

Streszczenie rozprawy doktorskiej lek. Barbary Widlińskiej pt.: „Ocena wybranych wskaźników układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz wydolności fizycznej pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym i przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym”

WSTĘP

Nadciśnienie płucne to ciężka, postępująca choroba układu krążenia, która charakteryzuje się wzrostem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej co prowadzi do przeciążenia prawej komory serca a w konsekwencji do jej niewydolności. Głównym objawem jest duszność początkowo wysiłkowa a w bardziej zaawansowanych stadiach choroby także spoczynkowa. Patogeneza jest wieloczynnikowa i obejmuje skurcz naczyń, przebudowę ściany naczynia oraz miejscową zakrzepicę. Zmiany w układzie krzepnięcia i fibrynolizy oraz zwiększona aktywacja płytek krwi są obserwowane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym. Część z nich służy jako predyktory wczesnej śmiertelności w innych chorobach układu sercowo naczyniowego. Głównym celem mojej pracy była ocena wybranych parametrów układu krzepnięcia w dwóch grupach pacjentów z idiopatycznym tętniczym i przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, gdyż wiadomo, że w badaniach autopsyjnych te dwa rodzaje nadciśnienia są do siebie podobne.

CELE

1. Porównanie wybranych wskaźników krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym tętniczym i zakrzepowo-zatorowym.
2. Ocena wydolności fizycznej pacjentów w obu badanych grupach.

METODYKA BADANIA

Badania zostały przeprowadzone w Klinice Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego Instytutu Kardiologii Collegium Medicum UJ Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. Do badania rekrutowano pacjentów diagnozowanych w Klinice w latach 2010-2016. Ostatecznie do badania włączono 92 kolejnych dorosłych pacjentów (39 pacjentów z CTEPH, 53 pacjentów z IPAH). Do badania włączono chorych zarówno leczonych jak i kwalifikowanych do leczenia. U wszystkich chorych wykonano pełną diagnostykę zgodnie z algorytmem ESC. Badania laboratoryjne wykonano po odstawieniu doustnej antykoagulacji. Szczegółowej analizie poddano: parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy, tj. INR, APTT, D-dimer, fibrynogen, PLT, MPV, parametry wydolności fizycznej- na podstawie klasyfikacji WHO, 6MWT, CPET,

porównano wyniki u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym tętniczym i przewlekłym zatorowym. Pomiary dokonywano jednokrotnie, podczas włączania do badania. Dodatkowo chorych poddano obserwacji i oceniono ich śmiertelność.

WYNIKI

W badaniu wzięło udział 39 pacjentów z CTEPH i 53 z IPAH. Średnia wieku w badanej grupie wynosiła 57,5 lat. Wśród chorych było 31 mężczyzn (33,7 %) i 61 kobiet (66,3 %). Wyjściowo większość pacjentów znajdowała się w klasie czynnościowej III wg WHO 66 pacjentów (71,7 %). W klasie czynnościowej II było 15 chorych (16,3 %) i IV 11 (12 %). Pacjenci z CTEPH byli średnio o 12 lat starsi (64,3 lat vs 52,4 lat, $p=0,00$), wyżsi o ok 4 cm (168,05cm vs 163,93cm, $p=0,012$) i mieli większą masę ciała o ok 7,5 kg (77,18 kg vs 69,73 kg, $p=0,011$). Badane grupy nie różniły się pod względem występowania klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo naczyniowego, w tym poziomu cholesterolu (całkowitego, TG, LDL, HDL), występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dodatniego wywiadu w kierunku palenia papierosów w przeszłości. Grupy różniły się znacząco pod względem występowania PE i DVT. W grupie CTEPH 30 osób (76,2 %) miało w wywiadzie przebytą PE vs 1 osoba w IPAH (1,8%). Pacjenci z CTEPH mieli mniejszy indeks serca (1,83 l/min/m² vs 2,12 l/min/m², $p=0,01$), niższą saturację w aorcie (91,02 % vs 93,24 %, $p=0,027$) i mieszanej krwi żyłnej (55,81 % vs 60,95 %, $p=0,021$). Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej było porównywalne w obu grupach, podobnie jak wartość płucnego oporu naczyniowego i ciśnienia w prawym przedsionku. W badanej grupie pacjentów wykazano istotne różnice w stężeniu fibrynogenu. W grupie chorych z CTEPH fibrynogen był wyższy (3,61 g/l vs 3,14 g/l, $p=0,006$). Nie wykazano istotnych różnic pod względem zakresu INR, APTT, wysokości d-dimerów, płytek krwi i MPV. W grupie chorych z IPAH wykazano korelację ujemną fibrynogenu i dodatnią aptt z oporem płucnym naczyniowym. W grupie CTEPH wykazano ujemną korelację pomiędzy wartością MPV i PDW a CO i CI, oraz dodatnią korelację pomiędzy poziomem PLT a saturacją mieszanej krwi żyłnej. Pacjenci z CTEPH charakteryzowali się gorszą wydolnością fizyczną, krótszym dystansem (293,92 m vs 346,75 m, $p=0,048$) niższym szczytowym pochłanianiem tlenu (11,13 ml/kg/min vs 12,55 ml/kg/min, $p=0,006$), większą rezerwą oddechową (74,16 l/min vs 53,97l/min, $p=0,000$) oraz niższym MET (3,74 vs 4,60, $p=0,034$) oraz wyższą punktacją w skali Borga (4,64 vs 3,55, $p=0,036$). W grupie IPAH dystans w teście 6MWT korelował ujemnie z poziomem d-dimerów oraz ujemnie z poziomem PLT, natomiast w CTPH wykazano jedynie wpływ ilości płytek krwi na dystans marszu. Czynnikiem istotnie wpływającym na śmiertelność pacjentów

