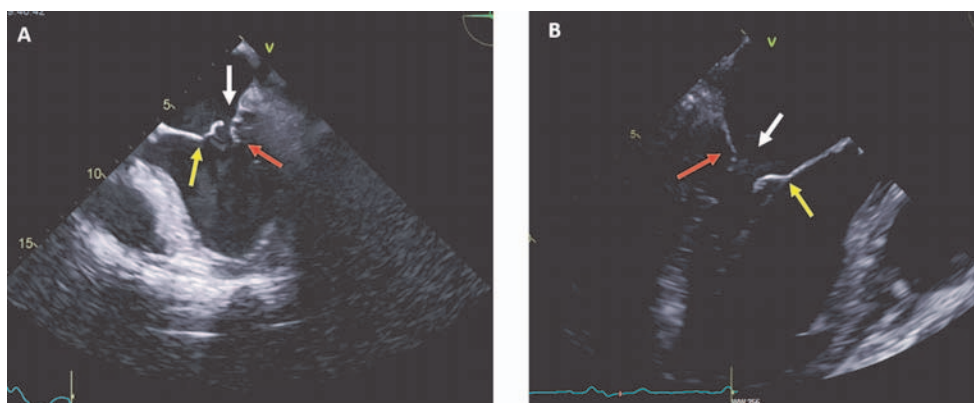


JERZY PRĘGOWSKI*

Niedomykalność zastawki mitralnej i nowoczesne metody jej leczenia

Niedomykalność mitralna to druga pod względem częstości, po zwężeniu zastawki aortalnej, wada serca w populacji europejskiej [1]. Wraz z wiekiem wrasta jej częstość. Szacuje się, że istotna niedomykalność mitralna jest obecna u około 9% osób w wieku powyżej 75 lat, co przekłada się na liczbę 4 milionów pacjentów w Europie.

Podłożem niedomykalności mitralnej może być choroba zwyrodnieniowa aparatu zastawkowego (płatków zastawki i strun ścięgniętych). Mówimy wówczas o pierwotnej niedomykalności mitralnej (ryc. 1A).



Ryc. 1. Typy niedomykalności mitralnej. A – przykład pierwotnej (zwyrodnieniowej) niedomykalności mitralnej wynikającej z wypadania przedniego płatka zastawki. B – przykład wtórnej (czynnościowej) niedomykalności mitralnej wynikającej z restrykcji obu płatków. Strzałka biała wskazuje defekt koaptacji. Strzałka żółta wskazuje przedni płatek zastawki mitralnej. Strzałka czerwona wskazuje tylny płatek zastawki mitralnej

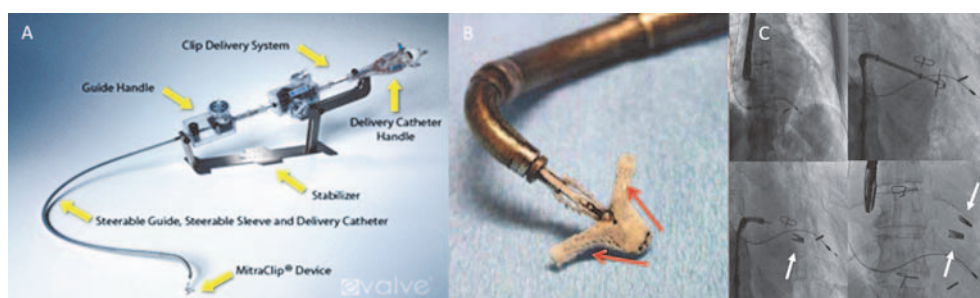
Etiologia wady może być też wtórna do choroby mięśnia lewej komory, w przebiegu choroby wieńcowej lub kardiomiopatii rozstrzeniowej. Dochodzi wówczas do poszerzenia pierścienia mitralnego i restrykcji (ograniczenia ruchomości) płatków zastawki, co skutkuje upośledzeniem ich koaptacji (stykania się) i w konsekwencji niedomykalnością (ryc. 1B). Ten typ wady jest nazywany niedomykalnością czynnościową lub wtórną.

