



REDAKTOR DZIAŁU
prof. dr hab. n. med.
Janina Stępińska
Klinika Wad
Nabytych Serca
i Oddział
Intensywnej Terapii
Kardiologicznej
Instytutu Kardiologii
w Warszawie-Aninie

Postęp w przezskórnym leczeniu wad zastawkowych – wyniki pierwszego randomizowanego badania dotyczącego niedomykalności mitralnej

Janina Stępińska

Klinika Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii
w Warszawie

Adres do korespondencji:

Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia
Stefana Kardynała Wyszyńskiego
ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (5): 50-52

Niedomykalność zastawki dwudzielnej jest drugą najczęściej rozpoznawaną wadą serca [1]. Przyczyn niedomykalności mitralnej jest wiele, a do najczęstszych należą: etiologia niedokrwienna, zwyrodnieniowa, rzadziej reumatyczna czy infekcyjna.

Chorzy z objawami i dużą niedomykalnością mitralną mają oczywiście wskazania do leczenia operacyjnego. Wskazania do leczenia operacyjnego chorych bez objawów z dużą niedomykalnością mitralną przedstawiono w tabeli 1.

Leczenie chirurgiczne niedomykalności mitralnej polega na wymianie zastawki lub jej naprawie. Wymiana zastawki dwudzielnej jest zabiegiem chirurgicznym, do którego niechętnie kwalifikują kardiologzy i kardiochirurdzy, co wynika m.in. z faktu, że wymiana zastawki wiąże się z większym ryzykiem operacyjnym niż naprawa zastawki, krótszym przeżyciem, większymi zaburzeniami funkcji lewej komory, ze zwiększonym ryzykiem infekcyjnego zapalenia wsierdza i powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Ryzyko operacyjne naprawy zastawki dwudzielnej jest nieduże, ale jej odległe wyniki nie zawsze są dobre, zwłaszcza gdy przyczyną jest choroba niedokrwienna. Należy pamiętać, że operacje naprawcze dotyczą nie tylko płatków zastawki i pierścienia, ale również obejmują aparat podzastawkowy [2]. Wyniki naprawy zastawki ocenia się nie tylko na podstawie skuteczności zabiegu, ale również bierze się pod uwagę konieczność reoperacji w ciągu 5 lat od pierwszej operacji naprawczej.

Ocena się, że niewiele ponad 20% chorych z istotną niedomykalnością mitralną jest leczonych operacyjnie. Dlatego trwają poszukiwania nieoperacyjnej metody naprawy zastawki dwudzielnej.

W czasie kongresu American College of Cardiology w Atlancie, który odbył się 14 marca 2010 roku, ogłoszono wyniki pierwszego randomizowanego badania o krytonimie EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study), które oce-

niało skuteczność i bezpieczeństwo przeszskórnej naprawy zastawki dwudzielnej [3]. Określenie „edge to edge” oznacza „brzeg do brzegu” i jest to technika stosowana również w leczeniu chirurgicznym. Autorem metody chirurgicznej jest włoski kardiochirurg Ottavio Alfieri. Profesor Alfieri zaproponował technikę w 1991 roku, a w 2001 przedstawił wyniki leczenia 260 chorych z niedomykalnością mitralną (mitral regurgitation, MR), operowanych tą metodą w ciągu 7 lat [4]. Przyczyną MR była w 80,8% degeneracja płatków, w 9,6% choroba reumatyczna, w 6,1% infekcyjne zapalenie wsierdza, a choroba niedokrwienna w 2,3%. Śmiertelność szpitalna w tej grupie wynosiła jedynie 0,7%, przeżycie 5-letnie – $94,4 \pm 2,59\%$, a przeżycie bez konieczności reoperacji $90,0 \pm 2,59\%$. Zszywanie płatków zastawki powoduje powstanie zastawki o dwóch ujściach. Jest to dobra metoda dla chorych z niedomykalnością spowodowaną wypadaniem płatka przedniego i/lub tylnego, zwłaszcza części przyśrodkowej (segmenty A2 lub P2). Natomiast nie jest to metoda zalecana u pacjentów z niedokrwieną niedomykalnością mitralną lub niedomykalnością spowodowaną kardiomiopatią rozstrzeniową. Frapier i wsp. wykazali, że metoda Alfieriego daje podobne wyniki jak klasyczna naprawa zastawki metodą Carpentiera [5].

