

CHRONICKÁ MITRÁLNÍ REGURGITACE – KDY SLEDOVAT, KDY LÉČIT, KDY OPEROVAT?

MUDr. Jana Gandalovičová

Mount Sinai Hospital, New York, USA

Z materiálů prezentovaných během přednáškového cyklu *Controversies in Cardiology* při Cardiovascular Institute, The Mount Sinai Medical Center, NYU.

Úvod

Chlopenní regurgitace je způsobena abnormalitami chlopně nebo jejich podpůrných struktur, nebo abnormalitami výtokového traktu. Retrográdní proud krve vede k hemodynamickým změnám v postiženém srdečním oddílu a nakonec vede k ireverzibilní ventrikulární dysfunkci. Chlopenní regurgitace se vyskytuje poměrně často v běžné populaci. Ve Framinghamské studii (the Framingham Offspring Study) se podrobilo 1696 mužů a 1893 žen barevné dopplerovské echokardiografii. Mitrální regurgitace byla detekována u 19 % mužů a 19,1 % žen (17).

Posledních 50 let přineslo mnoho pokroku v léčbě chlopenních vad. Tento posun byl dosažen vyvinutím spolehlivých invazivních a neinvazivních technik k odhadu závažnosti vad, zlepšením chirurgických metod, včetně chlopenních náhrad (5). Nicméně mnoho otázek zůstává v léčbě regurgitací, kde správné načasování chirurgického řešení je stěžejním úkolem kardiologa.

Etiologie

Mitrální regurgitace (MR) je způsobena selháním jedné nebo více komponent normální mitrální chlopně (cípů, komisur, mitrálního anulu, papilárních svalů, chordae tendinae). To vede k objemovému přetížení, dysfunkci levé komory a plicnímu městnání. „Funkční“ MR může nastat v důsledku povšechné nebo lokální myokardiální dysfunkce (relativní MR u dilatace levé komory – LK). MR může být způsobena různými patologickými procesy. Ve studii 97 pacientů, kteří se podrobili náhradě mitrální chlopně pro závažnou MR, etiologie MR byla v 97 % nereumatická. Prolaps mitrální chlopně nebo nedomykavý cíp způsobily MR v 67 %, následované dysfunkcí papilárních svalů v důsledku koronarosklerózy v 30 %. Revmatické postižení chlopně bylo prokázáno pouze ve 3 % (19). Hlavní příčiny MR jsou uvedeny v tabulce 1.

Patofyziologie

Charakteristické pro MR je objemové přetížení levé komory (u aortální regurgitace (AR) jde o kombinaci tlakového a objemového přetížení). Během systoly dochází k abnormálnímu toku krve z levé komory zpět do levé síně přes inkompetentní mitrální chlopeň. Při chronické MR levá síň dilataje a zvyšuje svou poddajnost, aby umožnila pojmout zvýšený objem, aniž by docházelo k nadměrnému vzestupu tlaku v síni. Levá komora kompenzuje zvýšený regurgitační objem svou dilatací. Časem chronické přetížení vyústí v dysfunkci LK. Stejně jako u aortální regurgitace, pacienti zůstávají bez symptomů po řadu let. Pokud se ne-

léčí, progresse onemocnění vede k ireverzibilním změnám, dysfunkci LK a rozvoji symptomů.

Klinický průběh

Řada studií popisuje rozdílnou dobu přežití, 5letá mortalita u léčených MR se udává od 20 (14) do 54 % (10). Rozdíl se vysvětluje řadou faktorů jako jsou velikost populačních skupin, komorbidita, nejasnosti při definici MR apod. Navíc v posledních desítkách let se etiologie MR výrazně změnila, 97 % je nyní nereumatického původu. Extrapolace dat z dřívějších studií může být zavádějící, protože revmatická horečka tehdy byla hlavní příčinou MR.

Nedávné studie zkoumaly nemocné s nereumatickou MR. Studie 229 pacientů s léčenou MR popsala roční mortalitu 6,3 % (8). V 10 letech 90 % pacientů podstoupilo operaci nebo zemřeli, navíc incidence srdečního selhání a chronické fibrilace síní byla 63 %, resp. 30 %.

Prevalence prolapsu mitrální chlopně se odhaduje na 2,4 % (6). V echokardiografické studii 3491 pacientů bez projevů srdečního selhání 1,2 % mělo fibrilaci síní, u 1,2 % byla diagnostikována cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka, u 3,6 % byla zachycena synkopa. Ve studii 31 pacientů s asymptomatickou závažnou MR v důsledku prolapsu mitrální chlopně 28 % podstoupilo chirurgické řešení v intervalu 5 let sledování (15). Závažnost MR koreluje s dobou přežití. U pacientů s prolapsem mitrální chlopně přítomnost lehké a středně závažné MR je spojována s nižším výskytem srdečních komplikací než u pacientů s těžkou MR.

