NS
PetCO2 max	-0,3	0,08	0,07	NS
PetCO2 rest	-0,4	0,056	0,2	NS
PetCO2 amplituda	-0,2	NS	-0,5	0,01
VE/VCO2 @AT	0,5	0,01	0,2	NS
VE/VO2@ AT	0,4	0,049	0,1	NS
VE/VCO2 slope	0,3	0,07	0,02	0,07
VE/VO2 slope	0,5	0,007	-0,1	NS
VD/VT spoczynkowe	0,2	NS	0,2	NS
VD/VT szczytowe	0,06	NS	-0,1	NS
RQ	0,05	NS	-0,2	NS
6MWD	-0,2	NS	0,3	NS

Wykazano dodatnią korelację średniego ciśnienia w prawym przedsionku jedynie z równoważnikami wentylacyjnymi dla dwutlenku węgla, oraz dla tlenu w progu beztlenowym, oraz dla średniego ciśnienia w tętnicy płucnej: dodatnią korelację ze szczytowym tętnem, oraz

ujemną z amplitudą prężności dwutlenku węgla (im wyższe średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, tym bardziej ujemna różnica pomiędzy spoczynkową, a szczytową prężnością dwutlenku węgla). Nie wykazano korelacji średniego ciśnienia w prawym przedsionku oraz w tętnicy płucnej z dystansem 6 minutowego marszu.

Tabela 9.2. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z rzutem serca oraz indeksem sercowym

Cecha	CO Wsp R Spearmana	P	CI Wsp R Spearmana	P
VO2 (ml/kg/min)	0,4	0,03	0,4	0,03
VO2 (%normy ml/kg/min)	0,5	0,003	0,5	0,004
VO2 (l/min)	0,6	0,0006	0,5	0,008
VO2 (%normy l/min)	0,7	0,00006	0,6	0,0001
VCO2 (l/min)	0,5	0,003	0,4	0,03
AT (l/min)	0,5	0,01	0,3	NS
HR max	0,1	NS	0,1	NS
SBP max	0,8	0,00003	0,7	0,0005
DBP max	0,2	NS	0,1	0,06
O2 pulse max (ml/skurcz)	0,6	0,0005	0,4	0,01
O2 pulse max (%normy)	0,6	0,0007	0,5	0,003
O2 pulse spocz	0,6	0,001	0,4	0,01
O2 pulse amplituda	0,4	0,02	0,3	NS
VE max (l/min)	0,06	NS	-0,1	NS
VE max(% normy)	0,2	NS	-0,01	NS
Tidal Volume max	0,3	NS	0,1	NS
Tidal Volume spocz	-0,02	NS	-0,5	NS
Tidal Volume amplituda	0,2	NS	0,4	NS

Max częstość oddechów/min	- 0,01	NS	-0,1	NS
Rezerwa oddechowa (%)	- 0,2	NS	-0,07	NS
PetCO2 max	0,5	0,005	0,6	0,0002
PetCO2 rest	0,5	0,01	0,5	0,002
PetCO2 amplituda	0,4	0,06	0,5	0,005
VE/VCO2 @AT	-0,4	0,03	-0,5	0,01
VE/VO2@ AT	-0,6	0,003	-0,6	0,002
VE/VCO2 slope	-0,5	0,005	-0,6	0,001
VE/VO2 slope	-0,5	0,009	-0,6	0,001
VD/VT spoczynkowe	-0,5	0,1	-0,3	NS
VD/VT szczytowe	-0,5	0,1	-0,3	NS
RQ	-0,4	0,03	-0,4	0,01
6MWD	0,17	NS	0,1	NS

Zarówno dla rzutu serca jak i dla indeksu sercowego wykazano dodatnią korelację dla szczytowym pochłanianiem tlenu, wydalaniem dwutlenku węgla, skurczowym ciśnieniem tętniczym, prężnością dwutlenku węgla w powietrzu końcowy wydechowym (wszystkie wartości), oraz ujemną korelację dla równoważników wentylacyjnych dla tlenu i dwutlenku węgla (slope i zmierzone w progu beztlenowym) i RQ. Stwierdzono korelację amplitudy O2 pulse (dodatnią), oraz stosunku wentylacji przestrzeni martwej do życiowej (ujemną) jedynie z rzutem serca. Nie wykazano korelacji 6MWD z rzutem serca i indeksem sercowym.

Tabela 9.3. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z saturacją mieszanej krwi żyłnej oraz oporem płucnym.

Cecha	Saturacja mieszanej krwi żyłnej	P	Opór płucny	P
	Wsp R Spearmana		Wsp R Spearmana	

VO2 (ml/kg/min)	0,4	0,053	-0,3	0,09
VO2 (%normy ml/kg/min)	0,4	0,03	-0,5	0,001
VO2 (l/min)	0,4	0,03	-0,5	0,001
VO2 (%normy l/min)	0,6	0,002	-0,7	0,00006
VCO2 (l/min)	0,5	0,02	-0,5	0,007
AT (l/min)	0,3	NS	-0,4	0,04
HR max	-0,07	NS	0,1	NS
SBP max	0,5	0,03	-0,7	0,0006
DBP max	-0,1	NS	-0,1	NS
O2 pulse max (ml/skurcz)	0,5	0,006	-0,6	0,0004
O2 pulse max (%normy)	0,6	0,001	-0,6	0,001
O2 pulse spocz	0,3	NS	-0,4	0,01
O2 pulse amplituda	0,4	0,051	-0,5	0,009
VE max (l/min)	-0,009	NS	-0,01	NS
VE max(% normy)	0,1	NS	-0,2	NS
Tidal Volume max	0,2	NS	-0,2	NS
Tidal Volume spocz	-0,1	NS	-0,008	NS
Tidal Volume amplituda	0,2	NS	-0,2	NS
Max częstość oddechów/min	- 0,03	NS	0,03	NS
Rezerwa oddechowa (%)	- 0,2	NS	0,3	NS
PetCO2 max	0,5	0,02	-0,5	0,005
PetCO2 rest	0,5	0,002	-0,4	0,05
PetCO2 amplituda	0,3	NS	-0,5	0,004
VE/VCO2 @AT	-0,6	0,006	-0,4	0,04
VE/VO2@ AT	-0,6	0,004	-0,5	0,01
VE/VCO2 slope	-0,6	0,0004	0,5	0,03
VE/VO2 slope	-0,3	NS	0,4	0,003
VD/VT spoczynkowe	-0,4	0,03	0,3	NS
VD/VT szczytowe	-0,4	0,03	0,4	0,03

RQ	0,03	NS	0,2	NS
6MWD	0,3	NS	-0,04	NS

Zarówno dla saturacji mieszanej krwi żyłnej jak i dla oporu płucnego wykazano korelację z szczytowym pochłanianiem tlenu, wydalaniem dwutlenku węgla, skurczowym ciśnieniem tętniczym, maksymalnym O₂ pulse, prężnością dwutlenku węgla w powietrzu końcowo wydechowym (spoczynkową i szczytową), a także z równoważnikami wentylacyjnymi dla dwutlenku węgla oraz dla tlenu w punkcie progu beztlenowego, oraz szczytowym stosunkiem wentylacji przestrzeni martwej do żywej. Dla 6MWD nie wykazano analogicznych korelacji.

4.6 Korelacja parametrów CPET oraz 6MWD z wybranymi parametrami rezonansu magnetycznego serca

Tabela 10.1. Korelacja parametrów CPET oraz 6MWD z frakcją skurczową prawej komory (N=34).

Cecha vs EF PK	Cała grupa Wsp R Spearmana	P	Bez wad Wsp R Spearmana	P
VO ₂ (ml/kg/min)	0,3	0,08	0,3	NS
VO ₂ (%normy ml/kg/min)	0,5	0,006	0,4	0,051
VO ₂ (l/min)	0,2	NS	0,4	0,048
VO ₂ (%normy l/min)	0,5	0,002	0,5	0,007
VCO ₂ (l/min)	0,2	NS	0,4	0,061
AT (l/min)	0,2	0,003	0,3	NS
HR max	0,01	NS	0,3	NS
SBP max	0,6	0,001	0,7	0,0003
DBP max	-0,05	NS	0,04	NS

O2 pulse max (ml/skurcz)	0,2	NS	0,3	0,07
O2 pulse max (% normy)	0,5	0,001	0,4	0,02
O2 pulse spocz	-0,03	NS	-0,04	NS
O2 pulse amplituda	0,3	0,04	0,4	0,01
VE max (l/min)	0,03	NS	0,002	NS
VE max(% normy)	0,1	NS	-0,04	NS
Tidal Volume max	-0,1	NS	0,08	NS
Tidal Volume spocz	-0,3	NS	-0,2	NS
Tidal Volume amplituda	0,03	NS	0,2	NS
Max częstość oddechów/min	0,1	NS	-0,2	NS
Rezerwa oddechowa (%)	- 0,2	NS	0,07	NS
PetCO2 max	0,3	NS	0,4	0,01
PetCO2 rest	0,2	NS	0,3	0,08
PetCO2 amplituda	0,4	0,01	0,5	0,002
VE/VCO2 @ AT	-0,5	0,01	-0,6	0,01
VE/VO2@ AT	-0,5	0,005	-0,7	0,0009
VE/VCO2 slope	-0,4	0,03	-0,6	0,001
VE/VO2 slope	-0,5	0,007	-0,7	0,0001
VD/VT spoczynkowe	-0,5	NS	-0,05	NS
VD/VT szczytowe	-0,05	NS	-0,2	NS
RQ	-0,2	NS	-0,1	NS
6MWD	0,2	NS	0,3	NS

Wykazano korelację frakcji skurczowej prawej komory z pochłanianiem tlenu, ciśnieniem skurczowym i O2 pulse (maksymalnym i amplitudą), oraz z równoważnikami wentylacyjnymi dla tlenu i dwutlenku węgla, w całej grupie jak i u pacjentów z TNP bez współistniejącej wady przeciekowej serca. Stwierdzono korelację amplitudy prężności dwutlenku węgla zarówno w całej grupie jak i u pacjentów z TNP bez wady przeciekowej

serca, zaś dla szczytowej prężności CO₂ tylko u pacjentów z TNP bez wady. Nie wykazano korelacji frakcji skurczowej prawej komory z dystansem 6 minutowego marszu.

Tabela 10.2. Korelacja parametrów CPET oraz 6MWD z objętością końcoworozkurczową prawej komory.

Cecha vs EDV PK	Cała grupa Wsp R Spearmana	P	Bez wad Wsp R Spearmana	P
VO ₂ (ml/kg/min)	-0,2	NS	-0,3	NS
VO ₂ (%normy ml/kg/min)	-0,3	0,04	-0,3	0,07
VO ₂ (l/min)	0,03	NS	-0,1	NS
VO ₂ (%normy l/min)	-0,3	0,04	-0,4	0,03
VCO ₂ (l/min)	0,05	NS	-0,1	NS
AT (l/min)	-0,03	NS	-0,06	NS
HR max	0,01	NS	-0,2	NS
SBP max	-0,5	0,02	0,7	0,001
DBP max	-0,06	NS	-0,2	NS
O ₂ pulse max (ml/skurcz)	0,02	NS	-0,07	NS
O ₂ pulse max (%normy)	-0,4	0,03	-0,3	NS
O ₂ pulse spocz	-0,03	NS	0,06	NS
O ₂ pulse amplituda	0,1	NS	-0,1	NS
VE max (l/min)	0,01	NS	0,001	NS
VE max(% normy)	-0,03	NS	0,05	NS
Tidal Volume max	0,2	NS	0,01	NS
Tidal Volume spocz	-0,4	0,03	0,3	0,08
Tidal Volume amplituda	0,08	NS	-0,1	NS
Max częstość oddechów/min	-0,3	0,49	-0,1	NS

Rezerwa oddechowa (%)	0,09	NS	-0,1	NS
PetCO2 max	-0,2	NS	-0,3	NS
PetCO2 rest	-0,2	NS	-0,3	NS
PetCO2 amplituda	0,5	0,01	-0,2	NS
VE/VCO2 @AT	0,5	0,007	-0,7	0,001
VE/VO2@ AT	-0,5	0,005	-0,6	0,002
VE/VCO2 slope	0,1	NS	0,2	NS
VE/VO2 slope	0,3	NS	0,4	0,02
VD/VT spoczynkowe	-0,05	NS	-0,04	NS
VD/VT szczytowe	-0,1	NS	-0,02	NS
RQ	-0,001	NS	-0,1	NS
6MWD	0,08	NS	0,2	NS

Wykazano korelację objętości końcoworozkurczowej prawej komory ze szczytowym pochłanianiem tlenu (tylko jako procent należnej wartości), skurczowym ciśnieniem tętniczym, maksymalnym O2 pulse (procent wartości należnej), oraz z równoważnikami wentylacyjnymi dla tlenu i dwutlenku węgla zmierzonymi w progu beztlenowym – w całej grupie. Nie wykazano korelacji objętości końcoworozkurczowej prawej komory z dystansem 6 minutowego marszu.

Tabela 10.3. Korelacja CPET oraz 6MWD z indeksem objętości końcowo rozkurczowej prawej komory.

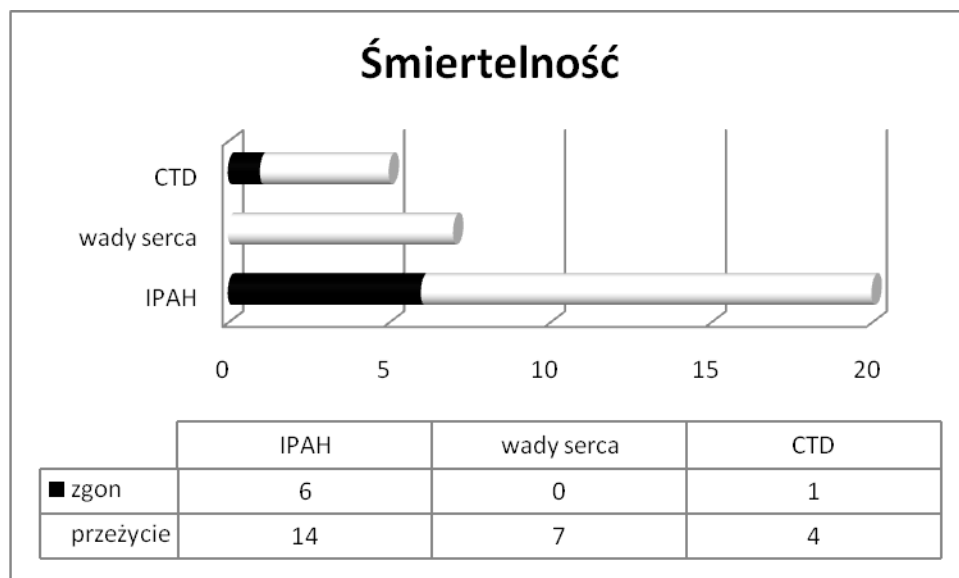
Cecha vs EDV/M2 PK	Cała grupa Wsp R Spearmana	P	Bez wad Wsp R Spearmana	P
VO2 (ml/kg/min)	-0,1	NS	-0,2	NS
VO2 (% normy ml/kg/min)	-0,3	0,09	-0,3	NS
VO2 (l/min)	-0,1	NS	-0,3	0,08
VO2 (% normy l/min)	-0,4	0,01	-0,5	0,006

VCO2 (l/min)	-0,1	NS	-0,3	0,09
AT (l/min)	-0,2	NS	-0,3	NS
HR max	0,02	NS	-0,2	NS
SBP max	-0,5	0,02	-0,6	0,004
DBP max	-0,08	NS	-0,1	NS
O2 pulse max (ml/skurcz)	-0,2	NS	-0,3	0,07
O2 pulse max (% normy)	-0,5	0,007	-0,4	0,02
O2 pulse spocz	0,03	NS	0,04	NS
O2 pulse amplituda	-0,3	0,07	-0,4	0,02
VE max (l/min)	-0,01	NS	-0,1	NS
VE max(% normy)	-0,01	NS	0,02	NS
Tidal Volume max	0,07	NS	-0,1	NS
Tidal Volume spocz	0,2	NS	-0,1	NS
Tidal Volume amplituda	0,01	NS	-0,2	NS
Max częstość oddechów/min	-0,2	NS	-0,05	NS
Rezerwa oddechowa (%)	0,06	NS	-0,07	NS
PetCO2 max	-0,2	NS	-0,4	0,04
PetCO2 rest	-0,2	NS	-0,3	0,07
PetCO2 amplituda	-0,3	0,08	-0,3	0,06
VE/VCO2 @AT	0,6	0,002	0,6	0,001
VE/VO2@ AT	0,6	0,002	0,6	0,001
VE/VCO2 slope	0,2	NS	0,3	NS
VE/VO2 slope	0,3	NS	0,4	0,03
VD/VT spoczynkowe	0,1	NS	0,2	NS
VD/VT szczytowe	0,02	NS	0,1	NS
RQ	0,1	NS	0,03	NS
6MWD	0,1	NS	-0,3	NS

Wykazano korelację indeksu objętości końcoworozkurczowej prawej komory ze szczytowym pochłanianiem tlenu (tylko jako procent należnej wartości), skurczowym ciśnieniem tętniczym, maksymalnym O₂ pulse (procent wartości należnej), oraz z równoważnikami wentylacyjnymi dla tlenu i dwutlenku węgla zmierzonymi w progu beztlenowym – w całej grupie. Korelacja objętości końcoworozkurczowej prawej komory z amplitudą O₂ pulse, oraz szczytową prędkością dwutlenku węgla w powietrzu końcowowydechowym uzyskała istotność statystyczną jedynie w grupie pacjentów z TNP bez współistniejącej wady przebiekowej serca. Nie wykazano korelacji objętości końcoworozkurczowej prawej komory z dystansem 6 minutowego marszu.

4.7 Korelacja parametrów CPET oraz 6MWD ze zgonami

Rycina 5. Śmiertelność w zależności od etiologii



Wykazano, że pierwszorazowe badanie CPET pozwala wyodrębnić grupę pacjentów o szczególnie złym rokowaniu. Ze śmiertelnością koreluje w całej grupie szczytowe pochłanianie tlenu, wydalenie dwutlenku węgla, oraz szczytowy O₂ pulse. Po wyłączeniu z

analizy grupy pacjentów z PAH z współistniejącą wrodzoną wadą przeciekową serca istotność uzyskują też prężności końcowo-wydechowe dla CO₂ (szczytowa i spoczynkowa).