z idiopatycznym tętnicznym i przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym była wartość wskaźnika INR oraz średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. Pacjenci z INR >1,205 mają 3 krotnie większe ryzyko zgonu niż osoby z INR poniżej tej wartości. Pacjenci, których wartość średniego ciśnienia w tętnicy płucnej wynosiła >49,5 mmHg mieli 3 - krotnie większe ryzyko zgonu niż osoby z ciśnieniem poniżej tej wartości.

WNIOSKI

Pacjenci z idiopatycznym tętnicznym (IPAH) oraz przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) mają upośledzoną wydolnością fizyczną, przy czym wydolność pacjentów z CTEPH jest istotnie gorsza. Stopień upośledzenia wydolności fizycznej w obu grupach wpływa na parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy. W grupie chorych z CTEPH stwierdzono istotnie wyższy poziom fibrynogenu w porównaniu do IPAH, jednak w obu grupach wykazano, że wraz ze wzrostem upośledzenia wydolności fizycznej, uszkodzenia funkcji prawej komory serca i funkcji wątroby, poziom fibrynogenu jest mniejszy. Jednocześnie wykazano, że niższy poziom fibrynogenu w grupie chorych z IPAH może zależeć od wieku pacjentów. Pacjenci w grupie IPAH byli o ok 12 lat młodszy w porównaniu od pacjentów z rozpoznaniem CTEPH. Korelacje pomiędzy poszczególnymi parametrami układu krzepnięcia i fibrynolizy a wydolnością fizyczną i parametrami hemodynamicznymi różniły się między sobą w zależności od patofizjologii nadciśnienia płucnego. Może to wskazywać na odmienny mechanizm powstawania zakrzepicy w obu grupach. Wartość średniej objętości płytek krwi (MPV) i liczba płytek krwi (PLT) nie różniły się pomiędzy grupami. Wartość MPV znajdowała się na górnej granicy normy, a liczba płytek krwi była w normie, ale z wyraźną tendencją do niższych wartości. Połączenie obu zmiennych może wskazywać na zwiększoną gotowość prozakrzepową płytek krwi. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości wskaźnika INR, d-dimerów, APTT, pomiędzy grupami pacjentów z CTEPH i IPAH. Wartości INR i d-dimerów w obu grupach przekraczały wartości referencyjne. Wskaźnik INR i średnie ciśnienie w tętnicy płucnej są czynnikami predykcyjnymi występowania śmiertelności u pacjentów z IPAH i CTEPH. Jednak czułość i swoistość tych parametrów jest niska.

SUMMARY

INTRODUCTION

Pulmonary hypertension is a severe, progressive cardiovascular disease characterized by an increase in mean pulmonary artery pressure which leads to overload of the right ventricle and, consequently, its failure. A shortness of breath on exertion is the main symptom initially followed by a dyspnoea also at rest at end stage of the disease. Pathogenesis is multifactorial and includes vasoconstriction, remodeling of the vessel wall and local thrombosis. Changes in the coagulation and fibrinolysis system as well as platelet activation are observed in patients with pulmonary hypertension. Some of them serve as predictors of early mortality in other diseases of the cardiovascular system. The main purpose of my work was to assess selected parameters of the coagulation system in two groups of patients with idiopathic arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, because it is known that in post-mortem examinations these two types of hypertension shows similarities.

OBJECTIVES

1. Comparison of selected coagulation and fibrinolytic factors in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
2. The evaluation exercise tolerance of patients in both groups.

METHODS

The research was carried out in the Clinic of Heart and Vascular Diseases with the Division of Intensive Cardiac Care in the Institute of Cardiology of Collegium Medicum on the Jagiellonian University at John Paul II Specialist Hospital. The patients who were diagnosed at the Clinic in 2010-2016 were recruited for the study. Finally, 92 adult patients were enrolled (39 patients with CTEPH, 53 patients with IPAH). The study included patients who were both treated and qualified for treatment. All patients were fully diagnosed according to the ESC algorithm. Laboratory tests were performed after discontinuation of oral anticoagulation. The following parameters were analyzed in detail: parameters of the coagulation system and fibrinolysis, INR, APTT, D-dimer, fibrinogen, PLT, MPV, physical capacity parameters - WHO classification, 6MWD, CPET. Results in patients with idiopathic pulmonary arterial and chronic thromboembolic hypertension were compared. The measurements were made once during the inclusion in the study. The patients were followed and their mortality was assessed.

