

Leki wazodylatacyjne – czy nadal warto je stosować u chorych z bezobjawową, istotną niedomykalnością aortalną?

Is the use of vasodilator therapy justified in patients with asymptomatic, significant aortic regurgitation?

Evangelista A, Tornos P, Sambola A, et al. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 13: 1342-9.

Tomasz Hryniewiecki

Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2005; 63: 675-677

Pomimo ogromnego postępu w kardiologii wymiana zastawki lub nawet jej naprawa obarczona jest ryzykiem i zazwyczaj nie jest ostatecznym wyleczeniem, lecz tylko zamianą jednej choroby na inną, wiązaną z lepszym rokowaniem. Najlepszym postępowaniem w tej sytuacji pozostaje odroczenie operacji do momentu, gdy ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia komory lub groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca staje się większe niż ryzyko leczenia zabiegowego. Zmniejszenie ryzyka operacyjnego i wprowadzanie coraz lepszych protez zastawkowych powoduje, że kierujemy na operację chorych na wcześniejszym etapie choroby, w tym chorych bezobjawowych. W tej grupie podjęcie decyzji o zabiegu jest jednak najtrudniejsze.

Niedomykalność aortalna postępuje powoli, a pojawienie się dolegliwości lub uszkodzenie lewej komory jest poprzedzone jej powiększaniem. Warto jednak pamiętać, że ponad 25% chorych, u których doszło do uszkodzenia lewej komory lub zgonu, nie miało przed tym żadnych objawów. Z drugiej strony u chorych bezobjawowych śmiertelność okołoperacyjna jest mała, a przeżywalność dobra i zbliżona do populacji ogólnej. Według zaleceń Grupy Roboczej Zastawkowych Wad Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

z 2002 r. bezobjawowych chorych z istotną, dużą niedomykalnością aortalną kierujemy na operację przy pogarszającej się czynności lewej komory. Dowodem na to jest wymiar końcoworozkurczowy lewej komory >70 mm lub końcowoskurczowy >50 mm (precyzyjniej >25 mm/m² powierzchni ciała) oraz frakcja wyrzutowa $\leq 50\%$, zwłaszcza jeśli udowodniona jest tendencja do pogarszania tych parametrów. Wskazaniem do operacji jest także poszerzenie opuszki aorty >55 mm niezależnie od wielkości niedomykalności i czynności lewej komory. U chorych z zespołem Marfana lub z dwupłatkową zastawką aortalną ustalono mniejszą wartość graniczną średnicy aorty – 50 mm [1].

Leczenie wazodylatacyjne (antagonistami wapnia z grupy dihydropirydyny, inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora AT1) chorych z niedomykalnością aortalną obniża systemowy opór obwodowy, zmniejsza objętość fali zwrotnej i zwiększa rzeczywistą objętość wyrzutową lewej komory, co przekłada się na zmniejszenie objętości lewej komory i dłuższe zachowanie prawidłowej czynności skurczowej. Inhibitory konwertazy i antagoniści receptora AT1 dodatkowo hamują aktywację neurohormonalną i wynikające stąd procesy prowadzące do przerostu mięśnia serco-

Adres do korespondencji:

doc. dr hab. n. med. Tomasz Hryniewiecki, Klinika Wad Nabytych Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 815 40 14, faks: +48 22 343 45 02, e-mail: hryniew@ikard.waw.pl

wego. W badaniu z randomizacją Scognamiglio i wsp. z 1994 r. udowodniono opóźnienie pogorszenia czynności lewej komory lub pojawienia się objawów, a dzięki temu opóźnienie terminu operacji zastawki aortalnej u 69 chorych z jej niedomykalnością leczonych nifedypiną (operowano 6 chorych) w porównaniu do 74 chorych leczonych digoksyną (operowano 20 chorych). Publikacja ta, poza wcześniejszymi badaniami, opartymi na mniejszych grupach, stanowiła podstawę do zalecenia leczenia wazodylatacyjnego u bezobjawowych chorych z dużą niedomykalnością aortalną i powiększeniem lewej komory [2]. Według zaleceń europejskich z 2002 r. można, a wg standardów amerykańskich z 1998 r. należy (klasa wskazań I), stosować w tej grupie chorych leki wazodylatacyjne. Analizę znacznie większej grupy od przedstawianych w dostępnym piśmiennictwie, choć retrospektywną, przeprowadzono w 2002 r. w Instytucie Kardiologii w Warszawie. Obejmowała ona aż 275 bezobjawowych chorych z istotną, co najmniej umiarkowaną niedomykalnością aortalną leczonych zachowawczo przez średnio 5,6 roku. Udowodniono poprawę echokardiograficzną u 75% chorych leczonych lekami wazodylatacyjnymi. Efekt ten wystąpił u 67% spośród 104 chorych leczonych antagonistami wapnia z grupy dihydropirydyny, u 73% spośród 150 chorych leczonych inhibitorami konwertazy i u 76% spośród 21 chorych leczonych obydwooma lekami. Tak dobre rezultaty częściowo mogą być tłumaczone dużym odsetkiem chorych z współistniejącym nadciśnieniem tętniczym (24%) [3].