Z kolei dystans w pierwszorazowo wykonanym teście 6 minutowego marszu nie korelował ze zgonami.

Tabela 11. Korelacja badania pierwszorazowego CPET oraz 6MWD ze zgonami dla całej grupy oraz z wyłączeniem pacjentów z PAH z towarzyszącą wrodzoną wadą serca

Cecha	Zgon	Przeżycie cała grupa	P cała grupa	P bez wad
VO ₂ (ml/kg/min)	9,5 +/- 3,7	14+/-3,7	0,009	0,02
VO ₂ (%normy ml/kg/min)	33+/-16	45+/-12	0,03	0,04
VO ₂ (l/min)	0,6+/-0,3	0,9+/-0,3	0,02	0,03
VO ₂ (%normy l/min)	30+/-18	49+/-15	0,007	0,01
VCO ₂ (l/min)	0,6+/-0,3	0,9+/-0,4	0,02	0,03
AT (l/min)	0,5+/-0,2	0,7+/-0,3	NS	NS
HR max	118,7+/-21,7	127,4+/-30,2	NS	NS
SBP max	114,3 +/- 15,1	125,2 +/- 18,9	NS	NS
DBP max	70 +/-8,1	77 +/- 9,4	0,08	NS
O ₂ pulse max (ml/skurcz)	4,7+/-2	7,4+/-3	0,03	0,047
O ₂ pulse max (%normy)	43+/-23	69+/-22	0,02	0,054
O ₂ pulse spocz	2,6+/-1	3,4+/-1	0,07	0,07
O ₂ pulse amplituda	2+/-1,3	4+/-2,6	0,07	NS
VE max (l/min)	47,1+/-17,6	52,6+/-23,2	NS	NS
VE max(% normy)	54+/-17	59+/-16	NS	NS
Tidal Volume max (l/oddech)	1,3+/-0,4	1,5+/-0,5	NS	NS
Tidal Volume spocz	0,7+/-0,2	0,6+/-0,1	NS	NS
Tidal Volume amplituda	0,7+/-0,3	0,9+/-0,4	NS	NS

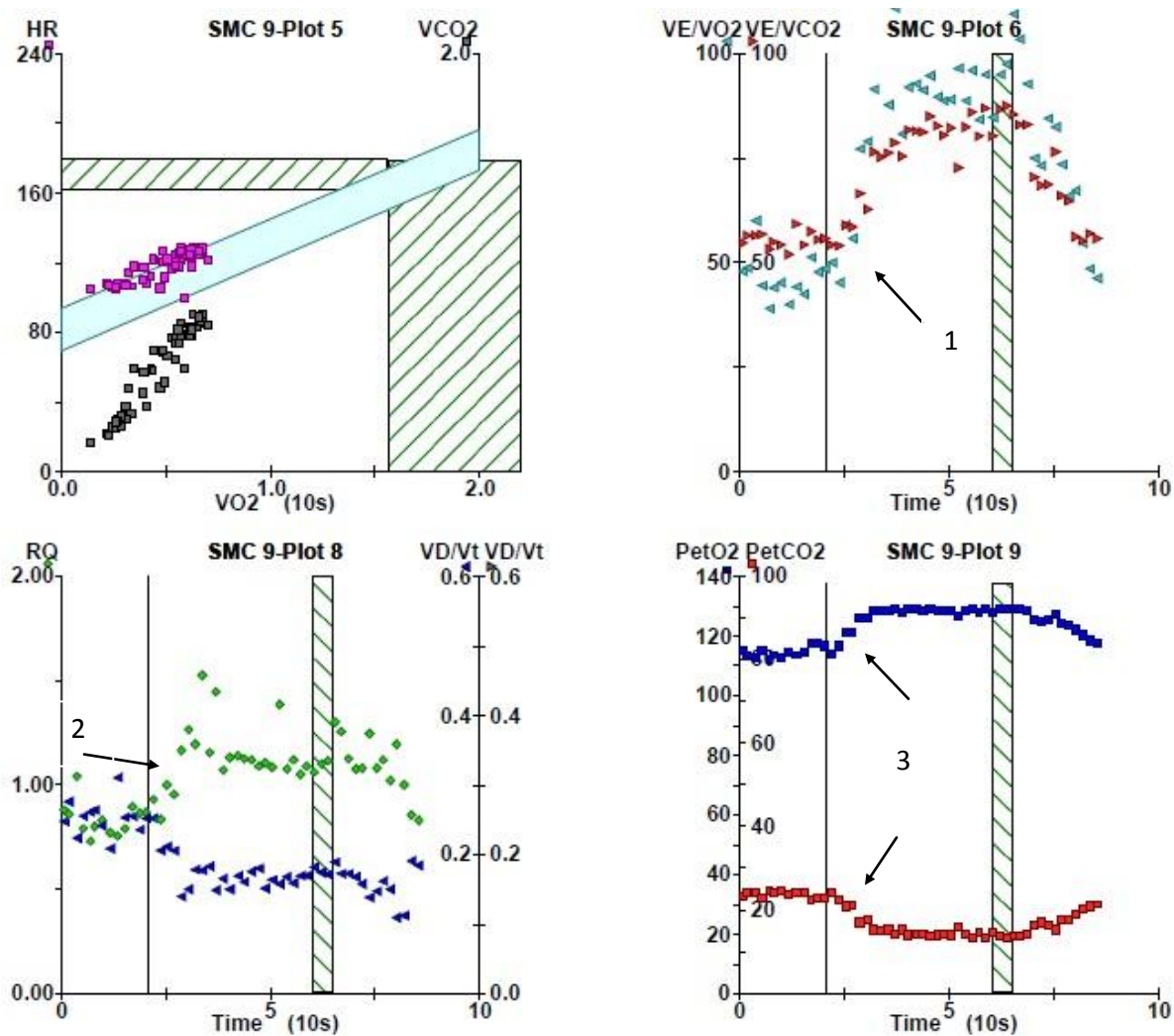
Max częstość oddechów/min	32,5+/-8,1	34,5+/-8	NS	NS
Rezerwa oddechowa (%)	39+/-17	37+/-14	NS	NS
PetCO2 max	17,8+/-4,7	23,5+/-7,8	0,08	0,04
PetCO2 rest	24,8+/-4,2	28,7+/-4,7	0,06	0,03
PetCO2 amplituda	-7,4+/-3	-5,2+/-4,3	NS	0,09
PetO2	129,3+/-6,3	122,8+/-8,9	0,08	NS
VD/VT spoczynkowe (%)	28+/-9	27+/-7	NS	NS
VD/VT szczytowe	22+/-5	18+/-8	NS	NS
VE/VCO2 slope	49,5+/-20,7	46,9+/-14,9	NS	NS
VE/VO2 slope	37+/-16,3	36+/-13,7	NS	NS
RQ	1,04+/-0,1	0,97+/-0,2	NS	NS
<u>6MWD</u>	<u>316,5+/-77</u>	<u>361,6+/-90</u>	<u>NS</u>	<u>NS</u>

4.8 Znaczenie rokownicze przecieku indukowanego wysiłkiem i jego korelacja z parametrami CPET, 6MWT, klinicznymi i laboratoryjnymi

Z analizy wyłączono pacjentów z PAH z towarzyszącą wrodzoną wadą serca.

Pomiędzy grupą pacjentów z cechami przecieku indukowanego wysiłkiem, a grupą bez tej cechy stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie następujących parametrów: szczytowe pochłanianie tlenu, wydalanie dwutlenku węgla, próg beztlenowy (określony %szczytowego zużycia tlenu), maksymalny puls tlenowy (określony jako % wartości należnej), maksymalne ciśnienie skurczowe w trakcie wysiłku, prężność dwutlenku węgla (spoczynkowa i szczytowa), szczytowa prężność tlenu. Trend w kierunku istotności statystycznej stwierdzono dla: O2 pulse max, O2 pulse amplituda, szczytowego ciśnienia rozkurczowe w trakcie wysiłku. Dystans 6 minutowego marszu oraz stężenie NT pro BNP nie różniło się istotnie pomiędzy grupami.

Rycina 6. Cechy przecieku indukowanego wysiłkiem.



Strzałkami oznaczono zmiany świadczące o wystąpieniu przecieku indukowanego wysiłkiem:

1. Nagły i utrzymujący się wzrost VE/VCO₂ i VE/VO₂ wraz z rozpoczęciem wysiłku
2. Nagły i utrzymujący się wzrost RQ (RER) wraz z rozpoczęciem się wysiłku
3. Nagły i utrzymujący się wzrost PetO₂ oraz spadek PetCO₂ wraz z rozpoczęciem się wysiłku

Tabela 12. Charakterystyka pacjentów z cechami przecieku indukowanego wysiłkiem.

Cecha	Cechy przecieku indukowanego wysiłkiem		P
	0 (n=15)	1 (n=10)	
VO2 (ml/kg/min)	15,0 +/- 3,6	9,4+/-2,5	0,0002
VO2 (%normy ml/kg/min)	50+/-11	31+/-10	0,0003
VO2 (l/min)	0,97+/-0,4	0,61+/-0,2	0,01
VO2 (%normy l/min)	52+/-14	30+/-13	0,0004
VCO2 (l/min)	0,99+/-0,4	0,63+/-0,3	0,01
AT (% VO2 max)	37+/-9	18+/-2	0,02
HR max	134+/-21	119+/- 28	NS
SBP max	131 +/- 12	110 +/- 19	0,003
DBP max	77 +/-8	70 +/- 12	0,09
O2 pulse max (ml/skurcz)	7,4+/-3	5,3+/-2	0,07
O2 pulse max (%normy)	70+/-26	46+/-16	0,02
O2 pulse spocz	3,3+/-1	3,0+/-1	NS
O2 pulse amplituda	4+/-2,7	2,2+/-1,7	0,07
VE max (l/min)	52,5+/-27,1	47+/-16,5	NS
VE max(% normy)	57+/-15	52+/-16	NS
Tidal Volume max (l/oddech)	1,5+/-0,5	1,4+/-0,3	NS
Tidal Volume spocz (L/oddech)	0,6+/-0,2	0,7+/-0,2	NS
Tidal Volume amplituda (L)	0,92+/-0,4	0,7+/-0,3	NS
Max częstość oddechów/min	33+/-6	32+/-8	NS
Rezerwa oddechowa (%)	35+/-14	42+/-16	NS
PetCO2 max	25,2+/-7,1	18,4+/-4,6	0,01
PetCO2 rest	29,8+/-3,5	24,9+/-4,0	0,004
PetCO2 amplituda	-4,7+/-4,3	-6,6+/-3,4	NS
PetO2	121,9+/-7,5	129,1+/-6,9	0,02
VD/VT spoczynkowe (%)	26+/-7	29+/-7	NS

VD/VT szczytowe	17+/-9	21+/-4	NS
VE/VCO2 slope	43,7+/-12,4	52,1+/-17,3	NS
VE/VO2 slope	35,7+/-15	34+/-114	NS
RQ	0,97+/-0,2	1,02+/-0,14	NS
6MWD	<u>370+/-107</u>	<u>333+/-91</u>	<u>NS</u>
NTproBNP	<u>2904+/-3831</u>	<u>3068+/-2572</u>	<u>NS</u>

Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem obrzęków kończyn dolnych, a cechami przecieku indukowanego wysiłkiem (p=0,65)

Tabela 13. Korelacja cech przecieku indukowanego wysiłkiem z obrzękami kończyn dolnych

Cechy przecieku indukowanego wysiłkiem	Obrzęki 0	Obrzęki 1	
0	13	2	15
1	8	2	10
	21	4	25

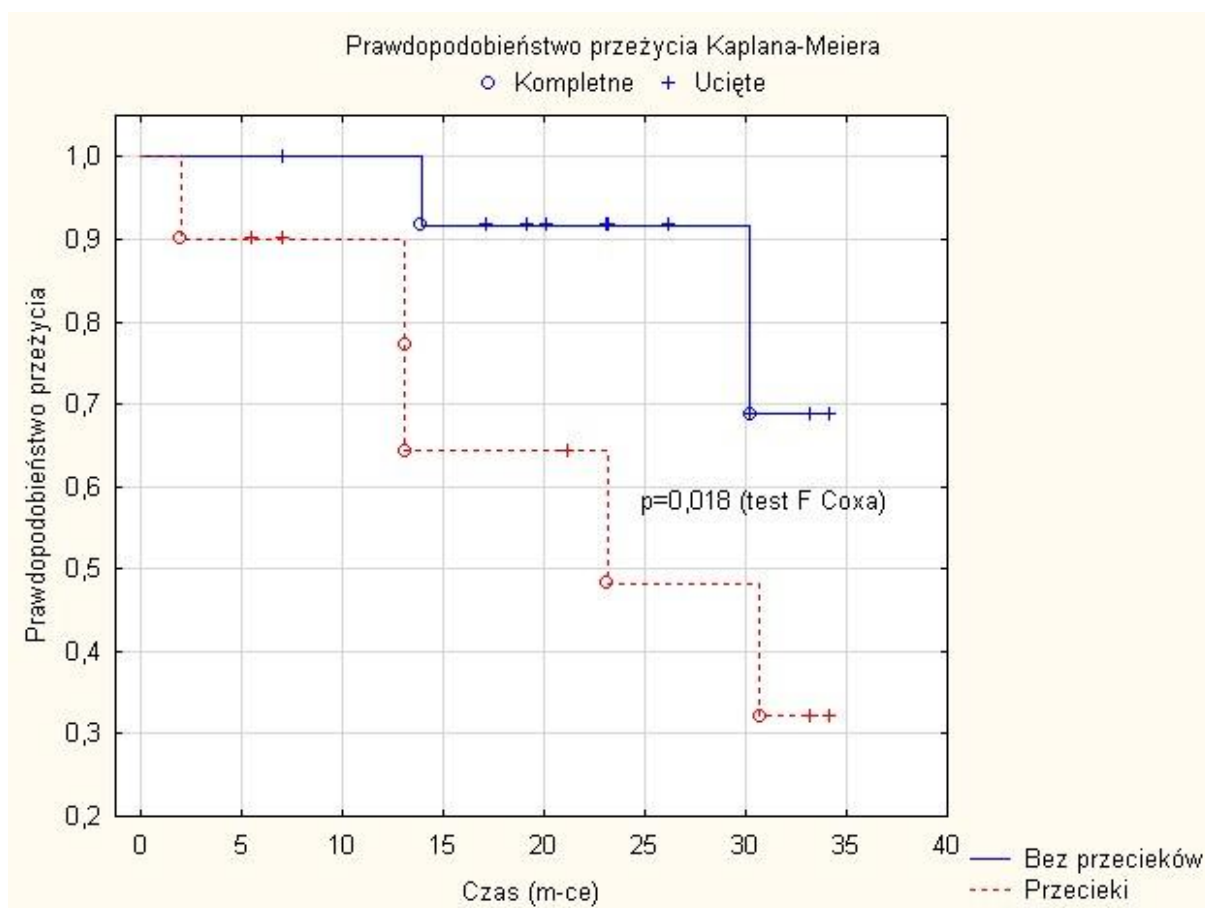
Wykazano, że cechy przecieku indukowanego wysiłkiem wiążą się z większą częstością zgonu (p=0,045)

Tabela 14. Korelacja cech przecieku indukowanego wysiłkiem ze zgonami

Cechy przecieku indukowanego wysiłkiem	Zgon	Przeżycie	
0	2	13	15
1	5	5	10
	7	18	25

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w grupie pacjentów z TNP bez wrodzonej wady przeciekowej serca wykazują istotnie większą śmiertelność w grupie pacjentów z cechami przecieku indukowanego wysiłkiem ($p=0,018$ w teście F Coxa)

Rycina 7. Wpływ cech przecieku indukowanego wysiłkiem na przeżycie.

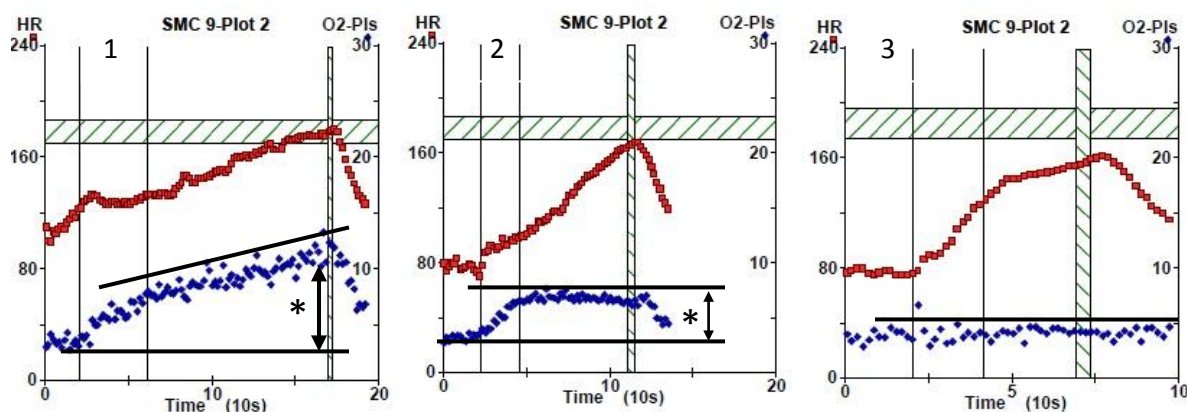


4.9 Charakterystyka zmian pulsu tlenowego u pacjentów z TNP

W grupie pacjentów z O2 pulse plateau wartości O2 pulse maksymalnego, spoczynkowego i amplitudy są istotnie niższe niż u pacjentów, u których O2 pulse systematycznie rośnie w trakcie wysiłku. Pacjenci, u których stwierdzono O2 pulse plateau, mają prawie dwukrotnie wyższe stężenie NT proBNP oraz istotnie niższy próg beztlenowy. Pomimo istotnych różnic antropometrycznych różnica BMI pomiędzy obiema grupami jest powyżej progu istotności

p=0,06. Szczytowe zużycie tlenu przeliczone na ml/kg/min oraz dystans 6 minutowego marszu nie różnią się istotnie pomiędzy obiema grupami.

