

Magdalena Pawlak

**Pogłębiona analiza testu pochyleniowego u pacjentów
z przerostem mięśnia lewej komory**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Przygotowana w I Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi



Promotor:

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Kurpesa

10. Streszczenie

Przerost mięśnia sercowego jest to zwiększenie masy mięśnia poza wartości referencyjne w stosunku do powierzchni ciała pacjenta. Choć przerost lewej komory serca (LVH, ang. *left ventricle hypertrophy*) stanowi typowy wykładnik fizjologicznej adaptacji do przewlekłych przeciążeń objętościowych i ciśnieniowych, obecności choroby wieńcowej oraz wad zastawkowych to czasami wymaga różnicowania z kardiomiopatią przerostową. Jak wykazały badania epidemiologiczne, przerost lewej komory serca stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny występowania chorób sercowo-naczyniowych, w tym nagłej śmierci sercowej, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca oraz udaru mózgu. Dlatego poznanie mechanizmów patofizjologicznych, dzięki zastosowaniu testu pochyleniowego z użyciem systemu TASK FORCE MONITOR może wpłynąć na poprawę profilaktyki, rokowania i leczenia pacjentów z przerostem lewej komory na tle nadciśnienia tętniczego i kardiomiopatii przerostowej.

Cele pracy określono następująco:

- ✓ Ocena przebiegu klinicznego pacjentów z przerostem lewej komory serca w kardiomiopatii przerostowej oraz nadciśnieniu tętniczym w obserwacji 8 letniej,
- ✓ Ocena funkcji autonomicznego układu nerwowego w grupach pacjentów (z kardiomiopatią przerostową, przerostem nadciśnieniowym) oraz grupie kontrolnej podczas testu pochyleniowego,
- ✓ Wyznaczenie czynników rokowniczych pozwalających zidentyfikować pacjentów podwyższonego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w badanych podgrupach.

Wyniki:

- 1) Do obserwacji zakwalifikowano 91 osób, w tym 50 pacjentów z kardiomiopatią przerostową (grupa 1) oraz 20 z przerostem lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego (grupa 2). Pozostałych 21 osób stanowiło grupę kontrolną. Średnia wieku analizowanej populacji w chwili włączenia do obserwacji wynosiła 60 lat (zakres: 19-94 lat). Osoby z grupy kontrolnej były młodsze od chorych z grupy 1 i 2, natomiast w zakresie wieku nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupą 1, a grupą 2. W badanej

populacji było 50 kobiet (54,9%) i 41 mężczyzn (45,1%). Przeważali pacjenci ze współistniejącymi chorobami towarzyszącymi, takimi jak: hipercholesterolemia (59%) oraz nadciśnienie tętnicze (54%),

- 2) Stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami pod względem występowania objawów klinicznych takich jak: ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, duszność, uczucie kołatania serca oraz omdlenie ($p < 0,001$). Objawy te występowały głównie u pacjentów z HCM,
- 3) Większość pacjentów znajdowała się w I klasie czynnościowej według NYHA ($n=76$). Natomiast piętnastu było w klasie czynnościowej II lub III. Byli to chorzy z grupy 1 ($n=13$) oraz 2 ($n=2$). Wykazano tendencję do bardziej zaawansowanej niewydolności serca w grupie 1, ale tendencja ta nie osiągnęła znamienności statystycznej po porównaniu grup ($p=0,056$),
- 4) W badaniu echokardiograficznym grupy 1 i 2 różniły się istotnie statystycznie: masą lewej komory oraz grubością przegrody międzykomorowej ($p < 0,001$),
- 5) Średnia częstotliwość rytmu serca w trakcie 48-godzinnej monitorowania EKG metodą Holtera wynosiła 71/min i była niższa w grupie 1 i 2,
- 6) Pacjenci z grupy 1 i 2 generowali więcej pobudzeń nadkomorowych w 48-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera ($p < 0,001$). Liczba arytmii komorowej oraz nadkomorowej była istotnie wyższa w grupie 1 w stosunku do grupy 2. Porównanie parametrów analizy czasowej HRV wykazało niższe wartości SDNN i RMSSD w grupie 1 oraz 2 w stosunku do grupy kontrolnej. Różnica ta nie była istotna statystycznie między grupą 1 a 2,
- 7) Najwyższą wartość skurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie pionizacji rejestrowano w grupie 2, natomiast najniższe ciśnienia skurczowe u pacjentów w grupie 1. Wykazano istotne różnice między grupami 1 vs. 2 ($p < 0,001$); 1 vs 3 ($p=0,006$), 2 vs. 3 ($p=0,005$),
- 8) Czułość odruchu z baroreceptorów tętniczych (BRS) istotnie statystycznie różniła się między grupami 1, a 2 i 3. Wartość BRS w spoczynku, w trakcie pionizacji oraz w fazie po pionizacji w grupie 1 oraz 2 była istotnie statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej; 1 vs. 2, oraz 1 vs. 3 ($p < 0,001$), natomiast nie stwierdzono różnicy w zależności od etiologii przerostu LV (grupa 1 vs. grupa 2),
- 9) Dla wszystkich pacjentów istotne statystycznie różnice występowały między średnimi wartościami BRS w spoczynku, a pionizacją ($p < 0,001$) oraz między pionizacją, a fazą po pionizacji ($p < 0,001$),

