



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE “GEORGE EMIL PALADE” DIN TÂRGU MUREȘ – ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

Factori clinici și ecocardiografici pentru stratificarea riscului vital la pacienți cu tromboembolism pulmonar acut

Doctorand: **Dan Octavian Nistor**

Coordonator: **Prof. Dr. Klara Brînzaniuc**

Tromboembolismul pulmonar acut (TPA) este cea mai severă manifestare a bolii tromboembolice venoase, a treia cea mai frecventă patologie cardiovasculară acută și cea mai frecventă cauză prevenibilă de deces la pacienții spitalizați. Evoluția naturală a bolii duce de cele mai multe ori la exitus, însă un tratament prompt și eficient produce recuperarea completă la majoritatea pacienților. Evaluarea riscului vital este o parte importantă a managementului bolii, ea ghidând alegeri importante de tratament. Pacienții care nu prezintă instabilitate hemodinamică, așa ziiși normotensivi, prezintă un risc de mortalitate mai scăzut, dar constituie majoritatea pacienților, astfel că majoritatea numerică a deceselor provine din acest grup de pacienți, la care stratificarea riscului vital rămâne deficitară. Aceasta se bazează pe identificarea caracteristicilor asociate cu risc crescut provenite din examinarea clinică, imagistica cardiacă și analizele de laborator. În timp ce pentru partea clinică au existat progrese recente, prin elaborarea și validarea unor scoruri de risc compilate din semnele clinice și factorii de risc cu valoare prognostică certă, modul de utilizare a imagisticii cardiace, în special ecocardiografia, și a dozărilor de laborator rămâne subiect de dezbatere, fără să existe o definiție clară a ceea ce înseamnă disfuncție ventriculară dreaptă ecocardiografică sau care biomarker cardiac deține valoarea prognostică superioară.

Stratificarea riscului vital la pacienții normotensivi cu TPA poate fi îmbunătățită prin identificarea tuturor factorilor clinici, a rezultatelor evaluării ecocardiografice sau a analizelor de laborator care sunt asociați semnificativ cu mortalitatea precoce. În acest scop am efectuat o serie de studii prospective, observaționale, pe pacienți normotensivi cu TPA, evaluați ca fiind la risc vital non-înalt, internați consecutiv în Clinica de Cardiologie Adulți a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant Târgu Mureș în diferite perioade, incluzând doar pacienții cu un diagnostic confirmat de TPA prin examinare Angio-CT toracic și excluzând pacienții aflați la risc înalt de deces. Obiectivele cercetării au inclus efectuarea unei evaluări inițiale clinice și paraclinice, urmărirea evoluției pacienților timp de 30 zile, înregistrarea deceselor și evenimentelor adverse petrecute și identificarea parametrilor asociați semnificativ cu prognosticul negativ dintre factorii clinici, parametrii ecocardiografici și analizele de laborator.

Primul studiu a avut ca scop măsurarea scurtării fracționale a tractului de ejeție al ventriculului drept (SF-TEVD), un parametru de ecocardiografie 2D al funcției sistolice a acestei regiuni anatomice, la pacienți normotensivi cu TPA și determinarea valorii predictive a acestui parametru pentru apariția decesului sau a complicațiilor severe precoce. Au fost identificați 70 pacienți consecutivi eligibili, dintre care datorită riscului vital înalt sau a prezentării tardive au fost excluși 12 pacienți, în final 58 fiind incluși în studiu. Endpoint-ul compozit format din deces în primele 30 zile datorită TPA, recurența bolii, atac vascular cerebral ischemic sau infarct miocardic acut s-a observat în cazul a 6 pacienți (10,3%). SF-TEVD a arătat valori anormale la majoritatea pacienților înrolați, mai scăzute la cei cu endpoint-ul compozit, cu media grupurilor 19 vs. 24%, însă fără o diferență semnificativă statistic, $p=0.148$. Analiza ROC pentru prezicerea endpoint-ului compozit a demonstrat o arie sub curbă pentru SF-TEVD de 0.670 fără semnificație statistică, $p=0.176$. Analiza corelațiilor dintre SF-TEVD și ceilalți parametri ecocardiografici ai funcției ventriculare drepte au decelat o corelație puternică, semnificativă, între TAPSE și SF-TEVD, cu un coeficient $r=0.91$. Astfel, SF-TEVD a arătat că poate fi util în identificarea disfuncției ventriculare drepte la pacienți normotensivi cu TPA, fiind corelat cu valorile altor parametri de funcție ventriculară dreaptă, dar nu a demonstrat o valoare prognostică pentru endpoint-ul compozit.

Al doilea studiu a avut ca scop determinarea valorii prognostice comparative a biomarkerilor de laborator, respectiv a nivelelor sanguine de D-dimeri, troponina I, NT pro-BNP, creatinină și glucoză, și să identifice corelațiile acestora cu mortalitatea sau apariția decompensării hemodinamice în primele 30 zile de la debutul TPA. Am inclus 75 pacienți consecutivi normotensivi cu TPA, iar endpoint-ul compozit de

mortalitate în primele 30 de zile datorată TPA sau degradarea statusului hemodinamic măsurată prin nevoia de suport medicamentos inotropic intravenos s-a înregistrat la 7 pacienți (9.3%). În grupul cu endpoint-ul compozit s-au înregistrat valori crescute în medie ale troponinei I, NT pro-BNP, creatininei și glucozei, dar fără semnificație statistică. Analiza ROC pentru prezicerea endpoint-ului compozit a demonstrat o arie sub curbă pentru NT pro-BNP de 0.782 semnificativă statistic, $p=0.019$, iar o valoare prag optimă de 5300 pg/mL a fost determinată, care a separat eficient pacienții ca având risc crescut sau scăzut de deces sau decompensare hemodinamică precoce. Analizele de regresie logistică univariabilă și multivariabilă nu au identificat o corelație semnificativă între nici unui biomarker și endpoint-ul compozit. Astfel, nivelele serice crescute de NT pro-BNP de peste 5300 ng/mL au demonstrat un risc crescut de mortalitate sau de degradare a statusului hemodinamic în primele 30 de zile la pacienți normotensivi cu TPA, spre deosebire de ceilalți biomarkeri analizați.