Rycina 8. Profile krzywej O2 pulse u pacjentów z TNP



Przykład 1 Zachowany wysiłkowy przyrost O2 pulse u kobiety z TNP leczonej Ca blokerem:

O2 pulse max 12,3 ml/skurdz *- amplituda O2 pulse 10 ml/skurdz

Przykład 2 – O2 pulse plateau u kobiety z TNP leczonej sildenafilem

O2 pulse max 6,2 ml/skurdz *-amplituda O2 pulse 3,2 ml/skurdz

Przykład 3 Płaski przebieg krzywej O2 pulse u mężczyzny z TNP przed włączeniem leczenia specyficznego . O2 pulse max 4,2 ml/skurdz ; amplituda O2 pulse – 0,7 ml/skurdz

Tabela 15. Charakterystyka pacjentów z O2 pulse plateau

Cecha	O2 pulse plateau		p
	0 (n=19)	1 (n=13)	
Wiek	48,2 +/- 12,8	46,3 +/- 19	NS
Waga (kg)	71,7 +/-16,2	56 +/- 15,6	0,01
Wzrost (cm)	168+/-9	159 +/-8	0,009
BMI	25,2+/-5,5	21,6+/-4,6	0,06
VO2 (ml/kg/min)	13,4 +/- 4,2	12,5+/-4,1	NS
VO2 (%normy ml/kg/min)	44+/-14	41+/-12	NS
VO2 (l/min)	0,96+/-0,4	0,7+/-0,2	0,04
VO2 (%normy l/min)	47+/-16	40+/-15	NS
VCO2 (l/min)	0,97+/-0,4	0,71+/-0,3	0,04
AT (l/min)	0,79 +/- 0,23	0,46+/-0,18	0,004
AT (% VO2 max)	38+/-9	27+/-9	0,02
HR max	123,5 +/- 24,6	130,5+/-34	NS
SBP max	122,1+/-20,9	123,8+/-15,1	NS
DBP max	74,4+/-9,2	76,9+/-10,1	NS
O2 pulse max (ml/skurcz)	7,9+/-3	5,0+/-2	0,003
O2 pulse max (%normy)	68+/-25	54+/-17	NS
O2 pulse spocz	3,5+/-1	2,8+/-0,7	0,04
O2 pulse amplituda	4,4+/-2,7	2,2+/-1	0,009
VE max (l/min)	54,3+/-25,4	46,1+/-14,4	NS
VE max(% normy)	60+/-16	54+/-15	NS
Tidal Volume max (l/oddech)	1,6+/-0,6	1,4+/-0,3	NS
Tidal Volume spocz (L/oddech)	0,6+/-0,1	0,5+/-0,2	NS
Tidal Volume amplituda (L)	0,92+/-0,5	0,7+/-0,2	NS
Max częstość oddechów/min	34+/-8	34+/-8	NS
Rezerwa oddechowa (%)	36+/-12	39+/-17	NS
PetCO2 max	24,2+/-8,1	19,9+/-6	NS

PetCO2 rest	29+/-5	26,3+/-4,1	NS
PetCO2 amplituda	-5+/-4,7	-6,4+/-2,7	NS
PetO2	121,8+/-9,7	127,4+/-5,5	NS
VD/VT spoczynkowe (%)	25+/-7	30+/-6	0,057
VD/VT szczytowe	16+/-7	21+/-5	0,06
VE/VCO2 slope	45,7+/-14,8	49,1+/-17,4	NS
VE/VO2 slope	38,7+/-15	31,7+/-11	NS
RQ	0,97+/-0,2	1,01+/-0,08	NS
<u>6MWD (m)</u>	<u>340+/-73</u>	<u>359+/-109</u>	<u>NS</u>
NTproBNP	1803+/-2761	3525+/-3484	(test M-W) p=0,045

Nie stwierdzono związku pomiędzy O2 pulse plateau , a zgonem (p=0,31)

Tabela 16. Związek pomiędzy O2 pulse plateau a zgonem

O2 pulse plateau	Zgon	Przeżycie	
1	4	9	13
0	3	16	19
	7	25	32

Nie stwierdzono związku pomiędzy O2 pulse plateau a występowaniem cech przecieku indukowanego wysiłkiem (p=0,18)

Tabela 17. Związek pomiędzy O₂ pulse plateau a występowaniem cech przecieku indukowanego wysiłkiem

O ₂ pulse plateau	Cechy przecieku indukowanego wysiłkiem	Brak cech przecieku indukowanego wysiłkiem	
1	6	5	11
0	4	10	14
	10	15	25

4.10 Korelacja odpowiedzi na leczenie ze zgonem.

Przyjęto, że istnieje odpowiedź na leczenie, gdy zaobserwowano wzrost dystansu w 6MWT lub zwiększenie wartości pVO₂ o co najmniej 10% między kolejnymi badaniami.

Tabela 18. Związek pomiędzy przyrostem pVO₂ o minimum 10% a zgonem (tabela kontyngencji)

Wzrost min o 10% pVO ₂	Zgon	Przeżycie	
1	1	8	9
0	2	10	12
	3	18	21

Tabela 19. Związek pomiędzy wydłużeniem dystansu 6 minutowego marszu minimum 10% a zgonem (tabela kontyngencji)

Wzrost min o 10% 6MWD	Zgon	Przeżycie	
1	0	8	8
0	3	9	12
	3	17	20*

*Pacjentka o nr 57 po wykonaniu spiroergometrii nie zgodziła się na wykonanie testu 6 minutowego marszu stąd różnica w liczebności grup.

Tabela 20. Związek przyrostu pVO2 i 6MWD o 10% ze śmiertelnością (test Chi kwadrat)

Zmienna ilościowa	Zmienna jakościowa (zgon)		
	Chi kwadrat	HR	P
pVO2 +10% (ml/min/kg)	6,3	0,78 (0,64-0,94)	0,01
6MWD + 10% (m)	1,07	0,99 (0,98-1,00)	0,29

Przy użyciu tabeli kontyngencji nie wykazano, aby poprawa w zakresie pVO2 jak i wydłużenia 6MWD korelowała ze zgonem (odpowiednio p=0,716 i 0,065). Analiza testem Chi kwadrat wykazała jednak, iż przyrost pVO2 o min 10% istotnie zmniejsza prawdopodobieństwo zgonu (HR 0,78 p=0,01). Przyrost dystansu 6 minutowego marszu o 10% nie miał związku ze śmiertelnością.

4.11 Bezpieczeństwo badania.

Podczas 3 - letniego okresu obserwacji u 2 pacjentek wystąpiło wysiłkowe omdlenie w czasie testu 6 minutowego marszu. Były to około jednodominutowe, samoistnie ustępujące utraty przytomności. W trakcie badania spiroergometrycznego żaden pacjent nie stracił przytomności. CPET przerywano, gdy pacjent zgłaszał osłabienie, szczególnie, gdy towarzyszył mu spadek ciśnienia tętniczego. Badanie CPET umożliwia dokładniejsze monitorowanie stanu pacjenta w czasie wysiłku.

4.12 Identyfikacja najważniejszych rokowniczo parametrów CPET

Tabela 21. Związek wybranych parametrów z przeżyciem (analiza jednoczynnikowa Cox'a)

Parametr	HR (cała grupa)	p (cała grupa)	HR (bez wad)	P (bez wad)
pVO ₂ (ml/kg/min)	0,76 (0,62-0,92)	0,01	0,72 (0,57-0,92)	0,008
O ₂ pulse (ml/skurcz)	0,6 (0,36-1,02)	0,06	0,61 (0,38-0,99)	0,046
Pet CO ₂ rest (mmHg)	0,88 (0,73-1,05)	0,16	0,81 (0,67-0,98)	0,03
Pet CO ₂ max (mmHg)	0,91 (0,8-1,04)	0,18	0,89 (0,77-1,02)	0,09

Tabela 22. Związek wybranych parametrów z przeżyciem (analiza wieloczynnikowa Cox'a

Parametr	HR (cała grupa)	p (cała grupa)	P (bez wad)
pVO ₂ (ml/kg/min)	0,81 (0,61-1,06)	0,13	0,45
O ₂ pulse (ml/skurcz)	0,83 (0,43-1,58)	0,57	0,56
Pet CO ₂ rest	0,97 (0,73-1,3)	0,88	0,75
Pet CO ₂ max	1,0 (0,81-1,24)	0,93	0,97
Cały model (4 zmienne razem)		0,041	0,023

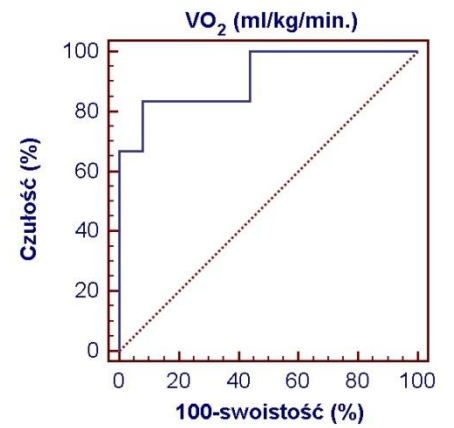
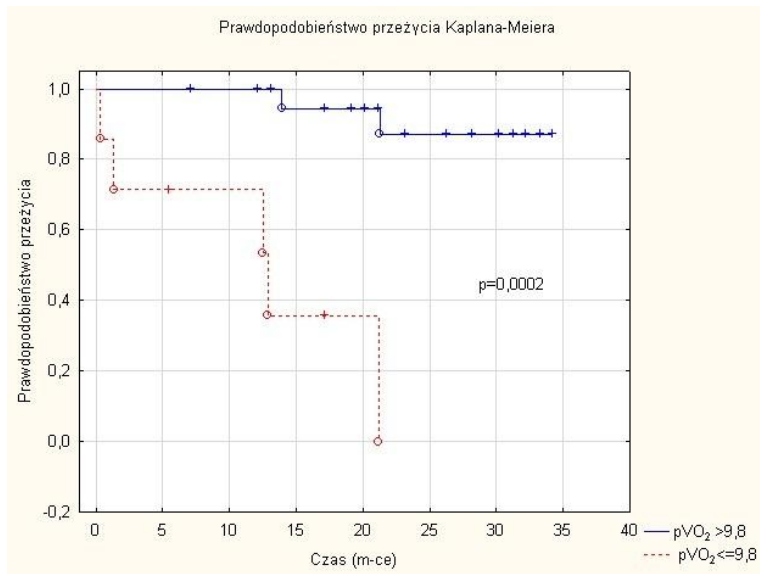
Analiza jednoczynnikowa wykazała związek pVO₂, O₂ pulse i spoczynkowej prężności dwutlenku węgla z przeżyciem chorych oraz wykazała trend w kierunku istotności dla szczytowej prężności dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu (Tabela 19.). Z kolei analiza wieloczynnikowa Cox'a wykazała istotny związek z przeżyciem modelu opartego o wszystkie 4 parametry razem (p=0,041), zaś dla pojedynczych parametrów nie stwierdzono takiej zależności. (Tabela 20.)

Tabela 23. Krzywe ROC dla wybranych parametrów CPET oraz dla dystansu 6 minutowego chodu

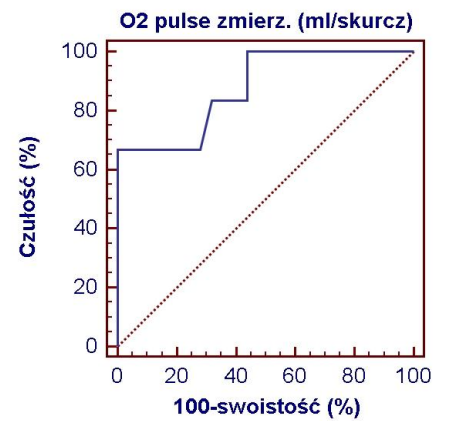
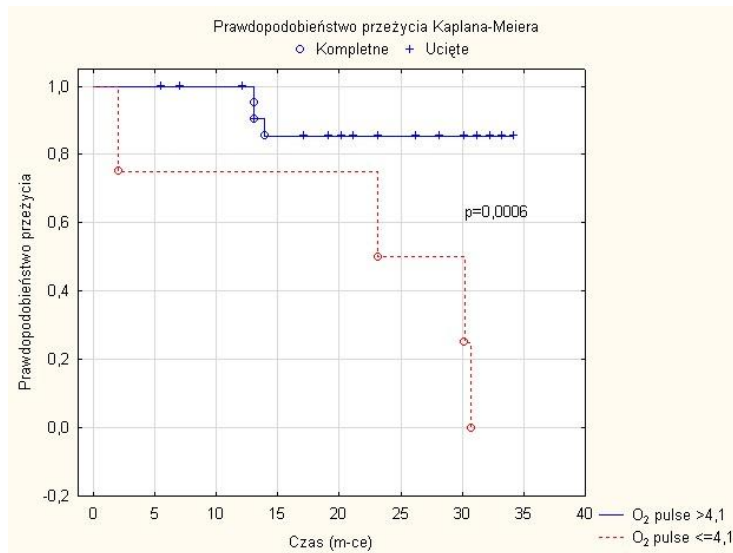
Zmienna	Pole pod krzywa ROC	95% CI	P	Czułość	Specyficzność
pVO ₂ ≤ 9,8 ml/kg/min	0,913	0,756-0,984	<0,0001	83,3%	92%
O ₂ pulse ≤ 4,1 ml/skurcz	0,877	0,709-0,967	<0,0001	66,6%	100%
PetCO ₂ rest ≤ 25,4 mmHg	0,823	0,645-0,936	0,0001	83,3%	80%
PetCO ₂ max ≤ 20,3 mmHg	0,803	0,622-0,923	0,0005	100%	56%
6MWD ≤ 410 m	0,583	0,387-0,762	0,56	100%	29,2%

Przy użyciu krzywych ROC wyznaczono punkty odcięcia istotne rokowniczo dla 4 wyszczególnionych parametrów badania CPET. Punkt odcięcia dla dystansu 6 minutowego marszu nie dyskryminował istotnie pacjentów o złym i dobrym rokowaniu.

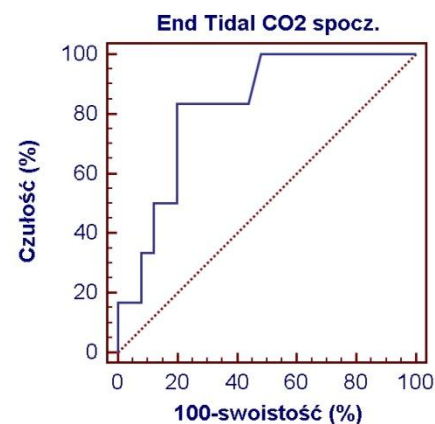
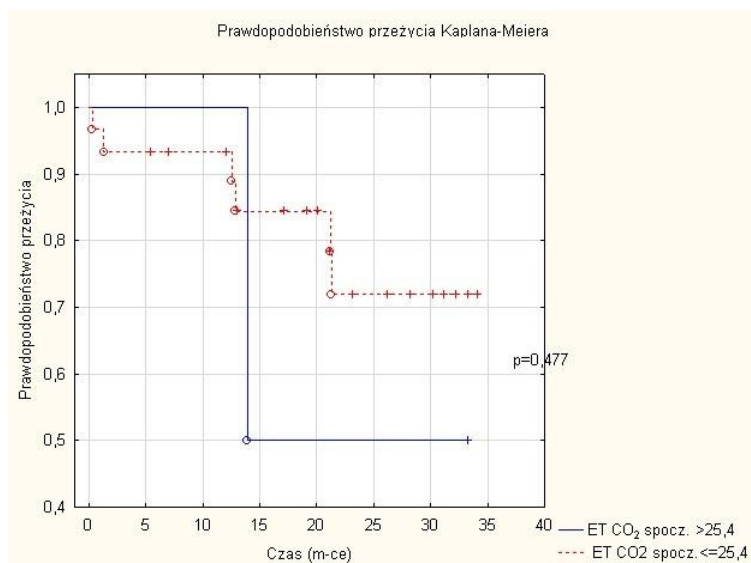
Rycina 9. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera oraz krzywa ROC dla pVO2 (ml/kg/min)



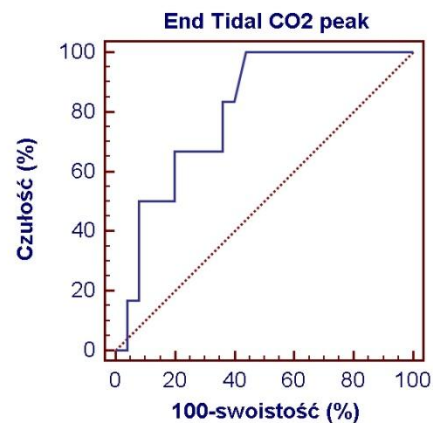
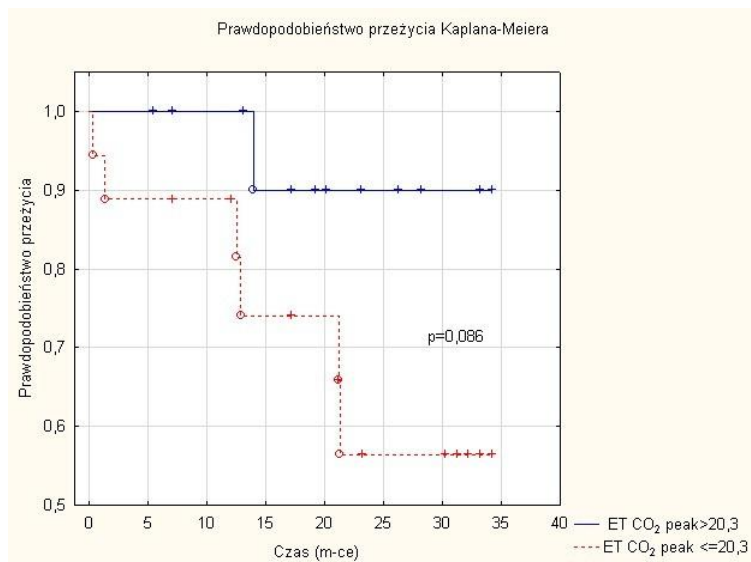
Rycina 10. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera oraz krzywa ROC dla O2 pulse (ml/skurcz)



Rycina 11. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera oraz krzywa ROC dla spoczynkowego EtCO₂ (PetCO₂ rest)



Rycina 12. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera oraz krzywa ROC dla PetCO₂ max



Krzywe Kaplana-Meiera wykazały istotną statystycznie różnicę w przeżyciu pacjentów z pVO₂ poniżej 9,8 ml/kg/min (p=0,0002) oraz z O₂pulse poniżej 4,1 ml/skurcz (p=0,0006)

