

Lek. Marta Skowrońska

**Oznaczenie stężenia dimeru D w osoczu w optymalizacji diagnostyki
i oceny przebiegu klinicznego u chorych z ostrą zatorowością płucną**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Piotr Pruszczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM
z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

STRESZCZENIE

Wstęp: Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa pod postacią ostrej zatorowości płucnej (OZP) i zakrzepicy żył głębokich jest trzecim najczęściej występującym schorzeniem wśród chorób układu krążenia. Postępowanie diagnostyczne u chorego z podejrzeniem OZP wg opublikowanych w 2014 r. wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących rozpoznawania i leczenia OZP oparte jest na kilkustopniowym algorytmie diagnostycznym rozpoczynającym się od oceny prawdopodobieństwa choroby przed dalszymi testami na podstawie danych z wywiadów i badania przedmiotowego wchodzących w skład skali sPESI (*simplified pulmonary embolism severity index*). Następnie zaleca się ilościowe oznaczenie stężenia dimeru D (DD) w osoczu z wykorzystaniem metod immunoenzymatycznych lub ich pochodnych, oraz dodatkowe badania obrazowe. U chorych z potwierdzoną OZP stratyfikacja ryzyka zgonu w obserwacji 30-dniowej ma elementarne znaczenie w postępowaniu leczniczym ponieważ stanowi czynnik decydujący o rodzaju zastosowanego leczenia.

Cel: (1) Ocena użyteczności stosowania dostosowanych do wieku górnych granic wartości prawidłowych (GGN) stężenia DD w osoczu w diagnostyce OZP w populacji polskiej oraz optymalizacja proponowanego dotychczas wzoru określającego u osób powyżej 50 roku życia GGN „wiek x 10” w diagnostyce OZP w oparciu o dane z ośrodka. (2) Ocena ryzyka wystąpienia powikłań (ocena przebiegu klinicznego) chorych z OZP z wykorzystaniem stężenia DD w osoczu: (a) optymalizacja algorytmu ESC poprzez uzupełnienie skali sPESI o stężenie DD w osoczu w predykcji występowania powikłań podczas hospitalizacji (zgonu, dekompensacji hemodynamicznej, konieczności resuscytacji krążeniowo-oddechowej, wystąpienia krwawień); (b) optymalizacja skali predykcji powikłań krwotocznych w oparciu o stężenie DD w osoczu.

Materiały i metody: Do badań włączono chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej WUM. Kryteria włączenia: (1) wiek powyżej 18 r.ż.; (2) dostępność pełnych danych klinicznych; (3) wykonane badania obrazowe umożliwiające jednoznaczne rozpoznanie OZP na poziomie co najmniej tętnic segmentalnych; (4) objawy mogące odpowiadać rozpoznaniu OZP obecne nie dłużej niż 14 dni przed oznaczeniem stężenia DD; (5) zgoda chorego na udział w badaniu. Złożony punkt końcowy zdefiniowano jako: (1) zgon; (2) konieczność podawania

katecholamin w dawkach presyjnych; (3) resuscytacja krążeniowo-oddechowa zakończona powodzeniem; (4) wystąpienie istotnego klinicznie krwawienia. Do analizy statystycznej użyto miary wiarygodności diagnostycznej (czułość, swoistość, pozytywną wartość predykcyjną, negatywną wartość predykcyjną, dokładność) oraz analizę regresji. Do oceny prawidłowości reklasyfikacji użyto wskaźnik poprawy reklasyfikacji netto (*net reclassification improvement*, NRI).

Wyniki: Wykazano, że w diagnostyce OZP stosowanie dostosowanych do wieku GGN stężenia DD prowadzi do bezpiecznego zmniejszenia liczby wykonywanych tomografii komputerowych w diagnostyce OZP o 7%, obniżając tym samym ryzyko wystąpienia powikłań wynikających z ekspozycji pacjenta na promieniowanie rentgenowskie oraz podania jodowego środka kontrastowego. W badanej populacji wykazano najwyższą korzyść ze stosowania wyższego punktu odcięcia dla wartości prawidłowych osocznego stężenia DD u chorych powyżej 50 r.ż., uzyskiwanego wg wzoru [wiek chorego x 11], a nie proponowanego w literaturze wzoru [wiek chorego x 10].

U chorych z potwierdzoną OZP wyższe stężenia DD w osoczu występowały w następujących podgrupach: (1) chorzy z powikłanym przebiegiem vs. chorzy z niepowikłanym przebiegiem (odpowiednio stężenie DD 7247 ng/ml vs. 5156 ng/ml, $p=0,004$); (2) chorzy sPESI>0 vs. sPESI=0 (odpowiednio 5880 ng/ml vs. 4288 ng/ml, $p=0,007$); (3) chorzy z cechami przeciążenia prawej komory w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym (TTE) vs. chorzy bez cech przeciążenia prawej komory w TTE (odpowiednio 6012 ng/ml vs. 4476 ng/ml, $p=0,04$); (4) chorzy z biochemicznymi cechami uszkodzenia mięśnia sercowego (stężenie troponiny T>GGN) vs. chorzy bez biochemicznych cech uszkodzenia mięśnia sercowego (odpowiednio 6346 ng/ml vs. 2751 ng/ml, $p<0,001$). Stężenie DD w osoczu powyżej 15 000 ng/ml stanowiło niezależny czynnik predykcyjny wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych. Wykazano, że dołączenie kryterium stężenia DD<1350 ng/ml do skali sPESI pozwoliło na zidentyfikowanie wszystkich chorych z powikłanym przebiegiem oraz z wykorzystaniem wskaźnika NRI pokazano, że to dodatkowe kryterium pozwala na prawidłową re-klasyfikację chorych z grupy podwyższonego ryzyka powikłań na podstawie skali sPESI do grupy niskiego ryzyka powikłań, NRI=0.085, SE 0.042, $p=0.04$. Ponadto, chorzy u których wystąpiły powikłania krwotoczne charakteryzowali się wyższym wyjściowym stężeniem DD w osoczu: 29 911 ng/ml vs. 4805 ng/ml, $p=0,031$. Dołączenie wybranego na podstawie indeksu Youdena kryterium stężenia DD w osoczu powyżej 5750 ng/ml pozwoliło na prawidłową reklasyfikację chorych z NRI 0,07-0,3

w zależności od badanej skali prognostycznej krwawień (HAS-BLED, RIETE, HEMORR₂HAGES, VTE-BLEED).

Wnioski: (1) Dostosowane do wieku GGN dla stężenia DD w osoczu charakteryzują się zadowalającą czułością i wyższą swoistością, czyli korzystnym profilem bezpieczeństwa w diagnostyce OZP. (2) Stężenie DD w osoczu mierzone podczas diagnostyki w kierunku OZP jest niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych, zatem jest przydatne w dalszej stratyfikacji ryzyka wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych oraz w prognozowaniu wystąpienia istotnych klinicznie krwawień u chorych leczonych z powodu OZP.