Opis badania

Praca Evangelisty i wsp. z Uniwersytetu w Barcelonie, w której podjęto problem oceny długotrwałego wpływu leczenia wazodylatacyjnego na przebieg niedomykalności aortalnej, przyniosła wyniki odmienne od dotychczasowych. W latach 1995-2000 do badania włączono kolejnych 95 chorych z bezobjawową, dużą niedomykalnością aortalną i prawidłową czynnością lewej komory w średnim wieku $43,3 \pm 13$ lat. Niedomykalność aortalną uznawano za dużą, gdy szerokość fali zwrotnej przekraczała 10 mm, a jej powierzchnia 7 cm^2 w ocenie kolorowym dopplerem lub gdy frakcja niedomykalności przekraczała 60%. Z badania wyłączono chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory ($< 50\%$, w czasie 6 mies. poprzedzających ocenę), z towarzyszącymi istotnymi wadami innych zastawek, ze zwężeniem aortalnym (z gradientem skurczowym $> 20 \text{ mmHg}$), z migotaniem przedsionków, ciśnieniem rozkurczowym $> 90 \text{ mmHg}$ lub z chorobą wieńcową w wywiadzie. Porównywano chorych, którzy w otwartej próbie losowo otrzymywali nifedypinę (w takiej samej dawce jak w badaniu Scognamiglio: 2 razy dziennie 20 mg – 32 chorych), enalapryl (20 mg dziennie – 32 chorych) lub nie otrzymywali leczenia (31 chorych).

Wyjściowa charakterystyka kliniczna trzech grup badanych nie różniła się istotnie statystycznie. Punktem końcowym była konieczność wymiany zastawki aortalnej, do której wskazaniem było pojawienie się objawów (bólę dławicowe, omdlenie lub duszność), upośledzenie kurczliwości lewej komory ($EF < 50\%$ w echokardiografii, potwierdzone wentrykulografią radioizotopową) lub powiększenie się lewej komory (wymiar końcowo-skurczowy $> 50 \text{ mm}$ w echokardiografii). W czasie obserwacji trwającej średnio 7 lat ($0,6-8,8$ roku; $SD \pm 2$) nie udowodniono żadnych korzyści leczenia wazodylatacyjnego. W każdej z badanych grup zmarł jeden chory. W grupach chorych stosujących nifedypinę i nieotrzymujących leczenia zmarli oni z przyczyn sercowych, co było poprzedzone pojawieniem się duszności i podjęciem decyzji o leczeniu operacyjnym, którego termin został jednak odłożony. Chory leczony enalaprylem zmarł z powodów pozasercowych. Nie stwierdzono opóźnienia podjęcia leczenia operacyjnego w grupie chorych leczonych wazodylatacyjnie: 50% chorych operowano w grupie enalaprylu, 41% w grupie nifedypiny wobec 39% w grupie nieleczonej ($p=0,62$). Decyzję o operacji podejmowano najczęściej z powodu wystąpienia objawowej dysfunkcji lewej komory (u 19 chorych) lub z powodu bezobjawowej dysfunkcji (u 15 chorych), a rzadziej z powodu wystąpienia samych objawów (u 7 chorych). Chorych kierowano na operację średnio po $4,2 \pm 2,8$ roku leczenia enalaprylem, po $5,4 \pm 2,3$ roku leczenia nifedypiną i po $5,4 \pm 1,9$ roku w grupie bez wazodylatacji (różnice nieistotne statystycznie). Stosowane leczenie nie miało wpływu ani na wskaźniki echokardiograficzne (objętość i szerokość fali zwrotnej, wymiary, masa i kurczliwość lewej komory). Wczesne i odległe wyniki operacyjne były dobre i zbliżone we wszystkich obserwowanych grupach, z normalizacją kurczliwości lewej komory po roku u wszystkich chorych. Wartość przedstawianego badania została obniżona przez wyłączenie 10 chorych (11%) z i tak małych grup badanych z powodu działań niepożądanych stosowanych leków. Z grupy leczonej nifedypiną wyłączono 7 chorych po średnio 2 ± 7 mies. (z powodu typowych dla niej działań niepożądanych), a z grupy leczonej enalaprylem wyłączono 3 chorych po średnio 5 ± 4 mies. (2 z powodu kaszlu, 1 z powodu hipotensji). Brak korzyści ze stosowanego leczenia nie dziwi po analizie parametrów echokardiograficznych (objętość i szerokość fali zwrotnej, wymiary, masa i kurczliwość lewej komory), a nawet klinicznych (ciśnienie tętnicze, czynność serca) w 3 obserwowanych grupach, na które stosowane leczenie nie miało istotnego wpływu.

