



## OCENA PRZYCZYŃ I KONSEKWENCJI WYSTĘPOWANIA TĘTNIAKA TĘTNICY PŁUCNEJ U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

*Marcin Kurzyna, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie*

*Grzegorz Harańczyk, StatSoft Polska*

Choroby naczyń płucnych, niezależnie od etiologii prowadzą do wzrostu naczyniowego oporu płucnego i ciśnienia w tętnicy płucnej. Proksymalny odcinek tętnicy płucnej w tej grupie chorych wykazuje tendencję do poszerzania się i tworzenia tętniaka, co można zobrazować w badaniu tomografii komputerowej. Indywidualna skłonność do tworzenia tętniaka jest bardzo zróżnicowana i nie wydaje się wprost zależeć od wartości ciśnień rejestrowanych wewnątrz naczynia. Dodatkowo – analogicznie jak w przypadku tętniaków aorty – znaczne poszerzenie tętnicy płucnej może prowadzić do jej pęknięcia i zgonu pacjenta. W trakcie wystąpienia zostaną przedstawione wyniki analizy 182 pacjentów, u których dokonano pomiaru szerokości pnia płucnego w tomografii komputerowej oraz wykonano cewnikowanie serca celem oceny wartości ciśnień w tętnicy płucnej. Dodatkowo oceniono przeżycie całkowite i zakończone nagłym zgonem. Przeprowadzona analiza statystyczna ma dać odpowiedź na pytanie, jakie czynniki mogą być odpowiedzialne za tworzenie się tętniaka tętnicy płucnej oraz jaki to ma wpływ na rokowanie chorych. Zostanie przedstawione zastosowanie regresji wieloczynnikowej do oceny związku parametrów klinicznych i szerokości tętnicy płucnej, ocena przeżycia metodą Kaplana-Meiera z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa oraz analiza ROC dla znalezienia wartości średnicy tętnicy płucnej wiążącej się ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

Nadciśnienie płucne (NP) jest sytuacją hemodynamiczną definiowaną jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (TP) powyżej 25 mmHg. Różne choroby dotyczące oskrzeli, miąższu płuc, lewej połowy serca oraz samych naczyń płucnych prowadzą do wzrostu naczyniowego oporu płucnego i ciśnienia w TP. Obecna klasyfikacja nadciśnienia płucnego (tzw. Klasyfikacja z Dana Point) wyróżnia cztery główne kategorie NP – tętnicze NP, żylny NP, hipoksemiczne NP oraz zakrzepowo-zatorowe NP.

Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ZZNP) jest niekorzystnym zejściem ostrej zatorowości płucnej (zatoru tętnicy płucnej). Skrzepliny w tętnicach płucnych u pacjentów, którzy byli leczeni niewłaściwie lub nie odpowiedzieli na stosowaną terapię ulegają zwłóknieniu. Dzieje się to u około 3% chorych, którzy przeżyli ostry okres zatoru płucnego. Leczeniem z wyboru jest operacja kardiochirurgiczna (endarterektomia płucna) polegająca

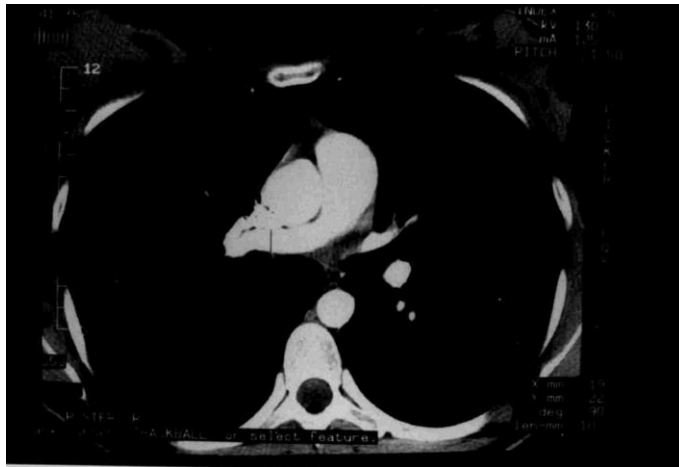


na mechanicznym usunięciu zwłókniałych skrzeplin. Niestety nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do operacji, ze względu na obwodową lokalizację skrzeplin i choroby współistniejące. Chorzy ci otrzymują przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe i odwadniające, które jednak nie daje tak dobrych wyników jak leczenie kardiochirurgiczne.

Tętnicze NP jest szczególną sytuacją, gdzie dochodzi do „zarastania” drobnych tętniczek doprowadzających krew do pęcherzyków płucnych. Ponieważ dla organizmu najważniejsze jest zachowanie przepływu krwi przez płuca na odpowiednim poziomie, to stymuluje on prawą komorę serca do generowania coraz wyższego ciśnienia. Do grupy tętniczego NP zalicza się kilka kategorii chorób prowadzących do identycznych zmian naczyniowych. Między innymi są to: choroby układowe tkanki łącznej, wrodzone przeciekowe wady serca (zespół Eisenmengera), ale także sytuacje, gdzie nie udaje się znaleźć czynnika odpowiedzialnego za powstawanie choroby (idiopatyczne tętnicze NP).

Najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów z NP jest postępująca prawokomorowa niewydolność serca. Pewien odsetek zgonów stanowią jednak zgony nagłe o niejasnej etiologii. Przyczyna arytmiczna, dobrze udokumentowana w lewokomorowej niewydolności serca nie wydaje się odgrywać istotnej roli.

W naturalnym przebiegu choroby proksymalny odcinek tętnicy płucnej wykazuje tendencję do poszerzania się i tworzenia tętniaka, co można zobrazować w badaniu tomografii komputerowej. Indywidualna skłonność do tworzenia tętniaka jest bardzo zróżnicowana i nie wydaje się wprost zależeć od wartości ciśnień rejestrowanych wewnątrz naczynia. W naszej Klinice byliśmy świadkami trzech zgonów pacjentek, u których stwierdzono pęknięcie poszerzonej TP, co potwierdzono badaniem autopsyjnym.



Rys. 1a. Tętnica płuca prawidłowej szerokości.



Rys. 1b. Poszerzona tętnica płucna u pacjenta z nadciśnieniem płucnym.

Podjęliśmy próbę retrospektywnej oceny przyczyn powstawania tętniakowatego poszerzenia TP oraz konsekwencji, jakie się z tym wiążą. Szczególnie interesował nas związek szerokości tętnicy płucnej z ryzykiem wystąpienia nagłego zgonu w populacji pacjentów z tętniczym NP i zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym.

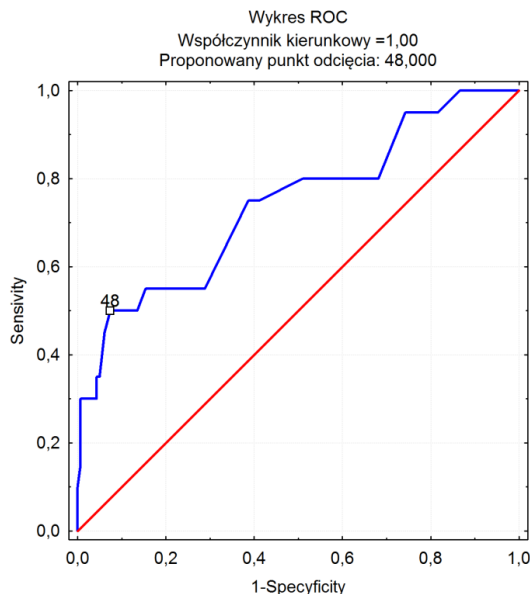
Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie jest krajowym ośrodkiem referencyjnym dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym. W latach 1998-2009 hospitalizowanych było ponad 300 chorych z różnymi postaciami nadciśnienia płucnego. Z tej grupy wyselekcjonowano 182 pacjentów, u których wykonane było cewnikowanie serca i badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z oceną szerokości tętnicy płucnej. Cewnikowanie serca pozwala na bezpośredni i najbardziej dokładny pomiar ciśnień panujących w jamach prawego serca i w tętnicy płucnej oraz pozwala na ocenę objętości krwi przepływającej przez tętnicę płucną w ciągu minuty (objętość minutowa) oraz w czasie jednego skurczu serca (objętość wyrzutowa). Dodatkowo badanie hemodynamiczne pozwala na ocenę wartości naczyniowego oporu płucnego, będącego istotą choroby naczyń płucnych. TK klatki piersiowej z podaniem kontrastu pozwala na wiarygodną ocenę szerokości tętnicy płucnej w proksymalnym odcinku. Górna granica normy dla średnicy tętnicy płucnej nie jest dobrze zdefiniowana. Przyjmuje się, że jej szerokość nie powinna przekraczać 30 mm lub alternatywnie nie powinna przekraczać szerokości aorty wstępującej na tym samym poziomie.

W pierwszej części analizy poszukiwano zmiennych mających związek z poszerzeniem tętnicy płucnej. Do analiz wytypowano następujące parametry kliniczne: waga, wzrost, BSA, HR, wartości ciśnienia w prawym przedsionku, prawej komorze, aorticie, ciśnienia zaklinowania, wartości utlenowania krwi tętniczej i żylniej, wartości przepływu i oporu płucnego oraz płęć i etiologię nadciśnienia płucnego. Dla zmiennych ilościowych zbadano