Tabulka 1. Klasifikace mitrální regurgitace – adaptováno podle Flignera (5)

Abnormální chlopeň

Myxomatózní degenerace mitrální chlopně, tzv. floppy mitral valve
Rvmatické onemocnění srdce
Infekční endokarditida
Marfanův syndrom a jiné dědičné onemocnění vazivové tkáně
Kalcifikace mitrálního anulu
Vrozená abnormální chlopeň (rozštěp nebo fenestrace)
Systémový lupus erythematosus
Rvmatoidní artritida
Terapie iradiací
Farmaka (methysergid, fenfluramin-phentermin)
Karcinoid
Endomyokardiální fibróza

Normální chlopeň

Dysfunkce papilárních svalů, včetně ruptury – infarkt myokardu, infiltrativní nemoc myokardu
Hypertrofická a dilatační kardiomyopatie
Systémová hypertenze
Komorová dilatace z jakýchkoliv příčin

Klinický průběh ischemické MR je komplexní a závisí na charakteristice jednotlivého případu. Ischemická MR může být rozdělena do 4 skupin:

- MR v důsledku ruptury papilárního svalu
- MR během akutního infarktu myokardu
- MR v důsledku reverzibilní ischemie se zachovalou funkcí LK
- MR spojenou s velmi pokročilou ICHS s redukovanou systolickou funkcí LK (12).

Bez chirurgické intervence je mortalita ruptury papilárního svalu 75 % během 24 hodin a 95 % ve 2 týdnech (20). Pacienti s MR v důsledku akutního IM mají také špatnou prognózu. Ve studii the Survival and Ventricular Enlargement Study měli pacienti s MR v důsledku akutního IM vyšší mortalitu, spíše trpěli závažným srdečním selháním a rekurentním IM (7).

Determinanty progresu MR

Symptomy

Prezence symptomů je dobře známým indikátorem k chirurgickému řešení MR. Pacienti s MR ve stádiu NYHA III-IV mají 34% mortalitu ročně, pokud nejsou opeřováni (8). I pacienti s mírnými symptomy (NYHA I-II) mají roční mortalitu 4,1 % (8). Závažnost symptomů předoperačně koreluje s nižší postoperační ejekční frakcí a vyšším výskytem srdečního selhávání v dalším sledování (2, 3).

Funkce levé komory

Předoperační hodnota ejekční frakce LK se ukázala být dobrým předpovědním faktorem v postoperačním průběhu (2). Předoperační hodnota ejekční frakce (EF) LK souvisí s výskytem postoperačního srdečního selhávání. Výskyt chronického srdečního selhávání v 10letém sledování byl popsán v 19, 29 a 70 % u pacientů s předoperační hodnotou EF LK >60 %, 50–59 % a <50 % resp. (3). Projevy srdečního selhání předjímají špatnou prognózu se 44% přežitím v 5 letech po prvních příznacích.

Rozměr a objem LK

Dysfunkce LK u pacientů s chronickou MR může být obtížně diagnostikovatelná, protože EF LK může být zachována změnami v plicních parametrech. Proto další neinvazivní ukazatele byly vyvinuty k měření funkce LK nezávisle na plicních podmínkách, k čemu nejlepší selekci pacientů pro chirurgické řešení ještě před vyvinutím ireverzibilní dysfunkce LK. Mezi takové ukazatele patří end-systolický rozměr LK. Ve studii 266 pacientů, kteří se podrobili chirurgickému zákroku, end-systolický rozměr >45 mm významně a nezávisle určoval postoperativní EF (2). End-systolický objem >60 ml/m² měřený angiograficky byl špatným prognostickým markrem (1). Tzv. kontraktilní rezerva LK, měřená EF během zátěže, byla zkoumána jako možný prognostický faktor. Neadekvátní vzestup EF LK a větší end – systolický objem při zátěži jsou spojovány s latentní dysfunkcí LK.

Fibrilace síní, velikost LS

Chronická MR vede k dilataci LS a rozvoji fibrilace síní. Výskyt a trvání fibrilace síní (FS) předoperačně koreluje s problémy udržení sinusového rytmu postoperačně. Ve studii 191 pacientů byla pravděpodobnost sinusového rytmu pooperačně 93,7 %, pokud byl předoperační rytmus sinusový, ale jen 80 % u předoperační paroxysmální FS. Pokud byla FS přítomna více než 1 rok před operací, počet pacientů se znovu nastoleným sinusovým rytmem dramaticky poklesl (11). Tato skutečnost byla potvrzena dalšími studiemi, proto bylo navrženo, že FS by měla být považována za indikaci k chirurgickému řešení.

