

## VALIDD – chłodnym okiem

prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak

Zakład Szybkiej Diagnostyki Kardiologicznej, II Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź



Obecny numer *Kardiologii Polskiej* przynosi informację o badaniu VALIDD, szeroko nagłaśnianym z powodu modnej tematyki dysfunkcji rozkurczowej i wpisania się w nurt zmagañ grup starych i nowych leków hipotensyjnych, w których główny oręż stanowią „wartości dodane”, czyli pozahipotensyjne efekty poszczególnych leków. Czy jest to badanie, które wnosi przetomowe informacje do praktyki kardiologicznej?

Zacznijmy od „szklanki w połowie pełnej”. Badanie VALIDD jest niewątpliwie jednym z niewielu badań oceniających zmiany funkcji rozkurczowej serca podczas terapii hipotensyjnej z użyciem współczesnej metodyki (dopler tkankowy, TDE). Ma to zalety, ale ma i wady – przypomnijmy, że powtarzalność pomiaru prędkości fali E' w TDE sami badacze ocenili na nieco poniżej 5%, a moc statystyczną badania „ustawiono” na 90% mocy wykrycia zmiany E' o 2 cm/s, przy pełnych danych z obserwacji 80% z 350 pacjentów. Co prawda moc statystyczna oceniana *post hoc* okazała się wyższa (stracono z obserwacji zaledwie 5 chorych, co ciekawe – wśród ustalonych przyczyn „drop-outów” autorzy wymieniają... huragany, ogółem nie uzyskano obserwacji od nieco ponad 11% osób), jednak każdy kardiolog, który mierzył chociaż raz w życiu prędkości miokardialne w TDE, wie, że trudno tu o dokładność na poziomie dziesiątych części centymetra na sekundę. Poza tym zdefiniowanie jako pierwszorzędowego punktu końcowego oceny zmian fali E' skazuje nas na ocenę namiastkowego punktu końcowego – nie jest pisaćemu znane żadne badanie wiążące subtelne zmiany fali E' pod wpływem terapii z uchwytymi efektami klinicznymi. A zatem – oceniamy parametr, o którym przypuszczamy, że dobrze by było, gdyby się zwiększył podczas leczenia. Nie mamy jednak pewności, czy chory lub lekarz konsekwencje takiej różnicy zauważy. Protokół jest jednak protokołem i od wyjściowych założeń nie uciekniemy. Świadomi jednak ich ograniczeń, na co mogliśmy w ogóle liczyć w badaniu? Biorąc pod uwagę zaledwie 9-miesięczny tok obserwacji – na niezbyt wiele. Ewentualną poprawę funkcji rozkurczowej można by wiązać z globalnym wpływem na warunki hemodyna-

miczne lub z modyfikacją właściwości lusitropowych miokardium. Zaburzenia relaksacji, które głównie odpowiadają za obniżenie fali E' w nadciśnieniu, wiążemy przede wszystkim z przyczynami dynamicznymi – niedokrwieniem, przeładowaniem kardiomiocytu jonami wapnia, niehomogennością rozkurczu komory czy zwiększonym obciążeniem następczym (ten fakt jest znany od dawna!). Można się domyślać, że projektanci badania zakładali możliwość zahamowania patologicznego procesu włóknienia miokardium w toku choroby nadciśnieniowej poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) walsartanem. Wśród leków hamujących układ RAA udowodniono taką możliwość między innymi dla spironolaktonu, perindoprilu i lisinoprilu. Czy jednak efekty kliniczne takiego postulowanego mechanizmu można wykryć w grupie pacjentów ze stosunkowo niezaawansowanym nadciśnieniem i obciążonych w zaledwie 3% przerostem lewej komory? Piszący te słowa ma co do tego zasadnicze wątpliwości. Nie zmienia ich próba zawężenia grupy do pacjentów z nieprawidłowo niską prędkością E' – zauważmy, że średnie E/A w badaniu VALIDD wynosiło 1, przy średnim wieku populacji badanej ok. 60 lat i prawidłowych wymiarach lewego przedsionka, wykluczających duży odsetek napętniania pseudonormalnego! Takich pacjentów nie uznajemy w codziennej praktyce za obciążonych istotną dysfunkcją rozkurczową, a dostępne badania (PIUMA) wskazują, że obciążające rokowniczo znaczenie może mieć większe obniżenie wskaźnika E/A (w PIUMA – poniżej 0,98). W dodatku wyczelowane na pierwszy rzut oka granice normalnej prędkości E' zostały zaczerpnięte z populacji... skandynawskiej (zachęcam Czytelnika do sprawdzenia umiejscowienia geograficznego badania i profilu demograficznego)!