Badanie EVEREST II obejmowało 279 chorych, spośród których 184 zrandomizowano do techniki przeszskórnej, a 95 zakwalifikowano do chirurgicznej naprawy zastawki. Technika przeszskórna polegała na wprowadzeniu przez żyłę główną dolną do prawego przedsionka, a następnie transseptalnie do lewego przedsionka i lewej komory urządzenia Mitral-Clip, czyli klipsa, który spina płatki zastawki. Do badania kwalifikowano chorych z istotną, ocenianą na 3+ lub 4+ niedomykalnością mitralną, spełniających kryteria anatomiczne. Po 30 dniach oraz po 6, 12 i 18 miesiącach, a następnie co rok do 5 lat od zabiegu oceniano stan kliniczny chorych i wykonywano badanie echokardiograficzne. Grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku ($67,3$ vs $65,7$ w grupie leczonej chirurgicznie), płci, chorób współistniejących. Jedyną istotną statystycznie różnicą dotyczyła częstości występowania niewydolności serca, którą stwierdzano u 90,8% kwalifikowanych do przeszskórnej interwencji i u 77,9% w grupie leczenia operacyjnego ($p < 0,01$). Etiologia zwyczajowa w stosunku do czynnościowej dotyczyła 73 vs 27% w obu grupach. Głównym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa i skuteczności. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości występowania poważnych zdarzeń (major adverse events, MAE) w 30 dobie po operacji. Listę poważnych zdarzeń przedstawiono w tabeli 2.

W ocenie skuteczności brano pod uwagę ocenę kliniczną po 12 miesiącach. Leczenie uznawano za skuteczne, jeśli nie wystąpił zgon, chorzy nie wymagali operacji zastawki mitralnej ani reoperacji z powodu dysfunkcji zastawki, a niedomykalność mitralna nie była większa niż 2+. W ocenie bezpieczeństwa postawiono hipotezę przewagi metody nieinwazyjnej, natomiast ocenę skuteczności oparto na zasadzie non-inferiority.

TABELA 1 Wskazania do leczenia operacyjnego chorych bez objawów i z dużą niedomykalnością mitralną wg zaleceń ESC [1]

Wskazanie	Klasa zaleceń
Cechy dysfunkcji lewej komory: EF $\leq 60\%$ i/lub LVESD > 45 mm (nawet w przypadku wymiany zastawki)	I/C
Dobra czynność komory, ale AF lub PASP > 50 mm Hg	IIa/C
Dobra czynność komory, możliwość naprawy zastawki, małe ryzyko operacyjne	IIb/B

EF – frakcja wyrzutowa, LVESD – wymiar końcowoskurczowy lewej komory, AF – migotanie przedsionków, PASP – skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej

TABELA 2 Pierwszorzędowy punkt końcowy – bezpieczeństwo. Zdefiniowane poważne zdarzenia niepożądane (MAE) oceniane po 30 dniach

Zgon
Rozległy udar mózgu
Reoperacja zastawki mitralnej
Natychmiastowa lub bardzo pilna operacja
Zawał mięśnia sercowego
Niewydolność nerek
Powikłania miejscowe
Wentylacja mechaniczna > 48 h
Nowo powstałe przetrwałe migotanie przedsionków
Bakteriemia
Powikłania żołądkowo-jelitowe wymagające leczenia chirurgicznego
Przetoczenie > 2 j. krwi

W 30-dniowej obserwacji, w ocenie bezpieczeństwa MAE obserwowano u 9,6% chorych leczonych nieinwazyjnie i u 57% leczonych operacyjnie (tab. 3). Wartość 47,4% wielokrotnie przekroczyła zakładaną różnicę 6% dla potwierdzenia hipotezy przewagi metody nieoperacyjnej. Poważne zdarzenia niepożądane w grupie leczonej przeszskórnie obejmowały konieczność przetoczeń krwi (8,8%) i powikłań ze strony przewodu pokarmowego. W grupie operowanej obserwowano również inne powikłania, ale różnica istotna statystycznie dotyczyła wszystkich MAE i przetoczeń krwi.

W ocenie skuteczności po 12 miesiącach, w grupie leczonej przeszskórnie MR $\leq 2+$ stwierdzano u 81,5 vs 97% leczonych chirurgicznie. W obu grupach stwierdzono po 12 miesiącach istotne zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej lewej komory, a także wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory. Wymiar końcowoskurczowy w grupie leczonej chirurgicznie nie różnił się istotnie. Skuteczność wg założeń badania osiągnięto u 72% chorych leczonych metodą przeszskórną i u 88% chorych leczonych chirurgicznie.