- 10) Stwierdzono istotne statystycznie różnice między średnimi wartościami częstotliwości zespołów QRS (HR) w poszczególnych fazach badania bez uwzględnienia podziału na grupy oraz dla poszczególnych grup ($p < 0,001$),
- 11) Odnotowano istotne statystycznie różnice między średnimi wartościami sBP w poszczególnych fazach badania – zarówno dla całej analizowanej populacji, jak również z uwzględnieniem podziału na grupy. Wykazano istotne statystycznie różnice dla wszystkich pacjentów między średnimi wartościami sBP w spoczynku, a pionizacją oraz fazą po pionizacji (odpowiednio 111,7, 118,9 i 108,2),
- 12) W grupie 1 stwierdzono, że im starszy był pacjent to grubość przegrody międzykomorowej była mniejsza ($R = -0,434$). Natomiast w grupie kontrolnej wykazano odwrotną zależność: u starszych pacjentów grubość przegrody międzykomorowej była większa ($R = 0,568$),
- 13) Migotanie przedsionków oraz przedwczesne pobudzenia pochodzenia komorowego występowały głównie u pacjentów z grubością przegrody > 20 mm,
- 14) Obserwowano istotną statystycznie zależność między klasą grubości przegrody międzykomorowej, a występowaniem migotania przedsionków ($R = 0,641$) oraz pobudzeń przedwczesnych pochodzenia komorowego ($R = 0,534$).

Wnioski:

W analizie przeżycia uwzględniono pacjentów należących do grup 1 i 2 (w grupie 3 nie było zgonów). Jako punkt początkowy obserwacji przyjęto datę 01.2013 r. Koniec obserwacji nastąpił z dniem 31.03.2020 r.

- 1) Pierwszorzędowy punkt końcowy badania, czyli zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych częściej występował wśród chorych z przerostem lewej komory w przebiegu HCM, aniżeli w przebiegu nadciśnienia tętniczego. W grupie z HCM gorsze rokowanie wynikało z zaawansowania przerostu LVH, progresji niewydolności serca oraz współistniejących zaburzeń rytmu serca w tym migotania przedsionków.
- 2) Przerost mięśnia lewej komory serca niezależnie od jego etiologii wiązał się z obniżeniem wrażliwości baroreceptorów tętniczych oraz pogorszeniem parametrów zmienności rytmu zatokowego. Powyższa obserwacja wskazuje na nieprawidłową modulację autonomicznego układu nerwowego u osób z LVH.

- 3) W grupie pacjentów z przerostem LV (niezależnie od jego etiologii) wystąpiła większa liczba pobudzeń komorowych oraz nadkomorowych (w tym epizodów migotania przedsionków) niż w grupie kontrolnej osób bez przerostu,
- 4) Podwyższenie poziomu NT-proBNP (>125 pg/ml) nie zależało od nasilenia przerostu LVH, ale od stopnia upośledzenia kurczliwości lewej komory i występowało u 82% pacjentów z HCM oraz u 75% z przerostem LV w przebiegu nadciśnienia tętniczego,
- 5) W ocenie korelacji między grubością przegrody międzykomorowej, a wybranymi zmiennymi, które pozwalają zidentyfikować pacjentów podwyższonego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wykazano iż:
 - Wraz ze wzrostem wieku w grupie pacjentów z HCM grubość przegrody międzykomorowej ulega zmniejszeniu,
 - Wraz ze wzrostem grubości przegrody międzykomorowej rejestrowano zwiększoną liczbę pobudzeń pochodzenia nadkomorowego oraz komorowego,
 - Grubość przegrody międzykomorowej powyżej > 20 mm istotnie korelowało z częstością występowania epizodów migotania przedsionków.

11. Abstract

Myocardial hypertrophy is an increase in muscle mass beyond reference values in relation to the patient's body surface area. Although left ventricular hypertrophy (LVH) is a typical expression of physiological adaptation to chronic volume and pressure overload, the presence of coronary artery disease and valvular defects sometimes requires differentiation from hypertrophic cardiomyopathy. As epidemiological studies have shown, left ventricular hypertrophy is an adverse predictor of cardiovascular disease, including sudden cardiac death, myocardial infarction, heart failure, and stroke. Therefore, understanding the pathophysiological mechanisms by using the TASK FORCE MONITOR tilt test may improve the prevention, prognosis, and treatment of patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension and hypertrophic cardiomyopathy.

The objectives of the study were defined as follows:

- ✓ To evaluate the clinical course of patients with left ventricular hypertrophy hypertension and hypertrophic cardiomyopathy in 8-year observation,
- ✓ Evaluation of autonomic nervous system function in groups of patients (hypertrophic cardiomyopathy, hypertensive hypertrophy) and the control group during tilt test,
- ✓ Determination of prognostic factors to identify patients at increased risk of cardiovascular death in the study subgroups.

