

Leczenie dysfunkcji rozkurczowej serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym – wyniki badania VALIDD

Commentary to the article:

Salomon SD, Janardhanan R, Verma A, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 2079-87.

Katarzyna Wołkowska

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiol Pol 2007; 65: 1018-1019

Nadciśnienie tętnicze jest częstą przyczyną niewydolności serca. Ważnym ogniwem w rozwoju niewydolności serca, a szczególnie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF), jest upośledzenie czynności rozkurczowej mięśnia sercowego. Aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) ma niekorzystny wpływ na przerost mięśnia serca i jego czynność rozkurczową. Na podstawie dostępnych danych wydawało się, że inhibitory układu RAA w większym stopniu niż inne leki hipotensyjne hamują przerost mięśnia serca i jego włóknienie, mają korzystny wpływ na parametry czynności rozkurczowej serca i obraz kliniczny niewydolności serca z zachowaną czynnością skurczową. Jednakże dotychczas nie wykazano jednoznacznie, aby jakiegokolwiek leczenie poprawiało czynność rozkurczową mięśnia lewej komory.

Celem badania z randomizacją VALIDD (*VALsartan In Diastolic Dysfunction*), z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonego w 41 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie była ocena, czy walsartan – antagonistę receptora angiotensyny – ma korzystniejszy wpływ na czynność rozkurczową serca niż inne leki hipotensyjne pozwalające na równie dobrą kontrolę nadciśnienia tętniczego. Badanie zaprojektowano w taki sposób, aby porównać walsartan z innym równie skutecznym leczeniem hipotensyjnym. Uczestnicy badania zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej antagonistę receptora angiotensyny (walsartan w dawce początkowej 160 mg/dobę, zwiększanej po 1 tygodniu do 320 mg/dobę) lub placebo. Chorzy w obydwu gru-

pach otrzymywali również leki hipotensyjne niewpływające bezpośrednio na układ RAA, tak aby ciśnienie tętnicze (RR) docelowo wynosiło <135/80 mmHg (diuretyki, beta-adrenolityki, blokery kanału wapniowego, alfa-adrenolityki). Dawkę walsartanu zwiększano do docelowej niezależnie od osiągnięcia zaplanowanej redukcji RR.

Do badania włączono chorych >45. roku życia, z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w I i II stadium wg WHO (wartości RR: skurczowe 140–180 mmHg lub rozkurczowe 90–110 mmHg) i stwierdzoną w badaniu echokardiograficznym (dopler tkankowy) dysfunkcją rozkurczową lewej komory. Rozpoznanie dysfunkcji stawiano na podstawie ocenianej za pomocą doplera tkankowego prędkości **wczesnej** relaksacji bocznej części pierścienia mitralnego – (E'), przyjmując za wartości prawidłowe co najmniej 10 cm/s dla wieku 45–54 lata, 9 cm/s dla wieku 55–65 lat i 8 cm/s dla osób >65. roku życia.

Kryteriami wykluczającymi były: LVEF \leq 50%, leczenie inhibitorami układu RAA w ciągu 3 ostatnich mies., nietolerancja lub przeciwwskazania do leczenia inhibitorami układu RAA, hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu roku poprzedzającego badanie, stężenie kreatyniny >221 μ mol/l i źle kontrolowana cukrzyca (HbA_{1c} >8,5%).

Z 482 wstępnie ocenianych chorych 80% (384 osoby) spełniało kryteria włączenia do badania – 186 osób zostało losowo przydzielonych do grupy walsartanu, a 198 – do grupy placebo. W końcowej analizie uwzględniono 166 chorych w grupie walsartanu i 175 w grupie placebo. Średnia wieku chorych włączonych do badania

Adres do korespondencji:

lek. med. Katarzyna Wołkowska, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 473 53 12, e-mail: k.wolkowska@data.pl

wynosiła 60 lat, 50% stanowili mężczyźni, 75% było rasy kaukaskiej, średni BMI wyniósł 30, klirens kreatyniny – 88 ml/min/1,73 m². Cukrzycę stwierdzano u ok. 12%, zastoinową niewydolność serca – u 0,5%, hiperlipidemię – u >50%, chorobę wieńcową – u 13%, migotanie przedsionków – u 2% uczestników badania. Ciśnienie tętnicze nie różniło się w obydwu grupach i wynosiło w grupie walsartanu 143,5±16,7/85,4±10,5 mmHg; a w grupie placebo 144,1±15,6/87 mmHg. Przerost mięśnia serca stwierdzono u 3% chorych.