Interpretacja

Różnica pomiędzy badaniami Scognamiglio i wsp. z 1994 r. i Evangelisty i wsp. z bieżącego roku może po-

legać na innym doborze grupy badanej. Między innymi wydaje się, że nadciśnienie tętnicze częściej występowało w grupie chorych badanych przez Scognamiglio i wsp. Obecność nadciśnienia mogła mieć również wpływ na korzystne wyniki w grupie chorych obserwowanych w Instytucie Kardiologii w Warszawie. Jednak największym ograniczeniem omawianej pracy jest wielkość badanych grup. Na podstawie analizy tak małych grup nie można obiektywnie ocenić wyników leczenia wazodylatacyjnego u chorych z niedomykalnością aortalną. Doświadczenie klinicystów przemawia za skutecznością takiego leczenia, co znajduje także potwierdzenie m. in. w badaniach retrospektywnych, takich jak analiza pochodząca z Instytutu Kardiologii. Obowiązujące standardy towarzystw amerykańskich czy europejskiego zalecające takie leczenie także oparte są wyłącznie na przeglądzie publikacji, małych metaanalizach i tzw. opinii ekspertów. W obecnej sytuacji rosnących kontrowersji dotyczących skuteczności leczenia wazodylatacyjnego u chorych z niedomykalnością aortalną konieczne są duże badania z randomizacją, choćby zbliżone do prowadzonych u chorych z chorobą wieńcową

czy nadciśnieniem tętniczym. Pozwoliłyby one również na wyodrębnienie grup chorych z niedomykalnością aortalną, którzy odniosą największą korzyść z leczenia wazodylatacyjnego (chorzy z nadciśnieniem tętniczym?). Na razie u chorych z istotną niedomykalnością aortalną niekierowanych jeszcze do leczenia operacyjnego pozostaje nam stosowanie leczenia wazodylatacyjnego z pewną ostrożnością, przekładającą się na systematyczną obserwację kliniczną i echokardiograficzną, a w razie potrzeby podjęcie decyzji o operacji.

Piśmiennictwo

1. lung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. A report of the Working Group on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2002; 23: 1253-66.
2. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, et al. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med* 1994; 331: 689-94.
3. Rubkiewicz S. Wartość wskaźników kliniczno-echokardiograficznych w wyborze terminu operacji u bezobjawowych chorych z niedomykalnością aortalną. Rozprawa doktorska. *Instytut Kardiologii, Warszawa* 2002.

Komentarz redakcyjny



Mimo że leczenie wazodylatacyjne chorych z niedomykalnością aortalną jest aktualnie zalecane przez Europejskie i Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne, zalecenie takie znajduje oparcie właściwie tylko w jednym badaniu przeprowadzonym przez Scognamiglio i wsp. ponad 10 lat temu. Badanie to miało podobną moc jak badanie Evangelisty i wsp. (liczba zdarzeń końcowych, czyli operacji wymiany zastawki aortalnej, wynosiła odpowiednio 26 i 25). Nie ma więc podstaw do tego, aby badanie, które pojawiło się jako pierwsze, traktować jako bardziej wiarygodne. Badane grupy były do siebie bardzo zbliżone. Zarówno w badaniu Scognamiglio, jak i w badaniu Evangelisty

nie udało się wykazać trwającego dłużej niż rok wpływu leczenia wazodylatacyjnego na progresję niedomykalności i przebudowę lewej komory. Co może tłumaczyć obserwowane różnice? Nie można wykluczyć, że w badaniu otwartym, jakim było badanie Scognamiglio, entuzjazm lekarzy uczestniczących w badaniu mógł sprawić, że chorzy otrzymujący leczenie nifedypiną byli później kierowani na operację. Wydaje się, że obecnie decyzja o leczeniu wazodylatacyjnym chorych z niedomykalnością aortalną ponownie staje się sprawą indywidualnych rozstrzygnięć i doświadczenia lekarza.

prof. dr hab. med. Tomasz Pasiński
Oddział Kardiologii
Centralny Szpital Kolejowy
Warszawa