TABELA 3 Bezpieczeństwo – pierwszorzędowy punkt końcowy badania EVEREST II

MAE w 30 dobie	Mitral Clip (n=136)	Grupa kontrolna (n=79)
Zgon	0	2 (2,5%)
Rozległy udar mózgu	0	2 (2,5%)
Reoperacja zastawki mitralnej	0	1 (1,3%)
Natychmiastowa lub bardzo pilna operacja	0	4 (5,1%)
Zawał serca	0	0
Niewydolność nerek	0	0
Powikłania miejscowe	0	0
Wentylacja mechaniczna >48 h	0	4 (5,1%)
Nowo powstałe przetrwałe migotanie przedsionków	0	0
Bakteriemia	0	0
Powikłania żołądkowo-jelitowe wymagające leczenia chirurgicznego	1 (0,7%)	0
Przetoczenie >2 j. krwi*	12 (8,8%)	42 (53,2%)
Łącznie	9,6%	57%

* $p < 0,00001$ (95% PU 34%, 60,4%).

Korzyści kliniczne polegają na poprawie funkcji lewej komory, poprawie klasy niewydolności serca wg NYHA i jakości życia.

Nieoperacyjna metoda polegająca na przeszskórnej naprawie niedomykalności zastawki dwudzielnej jest niewątpliwie opcją terapeutyczną dla chorych z licznymi obciążeniami i/lub wypadaniem płatków zastawki. Chorzy z niedomykalnością mitralną o etiologii niedokrwiennej powinni nadal być leczeni metodą chirurgiczną, polegającą na połączeniu rewaskularyzacji z plastyką zastawki, niekiedy również rekonstrukcją lewej komory [6,7].

Pierwszy autor badania, Ted Feldman (z Evanston, IL, Stany Zjednoczone) uważa, że istotna przewaga bezpieczeństwa nawet przy nieco mniejszej skuteczności tej metody spowoduje, że będzie to uznana metoda leczenia dla chorych, których niedomykalna zastawka spełnia kryteria anatomiczne. Dodatkową zaletą jest możliwość traktowania jej jako pierwszego etapu, ponieważ w razie niepowodzenia, chorzy ci mogą być operowani. Należy pamiętać, że badanie było przeprowadzone na wyselekcjonowanej grupie chorych. Przewaga bezpieczeństwa wynikała przede wszystkim z mniejszej liczby przetoczeń krwi. Za dobry rezultat uznawano niedomykalność mitralną 2+, jednak ocena wymaga dłuższej obserwacji. Niewątpliwie jest to interesująca i obiecująca technika, ale czy również dla młodszych chorych? A może jedynie dla osób w starszym wieku z licznymi obciążeniami? Pamiętajmy, że prawdziwa naprawa zastawki dotyczy również pierścienia, a tu pierścień nie jest poddany korekcji. Być może również on będzie w przyszłości leczony metodą przeszskórną.

Nie jest to oczywiście jedyna technika przeszskórnej naprawy zastawki. Jednak pierwsze randomizowane badanie w tej dziedzinie wymaga odnotowania. Zwłaszcza, że w wadach serca badania randomizowane są rzadkością. Historia operacji naprawczych zastawki mitralnej sięga 40 lat wstecz, a EVEREST II jest pierwszym badaniem randomizowanym. Implantacja urządzenia Mitral-Clip nie jest jeszcze zaakceptowana przez FDA.

Piśmiennictwo

1. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007, 28: 230-268.
2. Partyka A, Urbański P, Przybylski R, Zembala M: Plastyka zastawki mitralnej z wykorzystaniem zmodyfikowanej metody wymiany strun ścięgnistych. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 2007, 4 (2): 131-136.
3. <http://www.mitralregurgitation.org/Pages/EVEREST.html>
4. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al.: The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001, 122: 674-681.
5. Frapier JM, Sportouch C, Rauzy V, et al.: Mitral valve repair by Alfieri's technique does not limit exercise tolerance more than Carpentier's correction. *Eur J of Cardio-thoracic Surg* 2006, 29: 1020-1025.
6. Bouma W, Horst ICC, Wijdh den Hamer I, et al.: Chronic ischaemic mitral regurgitation. Current treatment results and new mechanism-based surgical approaches. *Eur J of Cardio-thoracic Surg* 2010, 37: 170-185.
7. Deja MA, Woś S: Niedokrwienna niedomykalność mitralna oczami kardiologa. *Post Kardiol Interw* 2007, 3 (9): 141-148.