4.13 Ocena wpływu wybranych parametrów CPET na prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta z TNP

W modelu regresji logistycznej poddano analizie wpływ 3 parametrów (pVO₂, O₂ pulse i PetCO₂ max) na prawdopodobieństwo przeżycia. Wykazano, iż wzrost o jedną jednostkę pVO₂, O₂pulse i PetCO₂ max wiąże się ze wzrostem prawdopodobieństwa przeżycia o odpowiednio (39% , 42% i 3%). p=0,01

Tabela 24. Wzrost relatywnego ryzyka przeżycia w zależności od zmian wybranych parametrów

Cecha	pVO ₂ (ml/kg/min)	O ₂ pulse max (ml/skurcz)	PetCO ₂ max(mmHg)
Iloraz szans/jednostkę	1,39	1,42	1,03

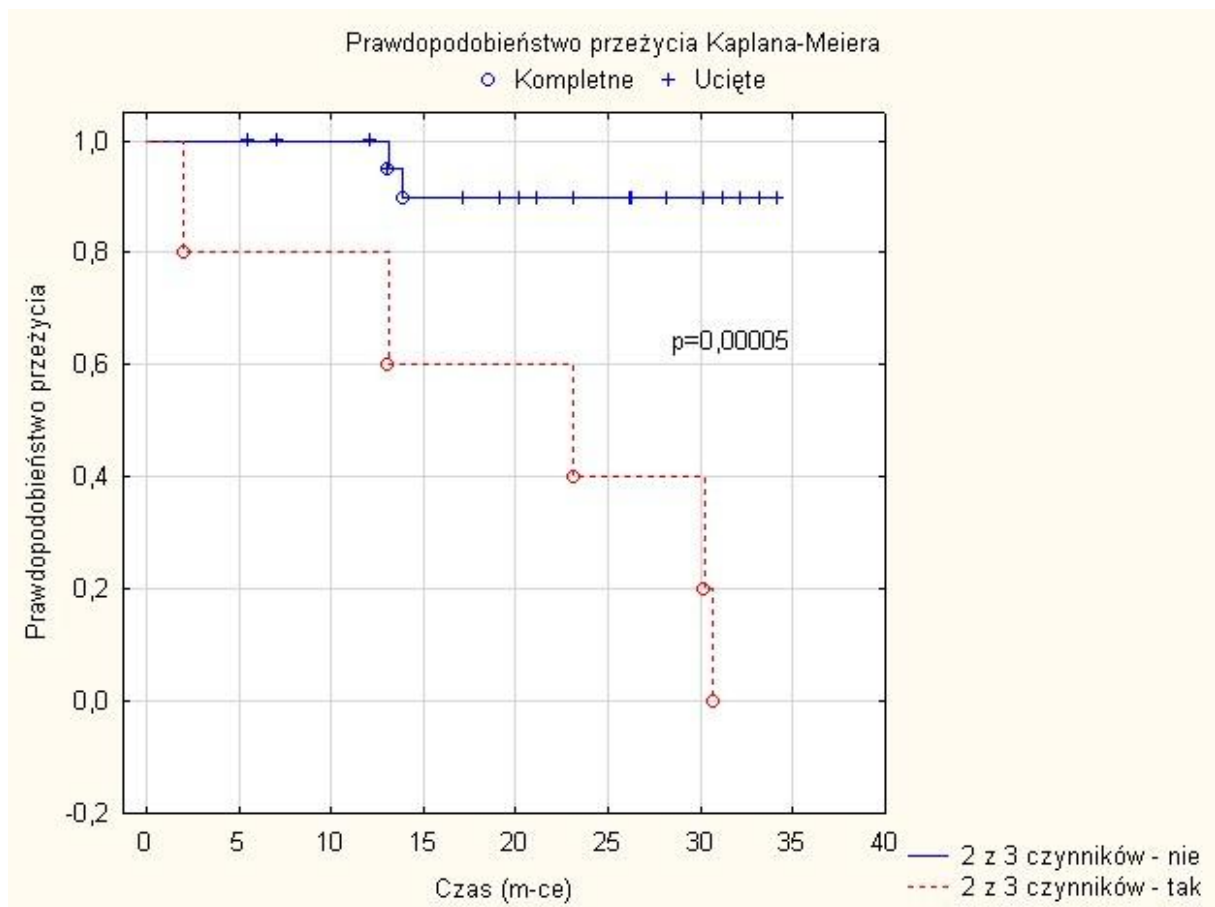
Dla 3 wybranych predyktorów oceniono ich związek ze zgonem („ważność” w ocenie ryzyka zgonu). Użyto funkcji zgłębiania danych (data mining) programu Statistica. Wykazano iż najważniejszym parametrem jest pVO₂. Analiza dotycząca O₂ pulse i PetCO₂ max nie osiągnęła istotności statystycznej

Tabela 25. Związek wybranych parametrów ze zgonem (test Chi kwadrat)

Zmienna ilościowa	Zmienna jakościowa (Zgon)	
	Chi kwadrat	P
pVO ₂ (ml/min/kg)	17,7	0,038
O ₂ pulse max (ml/skurcz)	14,4	0,10
PetCO ₂ max (mmHg)	9,3	0,15

Wykazano, iż współwystępowanie 2 z 3 predyktorów wiąże się z gorszym rokowaniem

Rycina 13. Przeżycie w zależności od liczby czynników ryzyka



5. OMÓWIENIE WYNIKÓW

5.1 Porównanie wartości rokowniczej 6MWT oraz CPET

W praktyce klinicznej najbardziej popularnym badaniem do oceny wydolności pacjentów z TNP jest test 6 minutowego marszu (6MWT). W celu oceny wydolności wysiłkowej wykonałem test 6MWT u 31 spośród 32 pacjentów z TNP badanych pierwszorazowo (1 pacjentka nie wyraziła zgody na przeprowadzenie 6MWT). Średni dystans 6 minutowego marszu (6MWD) w całej grupie był niższy w porównaniu z wartościami u ludzi zdrowych i wynosił $348,5 \pm 89,7$ m (tabela 2). U innych badaczy średni 6MWD w grupie chorych z TNP oscyluje najczęściej pomiędzy $337\text{m}^{45, 46, 47, 48, 49}$ a 387m^{50} , chociaż Rubin⁵¹ badał grupę z bardzo krótkim dystansem – 205m, zaś Kawut⁵² z długim dystansem - 447m. Średnia wartość 6MWD mojej grupie była zatem porównywalna z 6MWD w innych badaniach.

Prowadziłem obserwację od 2 do 34 miesięcy (średnio 20), w tym czasie zmarło 7 pacjentów. Średnia wartość 6MWD podczas badania pierwszorazowego była niższa w grupie zmarłych ($316\text{m} \pm 77$ m) niż w grupie pacjentów, którzy przeżyli (361 ± 90 m), jednak nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Punkt odcięcia dla 6MWD różnicujący grupę wysokiego i niskiego ryzyka zgonu ustaliłem metodą krzywej ROC na poziomie 410m (AUC 0,583 czułość 100%, swoistość 29,2%). Jednak wartość ta nie okazała się istotnym predyktorem zgonu dla pacjentów w mojej grupie. Istnieją pojedyncze doniesienia, które wskazują na związek 6MWD ze śmiertelnością. Miyamoto²⁷ wykazał, że w grupie pacjentów z dystansem krótszym niż 332 m przeżycie 20 miesięczne wyniosło tylko 20%, zaś pacjenci, którzy osiągnęli dłuższy dystans, charakteryzowali się 90% przeżyciem w tym okresie. Podobny punkt odcięcia - 330m dla badania pierwszorazowego podał Provencher⁵³, obserwując 3 letnie przeżycie odpowiednio 91% i 66% dla grupy dłuższego i krótszego dystansu. Z kolei Benza⁹, analizując pacjentów z rejestru REVEAL wykazał, że dystans

>440m wiąże się z niższą, a poniżej 165m z wyższą śmiertelnością 1 roczną.

Interpretując brak związku 6MWD ze zgonem w mojej grupie chorych należy brać pod uwagę małą liczbę zdarzeń (7 zgonów – 18%). W badaniu Miyamoto wystąpiły 22 zgony na 43 pacjentów (>50%), a w rejestrze REVEAL 340 zgonów na 2716 pacjentów.

Badalem również związek między przyrostem 6MWD o min 10% w badaniu kontrolnym, a śmiertelnością. Przyrost 6MWD oceniałem po 6 miesiącach u 20 pacjentów i stwierdziłem: u 8 wydłużenie o min 10%, zaś u 12 brak poprawy o 10% dystansu wyjściowego. Ponieważ 4 z 7 pacjentów, którzy zmarli byli zbadani tylko 1 raz, porównanie odpowiedzi na leczenie było możliwe jedynie u pozostałych 3 chorych (Tabela 19.). Wszyscy 3 zmarli znaleźli się w grupie pacjentów z przyrostem mniejszym niż 10% wyjściowego dystansu, jednak związek ze zgonem nie okazał się istotny statystycznie zarówno przy użyciu tabeli kontyngencji (Tabela 19), jak i testu Chi kwadrat (Tabela 20). Tym samym przyrost 6MWD o min 10% nie był związany z mniejszą śmiertelnością. Przyrost dystansu 6MWT u pacjentów z TNP najczęściej używany był jako punkt końcowy w randomizowanych badaniach lekowych. Rzadko jednak oceniano związek przyrostu 6MWD ze śmiertelnością. W 2012 r ukazała się metaanaliza 22 badań randomizowanych²⁸ badań lekowych u pacjentów z TNP, w której nie wykazano związku pomiędzy przyrostem 6MWD, a śmiertelnością. Stwierdzono natomiast, że dystans 6MWT dłuższy niż 440 m związany jest z mniejszą, a krótszy niż 250 m z większą śmiertelnością.

U wszystkich 32 pacjentów wykonałem też badanie spiroergometryczne, a jego wyniki porównałem z 6MWT. Wykazałem dodatnią korelację szczytowego pochłaniania tlenu (pVO_2) oraz maksymalnego tętna z dystansem 6 minutowego marszu (Tabela 3). Podobną zależność opisali Miyamoto i wsp²⁷. oraz Deboeck i wsp⁵⁴. Ponadto obaj badacze stwierdzili, że dystans 6 minutowego marszu u pacjentów z TNP koreluje dodatnio z pulsem tlenowym (O_2 pulse), oraz ujemnie z VE/VCO_2 . W mojej grupie parametry te nie korelowały

z dystansem 6 minutowego marszu. Przyczyną rozbieżności może być fakt, iż Deobek⁵⁴ podawał wartości VE/VCO₂: spoczynkowe, w AT i szczytowe, natomiast ja VE/VCO₂ slope. W mojej grupie badanej O₂ pulse miał wartość 6,8 +/- 3 ml/skurcz. W grupie Deboecka⁵⁴, która była mniej liczna (n=19) O₂ pulse był niższy 5,9 ml/skurcz.

Wykazałem, że pVO₂ bardzo dobrze korelowało ze śmiertelnością. W grupie zmarłych pVO₂ w trakcie badania pierwszorazowego wynosiło średnio 9,4 ml/kg/min i różniło się istotnie od wartości 14 ml/kg/min, która charakteryzowała pacjentów, którzy przeżyli. Po wykreśleniu krzywej ROC dla pVO₂ uzyskałem punkt odcięcia na poziomie 9,8 ml/kg/min (AUC 0,913 czułość 93,3%, swoistość 92%), który znajdował potwierdzenie w analizie przeżycia metodą Kaplana-Meiera w okresie 34 miesięcy (Rycina 9, p=0,0002). W literaturze problemem dotyczącym związku parametrów spiroergometrycznych ze śmiertelnością zajmowano się rzadko i wyniki były rozbieżne. Podobną do mojej wartość pVO₂ (10,4 ml/kg/min) w badaniu pierwszorazowym odróżniającym chorych o złym i dobrym rokowaniu w obserwacji 1-roczej opisali Wesel i wsp.²⁹. Z kolei Groepenhoff i wsp.³⁶ jako punkt odcięcia ustalił wartość pVO₂ – 13,2 ml/kg/min w obserwacji czteroletniej. Natomiast Oudiz³⁵ i Schwaiblmair⁵⁵ nie stwierdzili, aby pVO₂ istotnie korelował z przeżyciem.

Oceeniłem także związek wysiłkowego przyrostu pVO₂ o minimum 10% z przeżyciem. Po pół roku od badania pierwszorazowego ponownie zbadałem 21 pacjentów (Tabela 18). Analiza testem Chi kwadrat wykazała istotny związek poprawy pVO₂ o minimum 10% ze spadkiem prawdopodobieństwa zgonu (Tabela 20). Jest to bardzo ważne spostrzeżenie, gdyż w tej samej grupie, o tak niskiej liczebności, przyrost dystansu 6 minutowego marszu nie wiązał się ze spadkiem ryzyka zgonu.

W mojej grupie kolejnym parametrem wyróżniającym pacjentów, którzy zmarli był szczytowy O₂ pulse. Korelował on z wystąpieniem zgonu w analizie jednoczynnikowej.

Średnia wartość 4,7 ml/skurcz charakteryzowała grupę zmarłych, w odróżnieniu od 7,4 ml/skurcz u pacjentów, którzy przeżyli (Tabela 11). Po wykreśleniu krzywej ROC punkt odcięcia ustalono na poziomie 4,1 ml/skurcz (AUC 0,877 czułość 66,6%, swoistość 100%), a analiza przeżycia metodą Kaplana Meiera (Rycina 10) wykazała istotną różnicę w przeżyciu dla tak ustalonego punktu odcięcia ($p=0,0006$). Jest to wg. mojej wiedzy pierwsze takie spostrzeżenie dotyczące wartości rokowniczej maksymalnego O₂ pulse. Ponadto zauważyłem, iż u części pacjentów O₂ pulse po początkowym niewielkim wzroście, w trakcie dalszego wysiłku osiąga plateau (Rycina 8). W tej grupie (Tabela 15) zarówno maksymalny O₂ pulse jak i jego wysiłkowy przyrost w trakcie wysiłku są istotnie mniejsze niż u pacjentów, u których w trakcie wysiłku O₂ pulse systematycznie rośnie (odpowiednio 5,0 vs 7,9 ml/skurcz dla O₂ pulse max $p=0,003$ oraz 2,2 vs 4,4 dla przyrostu O₂ pulse $p=0,0009$). Ten nowy parametr nazwałem amplitudą O₂ pulse. Doniesień na temat obniżonego szczytowego pulsu tlenowego u pacjentów z TNP jest niewiele, pojawiają się w pracach Sun i wsp.⁵⁶, Deboeck'a⁵⁴, czy Miyamoto²⁷, jednak autorzy nie określają wartości rokowniczej tego parametru. Ciekawą obserwację poczynił Groepenhoff i wsp.³⁶, stwierdzając, że nie wartość szczytowa, a wysiłkowy przyrost O₂ pulse (który jest tym samym, co moja amplituda O₂ pulse) mniejszy niż 3,3 ml/skurcz jest związany z większą śmiertelnością 4 letnią. Doniesienie Groepenhoffa³⁶ jest zgodne z moją obserwacją. Stwierdziłem bowiem, iż w grupie zmarłych średnia amplituda O₂ pulse wynosiła 2 ml/skurcz (Tabela 11) i chociaż nie różniła się istotnie od wartości u pacjentów, którzy przeżyli (średnio 4 ml/skurcz), to jednak zależność ta wykazywała trend w kierunku istotności statystycznej ($p=0,07$). Konieczne są dalsze badania w celu określenia wartości rokowniczej amplitudy O₂ pulse u chorych z TNP.

Zaobserwowałem, że innym parametrem wyróżniającym pacjentów, którzy zmarli był PetCO₂ (rest i max). Obserwacja ta dotyczyła tylko pacjentów bez przeciekowych wad wrodzonych serca (Tabela 11). Pet CO₂ (rest i max) korelowały ze zgonem w analizie

jednoczynnikowej i były istotnie niższe u pacjentów , którzy zmarli w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli (24,8 mmHg i 17,8 mmHg vs 29 mmHg i 24,3 mmHg $p=0,03$; 0,04). Punkty odcięcia dla PetCO₂ rest i max, wyznaczone przy użyciu krzywych ROC wynosiły odpowiednio 25,4mmHg (Rycina 11) i 20,3mmHg (Rycina 12) Jednak prawdopodobnie z powodu małej liczby zdarzeń (zgonów) nie znalazły potwierdzenia w analizie przeżycia metodą Kaplana-Meiera. Chociaż Yasunobu³⁷ opisał przydatność PetCO₂ w monitorowaniu pacjentów z TNP to nie stwierdzono do tej pory bezpośredniego związku PetCO₂ ze śmiertelnością w tej grupie. Jest to zatem pierwsze takie doniesienie.

Wyniki innych badań wskazują na przydatność VE/VCO₂ w rokowaniu. W materiale własnym skupiłem się na analizie VE/VCO₂ slope i nie stwierdziłem, aby parametr ten (średnia w całej grupie 47 +/- 15,7) korelował ze zgonem (Tabela 11). Z kolei wg Schwaiblmair`a⁵⁵ wartość VE/VCO₂ slope powyżej 60 zwiększa śmiertelność 2 letnią aż 5 krotnie , a wg. Groepenhoff`a³⁶ rokowniczy punkt odcięcia znajduje się na poziomie 48. Średnia wartość tego parametru w mojej grupie znajdowała się poniżej punktów odcięcia podanych przez obu ww. badaczy. Ponadto wartość większa niż 60 w trakcie badania pierwszorazowego wystąpiła tylko u 3 pacjentów, z czego tylko 1 zmarł. Liczebność grupy Schwaiblmair`a⁵⁵ wynosiła 118 zaś Groepenhoff`a³⁶ 115 pacjentów i prawdopodobnie to właśnie różnica w liczebności tłumaczy brak związku VE/VCO₂ slope ze zgonem w materiale własnym. Wartość chwilową VE/VCO₂ podaje się również w momencie osiągnięcia wentylacyjnego progu beztlenowego (VAT). Najczęściej jest to najniższa wartość w trakcie badania. Oudiz³⁵ opisał wyższą śmiertelność 5 letnią w grupie pacjentów z TNP w klasie NYHA powyżej II u , których VE/VCO₂@AT było wyższe niż 40. Ponieważ w mojej grupie tylko 22 osoby na 32 miały wyznaczony VAT , tym samym określenie VE/VCO₂@AT aż u 1/3 pacjentów było niemożliwe. Uznałem zatem , iż przydatność takiego

parametru jest za niska.

