

STRESZCZENIE

Wstęp: Poszukiwanie markera biochemicznego określającego rokowanie chorego po zabiegu, ma uzasadnienie w związku z koniecznością ciągłej poprawy wyników CABG (pomostowanie aortalno-wieńcowe). Potencjalnym, nowym markerem schorzeń układu sercowo - naczyniowego jest proadrenomedulina (proADM). Okres półtrwania proADM wynosi kilka godzin, a jej stężenie w osoczu proporcjonalnie przedstawia poziomy i aktywność adrenomeduliny (ADM). Adrenomedulina jest wielofunkcyjnym hormonem peptydowym wytwarzanym w większości tkanek i w wielu typach komórek w odpowiedzi na stres komórkowy, niedokrwienie i hipoksję. Te cechy wskazują, że ADM może odgrywać rolę w ochronie przed uszkodzeniem komórkowym i dlatego jest obiecującym biomarkerem choroby. Pro-ADM jest stabilną substancją czynną i ma dłuższy okres półtrwania niż adrenomedulina. Celem pracy była ocena wartości predykcyjnej wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym i w obserwacji odległej proadrenomeduliny oraz wskaźników zmienności rytmu serca, u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, z zachowaną frakcją wyrzutową komory lewej, poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu w trybie planowym, a także wpływ zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych na dynamikę stężenia proadrenomeduliny oraz zmienność wskaźników elektrokardiograficznych.

Material i metody: Do badania włączono łącznie dziewięćdziesięciu trzech pacjentów, w wieku 51-79. Z badania wykluczono m.in. chorych z ciężką lub poddaną korekcji wadą zastawkową, pacjentów po przebytym OZW w okresie 3 miesięcy przed badaniem, w wieku > 80 r. ż., a także chorych z GFR < 45ml/min, z aktywnymi chorobami infekcyjnymi lub chorobami nowotworowymi. Badanie holterowskie oraz oznaczenie stężenia proadrenomeduliny wykonywano u chorych dwukrotnie - przed CABG oraz 8 tygodni po zabiegu. Badanych obserwowano pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, do których zaliczono m. in. spadek frakcji wyrzutowej lewej komory o minimum 10 pkt %, pierwszy w życiu napad migotania przedsionków, konieczność zastosowania amin presyjnych (dopaminy) w trakcie hospitalizacji, a także konieczność ponownej hospitalizacji w okresie 8 tygodni po zabiegu.

Wyniki: Po zakończeniu badania analizie poddano następujące parametry pod kątem predykcji wystąpienia zdarzeń niepożądanych: wiek, obecność cukrzycy, zaawansowanie choroby wieńcowej, nikotynizm obecnie lub w wywiadzie, BMI, stężenie proadrenomeduliny przed zabiegiem, czasowe oraz częstotliwościowe parametry zmienności rytmu serca, ryzyko

okołozabiegowe oszacowane wg Euroscore II, czas zaklemowania aorty, czas krążenia pozaustrojowego oraz stężenie troponiny w pierwszej dobie po zabiegu. Istotnie wyższe wyniki stężenia proadrenomeduliny zaobserwowano w grupie z obniżoną pozabiegowo frakcją wyrzutową ($1,68 \pm 0,72$ vs $0,77 \pm 0,68$ nmol/l, $p=0,005$), a także wśród chorych u których zaobserwowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego ($1,10 \pm 0,76$ vs $0,73 \pm 0,73$ nmol/l, $p=0,018$). W grupie tej wyższe było również stężenie troponiny oraz parametrów holterowskich: rMMSD i HF. Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane istotnie częściej obserwowano u chorych na cukrzycę. Z kolei w grupie, w której była konieczność zastosowania dopaminy w trakcie hospitalizacji odnotowano istotnie statystycznie wyższe stężenia troponiny po zabiegu oraz rMMSD i HF. Okazało się również, że żaden z analizowanych parametrów nie różnicuje chorych z pierwszym w życiu napadem migotania przedsionków w okresie okołoperacyjnym, ani pacjentów, u których konieczna była ponowna hospitalizacja w okresie 8 tygodni po zabiegu. Istotny jest fakt, że wyższe stężenie proadrenomeduliny obserwowano również u chorych, u których odnotowano większą liczbę zdarzeń niepożądanych jednocześnie. W przypadku chorych, u których żadne z w/w zdarzeń nie wystąpiło mediana stężenia wyniosła $0,72$ nmol/l, wzrastając sukcesywnie przez wartość $0,85$ nmol/l i $1,06$ nmol/l w przypadku wystąpienia odpowiednio - jednego oraz dwóch zdarzeń niepożądanych, aż do $1,68$ nmol/l w grupie chorych, u których odnotowano zaistnienie wszystkich trzech zdarzeń niepożądanych ($p=0,026$). Ponadto, po CABG odnotowano istotnie niższe niż przed operacją wyniki w zakresie większości badanych parametrów holterowskich. Stężenie proadrenomeduliny po zabiegu również było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do wartości wyjściowej (z medianą stężeń odpowiednio $0,71 \pm 0,77$ vs $0,95 \pm 0,70$ nmol/l, $p < 0,001$)