Results:

1) A total of 91 patients were enrolled for follow-up, including 50 patients with hypertrophic cardiomyopathy (group 1) and 20 with left ventricular hypertrophy in the course of hypertension (group 2). The remaining 21 patients constituted the control group. The mean age at inclusion in the study was 60 years (range: 19 to 94 years). Patients in the control group were younger than those in groups 1 and 2, while no statistically significant differences in age were found between group 1 and group 2. There were 50 women (54.9%) and 41 men (45.1%) in the study population. The majority of patients were with comorbidities such as hypercholesterolemia (59%) and hypertension (54%).

2) There were statistically significant differences between groups in the occurrence of clinical symptoms such as chest pain, dizziness, shortness of breath, palpitations, and syncope ($p < 0.001$). These symptoms occurred mainly in patients with HCM,

- 3) Most patients were in NYHA functional class I (n=76). Fifteen patients were in functional class II or III. These were patients from groups 1 (n=13) and 2 (n=2). There was a trend toward more advanced heart failure in group 1, but this trend did not reach statistical significance after comparing the groups (**p=0.056**),
- 4) On echocardiography, groups 1 and 2 were statistically significantly different: left ventricular mass and interventricular septal thickness ($p < 0.001$),
- 5) The mean heart rate during 48-hour Holter ECG monitoring was 71/min and was lower in groups 1 and 2,
- 6) Patients in group 1 and 2 generated more supraventricular beats during 48-hour Holter ECG monitoring ($p < 0.001$). The number of ventricular and supraventricular arrhythmias was significantly higher in group 1 compared to group 2. Comparison of HRV temporal analysis parameters showed lower SDNN and RMSSD values in group 1 and 2 compared to the control group. This difference was not statistically significant between group 1 and group 2,
- 7) The highest value of systolic blood pressure during upright standing was recorded group 2, while the lowest systolic pressures were recorded in patients in group 1. There were significant differences between groups 1 vs. 2 ($p < 0.001$); 1 vs. 3 ($p = 0.006$), 2 vs. 3 ($p = 0.005$),
- 8) The sensitivity of the arterial baroreceptor reflex (BRS) was statistically significantly different between groups 1 The BRS value at rest, during upright standing and after upright standing in groups 1 and in group 1 and 2 was statistically significantly lower than in the control group; 1 vs. 2, and 1 vs. 3 ($p < 0.001$), whereas no difference was found depending on the etiology of LV hypertrophy (group 1 vs. group 2),
- 9) For all patients, there were statistically significant differences between mean BRS values at rest and verticalization ($p < 0.001$) and between verticalization and post-verticalization phase (**p < 0.001**),
- 10) There were statistically significant differences between the mean values of QRS complex frequencies (HR) in the different phases of the study without and for each group (**p < 0.001**).
- 11) Statistically significant differences were noted between mean sBP in individual phases of the study – both for the entire analysed population and with consideration of the division into

groups. Statistically significant differences were found for all patients between the mean sBP values at rest and in the upright and post-upright phases (111.7, 118.9 and 108.2, respectively),

12) In group 1, it was found that the older the patient was, the thicker the ventricular septum was ($R = -0.434$). In contrast, the control group showed an inverse relationship: older patients had a higher ventricular septal thickness ($R = 0.568$),

13) Atrial fibrillation and ventricular premature beats occurred mainly in patients with septal thickness > 20 mm,

14) A statistically significant relationship was observed between septal thickness class and the occurrence of atrial fibrillation ($R = 0.641$) and premature beats of ventricular origin ($R = 0.534$).

Conclusions:

Group 1 and 2 patients were included in the survival analysis (there were no deaths in group 3). The starting point of observation was 01.2013. The end of follow-up was 31.03.2020.

1) The primary endpoint of the study, which is death from cardiovascular causes, was more frequent in patients with left ventricular hypertrophy in the course of HCM than in those with hypertension. In HCM group worse prognosis resulted from advanced LVH, progression of heart failure and coexisting heart rhythm disturbances including atrial fibrillation.

2) Left ventricular hypertrophy regardless of its etiology was associated with decreased arterial baroreceptor sensitivity and impaired parameters of sinus rhythm variability. The above observation indicates abnormal modulation of the autonomic nervous system in patients with LVH.

3) In the group of patients with LV hypertrophy (regardless of its etiology) there was a higher number of ventricular and supraventricular beats (including episodes of atrial fibrillation) than in the control group of subjects without hypertrophy,

4) Increased NT-proBNP level (>125 pg/ml) did not depend on the severity of LVH hypertrophy but on the degree of left ventricular contractility impairment and was present in 82% of patients with HCM and in 75% of patients with LV hypertrophy in the course of hypertension,

5) In the evaluation of the correlation between the interventricular septal thickness and selected variables that allow to identify patients at increased risk of cardiovascular death it was shown that:

- ✓ As age increases in patients with HCM, septal thickness decreases,
- ✓ With increasing septal thickness an increased number of supraventricular and ventricular ectopic beats were recorded,
- ✓ Ventricular septal thickness > 20 mm significantly correlated with the incidence of atrial fibrillation.