Plicní hypertenze

Chronická MR vede k zvýšenému tlaku v LS, který působí pasivní zvýšení plicního tlaku. Tento proces je reverzibilní, pokud je MR léčena v dohledné době. Dlouhodobě trvající proces však vede k ireverzibilní plicní hypertenzi.

Terapeutický postup u mitrální regurgitace

Klinické sledování

Pravidelné, pečlivé hodnocení velikosti LK a EF je esenciální pro optimální načasování chirurgické intervence. Základem je echokardiografické vyšetřování. Dle Otta (13) by frekvence kontrol měla být následovná: pro mírnou MR každé 2–3 roky, pro středně závažnou s normální velikostí LK 1×/1–2 roky, pro středně závažnou s dilatací LK 1× ročně, pro těžkou MR každých 6 měsíců.

Farmakoterapie

Podobně jako u aortální regurgitace byla pro MR zavedena vazodilatační léčba k zastavení progresu MR u pacientů, kteří ještě nejsou indikováni k operačnímu řešení nebo jsou kontraindikováni z různých důvodů. Na rozdíl od AR je regurgitační plocha ústí (určuje regurgitační objem) u MR dynamická a závislá na plicních podmínkách. Proto určení etiologie a patofyziologie MR je rozhodující. Např. u porematické MR je mitrální chlopeč fibrotická, kalcifikovaná a imobilní, proto regurgitační otvor je fixován a nedá se dost dobře ovlivnit změnami plicních tlaků. Naproti tomu u dilatační kardiomyopatie je MR sekundární a ústí je dynamické v důsledku dilatace anulu, proto regurgitace může být lehce ovlivněna vazodilatační léčbou. U prolapsu mitrální chlopně nebo u hypertrofické kardiomyopatie redukce velikosti LK může zvětšit regurgitační otvor a tím zhoršit MR.

Vazodilátory navíc snižují afterload, tím usnadňují antegrádní tok přes aortální chlopeč a tím snižují retrográdní tok přes mitrální chlopeč.

Krátkodobé efekty vazodilatační terapie byly zkoumány v četných studiích. Jejich i.v. použití vede k snížení středního arteriálního tlaku, plicního arteriálního tlaku a end-diastolického tlaku LK, zmenšují regurgitační objem. Farmaky použitými ve studiích byly i.v. nitroprussid a hydralazin, nebo jejich kombinace, která se ukázala být účinnější.

K posouzení dlouhodobého efektu vazodilatační terapie bylo vypracováno několik studií. Jedna se zabývala použitím p.o. hydralazinu (50–225 mg), k zlepšení symptomů došlo u 50 % pacientů, ale 25 % pacientů přerušilo léčbu pro nežádoucí vedlejší účinky. ACE inhibitory demonstrovaly rozporuplné výsledky. Některé studie popsaly snížení regurgitačního objemu, v jiných byly ACEI bez efektu. Toto se zřejmě vztahuje k rozdílné etiologii MR. ACEI jsou účinné u funkční MR při idiopatické dilatační kardiomyopatii nebo kardiomyopatii ischemického původu. V dvojité slepé studii pacientů s dilatační ischemickou kardiomyopatií byl polovině pacientů s NYHA II-III podáván captopril, zbytku placebo. U pacientů užívajících captopril došlo k snížení regurgitační plochy a vzestupu tepového objemu, pacienti lépe tolerovali zátěž. Žádné zlepšení nebylo popsáno u skupiny užívající placebo (16). U selhávajícího srdce s funkční MR se ukázaly být indikovány beta-blokátory, hlavně carvedilol. Ve studiích byl popsán příznivý efekt na remodelaci a alterovanou geometrii komory, ke které dochází u chronického srdečního selhávání. Vedle snížení regurgitačního objemu se příznivý efekt na remodelaci objevil po 4 měsících léčby a přetrvával po 12 měsících (9).