Wnioski: Stężenie proadrenomeduliny jest niezależnym predyktorem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po zabiegu pomostowania wieńcowego u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową. Wyższe wyjściowe stężenie tego biomarkera ma przede wszystkim wartość prognostyczną pooperacyjnej dysfunkcji skurczowej lewej komory. Wskaźniki zmienności rytmu serca mogą mieć zastosowanie w stratyfikacji ryzyka okołozabiegowego, ale ich wartość pomocnicza jest niewielka. Zmniejszenie stężenia proadrenomeduliny po zabiegu pomostowania wieńcowego może być efektem poprawy przepływu wieńcowego u chorych z przedoperacyjną prawidłową frakcją wyrzutową.

ABSTRACT

Background: Searching for biomarker that provide concrete evidence supporting clinical outcome after coronary artery bypass grafting is justified by the need to improve CABG results. Potentially new marker of cardiovascular diseases is proadrenomedullin (proADM). The half-life of proADM is several hours and its plasma concentration is proportional to the levels and activity of adrenomedullin (ADM). Adrenomedullin is a multifunctional peptide hormone, produced in most of tissues and in many types of cells, in response to cellular stress, ischemia and hypoxia. These features indicate that ADM can play a role in protecting against cellular damage and is therefore a promising biomarker of the disease. Pro-ADM is a stable, active substance and has a longer half-life than adrenomedullin. The aim of the study was to assess the value of proadrenomedullin and heart rate variability in prediction adverse cardiovascular events in the perioperative period and after eight weeks follow-up in patients with stable coronary artery disease, with preserved left ventricular ejection fraction, undergoing CABG surgery, and effect of the surgery on the dynamics of proadrenomedullin concentration and changes in heart rate variability.

Material and methods: A total of ninety-three patients, aged 51-79, were included in the study. The study excludes i.a. patients with severe or corrected valve disease, patients after ACS during the 3 months before the study, at the age of > 80 years, and patients with GFR < 45ml / min, with active infectious diseases or cancer. The Holter monitoring and the proadrenomedullin measurements were performed twice - before CABG and 8 weeks after the procedure. The subjects were observed for adverse events, including among others - reduced ejection fraction of left ventricle by ≥ 10 pkt %, first in life episode of atrial fibrillation, necessity of using pressors (dopamine) during hospitalization, and necessity of re-hospitalization within 8 weeks after surgery.

Results: After the study predictive value of following parameters were assessed: age, diabetes, advancement of coronary disease, current or previous history of smoking, BMI, proadrenomedullin concentration, heart rate variability, Euroscore II, aortic clamping time, the duration of extracorporeal circulation, troponin concentration on the first day after surgery. Significantly higher proadrenomedullin concentration were observed in the group with reduced postoperative ejection fraction (1.68 +/- 0.72 vs. 0.77 +/- 0.68 nmol / l, p = 0.005), as well as among patients who have experienced any adverse event (1.10 +/- 0.76 vs

0.73 +/- 0.73nmol / l, p = 0.018). In this group, the troponin concentration and the Holter parameters were also higher: rMMSD and HF. Any adverse event was significantly more frequently observed in patients with diabetes. Similarly, in the group where there was a need for dopamine during hospitalization, significantly higher troponin concentrations after surgery and rMMSD and HF were noted. It also turned out that none of the analyzed parameters differentiate patients with the first atrial fibrillation episode in the perioperative period, nor patients who needed rehospitalization within 8 weeks after the CABG. It is important that higher proadrenomedullin concentration was also observed in patients with a higher number of adverse events. In the case of patients in whom none of the above-mentioned events occurred, the median concentration was 0.72 nmol/l, increasing successively by the value of 0.85 nmol / l and 1.06 nmol / l in the case of one and two adverse events respectively, up to 1.68 nmol/l in the group of patients with all three adverse events (p = 0.026). In addition, after CABG there were significantly lower results in terms of the majority of the Holter parameters. The proadrenomedullin concentration after surgery was also significantly lower compared to baseline (with median concentrations of 0.71 +/- 0.77 vs. 0.95 +/- 0.70 nmol / l, p <0.001, respectively).

Conclusions: Proadrenomedullin is an independent predictor of adverse cardiovascular events after coronary bypass surgery in patients with preserved ejection fraction. The higher baseline concentration of this biomarker has predominantly a predictive value of postoperative left ventricular systolic dysfunction. Heart rate variability indices may be used in the stratification of periprocedural risk, but their additional value isn't very essential. The reduction in proadrenomedullin concentration after coronary bypass surgery may be the result of an improvement in coronary flow in patients with preoperative normal ejection fraction.