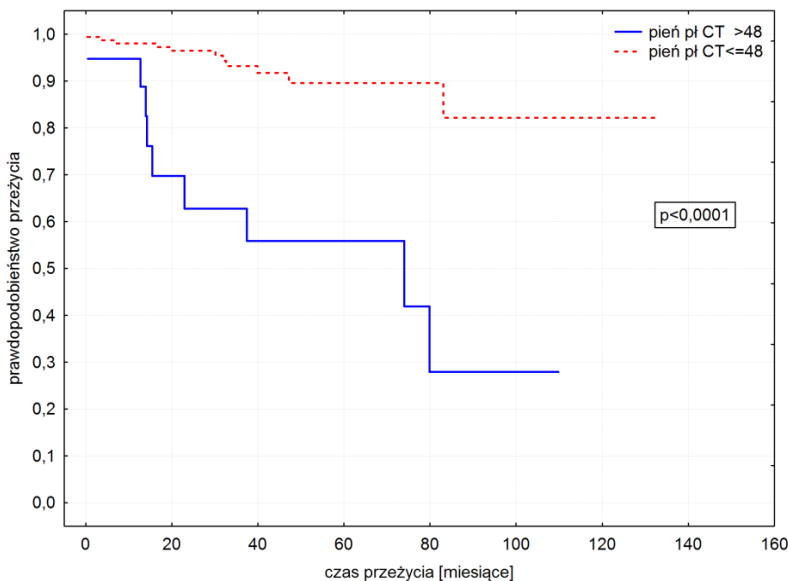
współzależności z szerokością tętnicy płucnej poprzez wyznaczenie wykresów rozrzutu oraz obliczono współczynniki korelacji liniowej Pearsona i korelacji nieparametrycznej Spearmana. Na podstawie powyższych wyników stwierdzono, że brak jest istotnej zależności pomiędzy szerokością TP a badanymi zmiennymi. Dla zmiennych jakościowych wykonano analizę przekrojową, porównując średnie oraz mediany zmiennej określającej szerokość TP w podziale na grupy wyznaczone przez badaną zmienną jakościową. Ze względu na brak spełnienia założeń przeprowadzono analizę za pomocą testów nieparametrycznych (test U Manna-Whitneya dla zmiennej płęć oraz ANOVA Kruskala-Wallisa dla zmiennej określającej etiologię NP). Stwierdzono jedynie różnicę w szerokości TP pomiędzy pacjentami z NP w przebiegu zespołu Eisenmengera i chorób układowych tkanki łącznej.

W ocenie wpływu grubości pnia płucnego na przeżycie wykonane zostały dwie analizy przeżycia – jedna dla zdarzenia zakodowanego jako zgon oraz druga dla zdarzenia zakodowanego jako nagły zgon. Ocenę czasu przeżycia w całej badanej grupie zilustrowano w postaci wykresu Kaplana-Meiera. Dla zbadania wpływu zmiennej szerokość TP na przeżycie wykonano model regresji dla danych uciętych - model hazardu proporcjonalnego Coxa oraz wyznaczono wskaźnik ryzyka względnego (RR – *relative risk*) oraz odpowiednie przedziały ufności (RR 1.022; 95%CI 1,002-1,042;  $p=0,03$ ). Na podstawie powyższych wyników możemy stwierdzić, że szerokość TP wpływa na czas przeżycia od momentu wejścia do badania do momentu zgonu. Istotny statystycznie okazał się również wpływ szerokości TP na ryzyko nagłego zgonu. W celu wyeliminowania wpływu innych zmiennych został zbudowany model wieloczynnikowy uwzględniający dodatkowo wybrane zmienne różnicujące pacjentów. Po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych związek szerokości TP z przeżyciem był nadal istotny statystycznie.



Rys. 2. Krzywa ROC dla przewidywania ryzyka nagłego zgonu.

Kolejnym etapem było znalezienie optymalnego punktu odcięcia dla zmiennej szerokość TP. Poszukiwano optymalnego punktu odcięcia ze względu na zdarzenie nagłego zgonu. W analizie ROC stwierdzono, że szerokość TP ma dobrą moc predykcyjną ( $AUC=0,74$ ), a optymalnym punktem odcięcia (przy założeniu równych kosztów błędnych klasyfikacji i równych frakcjach przewidywanych klas) jest punkt o wartości 48mm (rys. 2).



Rys. 3. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla grup różniących się średnicą tętnicy płucnej  $\leq 48$  mm i  $> 48$  mm. Log-rank test  $p < 0,0001$ .

Wybrany w ten sposób punkt podzielił badanych pacjentów na dwie grupy ryzyka. Dla tak zdefiniowanych grup została wykonana ocena zróżnicowania czasu przeżycia ze względu na przynależność do określonej grupy (wykresy Kaplana-Meiera oraz analiza istotności różnic pomiędzy czasami przeżycia w grupach za pomocą testu log-rank, rys. 3).

Podsumowując – uzyskane wyniki wskazują na istotny udział poszerzenia tętnicy płucnej na zagrożenie nagłym zgonem pacjentów z NP. Szerokość TP  $> 48$  mm wiąże się z istotnie wyższą śmiertelnością nagłą w tej grupie chorych. W wykonanej analizie nie udało się zidentyfikować czynników prowadzących do poszerzenia się TP. Należy przypuszczać, że poza wartościami ciśnienia w tętnicy płucnej, na poszerzenie naczynia wpływają niezidentyfikowane dotąd czynniki związane z indywidualnie zmienną budową ściany naczyniowej.