Jednym z najważniejszych celów mojej pracy było porównanie wartości rokowniczej 6MWT i spiroergometrii u pacjentów z TNP. Takich prac do tej pory nie prowadzono. W dostępnej literaturze znalazłem pracę porównującą wartość rokowniczą 6MWT oraz CPET tylko dla pacjentów z niewydolnością skurczową lewej komory⁵⁷. Wnioski płynące z tej pracy nie wykazały przewagi żadnego sposobu badania wysiłkowego w tej grupie pacjentów. Do tej pory nie porównano tych 2 metod pod względem wartości rokowniczej dla pacjentów z TNP.

Na podstawie przedstawionych wyników mogę wysnuć wniosek, iż spiroergometria jest lepszą metodą rokowniczą niż 6MWT, gdyż niektóre parametry z tego badania (pVO₂, szczytowy O₂ pulse, PetCO₂ rest i max) korelowały istotnie ze śmiertelnością, podczas gdy 6MWT nie wykazał takiej zależności w tej samej grupie chorych. Prawdopodobnie jest to związane z większą obiektywnością spiroergometrii. Możliwe, że w 6MWT większe znaczenie ma motywacja chorego. Wydaje się, że to spostrzeżenie ma wymiar praktyczny i da podstawy do szerszego stosowania spiroergometrii w rutynowym prowadzeniu chorych z TNP. Do tej pory za najważniejsze badanie do oceny rokowania i leczenia uważa się 6MWT. Wynika to po części z faktu, iż 6MWT uważa się za badanie bezpieczniejsze niż spiroergometria. Mogę jednak stwierdzić, na podstawie wykonanych ponad 100 badań spiroergometrycznych u chorych z TNP, iż jest to również badanie bezpieczne. Ani razu nie doszło do pogorszenia stanu chorego, mimo iż większość pacjentów znajdowała się w III lub IV klasie NYHA/WHO.

Istotną zależność między parametrami spiroergometrycznymi, a śmiertelnością uzyskałem w stosunkowo niewielkiej grupie chorych z niewielką liczbą zgonów (7 zdarzeń). Świadczy to o dużej sile predykcyjnej.

5.2 Ocena przydatności CPET w monitorowaniu pacjentów z TNP

5.2.1 Korelacja parametrów CPET z klasą NYHA

U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, najczęściej zgłaszaną dolegliwością jest upośledzenie wydolności fizycznej. Do oceny zaawansowania TNP powszechnie używa się klasyfikacji NYHA (patrz rozdział 1.2) i chociaż jest to subiektywna ocena wydolności fizycznej, to nadal bardzo przydatna. Wg. historycznych danych z pierwszego rejestru pacjentów z TNP (NIH registry)⁵⁸ mediana przeżycia u nieleczonych pacjentów w IV klasie NYHA wynosiła 6 miesięcy, w NYHA III - 2,5 roku, a w klasie I i II 6 lat. Nowsze dane, z rejestru Mayo Clinic⁵⁹, podają z kolei dla pacjentów leczonych tzw. lekami specyficznymi, przeżycie 5-letnie w klasie NYHA I i II, III i IV na poziomie odpowiednio 63% ; 46% ; 25%. Ponadto zwiększenie klasy NYHA o 1 stopień wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zgonu o 69%.

Analizując materiał własny wykazałem, że szczytowe zużycie tlenu koreluje ujemnie z klasą NYHA (rycina 3.1). Pacjenci w klasie I, II, mają istotnie większe średnie pVO_2 niż pacjenci w klasie IV (tabela 3.1), odpowiednio 22,1 ; 14,4 i 7,8 ml/kg/min. Ponieważ zakres wartości pVO_2 w klasie III (12,1 +/- 3,1 ml/kg/min) częściowo pokrywał się z zakresami w klasie II (14,4 +/- 3,5 ml/kg/min) i IV (7,8 +/- 2,1 ml/kg/min), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy klasą NYHA III a II i IV. Jednak po uwzględnieniu tej uwagi metodologicznej można przyjąć, iż systematycznie obniżające się pVO_2 wraz z postępem choroby w grupie pacjentów z TNP odpowiada zaawansowaniu choroby mierzonemu klasą NYHA. Podobną zależność opisał Sun i wsp⁵⁶. Porównał stopień zaawansowania choroby u pacjentów z TNP zmierzony klasą NYHA z wartościami pVO_2 . Otrzymał wartości zbliżone do moich: NYHA II 14,5 ml/kg/min, NYHA II/III 12,5 ml/kg/min ; NYHA III 11,2 ml/kg/min, NYHA III/IV 8,1 w ml/kg/min. Można zatem stwierdzić, iż naturalny przebieg

TNP wiąże się z liniowym spadkiem pVO_2 . Wartości poniżej 22 ml/kg/min świadczą o upośledzeniu wydolności fizycznej w przebiegu TNP, który odpowiada poszczególnym klasom NYHA.

W badanym materiale z klasą NYHA korelowała również spoczynkowa prężność dwutlenku węgla w powietrzu końcowo wydechowym (PetCO₂ rest). Wraz ze wzrostem klasy NYHA obserwowałem spadek PetCO₂ rest (Rycina 3.2). Średnie wartości w klasach NYHA wynosiły odpowiednio: I- 35,8 mmHg ; II-28 mmHg ; III- 27,7 mmHg ; IV- 18,2mmHg. Istotnie statystycznie różnice stwierdzono jedynie pomiędzy grupami II a IV i III a IV (rycina 3.2). W swojej słynnej pracy Yasunobu³⁷ opisuje to samo zjawisko. W jego grupie wartości PetCO₂ rest były tym niższe im wyższa była klasa NYHA i wynosiły odpowiednio: NYHA II 33 mmHg, NYHA II/III 30 mmHg ; NYHA III 28 mmHg , NYHA III/IV 22 mmHg. Obie obserwacje są zatem porównywalne i potwierdzają przydatność PetCO₂ rest w monitorowaniu pacjentów z TNP. Nie wykazałem podobnej zależności pomiędzy PetCO₂ max, a klasą NYHA, o której donosi Yasunobu³⁷ w cytowanej pracy.

Nie stwierdziłem, aby pacjenci, którzy w trakcie badania przedmiotowego prezentowali objawy niewydolności prawokomorowej pod postacią obrzęków kończyn dolnych różnili się od pacjentów bez obrzęków pod względem parametrów spiroergometrycznych (Tabela 5) oraz pod względem dystansu 6 minutowego marszu (Tabela 8). Obrzęki kończyn dolnych pojawiają się wg definicji NYHA/WHO u pacjentów w klasie IV. Tymczasem średnie pVO_2 w grupie pacjentów z obrzękami kończyn dolnych w materiale własnym wynosiło 12,2 ml/kg/min i nie różniło się istotnie od wartości 13,3 ml/kg/min w grupie pacjentów bez obrzęków. Wartości te odpowiadają klasie III NYHA/WHO. Nie zidentyfikowałem żadnego parametru spiroergometrycznego, który korelowałby z występowaniem obrzęków kończyn dolnych. Należy jednak pamiętać, iż prawie wszyscy pacjenci w mojej grupie byli leczeni diuretykami już w trakcie badania

pierwszorazowego i tym samym część pacjentów z bardziej zaawansowanym TNP, ale bez obrzęków kończyn dolnych była analizowana razem z pacjentami z wyższą wydolnością.

5.2.2 Korelacja parametrów CPET ze stężeniem NTproBNP.

Bardzo przydatne w monitorowaniu są również markery biochemiczne: peptyd natriuretyczny (BNP) oraz N-końcowy fragment propeptydu BNP (NTproBNP). Powstają one w odpowiedzi na przeciążenie objętościowe lub ciśnieniowe mięśnia komór.

U pacjentów z TNP stężenia peptydów natriuretycznych są podwyższone proporcjonalnie do przeciążenia prawej komory, korelują dodatnio z mPAP oraz PVR i zmniejszają się wraz ze spadkiem PVR wywołanym terapią wazodylatorami⁶⁰. Nagaya i wsp⁶¹ ustalili, że wartości BNP powyżej 180 pg/ml zwiększają ryzyko zgonu w ciągu 2 lat, zaś Fijałkowska i wsp²³ że wartość NTproBNP powyżej 1400 pg/ml zwiększa ryzyko zgonu w ciągu 3 lat. Również w badaniach Andressena i wsp⁶² NTproBNP korelowało w analizie wieloczynnikowej ze śmiertelnością, a punkt odcięcia ustalono na poziomie 168 pmol/L (1423.7 pg/ml).

Porównałem szereg parametrów z 98 badań spiroergometrycznych ze stężeniem NTproBNP pacjentów z mojej grupy (Tabela 4.1 i 4.2). Peak VO₂ oraz maksymalne skurczowe ciśnienie tętnicze wykazywały ujemną korelację z NTproBNP, podobnie jak w badaniu Andressen`a⁶². Stwierdziłem również silną ujemną korelację pomiędzy szczytowym O₂ pulse, amplitudą O₂ pulse, a NTproBNP. Inni badacze opisali dodatnią korelację NTproBNP z mPAP i PVR, oraz pomiędzy PVR a O₂ pulse. Nie znalazłem publikacji opisującej korelację NTproBNP z O₂ pulse. Moje spostrzeżenie pozwala stwierdzić, iż oba te parametry można uznać za nieinwazyjne wykładniki przeciążenia ciśnieniowego prawej komory u pacjentów z TNP. Wyraźną korelację ze stężeniem NT pro BNP wykazały też wykładniki nieefektywnej wentylacji (ujemna korelacja dla PetCO₂ i dodatnia dla VE/VC₂ slope) oraz wentylacji przestrzeni martwej (dodatnie korelacje VD/VT spoczynkowe i wysiłkowe).

Podobną zależność pomiędzy VE/VCO2 slope i NT proBNP u pacjentów z TNP opisał Hua i wsp.⁶³, a ponadto wykazał, iż oba parametry korelują dodatnio z oporem płucnym i obniżają się wraz z jego spadkiem pod wpływem wazodylatorów. Podobne zjawisko opisał też Scradovi i wsp.⁶⁴ u pacjentów z niewydolnością skurczową lewej komory (EF<40%), u których BNP korelowało z VE/VCO2 slope ($r=0,45$ $p<0,01$). Wydaje się zatem, iż szereg parametrów CPET u pacjentów z TNP, podobnie jak stężenie NTproBNP można uznać za nieinwazyjny wykładnik PVR. Obserwacja zmian pVO2, O2 pulse, oraz cech nieefektywnej wentylacji dostarcza cennych informacji w trakcie nieinwazyjnych badań kontrolnych pacjentów z TNP.

Analiza związku stężenia NTproBNP z 6MWD wykazała istotną korelację jedynie w przypadku wyjściowego badania pacjentów z TNP bez wrodzonej przeciekowej wady serca (Tabela 7). Analizując związek wszystkich NTproBNP z 6MWD z całego okresu, nie stwierdziłem już istotnej korelacji pomiędzy tymi parametrami. Fijałkowska i wsp.²³ donosi również o istotnej korelacji wyjściowego NTproBNP z 6MWD u pacjentów z idiopatycznym TNP. Można zatem uznać, iż zmiana dystansu 6 minutowego marszu na skutek zastosowanego leczenia nie odzwierciedla w pełni zmiany stężenia NTproBNP, w przeciwieństwie do parametrów spiroergometrycznych.

5.2.3 Korelacja parametrów CPET z parametrami hemodynamicznymi zmierzonymi podczas cewnikowania prawostronnego serca.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, rozpoznanie TNP możliwe jest po stwierdzeniu podczas cewnikowania prawostronnego serca mPAP ≥ 25 mmHg, oraz PCWP < 15 mmHg. Bardzo ważna w monitorowaniu terapii pacjenta z TNP jest również ocena: średniego ciśnienia w prawym przedsionku (mRAP), CO, CI, oporu płucnego (PVR) oraz

saturacji mieszanej krwi żyłnej z tętnicy płucnej. Wykazano także wartość prognostyczną dla mRAP, CI i saturacji krwi żyłnej^{13 65 66 67}.

Porównałem wyniki 30 badań spiroergometrycznych pacjentów z TNP z parametrami uzyskanymi w cewnikowaniu prawostronnym wykonanymi podczas tej samej hospitalizacji, zarówno w ramach diagnostyki jak i badań kontrolnych. Stwierdziłem, iż parametry spiroergometryczne w niewielkim stopniu odzwierciedlają wysokość mRAP i mPAP (Tabela 9.1). Istotne dodatnie korelacje stwierdziłem pomiędzy wykładnikami nieefektywnej wentylacji: VE/VEO₂, VE/VCO₂ w progu beztlenowym i VE/VO₂ slope (dodatnie korelacje), a mRAP, oraz pomiędzy: tętnem maksymalnym (dodatnia korelacja) i amplitudą PetCO₂ (ujemna korelacja), a mPAP. Podobną zależność pomiędzy mPAP, a prężnością dwutlenku węgla opisał Yasunobu³⁷ badając prawie trzykrotnie liczniejszą grupę pacjentów z TNP (86 pacjentów). Można zatem stwierdzić, iż prężność dwutlenku węgla w powietrzu końcowo wydechowym, poza oceną klasy NYHA (patrz wyżej), umożliwia przybliżone oszacowanie wysokości ciśnienia w tętnicy płucnej.

Z kolei dla CO i CI wykazałem bardzo istotne korelacje z wszystkimi parametrami spiroergometrycznymi opisującymi funkcję hemodynamiczną serca takimi jak: pVO₂, O₂ pulse, czy próg beztlenowy (AT) (korelacje dodatnie - Tabela 9.2). Ponadto wszystkie parametry świadczące o efektywności wymiany gazowej w płucach (VE/VEO₂, VE/VCO₂, PetCO₂, PetO₂), bądź o stosunku wentylacji przestrzeni martwej do przestrzeni życiowej (VD/VT), także ściśle korelowały z CO i CI. Opór płucny (PVR), oraz saturacja mieszanej krwi żyłnej z tętnicy płucnej wykazywały również ścisłą korelację z parametrami hemodynamicznymi CPET, oraz parametrami opisującymi wymianę gazową (Tabela 9.3). Sun i wsp.⁵⁶ opisali istotną korelację CO i PVR z pVO₂ i AT, ale już nie z VE/VCO₂. Blumberg i wsp.⁶⁸ również donoszą o korelacji pomiędzy CI, a pVO₂ podkreślając, iż pVO₂ jest silnym predyktorem zgonu – co jest zgodne z moimi obserwacjami.

W tym kontekście bardzo interesujące jest spostrzeżenie, iż w mojej grupie żaden z parametrów cewnikowania prawostronnego serca nie korelował z dystansem 6 minutowego marszu! W swojej pracy Miyamoto²⁷ wykazał istotną korelację 6MWD z CO oraz z PVR, zaś w metaanalizie 22 randomizowanych²⁸ badań lekowych, w których punktem końcowym była zmiana dystansu 6 minutowego marszu, wykazano na dużo większej grupie korelację 6MWD jedynie z PVR. Warto zatem podkreślić, iż CPET wykazuje ścisłą korelację z parametrami hemodynamicznymi takimi jak CO, CI, PVR, saturacją mieszanej krwi żyłnej już w tak małej grupie jak moja. Można zatem wnioskować, iż jest to bardzo dokładna metoda monitorowania stanu pacjenta z TNP, w przeciwieństwie do 6MWT. Ponadto wykazałem, iż pVO₂ oraz O₂ pulse są bardzo dokładnymi i nieinwazyjnymi wykładnikami CO i CI.

5.2.4 Korelacja parametrów CPET oraz 6MWD z wybranymi parametrami rezonansu magnetycznego serca.

Do tej pory nie korelowano parametrów CPET z wykładnikami przeciążenia prawej komory u pacjentów z TNP uzyskanymi w trakcie badania rezonansem magnetycznym. Porównałem 34 badania spiroergometryczne pacjentów z TNP, z frakcją wyrzucania (EF PK), objętością końcoworozkurczową prawej komory (EDV PK), oraz indeksem objętości końcowo rozkurczowej prawej komory (EDV/M²) ocenionymi podczas badania rezonansem magnetycznym wykonanym podczas tej samej hospitalizacji. Stwierdziłem (Tabela 10.1) dodatnią korelację pomiędzy frakcją wyrzucania prawej komory, a pVO₂ i O₂ pulse max (wyrażone w % normy) i amplitudą O₂ pulse. Można tym samym uznać procentowo wyrażone pVO₂ i O₂ pulse max jako substytuty frakcji wyrzucania prawej komory. Ponadto wykazałem istotny związek pomiędzy EF PK, a wykładnikami efektywności wymiany gazowej w płucach (VE/VCO₂, VE/VO₂ oraz PetCO₂ max i amplituda w grupie pacjentów z

TNP bez wrodzonej wady przeciekowej). Podobnie EDV PK korelował z pVO₂, O₂ pulse max wyrażonym jako % normy, oraz VE/VCO₂ i VE/VO₂ w progu tlenowym. Ciekawa w kontekście odczuwanej przez pacjentów z TNP duszności jest również ujemna zależność spoczynkowej objętości oddechowej i EDV PK. Wykazałem także związek EDV/M² PK z pVO₂ (% normy), O₂ pulse max (% normy) oraz amplituda O₂ pulse – szczególnie u pacjentów z TNP bez wady przeciekowej serca. W tej podgrupie dodatkowo EDV/M² PK korelował z PetCO₂ max oraz amplitudą i VE/VCO₂ i VE/VO₂ w progu tlenowym (cała grupa). Wydaje się zatem, iż parametry spiroergometryczne, szczególnie te opisujące funkcję hemodynamiczną serca odzwierciedlają także funkcję prawej komory ocenioną metodą rezonansu magnetycznego.

Przydatność rezonansu magnetycznego w ocenie przeciążenia prawej komory u pacjentów z TNP jest przedmiotem zainteresowań wielu badaczy. Van Wolferen i wsp.⁶⁹ wykazali związek EF PK, EDV i szczególnie EDV/M² PK powyżej 84 ml/m² ze śmiertelnością 1 roczną. Z kolei McCann i wsp.⁷⁰ opisują u pacjentów z TNP związek pomiędzy EDV/M² PK i EF PK, a spowolnieniem przepływu kontrastu gadolinowego przez mięsień prawej komory świadczący o zwłóknieniu, martwicy lub obrzęku. Istotna korelacja pVO₂, O₂ pulse i wykładników wymiany gazowej w płucach z cechami przeciążenia prawej komory w rezonansie magnetycznym, podnosi wartość CPET, tym bardziej że nie wykazałem analogicznej korelacji z 6MWT.