Odchylenia w badaniu echokardiograficznym były stosunkowo niewielkie: przerost mięśnia serca był obecny u <3% chorych – 10 osób, E' wyniósł odpowiednio 7,5±1,3 cm/s w grupie walsartanu i 7,5±1,2 cm/s w grupie placebo. Stosunek prędkości fali wczesnego napełniania i fali przedsionkowej napływu mitralnego (E/A) wyjściowo wynosił 1,0±0,27 w obu grupach, lewy przedsionek nie był powiększony – *left atrial volume index* wyniósł odpowiednio 31,27±4,7 i 31,4±4,7 ml/m², a LVEF 58,8±3,7% w grupie walsartanu i 56,6±3,7% w grupie placebo.

Większość badanych przyjmowała leki hipotensyjne, odpowiednio w grupie walsartanu i placebo: beta-blokery – 41 vs 34%, diuretyki – 44 vs 38%, antagonistów wapnia – 38 vs 37%. Alfa-blokery przyjmowało 4%, statyny – 1/3 chorych. Żadnych leków nie przyjmowała 1/4 chorych.

Po 38 tygodniach oceniano wyniki leczenia. Pierwotnym punktem końcowym była zmiana prędkości wczesnej relaksacji bocznej części pierścienia mitralnego (E'). Po 38 tygodniach leczenia stwierdzono istotne ($p < 0,0001$) obniżenie RR o 12,8±17,2/7,1±9,9 mmHg w grupie walsartanu i o 9,7±17,0/5,5±10,2 mmHg w grupie placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie, $p=0,1$. W grupie placebo istotnie częściej konieczne było stosowanie dodatkowych leków hipotensyjnych w celu osiągnięcia założonych wartości RR – leki z grupy antagonistów wapnia przyjmowało 78% chorych w grupie placebo vs 51% w grupie walsartanu, $p=0,0001$; diuretyki odpowiednio 81 vs 69%, $p=0,01$.

Główny punkt końcowy – E' – zwiększył się w obu grupach istotnie statystycznie ($p < 0,0001$): w grupie walsartanu z 7,5±1,3 do 8,1±1,8 cm/s – zmiana o 0,60 cm/s, a w grupie placebo z 7,5±1,2 cm/s do

8,0±1,7 cm/s – zmiana o 0,44 cm/s. Wartości E' po 38 tygodniach oraz ich zwiększenie nie różniły się istotnie między grupami walsartanu i placebo – $p=0,31$ i $p=0,29$, odpowiednio. Również w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, obecność cukrzycy, GFR (poniżej lub powyżej 60 ml/min/1,73 m²) nie było istotnych różnic E' pomiędzy grupą walsartanu i placebo. Redukcja RR wiązała się ze zwiększeniem E'. Efekt utrzymywał się nawet po skorygowaniu wyników względem wyjściowych wartości E' i ciśnienia tętniczego, wieku, przynależności do grupy badanej lub placebo.

W obu grupach niewielkiej, ale istotnej statystycznie poprawie uległy: LVEF, objętość końcoworozkurczowa i końcowoskurczowa, grubość ścian i masa lewej komory (natomiast różnica między zmianami w tych grupach nie była istotna statystycznie).

Czas relaksacji izowolumetrycznej początkowo wynosił w obu grupach 100±20 ms. Po 38 tygodniach leczenia czas ten w grupie walsartanu skrócił się istotnie statystycznie i wyniósł 97±10 ms, $p < 0,0001$, w grupie placebo pozostał niezmienny, co dało istotną statystycznie różnicę między grupami $p=0,03$. W grupie walsartanu uległa również poprawie prędkość ruchu skurczowego miokardium, w grupie placebo zaś obniżyła się ($p=0,023$).

Podczas badania nie obserwowano poważnych działań niepożądanych typowo związanych z lekami blokującymi układ RAA. Nie stwierdzono częstszego występowania poważnych działań niepożądanych w grupie walsartanu.

Podsumowując badanie, autorzy zwracają uwagę na dużą częstość występowania dysfunkcji rozkurczowej (w badanej wstępnie populacji chorych ok. 80%). Stwierdzają, że obniżenie RR poprawia czynność rozkurczową mięśnia sercowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym, bez niewydolności serca. Efekt ten nie zależy od rodzaju zastosowanych leków hipotensyjnych.

Ponadto zwracają uwagę na mały odsetek chorych z przerostem mięśnia serca w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym i dysfunkcją rozkurczową – co sugeruje, że dysfunkcja rozkurczowa jest wczesnym objawem powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego, poprzedzającym przerost mięśnia serca. Podobne obserwacje pochodzą również z innych badań.