Badanie jednak zakończono i wiemy, jakich dostarczyło wyników. Należy do dużej, choć mało eksponowanej grupy badań zakończonych wynikiem negatywnym – rzadziej przypominanych i raczej niestających się tematami sympozjów satelitarnych i suplementów czasopism kardiologicznych. Wynik badania należy odczytać jako brak znaczącego klinicznie wpływu na parametry funkcji rozkurczowej krótkoterminowej terapii hipotensyjnej – jak wynika z protokołu, porównanie dotyczy walsartanu vs leki moczopędne/antagoniści wapnia

(brak bardziej szczegółowych informacji w publikacji). Zmiana prędkości  $E'$  nastąpiła odpowiednio o 0,6 i 0,44 cm/s – wielkość zmiany nie różniła się istotnie między grupami, chociaż szybkość  $E'$  wzrosła znacznie w obu grupach. Taka wielkość zmiany  $E'$  jest oczywiście wykrywalna na poziomie kohorty badania, ale z pewnością nie u indywidualnego pacjenta. Mamy tu przykład różnicy istotnej statystycznie, ale czy istotnej klinicznie? Rozstrzygnięcie pozostawiam uważnemu Czytelnikowi. Warto natomiast zauważyć pewne subtelne różnice w parametrach echokardiograficznych między grupami – grupa walsartanu uzyskała skrócenie czasu relaksacji izowolumetrycznej, a co ciekawsze, poprawę szybkości skurczowego ruchu miokardium. Nie dysponujemy wieloczynnikową analizą, która mogłaby rozstrzygnąć, czy leczenie walsartanem było ich prawdopodobną przyczyną, gdyż grupy różniły się nieco, m.in. stopniem efektu hipotensyjnego. Z pewnością jednak publikacji takich subanaliz doczekamy się w przyszłości.

Doczekamy się też dalszych badań o tej tematyce – toczą się duże badania dotyczące blokady układu RAA u pacjentów z niewydolnością rozkurczową serca, np. *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-PRESERVE)* czy *Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist (TOPCAT)*. Rozszerzą one naszą wiedzę, pochodzącą w tej chwili głównie z badania CHARM (korzyści kliniczne z leczenia pacjentów z niewydolnością rozkurczową serca kandesartanem). Toczy się także badanie stanowiące niejako kontynuację badania VALIDD

– *EXforge aggressive Control of hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic dysfunction (EXCEED)*. Dotyczy ono chorych z bardziej nasilonym nadciśnieniem, agresywnie leczonych hipotensyjnie. Oceniać będzie jednak raczej koncepcję agresywnej terapii nadciśnienia, bazującej na walsartanie i amlodipinie w odmiennych dawkach. Jego wyników oczekuje się w roku 2008. Nie mogę się jednak zgodzić z zawartym w opracowaniu VALIDD stwierdzeniem, iż do roku 2007 „nie wykazano jednoznacznie, aby jakiegokolwiek leczenie poprawiało czynność rozkurczową serca” – w każdym przypadku nieprawidłowego rozkurczu użyteczne są leki zwalniające czynność serca, znamy leki skuteczne w niewydolności rozkurczowej, nikt nie debatuje nad skutecznością walwuloplastyki stenozы mitralnej czy perikardiektomii w zaciskającym zapaleniu osierdzia itp.; znacznie jednak trudniej byłoby wskazać dowody *evidence based medicine* (EBM) dotyczące leczenia, które by poprawiało parametry funkcji rozkurczowej miokardium. Warto mieć świadomość tych niuansów diastologii – nadal nieco „kultowej” dziedziny diagnostyki.

Jak zatem można podsumować badanie VALIDD? Jest to ambitnie nakreślone badanie, którego interpretacja została utrudniona przez sposób doboru grupy badanej oraz kwestie metodologiczne. Potwierdza niewątpliwie związek skutecznej terapii hipotensyjnej z poprawą subklinicznych wskaźników dysfunkcji rozkurczowej, co jest zgodne ze znanymi od lat kardioprotekcyjnymi korzyściami z takiego leczenia. Niestety, nie pozwala jednak na wskazanie skuteczniejszego ze stosowanych leków, co było zamysłem inicjatorów badania.