Al treilea studiu a avut ca scop evaluarea valorii prognostice a markerului de injurie miocardică heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) și a altor biomarkeri pentru deces sau decompensare hemodinamică în primele 30 zile la pacienți normotensivi cu TPA. Am înrolat 61 pacienți, iar pe durata urmăririi 9 pacienți (14.8%) au suferit evenimente adverse. S-au decelat valori semnificativ mai crescute în medie pentru toți biomarkerii specifici cardiaci la pacienții din grupul cu endpoint-ul compozit, cu o medie a H-FABP de 9.3 vs. 4.8 ng/mL, diferență semnificativă statistic, $p=0.046$. Analiza ROC pentru prezicerea endpoint-ului compozit a arătat o putere predictivă bună a H-FABP, cu o arie sub curbă de 0.709, bună a troponinei I, cu o arie sub curbă de 0.752, și foarte bună a NT-proBNP, cu o arie sub curbă de 0.814, toate semnificative statistic, și a identificat valori prag pentru fiecare biomarker utile pentru identificarea pacienților aflați la risc crescut. Analiza de regresie logistică univariabilă a demonstrat o corelație semnificativă pentru nivelele H-FABP și NT-proBNP cu endpoint-ul compozit, însă regresia logistică multivariabilă nu a identificat nici o corelație semnificativă. Astfel, nivelele serice crescute de biomarkeri cardiaci, ca H-FABP peste 5.4 ng/mL, NT-proBNP peste 10174 pg/mL sau troponină I peste 0.105 ng/mL, au fost asociate cu un risc crescut de deces sau degradare a statusului hemodinamic în primele 30 de zile la pacienți normotensivi cu TPA.

Al patrulea studiu a avut ca scop determinarea valorii prognostice a strain-ului longitudinal ventricular drept (SLVD), măsurat prin ecocardiografie speckle-tracking, și a altor parametri ecocardiografici de funcție ventriculară dreaptă pentru apariția decesului sau a decompensării hemodinamice în primele 30 zile la pacienții normotensivi cu TPA. Am analizat 52 pacienți, iar evenimente din endpoint-ul compozit au fost înregistrate la 9 pacienți (17.3%). Analiza de deformare miocardică a decelat un SLVD de perete liber semnificativ mai crescut în grupul cu endpoint-ul compozit, cu o medie de -10.3% vs. -14.9%, $p=0.004$, și un SLVD global la fel mai crescut în același grup, cu o medie de -13.7% vs. -15.8%, însă fără semnificație statistică, cu $p=0.131$. Analiza ROC a arătat SLVD de perete liber ca având o putere predictivă semnificativă foarte bună pentru endpoint-ul compozit, cu o arie sub curbă de 0.805, $p=0.004$, și s-a determinat valoarea prag cu sensibilitate și specificitate ideală de -10.6%. Analiza de regresie logistică multivariabilă a identificat SLVD de perete liber ca având o corelație semnificativă cu endpoint-ul compozit, cu un OR ajustat de 1.79, $p=0.035$. Astfel, o valoare a SLVD de perete liber $>-10.6\%$ poate fi folosită pentru împărțirea pacienților în risc crescut sau scăzut de evenimente adverse, dar este specifică echipamentului folosit în studiu. Nici un alt parametru ecocardiografic de funcție ventriculară dreaptă, inclusiv SLVD global, nu a demonstrat o valoare prognostică pentru endpoint-ul compozit.

O analiză a populațiilor reunite incluse în studiile noastre arată că la 135 pacienți normotensivi cu TPA s-au raportat în primele 30 zile 6 decese, reprezentând 4.4% din pacienți, o rată a decesului mult mai mică decât cea raportată precedent. Dacă biomarkerii de injurie miocardică și-au dovedit valoarea prognostică în ambele studii în care au fost analizați, cei fără specificitate cardiacă nu au arătat nici o valoare prognostică în acestea, însă făcând o analiză a întregii populații urmărite pe durata desfășurării cercetării, compusă din 166 pacienți normotensivi cu TPA, atât creatinina serică, cât și eGFR prin formula CKD-EPI, au dovedit o valoare predictivă semnificativă la analiza ROC pentru prezicerea decesului sau a nevoii de suport inotropic medicamentos în primele 30 zile, cu aria sub curbă pentru creatinină fiind de 0.653, $p=0.017$, și pentru eGFR de 0.703, $p=0.001$.

Biomarkerii de laborator împreună cu parametrii ecocardiografici și factorii clinici au o putere predictivă compusă mai mare decât cea individuală în prezicerea decesului sau apariției evenimentelor adverse precoce și trebuie folosiți împreună pentru o stratificare cât mai bună a riscului la acești pacienți, în mod ideal prin folosirea unui scor de risc compus din toți parametri cu valoare prognostică.