5.3 Częstość występowania cech przecieku indukowanego wysiłkiem oraz jego znaczenie rokownicze.

Istnieje bardzo niewiele badań dotyczących zjawiska przecieku indukowanego wysiłkiem

(Exercise Induced Shunt - EIS). Po raz pierwszy zostało ono opisane w 2002 r. przez Sun i wsp.⁷¹, którzy analizując przebieg badania spiroergometrycznego u 68 pacjentów z TNP określili kryteria rozpoznania EIS jako pojawiający się nagle, najczęściej na początku wysiłku i utrzymujący się wzrost: PetO₂, VE/VCO₂, VE/VO₂, RER z równoczesnym nagłym i utrzymującym się spadkiem PetCO₂ (Rycina 6), oraz SaO₂. Zmiany te mają odpowiadać wystąpieniu przecieku prawo-lewego przez PFO w początkowej fazie wysiłku, kiedy wzrastający powrót żylny podnosi ciśnienie w już wyjściowo przeciążonym prawym przedsionku. Wykrywanie EIS na podstawie zaburzeń wymiany gazowej w trakcie CPET bywa trudne, szczególnie jeśli pacjent na początku wysiłku hiperwentyluje.

W mojej grupie na 25 pacjentów z TNP bez wady przeciekowej EIS występował u 10 pacjentów (40% grupy badanej), zaś u Sun⁷¹ u 29/68 pacjentów (42% grupy badanej). Do rozpoznania EIS stosowałem wszystkie podane przez Sun i wsp.⁷¹ kryteriów, poza wysiłkową pulsoksymetrią, gdyż możliwością taką dysponowałem dopiero od 05.2012, a część wyników nie nadawała się do analizy z pow. objawu Raynauda w czasie badania (czujnik na palec). Częstość występowania EIS była zatem bardzo podobna w mojej grupie jak i u Sun i wsp.⁷¹ pomimo, iż nie dysponowałem ciągłym pomiarem SaO₂ u wszystkich pacjentów. Stwierdziłem, że pacjenci z EIS już w trakcie pierwszorazowego badania CPET charakteryzowali się niższym pVO₂ (Tabela 12) oraz skurczowym ciśnieniem tętniczym niż pacjenci bez EIS (odpowiednio 9,4 ml/kg/min vs 15,0 ml/kg/min i 131 mmHg vs 110 mmHg, p=0,0002 ; 0,003). Te 2 parametry, które są obecnie jedynymi powszechnie zaakceptowanymi spiroergometrycznymi czynnikami złego rokowania²⁹. Pacjenci z EIS mieli również istotnie niższe PetCO₂ (Rest i max) niż pacjenci bez EIS (odpowiednio 24,9 mmHg 18,4 mmHg vs 29,8 mmHg 25,2 mmHg p= 0,004 ; 0,01). Różnice w PetCO₂ można częściowo wytłumaczyć kryterium doboru do grupy EIS (nagły i utrzymujący się spadek), odzwierciedlający tę frakcję powrotu żylnego, która omijając krążenie płucne, nie zwiększa

prężności CO₂ w powietrzu końcowo wydechowym (PetCO₂). Mając na względzie tą uwagę należy wspomnieć, iż PetCO₂ jest przydatny w ocenie zaawansowania TNP, co wykazałem na materiale własnym (Rycina 3.2). Ponadto podkreślić należy, iż średnie wyniki PetCO₂ w grupie moich pacjentów z EIS znajdują się poniżej rokowniczych punktów odcięcia, które zidentyfikowałem w trakcie (Tabela 23) badań (EtCO₂ spoczynkowy <25,4 PetCO₂ szczytowy <20,3). W mojej grupie u pacjentów z EIS najczęściej występowały: niski pVO₂ oraz PetCO₂ rest i max, czyli te spiroergometryczne czynniki ryzyka, które określiłem jako najlepsze predyktory zgonu (Tabela 23), a ponadto niskie maksymalne skurczowe ciśnienie w czasie wysiłku. Co ciekawe, nie zaobserwowałem, aby pacjenci z EIS różnili się pod względem stężenia NTproBNP oraz dystansu 6 minutowego marszu od pacjentów bez EIS (Tabela 12).

Przeżycie pacjentów z TNP bez wrodzonej wady serca, u których w trakcie badania pierwszorazowego stwierdzono EIS było niższe niż w grupie pacjentów, u których nie obserwowano cech EIS (Tabela 14; Rycina 7). W trakcie całego okresu obserwacji (34 miesiące) wynosiło 32% (EIS+) vs 69% (EIS-). W piśmiennictwie istnieje tylko 1 doniesienie na temat śmiertelności w grupie pacjentów z EIS autorstwa Oudiza i wsp³⁵. Wykazali oni, że stwierdzenie EIS w grupie pacjentów z TNP w klasie NYHA III i IV wiązało się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa 5 letniego zgonu z 9% do 60%. Trudno jednak wyjaśnić związek EIS ze wzrostem śmiertelności u pacjentów z TNP, gdyż zabiegowe wytworzenie przecieku prawo-lewego poprzez balonową septostomię przedsionkową, co prawda nie poprawia przeżycia, ale poprzez ociążenie prawej komory poprawia klasę NYHA, oraz rzut serca²¹. Zauważyłem w grupie pacjentów z EIS, że parametry opisujące zachowanie O₂ pulse są niższe niż u pacjentów bez EIS, chociaż nieznacznie powyżej progu istotności statystycznej (Tabela 12). Zarówno zmiany O₂ pulse jak i stężenie NTproBNP nie odróżniają kategorycznie obu grup prawdopodobnie z powodu „odciążenia” objętościowego prawej

komory jakie powoduje EIS. Oudiz i wsp.²¹ stawiają tezę, iż EIS nie zwiększa śmiertelności „per se”, a jedynie wskazuje pacjentów z bardzo zaawansowanym TNP i złym rokowaniem, którzy dodatkowo mają PFO. Komentarzem do tej tezy mogą być dane z badań autopsyjnych dotyczących występowania PFO w populacji ogólnej w 20-34% przypadków⁷². Różnicę pomiędzy 40% występowaniem EIS w grupie pacjentów z TNP, a 34% występowaniem PFO potwierdzonym badaniem pośmiertnym można wytłumaczyć występowaniem mniejszych otworów (tzw. foramina ovale) w przegrodzie międzyprzedsionkowej, które czynią ją nieszczelną. Wydaje się, że EIS może występować u ok. 40% pacjentów z TNP, a pojawienie się jego cech świadczy o bardzo zaawansowanej postaci TNP.

5.4 Znaczenie zmian O2 pulse u pacjentów z TNP

Puls tlenowy (O2 pulse) określa ilość tlenu wychwytywaną w płucach i dostarczaną tkankom obwodowym w trakcie 1 skurczu serca.

$$\text{O2 pulse} = \text{VO}_2/\text{HR}$$

Wg. wzoru Ficka ilość tlenu docierająca do tkanek obwodowych jest zależna od „dowozu” tlenu (rzut serca+prężności tlenu w krwi tętniczej) oraz jego ekstrakcji w tkankach obwodowych (różnica tętniczo-żylna zawartości tlenu).

$$\text{VO}_2 = \text{CO} \times (\text{Ca} - \text{vO}_2)$$

Krzywa przyrostu pulsu tlenowego u osoby zdrowej nie wykazuje dużej zmienności⁷³.

Wysiłkowy przyrost zależy początkowo od zwiększenia objętości wyrzutowej, a następnie od zwiększonej ekstrakcji tlenu w tkankach obwodowych (głównie pracujących mięśniach szkieletowych)³³. Wartość O2 pulse zależy od wieku, wzrostu, płci i u osoby zdrowej dorosłej najczęściej waha się w przedziale 10-15 ml/skurcz, a u sportowców >20ml/skurcz

W mojej grupie szczytowy O2 pulse był istotnie obniżony 6,8 +/-3,0 ml/skurcz. Wg.

Deboeck`a i wsp.⁵⁴ O₂ pulse u pacjentów z TNP jest niższy niż u pacjentów z niewydolnością lewokomorową (5,9 vs 8,7 ml/skurcz p<0,01), pomimo deklarowanej tej samej klasy NYHA (2,7 i 2,8 – p-NS).

Stwierdziłem też , że O₂ pulse koreluje ujemnie z NT pro BNP, oraz wykazuje związek ze śmiertelnością (Tabela 4.1 i 4.2 Tabela 11 Rycina 10). Poczyłem również obserwację , iż u części pacjentów O₂ pulse szybko osiąga plateau (Rycina 8)– w tej grupie szczytowy O₂ pulse , oraz amplituda O₂ pulse są istotnie niższe niż u pacjentów, u których O₂ pulse systematycznie przyrasta w trakcie wysiłku (Tabela 15) (średnio 5,0 i 2,2 ml/skurcz vs 7,9 i 4,4 ml/skurcz p=0,003 ; 0,009). O₂ pulse plateau nie współwystępował z cechami przecieku indukowanego wysiłkiem (Tabela 17), ani nie wiązał się z istotnie większą śmiertelnością (Tabela 16). Zauważyłem jednak, że pacjenci , którzy zmarli charakteryzowali się niższą amplitudą O₂ pulse niż pacjenci, którzy przeżyli (odpowiednio 2 vs 4 ml/skurcz), chociaż zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,07). W dostępnej literaturze znalazłem jedno badanie dotyczące wysiłkowego przyrostu O₂ pulse Groepenhoff i wsp³⁶ stwierdzili, że wysiłkowy przyrost O₂ pulse mniejszy niż 3,3 ml/skurcz wiąże się z istotnie większą śmiertelnością 4 letnią. Jest to zgodna z moją obserwacją.

Powszechnie O₂ pulse utożsamia się z nieinwazyjnym wykładnikiem objętości wyrzutowej. Wynika to z faktu, że ekstrakcja tlenu fizjologicznie nie jest parametrem zmiennym osobniczo, zależy od stężenia hemoglobiny, rośnie wraz z wysiłkiem i szybko stabilizuje się na poziomie 13-16ml O₂/100 ml krwi. Jednak bardzo ciekawe spostrzeżenie poczynił Tolle i wsp.⁷⁴ , porównując wysiłkową ekstrakcję tlenu u pacjentów z TNP i niewydolnością lewokomorową serca (skurczową i rozkurczową) , którzy nie różnili się pod względem stężenia hemoglobiny. Wykazał on , że o ile u pacjentów z dysfunkcją skurczową ekstrakcja obwodowa tlenu jest zwiększona (Ca-vO₂ = 14+/- 2,6 ml/100 krwi) w odpowiedzi na obniżoną rezerwę inotropową, o tyle u pacjentów z TNP jest odwrotnie.

Pacjentów z TNP charakteryzowała upośledzona ekstrakcja obwodowa tlenu ($Ca-vO_2 = 11,4 \pm 2,7$ ml/100 krwi), przy prawidłowej objętości wyrzutowej. Można mieć, co prawda zastrzeżenia do tego, jakich chorych autor zakwalifikował do grupy z TNP. Zdefiniował on bowiem TNP jako wzrost wysiłkowy mPAP powyżej 30 mmHg, przy PCWP < 20 mmHg, a spoczynkowe mPAP wynosiło 21 mmHg przy PVR 201 ± 112 dyn. Stopień zaawansowania choroby w tej grupie był zatem niski, a wydolność prawej komory zachowana, jednak takie spostrzeżenie nakazuje uwzględnić istotny wpływ upośledzenia ekstrakcji tlenu na zmiany pulsu tlenowego u pacjentów z TNP. Autorzy stawiają ciekawą hipotezę tłumaczącą upośledzoną ekstrakcję obwodową tlenu. Sugerują oni, że upośledzenie perfuzji mięśni szkieletowych i/lub patologia mitochondrialna mogą być przyczyną gorszej ekstrakcji tlenu w pracujących mięśniach i tym samym obniżenia O_2 pulse.

Zauważyłem, że pacjenci z O_2 pulse plateau mają istotnie niższą masę ciała i mniejszy wzrost niż pacjenci ze stale rosnącym O_2 pulse. Co prawda, są to parametry antropometryczne, jednak po wyliczeniu BMI, pacjentów z O_2 pulse plateau nadal charakteryzowała niższa wartość (21 vs 25) niż pacjentów bez tej cechy. Niestety zależność ta nie przekroczyła progu istotności statystycznej ($p=0,06$). Ponieważ w mojej grupie pacjenci z obrzękami kończyn dolnych nie różnili się pod względem O_2 pulse od reszty grupy, prawdopodobną przyczyną nieznacznie niższego BMI w grupie O_2 pulse plateau były nie obrzęki, a zaniki mięśniowe. Bauer i wsp⁷⁵ oraz Meyer i wsp⁷⁶ donoszą o istotnym znaczeniu dysfunkcji mięśni szkieletowych u pacjentów z TNP. Z kolei Mainguy i wsp⁷⁷ opisują towarzyszące zanikom mięśniowym zmiany metaboliczne w pracujących mięśniach szkieletowych preferujące metabolizm beztlenowy u pacjentów z TNP. Podobne obniżenie oraz płaski przebieg O_2 pulse opisał u pacjentów z miopatią mitochondrialną Wassermann³³. Możliwe zatem, że zaniki i zmiany w metabolizmie mięśni szkieletowych, nasilające się wraz z postępem TNP, są przyczyną gorszej ekstrakcji obwodowej tlenu. Innym wytłumaczeniem

upośledzonej ekstrakcji tlenu może być gorsza perfuzja tkankowa (głównie mięśni szkieletowych) spowodowana dysfunkcją śródbłonna obwodowych naczyń systemowych u pacjentów z TNP o , której donosi Peled i wsp.⁷⁸. Jest to bardzo oryginalne spostrzeżenie , gdyż mogłoby wskazywać na bardziej uogólniony charakter waskulopatii u pacjentów z TNP niż do tej pory sądzono. Istnieją też ciekawe spostrzeżenia dotyczące zmiany metabolizmu komórkowego z tlenowego na beztlenowy w śródbłonku proliferujących tętniczek płucnych⁷⁹ mające świadczyć o zaburzeniach oksydacji mitochondrialnej. Te przesłanki mogą wskazywać na istotną rolę zaburzeń funkcji mitochondriów (wrodzoną lub nabytą w wyniku zaników mięśniowych) w patogenezie TNP. W kontekście powyższych rozważań bardzo ważne jest spostrzeżenie, iż pacjenci z O2 pulse plateau mają również istotnie niższy próg beztlenowy niż pacjenci z TNP, u których O2 pulse stale rośnie w trakcie wysiłku (27 vs 38 % maxVO₂ p=0,02). Świadczy to o istotnie niższej zdolności do wykonywania wysiłku przy udziale przemian tlenowych w grupie pacjentów z O2 pulse plateau.

W naturalnym przebiegu TNP pod wpływem wzrostu PVR dochodzi do przebudowy i upośledzenia funkcji prawej komory , a wobec pogorszenia stosunku perfuzji do wentylacji pojawia się hipoksja. Równocześnie wraz z nasilającą się męczliwością postępują zaniki mięśniowe. Transport tlenu ulega zatem upośledzeniu praktycznie na każdym etapie. W efekcie, w bardzo zaawansowanej postaci TNP kształt krzywej O2 pulse w trakcie wysiłku może być zupełnie płaski (Rycina 8 przykład 3). Zaproponowałem wyróżnienie 2 typów kształtu krzywej O2 pulse. Pierwszy (Rycina 8 przykład 2), kiedy po fazie początkowego wzrostu (zależnego od wzrostu objętości wyrzutowej) krzywa O2 pulse osiąga plateau ; nazwałem to profilem zaburzeń ekstrakcji obwodowej. Drugi, gdy po początkowym szybkim wzroście obserwuje się mniejszy, ale stały przyrost krzywej O2 pulse (profilu krzywej podobny do prawidłowej –Rycina 8 przykład 1- ale osiągający niższe O2 pulse max)– u tych pacjentów zaburzenia ekstrakcji obwodowej są prawdopodobnie mniej istotne. Wydaje się zatem , iż O2

pulse to znacznie więcej niż tylko nieinwazyjny wskaźnik objętości wyrzutowej. Informuje nas o efektywności ekstrakcji obwodowej i być może o stopniu desaturacji.