Chirurgické řešení

Všeobecná shoda je, že všichni symptomatičtí pacienti by měli podstoupit chirurgický zákrok, pokud nejsou kontraindikováni. Dokonce i symptomatičtí pacienti s nízkou EF LK (<50 %) profitují z operace, jejich prognóza je lepší než při pouhé medikamentózní terapii. Chirurgickou intervencí by měli podstoupit i asymptomatictí pacienti s projevy dysfunkce LK (ESD>45 mm, EF LK<60 %). Chirurgický postup u pacientů bez symptomů s normální EF je stá-

le kontroverzním tématem. Byla popsána vyšší mortalita u těchto pacientů, pokud byli léčeni pouze konzervativně. Vzhledem k tomuto faktu a s přihlédnutím na velmi nízkou mortalitu během chirurgické rekonstrukce mitrální chlopně, je agresivnější chirurgický postup pro asymptomatickou MR s normální EF některými centry obhajován. Pomocnými indikacemi k intervenci jsou přítomnost fibrilace síní, větší LS a plicní hypertenze (4, 18)

Pokud jde o srovnání chirurgických technik, rekonstrukce nativní mitrální chlopně přináší lepší výsledky než náhrada mitrální chlopně. Náhrada je nutná u těžkých deformit (porevmatické změny, ischemická MR).

Závěr

Stále nejobtížnějším dilematem internisty-kardiologa je určení vhodnosti farmakoterapie a včasného timingu chirurgické intervence u mitrální regurgitace. Shoda panuje u symptomatických pacientů, kteří by měli neprodleně podstoupit chirurgický zákrok (rekonstrukci chlopně, nebo její náhradu), pokud nemají kontraindikace. Vazodilatační terapie je vhodná u pacientů, kteří nejsou kandidáty pro chirurgický zákrok. Role chronické vazodilatační terapie (ACEI) není zcela jasná. Je na místě u MR spojené s dilatací LK, špatnou systolickou funkcí a výraznou symptomatologií. U asymptomatických pacientů se zachovalou funkcí LK, pokud netrpí hypertenzí, nemá vazodilatační léčba žádný význam.

Použití vazodilatací (i.v. nitroprussid, i.v. hydralazin) u akutně vzniklé MR je indikováno u pacientů připravovaných k chirurgické intervenci. Pokud jsou vazodilatacia kontraindikována (rozvoj kardiogenního šoku) intraaortální balónková kontrapulzace umožňuje překlenutí do zahájení operace.

Literatura

- Carabello, B. A. et al. (1986): Hemodynamic predictors of outcome in patients undergoing valve replacement. *Circulation* 74: 1309–1316.
- Enriquez-Sarano M et al. (1994): Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 24: 1536–1543.
- Enriquez-Sarano, M., Schaff, H. V. et al. (1995): Congestive heart failure after surgical correction of mitral regurgitation. A long term study. *Circulation* 92: 2496–2503.
- Enriquez-Sarano, M., Schaff, H. V. et al. (1995): Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation* 91: 1022–1028.
- Fligner, C. L., Reichenbach, D. D. (1999) Pathology and Etiology of heart disease. In: Otto, CM, ed. *Valvular Heart Disease*. Philadelphia: W. B. Saunders, 13–42.
- Freed, L. A. et al. (1999): Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 341: 1–7.
- Lamas, G. A., Mitchell, G. F. et al. (1997): Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 96: 827–833.
- Ling, L. H., Enriquez-Sarano, M., et al. (1996): Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 335: 1417–1423.
- Lowes, B. D., Gill, E. A., et al. (1999): Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 83: 1201–1205.
- Munoz, S., Gallardo, J. et al. (1975): Influence of surgery on the natural history of rheumatic mitral and aortic valve disease. *Am J Cardiol* 35: 234–242.
- Obadia, J. F. et al. (1997): Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 179–185.
- Otto, C. M. (1999): Mitral regurgitation. In: Otto CM, ed. *Valvular heart disease*. Philadelphia: W. B. Saunders, 296–322.
- Otto, C. M. (1999): Principles of medical therapy for valvular heart disease. Philadelphia: W.B. Saunders, 116–134.
- Rapaport, E. (1975): Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol* 35: 221–227.
- Rosen, S. E., Borer, J. S. et al. (1994): Natural History of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. *Am J Cardiol* 74: 374–380.
- Seneviratne, B., Moore, G. A. (1994): Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. *Br Heart J* 72: 63–68.
- Singh, J. P., Evans, J. C. et al. (1999): Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83: 897–902.
- Sousa Uva, M., Dreyfus, G. et al. (1996): Surgical treatment of asymptomatic and mildly symptomatic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 1240–1249.
- Waller, B. F., Morrow, A. G. et al. (1982): Etiology of clinically isolated, severe, chronic, pure mitral regurgitation: analysis of 97 patients over 30 years of age having mitral valve replacement. *Am Heart J* 104: 276–288.
- Wei, J. Y., et al. (1979): Papillary muscle rupture in fatal acute myocardial infarction: a potentially treatable form of cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 90: 149–152.