RESULTS

The study involved 39 patients with CTEPH and 53 with IPAH. The average age in the study group was 57.5 years. Among the patients there were 31 men (33.7%) and 61 women (66.3%). At the beginning, the majority of patients (66 patients, 71.7%) were in WHO functional class III. In functional class II there were 15 patients (16.3%) and IV 11 (12%). Patients with CTEPH were on average 12 years older (64.3 years vs 52.4 years, $p = 0.00$), higher by about 4 cm (168.15 cm vs 163.93 cm, $p = 0.012$) and had greater body weight about 7.5 kg (77.18 kg vs. 69.73 kg, $p = 0.011$). The examined groups did not differ in terms of the occurrence of classical risk factors for cardiovascular diseases, including cholesterol (total, TG, LDL, HDL), hypertension, diabetes, and a positive history of smoking in the past. The groups differed significantly in terms of the prevalence of PE and DVT. In the CTEPH group, 30 people (76.2%) had an history of PE vs 1 person in IPAH (1.8%). Patients with CTEPH had a smaller heart index (1.83 l / min / m² vs 2.12 l / min / m², $p = 0.01$), lower saturation in the aorta (91.02% vs 93.24%, $p = 0.027$) and mixed venous blood (55.81% vs. 60.95%, $p = 0.021$). Mean pulmonary artery pressure was comparable in both groups, as was pulmonary vascular resistance and right atrial pressure. There were significant differences in fibrinogen levels in the study group. In the group of patients with CTEPH, fibrinogen was higher (3.61g / l vs 3.14g / l, $p = 0.006$). There were no significant differences in the levels of INR, APTT, level of D-dimers, platelets and MPV. In the group of patients with IPAH, the correlation between fibrinogen and APTT with vascular pulmonary resistance was demonstrated. In the CTEPH group a positive correlation was found between the MPV and PDW values and CO and CI, as well as the negative correlation between the PLT level and venous mixed venous oxygen saturation. Patients with CTEPH were characterized by poorer physical performance, shorter distance (293.92 m vs 336.75 m, $p = 0.035$) with lower peak oxygen uptake (11.3 ml / kg / min vs 12.55 ml / kg / min, $p = 0.022$), greater respiratory reserve (74.16 l / min vs. 53.97l / min, $p = 0.000$) and lower METs (3.74 vs 4.60, $p = 0.034$) and a higher score on the Borg scale. In the IPAH group, the distance in the 6MWT correlated negatively with the level of d-dimers and positively with PLT, whereas in CTEPH only the influence of the amount of platelets on the distance of the march was demonstrated. Significant factors affecting the mortality of patients with idiopathic arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension were INR and mean pulmonary artery pressure. Patients with INR > 1,205 have a 3 times higher risk of death than people with INR below this value. Patients whose mean pulmonary artery pressure was > 49,5 mmHg had a 3-fold higher risk of death than people with blood pressure below this value.

CONCLUSION

Patients with idiopathic arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension were characterized by reduced physical capacity. Patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension showed shorter walking distance, lower peak oxygen absorption, lower metabolic equivalent and higher Borg score compared to patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, and therefore patients with CTEPH showed more impaired physical performance. In patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, the level of fibrinogen was higher than in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and exceeded the reference values. In patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, lower fibrinogen levels correlated with higher vascular pulmonary resistance. In patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, higher platelet counts were associated with a higher cardiac index and a higher cardiac output. Similar relationships have been demonstrated by analyzing the impact of physical performance on the parameters of the coagulation system and fibrinolysis. In patients with IPAH those with shorter walking distance were patients with lower fibrinogen level, and higher aPTT, which was directly associated with liver dysfunction.

In patients with CTEPH, only platelets correlated positively with the distance of walking. It can be concluded on this basis that although there is thrombosis in the vessel wall in both types of hypertension, other mechanisms lead to its development, which requires more detailed research. There were no differences in the other parameters of the coagulation system, i.e. INR, APTT, d-dimers, PLT, MPV in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic pulmonary thromboembolic hypertension. INR and d-dimer levels exceeded the reference values. The value of mean platelet volume (MPV) was on the upper limit of normal in patients with IPAH and CTEPH, the level of platelets at the lower limit of the norm reflects indirectly their increased activity and prothrombotic readiness. The predictors of mortality in both groups of patients was INR and mean pulmonary artery pressure. However, the sensitivity and specificity was not at a satisfactory level. In both groups of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and thromboembolic pulmonary hypertension the predictors of mortality were not found among exercise tolerance parameters.