5.5 Ocena wpływu wybranych parametrów CPET na przeżycie pacjentów z TNP.

Oceeniłem przydatność rokowniczą wybranych parametrów CPET. Analiza jednoczynnikowa wykazała największy związek ze śmiertelnością dla pVO_2 (ml/kg/min) O_2 pulse (ml/skurcz), oraz prężności dwutlenku węgla w powietrzu końcowo wydechowym w spoczynku jak i na szczycie wysiłku (Tabela 21). Co ciekawe, istotność statystyczną dla $PetCO_2$ rest i max uzyskano po wyłączeniu z analizy pacjentów z TNP i współistniejącą wadą przeciekową serca (Tabela 11 i Tabela 21). Prawdopodobnie mieszanie się krwi żyłnej z tętniczą jest przyczyną małej przydatności analizy prężności gazów w powietrzu końcowo wydechowym u tych pacjentów. Po określeniu metodą krzywych ROC rokowniczych punktów odcięcia dla ww. parametrów oraz dla testu 6 minutowego marszu (Tabela 23), stwierdziłem, iż już w tak małej grupie pacjentów parametry spiroergometryczne przewyższają znacząco pod względem czułości oraz swoistości punkt odcięcia dla 6MWT. Ponadto punkt odcięcia dla 6MWT na poziomie 410 m nie okazał się przydatnym predyktorem zgonu, z powodu bardzo niskiej swoistości oraz braku związku ze zgonem ($p=0,56$). Przy użyciu krzywych Kaplana-Meiera, potwierdziłem wcześniejsze analizy. Wykazałem, iż pVO_2 mniejsze niż 9,8 ml/kg/min (Rycina 9) oraz maksymalny O_2 pulse niższy niż 4,1 ml/skurcz (Rycina 10) wiązały się z istotnie większą śmiertelnością (odpowiednio $p=0,0002$ i $0,0006$). Dla spoczynkowej prężności CO_2 w powietrzu końcowo wydechowym nie stwierdziłem różnicy w przeżyciu (Rycina 11), zaś dla szczytowej prężności CO_2 ($PetCO_2$ max) trend w kierunku istotności ($p=0,08$) (Rycina 12). Za najistotniejsze parametry badania uznałem pVO_2 (najważniejszy miernik wydolności

fizycznej badanego) , O₂ pulse (nieinwazyjny wskaźnik rezerwy inotropowej serca i prawdopodobnie efektywności ekstrakcji obwodowej tlenu) , oraz PetCO₂ (świadczy o efektywności wymiany gazowej w płucach związanej ze słabą perfuzją prawidłowo wentylowanych płuc). Model skali rokowniczej oparty o punkty odjęcia dla ww. 3 parametrów badania CPET analizowałem przy użyciu funkcji zgłębiania danych (data mining) programu Statistica , w celu określenia „ważności” tych parametrów. Największą wartość chi kwadrat uzyskałem kolejno dla pVO₂ , O₂ pulse i PetCO₂ (Tabela 25). Niestety tylko dla pVO₂ uzyskano istotność statystyczną , tym samym przy użyciu tej metody nie udało się wskazać , który z pozostałych 2 parametrów (O₂ pulse czy PetCO₂) jest ważniejszy rokowniczo. Wydaje się jednak, iż wykazanie związku ze śmiertelnością dla O₂ pulse, a nie dla PetCO₂ w mojej grupie, oraz silne korelacje z uznanymi parametrami prognostycznymi (NTproBNP, CI, saturacja mieszanej krwi żyłnej) przemawiają na korzyść O₂ pulse. Ograniczeniem badania jest niska liczebność grupy (n=32) wykraczająca nieznacznie ponad minimalną wartość 30 , która umożliwia wykazanie związku parametrów ilościowych (pVO₂ , O₂ pulse, PetCO₂) z jakościowym (zgon) testem Chi kwadrat. Wykazałem też, iż współwystępowanie minimum 2 z 3 ww. cech, znacząco pogarsza rokowanie (Rycina 13). Mimo braku jednoznacznego dowodu statystycznego po przeanalizowaniu materiału własnego, zasadne wydaje mi się stwierdzenie, iż większe znaczenie dla stanu pacjenta z TNP ma niewydolność prawo komorowa, niż zaburzenia stosunku perfuzji do wentylacji płuc. Konieczna jest zatem weryfikacja moich spostrzeżeń na większej grupie chorych.

Pojedyncze prace^{9 13 59 80 81} opisują skale rokownicze oceniające ryzyko zgonu pacjentów z TNP. Najbardziej znaną jest REVEAL PAH risk score⁸². Nie uwzględnia ona jednak żadnego parametru spiroergometrycznego. Niedawno opublikowana praca Woods`a i wsp.⁸³ opisuje jedyną obecnie znaną skalę opartą o parametry spiroergometryczne PH GXS

(Pulmonary Hypertension Gas Exchange Severity Score). Autorzy pracy oceniali stan pacjenta na podstawie 4 parametrów (VE/VCO₂, PetCO₂, SaO₂ oraz O₂pulse) zmierzonych w trakcie wykonywania testu 6 minutowego marszu z równoczesnym pomiarem prężności gazów końcowo wydechowych. Test taki jest alternatywą dla spiroergometrii, jednak pacjent wykonuje wówczas mniejszy wysiłek - w cytowanym badaniu RER wynosił średnio 0,9, podczas gdy w mojej grupie 0,99. Wykonanie wysiłku maksymalnego w trakcie CPET (RER>1) umożliwia obiektywną ocenę szczytowej wartości wielu parametrów np. PetCO₂. Choć przy użyciu PH-GXS oceniano jedynie stan pacjenta, a nie rokowanie, zwraca uwagę podobna wartość PetCO₂ oraz O₂ pulse u najciężej chorych pacjentów odpowiednio 22 mmHg oraz 4,5 ml./skurcz. Jest to zbliżone z moją obserwacją, iż PetCO₂ niższy niż 20,3 mmHg oraz O₂ pulse niższy niż 4,1 ml./skurcz wiążą się z większą śmiertelnością szczególnie jeśli współwystępują.

6. WNIOSKI

1. Badanie spiroergometryczne jest lepszą metodą prognozowania zgonu niż test 6 minutowego marszu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym.
2. Badanie spiroergometryczne przewyższa test 6 minutowego marszu w monitorowaniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, gdyż poprawa jego parametrów (pVO₂) jest związana ze zmniejszeniem śmiertelności. Ponadto dobrze koreluje (w przeciwieństwie do 6MWT) z uznanymi wykładnikami zaawansowania choroby: NTproBNP, parametrami z cewnikowania prawostronnego (CO, CI, PVR, saturacja mieszanej krwi żyłnej), oraz EF PK i EDV PK- określonymi w rezonansie magnetycznym.
3. Najważniejszym parametrem rokowniczym jest szczytowe zużycie tlenu (pVO₂) oraz maksymalny puls tlenowy (O₂ pulse max). Sugeruje to większe znaczenie dysfunkcji prawej komory z obniżonym rzutem serca niż zaburzenia wymiany gazowej jako mechanizmu pogarszania stanu chorego z tętniczym nadciśnieniem płucnym.
4. Chorzy o szczególnie złym rokowaniu charakteryzują się pVO₂ <9,8 ml/kg/min, O₂ pulse max <4,1 ml/skurcz, oraz PetCO₂ max <20,3 mmHg , a współwystępowanie minimum 2 cech wyraźnie zwiększa śmiertelność.
5. Cechy przecieku indukowanego wysiłkiem stwierdza się u 40% chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, a ich wystąpienie jest związane ze złym rokowaniem.

SPIS TABEL I RYCIN:

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej.....	20
Tabela 2. Charakterystyka spiroergometryczna grupy.....	26
Tabela 3. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z dystansem 6 minutowego marszu u pacjentów badanych pierwszorazowo.....	28
Tabela 3.1. Szczytowe zużycie tlenu w zależności od klasy NYHA.....	29
Tabela 3.2. Związek parametrów badania CPET z klasą NYHA.....	31
Tabela 4.1. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z NT proBNP (Cała grupa).....	32
Tabela 4.2. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z NT pro BNP (z wyłączeniem pacjentów z PAH z współistniejącą wrodzoną wadą przeciekową serca).....	33
Tabela 5. Porównanie pacjentów z obrzękami kończyn dolnych oraz bez.....	34
Tabela 6. Dystans 6 minutowego marszu w zależności od klasy NYHA	35
Tabela 7. Związek dystansu 6 minutowego marszu ze stężeniem NTproBNP.....	36
Tabela 8. Związek dystansu 6 minutowego marszu z występowaniem obrzęków kończyn dolnych.....	37
Tabela 9.1. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z średnim ciśnieniem w prawym przedsionku oraz w tętnicy płucnej.....	37
Tabela 9.2. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z rzutem serca oraz indeksem sercowym.....	39
Tabela 9.3. Korelacja parametrów spiroergometrycznych z saturacją mieszanej krwi żyłnej oraz oporem płucnym.....	40

Tabela 10.1. Korelacja parametrów CPET oraz 6MWD z frakcją skurczową prawej komory.....	42
Tabela 10.2. Korelacja parametrów CPET oraz 6MWD z objętością końcowo rozkurczową prawej komory.....	44
Tabela 10.3. Korelacja CPET oraz 6MWD z indeksem objętości końcowo rozkurczowej prawej komory.....	45
Tabela 11. Korelacja badania pierwszorazowego CPET oraz 6MWD ze zgonami dla całej grupy oraz z wyłączeniem pacjentów z PAH z towarzyszącą wrodzoną wadą serca.....	48
Tabela 12. Charakterystyka pacjentów z cechami przecieku indukowanego wysiłkiem.....	51
Tabela 13. Korelacja cech przecieku indukowanego wysiłkiem z obrzękami kończyn dolnych.....	52
Tabela 14. Korelacja cech przecieku indukowanego wysiłkiem ze zgonami.....	52
Tabela 15. Charakterystyka pacjentów z O ₂ pulse plateau	55
Tabela 16. Związek pomiędzy O ₂ pulse plateau a zgonem.....	56
Tabela 17. Związek pomiędzy O ₂ pulse plateau a występowaniem cech przecieku indukowanego wysiłkiem.....	57
Tabela 18. Związek pomiędzy przyrostem pVO ₂ o minimum 10% a zgonem (tabela kontyngencji).....	57

Tabela 19. Związek pomiędzy wydłużeniem dystansu 6 minutowego marszu minimum 10% a zgonem (tabela kontyngencji).....	58
Tabela 20. Związek przyrostu pVO ₂ i 6MWD o 10% ze śmiertelnością (test Chi kwadrat)..	58
Tabela 21. Związek wybranych parametrów z przeżyciem (analiza jednoczynnikowa Cox'a).....	59
Tabela 22. Związek wybranych parametrów z przeżyciem (analiza wieloczynnikowa Cox'a).....	60
Tabela 23. Krzywe ROC dla wybranych parametrów CPET oraz dla dystansu 6 minutowego chodu.....	61
Tabela 24. Wzrost relatywnego ryzyka przeżycia w zależności od zmian wybranych parametrów.....	64
Tabela 25. Związek wybranych parametrów ze zgonem (test Chi kwadrat).....	64
Rycina 1. Podział grupy ze względu na etiologię oraz płeć	20
Rycina 2. Liczebność i rozkład procentowy klasy NYHA pacjentów z TNP badanych pierwszorazowo.....	21
Rycina 3. Długość obserwacji liczona od momentu pierwszorazowego badania CPET.....	21
Rycina 3.1. Wykres zależności peak VO ₂ od klasy NYHA.....	29

Rycina 3.2. Wykres zależności spoczynkowej prężności dwutlenku węgla (PetCO ₂ rest) od klasy NYHA.....	30
Rycina 4. Wykres zależności dystansu 6 minutowego marszu od klasy NYHA.....	36
Rycina 5. Śmiertelność w zależności od etiologii	47
Rycina 6. Cechy przecieku indukowanego wysiłkiem.....	50
Rycina 7. Wpływ cech przecieku indukowanego wysiłkiem na przeżycie	53
Rycina 8. Profile krzywej O ₂ pulse u pacjentów z TNP.....	54
Rycina 9. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera oraz krzywa ROC dla pVO ₂ (ml/kg/min).....	62
Rycina 10. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera oraz krzywa ROC dla O ₂ pulse (ml/skurcz)..	62
Rycina 11. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera oraz krzywa ROC dla spoczynkowego EtCO ₂ (PetCO ₂ rest).....	63
Rycina 12. Krzywa przeżycia Kaplana -Meiera oraz krzywa ROC dla PetCO ₂ max.....	63
Rycina 13. Przeżycie w zależności od liczby czynników ryzyka	65

STRESZCZENIE

WSTĘP: Nadciśnienie płucne to stan, w którym średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, zmierzone za pomocą cewnikowania prawostronnego przekracza 25 mmHg. Wyróżnia się 5 kategorii klinicznych, a jedną z nich jest tętnicze nadciśnienie płucne (TNP). Chorobowość TNP wynosi 12-54 osób/1 milion, a rokowanie u pacjentów bez tzw. leczenia specyficznego jest złe (średnie przeżycie od diagnozy – 2,8 roku). Zastosowanie leków specyficznych (inhibitory fosfodiesterazy typu 5, antagoniści receptora dla endoteliny, prostanoidy) istotnie poprawia rokowanie. W trakcie leczenia konieczne jest bardzo wnikliwe monitorowanie stanu pacjenta w celu intensyfikacji terapii, bądź kwalifikacji do przeszczepu płuc. Bardzo istotna jest dokładna ocena wydolności fizycznej pacjentów z TNP. W tym celu zaleca się obecnie test 6 minutowego marszu. Wartość badania spiroergometrycznego u pacjentów nie jest jasna, istnieją jednak przesłanki, iż badanie to dokładniej ocenia wydolność fizyczną pacjentów z TNP niż test 6 minutowego marszu.

CELE PRACY:

1. Sprawdzenie hipotezy czy spiroergometria jest lepsza niż test 6 minutowego marszu w prognozowaniu i monitorowaniu pacjentów z TNP
2. Określenie, które parametry spiroergometrii są najważniejsze w ocenie chorego z TNP
3. Próba stworzenia spiroergometrycznej skali, wyodrębniającej pacjentów o szczególnie złym rokowaniu
4. Ocena częstości występowania przecieku indukowanego wysiłkiem i jego znaczenie rokownicze.

5. Próba oceny, który z mechanizmów patofizjologicznych (zaburzenia wymiany gazowej czy dysfunkcja prawej komory) jest w głównej mierze odpowiedzialny za stan kliniczny pacjentów z TNP

MATERIAŁ I METODY: Do badania włączono 32 pacjentów z TNP leczonych w I Klinice Kardiologii UMP w okresie od 11.2009 do 10.2012. Wśród chorych były 23 kobiety i 9 mężczyzn, w wieku średnio 47,5 +/- 14,4 lat. U 20 pacjentów zdiagnozowano idiopatyczne TNP, u 7 TNP z współistniejącą z wrodzoną wadą serca, oraz 5 z TNP z towarzyszącą chorobą tkanki łącznej. Okres obserwacji trwał od 2 do 34 miesięcy (średnio 20 miesięcy), w tym czasie 7 pacjentów zmarło, a u jednego wykonano jednostronny przeszczep płuc.

Po wykonaniu diagnostyki różnicowej wyodrębniono 32 pacjentów z TNP. Po rozpoczęciu terapii lekami swoistymi, co 6 miesięcy, oraz w sytuacji pogorszenia wykonywano u pacjentów badania nieinwazyjne: badanie podmiotowe z określeniem klasy NYHA, badanie przedmiotowe, test 6 minutowego chodu, badanie spiroergometryczne, NT-proBNP.

Wyjściowo, a następnie po 12-24 lub w przypadku pogorszenia wykonywano cewnikowanie prawostronne serca. Wyjściowo, a następnie po 12 miesiącach wykonywano rezonans magnetyczny serca. Jako punkt końcowy przyjęto zgon. Poprzez poprawę rozumiano: wydłużenie dystansu 6 minutowego marszu oraz wzrost szczytowego pochłaniania tlenu o min 10% w stosunku do wartości z poprzedniego badania.

Wyniki uzyskane w badaniu spiroergometrycznym korelowano z dystansem 6 minutowego marszu, objawami niewydolności prawej komorowej, klasą NYHA, występowaniem przecieku indukowanego wysiłkiem, stężeniem NTproBNP, parametrami z cewnikowania prawostronnego oraz rezonansu magnetycznego serca. Analizowano związek poszczególnych parametrów badania spiroergometrycznego z wystąpieniem punktu końcowego (zgon).

Podobnie dystans uzyskany w 6MWT korelowano z objawami niewydolności prawej

komorowej, klasą NYHA, stężeniem NTproBNP, parametrami z cewnikowania prawostronnego oraz rezonansu magnatycznego serca, oraz z wystąpieniem zgonu.

WYNIKI: Średnie pVO₂ u pacjentów z TNP w trakcie badania pierwszorazowego wyniosło 13,1±4,1 ml/kg/min, O₂ pulse max 6,8±3,0 ml/skurcz, amplituda O₂ pulse 3,5±2,4 ml/skurcz, PetCO₂ max-22,5±7,5 mmHg, VE/VCO₂slope 47,0±15,7, RQ 0,99±0,2. Nie stwierdzono różnic w zakresie parametrów spiroergometrycznych, w zależności od etiologii TNP. Średni dystans 6 minutowego marszu w trakcie badania pierwszorazowego wynosił 348,5 ± 89,7m (mediana – 335 m). Dystans 6 minutowego marszu korelował z pVO₂, pVCO₂ i tętnem maksymalnym.

Stwierdzono, iż pVO₂, oraz spoczynkowa prężność dwutlenku węgla w powietrzu końcowo wydechowym są tym niższe im wyższa jest klasa NYHA. Wykazano również, iż pVO₂, O₂ pulse (max i amplituda), oraz prężność dwutlenku węgla w powietrzu końcowo wydechowym (spoczynkowa i szczytowa) korelują ujemnie z NTproBNP. Nie stwierdzono, aby którykolwiek parametr badania spiroergometrycznego odróżniał pacjentów z objawami prawokomorowej niewydolności serca. Stwierdzono korelację pomiędzy pVO₂, O₂ pulse, PetCO₂, VE/VCO₂ i VE/VO₂ z CO, CI, PVR, saturacją mieszanej krwi żyłnej. Ponadto wykazano, iż pVO₂, O₂ pulse, VE/VCO₂@AT i VE/VO₂@AT korelują z EF PK, EDV PK i EDV/M² PK uzyskanymi podczas badania rezonansem magnetycznym.

Pacjenci, którzy zmarli, mieli (w całej grupie) istotnie niższe pVO₂ (9,5 ml./kg/min), O₂ pulse (4,7 ml.skurcz), oraz (tylko u pacjentów bez wrodzonej wady przebiegowej serca) niższą prężność dwutlenku węgla w powietrzu końcowo wydechowym (spoczynkowa 24,8 mmHg i szczytowa 17,8 mmHg). Nie stwierdzono związku między dystansem uzyskanym w 6MWT, a zgonem.

Cechy przecieku indukowanego wysiłkiem stwierdzono u 10 spośród 25 pacjentów z TNP bez współistniejącej wady przeciekowej serca. Charakteryzowali się oni istotnie niższymi średnimi wartościami: pVO₂ (9,4 ml/kg/min), skurczowego ciśnienia tętniczego (110 mmHg), oraz prężności dwutlenku węgla w powietrzu końcowo wydechowym (spoczynkową 24,9 mmHg i szczytową 18,4 mmHg). Wykazano większą śmiertelność w grupie pacjentów z cechami przecieku indukowanego wysiłkiem.

Zaobserwowano u 13 spośród 32 pacjentów szybkie występowanie O₂ pulse plateau w trakcie testu spiroergometrycznego. Wystąpienie tego zaburzenia wiązało się z: nieistotnie obniżonym BMI (21,6 vs 25,2 p=0,06), istotnie niższym progiem beztlenowym (27% vs 38% VO₂ max p=0,02), niższym O₂ pulse max (5,0 vs 7,9 ml/skurcz p=0,003) oraz amplitudą (2,0 vs 4,4 ml/skurcz p=0,009) i wyższym stężeniem NTproBNP (3525 vs 1803 pg/ml p=0,045). Nie stwierdzono większej śmiertelności w grupie pacjentów z O₂ pulse plateau.

Wykazano, iż przyrost pVO₂ o min 10% w odpowiedzi na leczenie (w przeciwieństwie do dystansu 6 minutowego marszu) wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności.

Spośród parametrów spiroergometrycznych uznano za najważniejsze predyktory zgonu pVO₂, O₂ pulse max oraz PetCO₂ max. Przy użyciu krzywych ROC określono punkty odcięcia dla tych parametrów na poziomie odpowiednio 9,8 ml/kg/min, 4,1 ml/skurcz, 20,3 mmHg. Rokowanie istotnie pogarsza się u pacjentów, u których współwystępują przynajmniej 2 z 3 czynników ryzyka.

WNIOSKI:

1. Badanie spiroergometryczne jest lepszą metodą prognozowania zgonu niż test 6 minutowego marszu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym.
2. Badanie spiroergometryczne przewyższa test 6 minutowego marszu w monitorowaniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, gdyż poprawa jego parametrów (pVO₂) jest związana ze zmniejszeniem śmiertelności. Ponadto dobrze koreluje (w przeciwieństwie do 6MWT) z uznanymi wykładnikami zaawansowania choroby: NTproBNP, parametrami z cewnikowania prawostronnego (CO, CI, PVR, saturacja mieszanej krwi żyłnej), oraz EF PK i EDV PK- określonymi w rezonansie magnetycznym.
3. Najważniejszym parametrem rokowniczym jest szczytowe zużycie tlenu (pVO₂) oraz maksymalny puls tlenowy (O₂ pulse max). Sugeruje to większe znaczenie dysfunkcji prawej komory z obniżonym rzutem serca niż zaburzenia wymiany gazowej jako mechanizmu pogarszania stanu chorego z tętniczym nadciśnieniem płucnym.
4. Chorzy o szczególnie złym rokowaniu charakteryzują się pVO₂ <9,8 ml/kg/min, O₂ pulse max <4,1 ml/skurcz, oraz PetCO₂ max <20,3 mmHg , a współwystępowanie minimum 2 cech wyraźnie zwiększa śmiertelność.
5. Cechy przecieku indukowanego wysiłkiem stwierdza się u 40% chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, a ich wystąpienie jest związane ze złym rokowaniem.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pulmonary hypertension is a condition when mPAP assessed in right heart catheterization exceeds 25 mmHg. We can distinguish 5 clinical categories, and one of them is pulmonary arterial hypertension (PAH). Prevalence of PAH ranges from 12 to 54 person/1 million, and prognosis in patients not treated with specific drugs is bad (mean survival from diagnosis - 2,8 year). Institution of specific drugs (phosphodiesterase type-5 inhibitors, endothelin receptor antagonists, prostanoids) improves survival significantly. During therapy it is very important to monitor patient`s condition very carefully and, if necessary, intensify treatment, or qualify patient for lung transplantation. Precise assessment of physical condition is crucial in patients with PAH. Recent guidelines so far recommend only 6 minute walking test (6MWT) for this purpose. Value of cardiopulmonary (CPET) exercise test remains unclear, but there is belief that this method assesses physical condition better than 6MWT.

AIM:

1. Checking the hypothesis that CPET is better than 6MWT in prognosis and monitoring patients with PAH
2. Finding out parameters of CPET that are most important in assessing patient with PAH
3. Attempts of creating CPET scale that will help pinpoint patients with the worst prognosis
4. Assessment of prevalence of exercise induced shunt and its prognostic value
5. Attempts at learning which pathophysiological mechanism is of greatest importance in PAH patients (gas exchange impairment or right ventricle dysfunction)

MATERIAL AND METHODS: 32 PAH patients treated between 11.2009 – 10.2012 in I st Department of Cardiology of Poznań University of Medical Sciences were included. Mean

age was 47,5 +/- 14,4 ; (23 females, 9 males). Idiopathic PAH were diagnosed in 20 patients, PAH with concomitant congenital heart disease in 7 , and PAH with concomitant connective tissue disease in 5 patients. Mean observation time was 20 months (min 2 months max 34 months). 7 patients died, one underwent single lung transplantation.

After differential diagnosis 32 PAH patients were selected. After institution of specific therapy PAH patients were examined noninvasively after every 6 months, or when deteriorated. Physical examination, assessment of NYHA class, 6MWT, CPET, and concentration of NTproBNP were performed. Right heart cateterisation was performed at the baseline, after 12-24 months or when patient deteriorated. MRI was performed at the baseline and after 12 months. Death of any reason was an end point.

Improvement was defined when rise of more than 10% in 6 minute walking distance (6MWD) or pVO₂ was observed when compared to previous examination.

Data from CPET were correlated with: 6MWD , signs of right ventricle insufficiency, NYHA class, exercise induced shunt, concentration of NTproBNP, right heart cateterisation and magnetic resonance imagening. All data was analyzed in relation to end point (death).

Similarly, 6MWD was correlated with signs of right ventricle insufficiency, NYHA class, concentration of NTproBNP, right heart cateterisation and magnetic resonance imaging results and incidence of death

RESULTS: Mean p VO₂ in PAH patients during first examination was 13,1 +/- 4,1 ml/kg/min, O₂ pulse max 6,8 +/- 3,0 ml/beat, O₂ pulse amplitude 3,5 +/- 2,4 ml/beat, PetCO₂ max-22,5 +/- 7,5 mmHg, VE/VCO₂slope 47,0 +/- 15,7, RQ 0,99 +/- 0,2. There were no differences in CPET values regarding PAH etiology. Mean 6MWD during first time examination was 348,5 +/- 89,7m (mediana – 335 m). 6MWD correlated with p VO₂, pCO₂ and maximal heart rate.

Peak VO₂, and resting EtCO₂ decreased as PAH patients were in higher NYHA class. Peak VO₂, O₂ pulse (max and amplitude), PetCO₂ rest and max correlated negatively with concentration of NTproBNP. There was no CPET parameter change typical for patients with signs of right ventricle insufficiency. Peak VO₂, O₂ pulse and VE/VCO₂, VE/VO₂ and PetCO₂ correlated with CO, CI, PVR, mixed venous saturation, whereas 6MWD did not. Correlation of peak VO₂, O₂ pulse, VE/VCO₂@AT and VE/VO₂@AT with RVEF, RVEDV, RVEDVI obtained during MRI examination – was also observed

Patients that died had significantly lower (in whole group): pVO₂ (9,5 ml/kg/min), O₂ pulse max (4,7 ml/beat) and (only in PAH patients without congenital heart disease) lower PetCO₂ rest (24,8 mmHg) and PetCO₂ (17,8 mmHg). There was no correlation between 6MWT results and incidence of death.

Signs of exercise induced shunt (EIS) were present in 10 of 25 PAH patients without congenital heart disease. These patients had significantly lower mean pVO₂ (9,4 ml/kg/min), systolic blood pressure – 110 mmHg, PetCO₂ rest (24,9 mmHg) and max (18,4 mmHg).

Signs of EIS were not associated with 6MWD, concentration of NTproBNP, or signs of right ventricle insufficiency. Higher mortality in EIS group was found.

Among 13 of 32 PAH patients, occurrence of O₂ pulse plateau was found during CPET. This disturbance was associated with insignificantly lower BMI (21,6 vs 25,2 p=0,06), significantly lower anaerobic threshold (27% vs 38% VO₂ max p=0,02), lower O₂ pulse max (5,0 vs 7,9 ml/beat p=0,003) O₂ pulse amplitude (2, vs 4,4 ml/beat p=0,009) and higher concentration of NTproBNP (3525 vs 1803 pg/ml p=0,045). O₂ pulse plateau was not associated with higher mortality.

Increase in pVO₂ of more than 10% after treatment was associated with lower mortality.

There was no analogical association in change in 6MWD after treatment.

Among all CPET parameters, pVO₂, O₂ pulse max and PetCO₂ max were identified to have the highest prognostic value in predicting death of PAH patients. Using ROC curve method cut-off points were found: pVO₂ <9,8 ml/kg/min, O₂ pulse max <4,1 ml/beat, PetCO₂ max <20,3 mmHg. Prognosis of PAH patients decreases significantly when at least 2 of 3 predictors coexist.

CONCLUSIONS:

1. CPET predicts death more precisely than 6MWD in patients with pulmonary artery hypertension.
2. CPET is better than 6MWD in monitoring because improvement in pVO₂ is associated with better prognosis patients with pulmonary artery hypertension. CPET correlates significantly with NTproBNP, CO, CI, PVR, mixed venous blood saturation, RVEF, RVEDVI in PAH patients of any etiology.
3. The most important CPET prognostic factors are peak oxygen consumption (pVO₂) and maximal oxygen pulse (O₂ pulse max). It suggests that right heart function is crucial for PAH patients condition.
4. Patients with pulmonary artery hypertension, with bad prognosis are characterized by pVO₂ <9,8 ml/kg/min, O₂ pulse max <4,1 ml/beat, and PetCO₂ max <20,3 mmHg. Coexistence of 2 of 3 factors significantly worsens prognosis.
5. Exercise induced shunt can be found in 40% of patients with pulmonary artery hypertension and is associated with worse prognosis.

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Galie N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009; 30, 2493–2537
- ² Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–S54.
- ³ Fuster V, Frye RL, Gersh BJ, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*.1984; 70: 580–587
- ⁴ Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13–S24.
- ⁵ Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S10–S19.
- ⁶ Schermuly, R. T. *et al.* Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension *Nat. Rev. Cardiol.* 8, 443–455 (2011)
- ⁷ Bogaard, H. J., Abe, K., Vonk Noordegraaf, A. Voelkel, N. F. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 135, 794–804 (2009).
- ⁸ Vonk Noordegraaf A, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2011 Dec;20(122):243-53.
- ⁹ Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long- Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–172.
- ¹⁰ Frost AE, Badesch DB, Barst RJ et al "The Changing Picture of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the United States How REVEAL Differs From Historic and Non-US Contemporary Registries" *CHEST* 2011; 139(1):128–137
- ¹¹ Humbert, Sitbon, Chaouat, *et al.*: Pulmonary Hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030.
- ¹² Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.
- ¹³ D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
- ¹⁴ Robin ED. "The kingdom of the near-dead. The shortened unnatural life history of primary pulmonary hypertension." *Chest*, 1987; 92: 330–334
- ¹⁵ Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216–223
- ¹⁶ Jing Z-C et al. "Registry and Survival Study in Chinese Patients With Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension" *Chest* / 132 / 2 / AUGUST, 2007 373-379

-
- ¹⁷ Humbert M, Sitbon O et al. „Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension” *Eur Respir J* 2010; 36: 549–555
- ¹⁸ Klepetko W, Mayer E, Sandoval J. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):73S-80S.
- ¹⁹ Keogh AM, Mayer E, Benza RL. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S67-77.
- ²⁰ S Rich, W Lam. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, 51 (1983), pp. 1560–1561
- ²¹ Kurzyna M, Dąbrowski M, Bielecki D. Atrial Septostomy in Treatment of End-Stage Right Heart Failure in Patients With Pulmonary Hypertension. *CHEST* 2007; 131:977–983
- ²² Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:202–208
- ²³ Fijałkowska A., Kurzyna M., Torbicki A., Serum N-Terminal Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Parameter in Patients With Pulmonary Hypertension. *CHEST* 2006; 129:1313–1321
- ²⁴ Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108:844–848
- ²⁵ Voelkel N F. Appetite suppressants and pulmonary hypertension *Thorax* 1997;52(Suppl 3):S63–S67
- ²⁶ American Thoracic Society Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166. pp 111–117, 2002
- ²⁷ Miyamoto S. et al. “Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing” *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):487-92.
- ²⁸ Savarese G, Paolillo S, Costanzo P. et al. Do Changes of 6 Minute Walk Distance Predict Clinical Events in Patients With Pulmonary hypertension? A Meta-Analysis of 22 Randomized Trials. *JACC* Vol. 60, No. 13, 2012 September 25, 2012:1192–201
- ²⁹ R. Wensel et al. “Assessment of Survival in Patients With Primary Pulmonary Hypertension Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing” *Circulation* 2002;106:319-324
- ³⁰ Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111: 3105–3111
- ³¹ Rubin, L J. Galie N, Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized Trial *Ann Intern Med*. 21 October 2008;149(8):521-530
- ³² A Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (AMBITION) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01178073>

-
- ³³ Karlman Wasserman et al. "Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications." Philadelphia [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins, cop. 2005
- ³⁴ Prognostic value and diagnostic potential of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008 Feb;10(2):112-8.
- ³⁵ Oudiz RJ et al. „Usefulness of Right-to-Left Shunting and Poor Exercise Gas Exchange for Predicting Prognosis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension” *Am J Cardiol.* 2010 Apr 15;105(8):1186-91.
- ³⁶ Groepenhoff H. et al “Exercise Testing to Estimate Survival in Pulmonary Hypertension” *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2008, 40, 1725
- ³⁷ Yasunobu Y. et al. “End-tidal PCO₂ Abnormality and Exercise Limitation in Patients With Primary Pulmonary Hypertension” *Chest* 2005;127;1637-1646
- ³⁸ Miyamura M, Honda Y. “Oxygen intake and cardiac output during maximal treadmill and bicycle exercise”. *J Appl Physiol.* 1972;32:185–188.
- ³⁹ Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults : A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation.* 2010;122:191-225;
- ⁴⁰ Hansen J E. et al. ”Reproducibility of Cardiopulmonary Exercise Measurements in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension” *Chest* 2004;126;816-824
- ⁴¹ Oudiz RJ. et. al. „Effect of sildenafil on ventilatory efficiency and exercise tolerance in pulmonary hypertension” *European Journal of Heart Failure* 9 (2007) 917-921
- ⁴² Wensel R. et. al. „ Effects of Iloprost Inhalation on Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency In Patients With Primary Hypertension” *Circulation* 2000, 101:2388-2392
- ⁴³ Nagaya N. et. al. „Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or tromboembolic pulmonary hypertension” *Heart* 2002: 87:340-345
- ⁴⁴ Srisawasdi P. et al. ”The Effect of Renal Dysfunction on BNP, NT-proBNP, and Their Ratio“ *Am J Clin Pathol* 2010;133:14-23
- ⁴⁵ Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
- ⁴⁶ Barst et al Sitaxsentan for Pulmonary Arterial Hypertension *JACC* Vol. 47, No. 10, 2006. May 16, 2006:2049 –56
- ⁴⁷ Badesch DB et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2007 Dec;34(12):2417-22.
- ⁴⁸ Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008 Oct 21;149(8):521-30.
- ⁴⁹ McLaughlin VV et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Dec 1;174(11):1257-63.

-
- ⁵⁰ Galie` et al. Beraprost Sodium in Pulmonary Hypertension JACC Vol. 39, No. 9, 2002 May 1, 2002:1496–502
- ⁵¹ Rubin LJ et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990 Apr 1;112(7):485-91.
- ⁵² Kawut SM et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation.* 2011 Jun 28;123(25):2985-93.
- ⁵³ Provencher S et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006 Mar;27(5):589-95
- ⁵⁴ Deboeck G., et al. “Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure”. *Eur Respir J* 2004; 23: 747–751
- ⁵⁵ Schwaiblmair et al. Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension *BMC Pulmonary Medicine* 2012, 12:23
- ⁵⁶ Sun XG et al. “Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension” *Circulation.* 2001 Jul 24;104(4):429-35.
- ⁵⁷ Forman D. et al. „6 Min walk Test Provides Prognostic Utility Comparable to Cardiopulmonary Exercise Testing In Ambulatory Outpatients With Systolic Heart Failure” *JACC* 2012;60:2653-61
- ⁵⁸ Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223.
- ⁵⁹ Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, et al. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 139: 1285–1293.
- ⁶⁰ Nagaya N et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jan;31(1):202-8.
- ⁶¹ Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870.
- ⁶² Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, et al N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 525
- ⁶³ Ting H., Sun XG., Chuang ML et al, Primary Pulmonary Hypertension Perfusion Abnormality in Patients With A Noninvasive Assessment of Pulmonary Chest 2001;119;824-832
- ⁶⁴ Scardovi AB et al. Brain natriuretic peptide is a reliable indicator of ventilatory abnormalities during cardiopulmonary exercise test in heart failure patients. *Med Sci Monit.* 2006 May;12(5):CR191-5.
- ⁶⁵ Sandoval J. et al. „Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation” *Circulation.* 1994;89:1733-1744
- ⁶⁶ Chun K.J. et al. “Survival and Prognostic Factors in Patients with Primary Pulmonary Hypertension” *The Korean Journal of Internal Medicine* Vol. 16, No. 2, June , 2001

-
- ⁶⁷ Chemla D. et al. „Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension” *Eur Respir J* 2002; 20: 1314–1331
- ⁶⁸ Blumberg et. al “Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension.” *Eur J Heart Fail.* 2013 Mar 18. [Epub ahead of print]
- ⁶⁹ van Wolferen SA, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250 –7.
- ⁷⁰ McCann GP, Gan CT, Beek AM, et al Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:349 –55.
- ⁷¹ Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Gas exchange detection of exercise-induced right to left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105:54–60.
- ⁷² Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:17–20
- ⁷³ Oliveira RB, Myers J, Araujo CGS. Long-term stability of the oxygen pulse curve during maximal exercise. *Clinics.* 2011;66(2):203-209.
- ⁷⁴ Tolle J et al. Impaired systemic oxygen extraction at maximum exercise in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Jan;40(1):3-8.
- ⁷⁵ Beuer R et. al. “Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary hypertension” *Respiratory Medicine* 2007: 101:2366-9
- ⁷⁶ Meyer FJ. “Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension” *Eur Respir J* 2005;25;125-30
- ⁷⁷ Mainguy et. al. “Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension” *Thorax* 2010;65;113=117
- ⁷⁸ Peled N. “Peripheral endothelial dysfunction In patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.” *Respiratory Medicine* (2008) 102, 1791-1796
- ⁷⁹ Xu, W. et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 104, 1342–1347 (2007).
- ⁸⁰ Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–163.
- ⁸¹ Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079–1087
- ⁸² Benza et. al. “Development of prognostic tools in pulmonary arterial hypertension: Lessons from modern day registries” *Thromb Haemost* 2012; 108: 1049–1060

⁸³ Woods et. al. “A Pulmonary Hypertension Gas Exchange Severity (PH-GXS) Score to Assist with the Assessment and Monitoring of Pulmonary Arterial Hypertension” *Am J Cardiol.* 2012 April 1; 109(7): 1066–1072.