* Prof. dr hab. Jerzy Pręgowski (jpregowski@ikard.pl) Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego

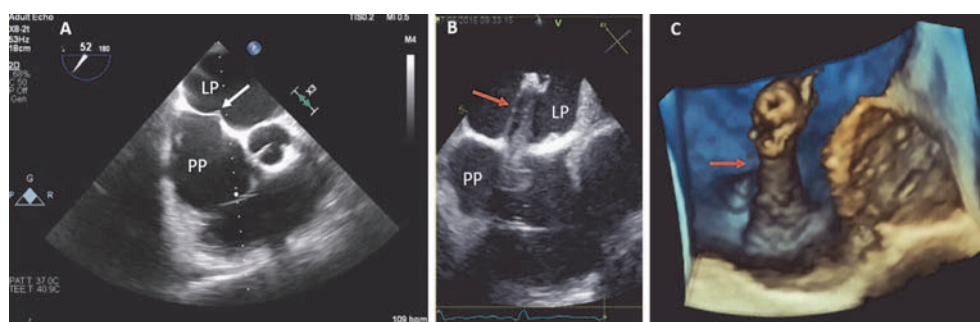
Pierwotna niedomykalność mitralna

Naturalny przebieg nieleczonej pierwotnej niedomykalności mitralnej prowadzi do stopniowo postępujących objawów lewokomorowej niewydolności serca, powiększenia i upośledzenia czynności skurczowej lewej komory, przebudowy lewego przedsionka i rozwoju migotania przedsionków [1]. Pojawia się nadciśnienie płucne, dysfunkcja prawej komory serca, czego konsekwencją jest niedomykalność zastawki trójdzielnej. W ostatnim etapie pacjent cierpi z powodu objawów obukomorowej niewydolności serca. Nieleczona wada prowadzi do dramatycznego pogorszenia komfortu życia oraz przedwczesnego zgonu. Złotym standardem leczenia pacjentów z pierwotną niedomykalnością mitralną jest jej chirurgiczna naprawa. Operacja przeprowadzona w odpowiednim momencie (tj. przed rozwojem zaawansowanej niewydolności serca i dysfunkcji lewej komory) pozwala na pełne wyleczenie wyrażające się ustąpieniem objawów i uzyskaniem przewidywanej długości życia takiej samej jak w populacji ogólnej. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Kardiolo/Torako chirurgów każdy chory z objawową pierwotną niedomykalnością mitralną i frakcją wyrzutową lewej komory $>30\%$ powinien mieć wykonany zabieg naprawy zastawki. Niestety praktyka wygląda inaczej. W Europie leczonych jest jedynie 50% takich pacjentów; u pozostałych stosowane jest jedynie leczenie farmakologiczne [2]. Rozbieżność między zaleceniami, a rzeczywistością wynika z obecności licznych przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego u chorych z niedomykalnością mitralną. Jednym z głównych problemów jest zaawansowany wiek chorych. Zabiegowi operacyjnemu poddawanych jest jedynie 42% pacjentów w wieku 70–80 lat oraz mniej niż 20% osiemdziesięciolatków. Wynika to z 13% śmiertelności okołoperacyjnej u osób w wieku > 80 lat poddawanych operacji zastawki mitralnej [3, 4]. Z tego powodu zostały rozwinięte techniki małoinwazyjnej, przezskórnej korekcji niedomykalności mitralnej, niewymagające rozległego zabiegu operacyjnego. Najszerzej stosowanym zabiegiem jest technika „brzeg do brzegu” [5–8]. Polega ona na trwałym zbliżeniu brzegów płatków zastawki mitralnej w miejscu braku koaptacji za pomocą implantowanej na stałe zapinki. Technika powstała na bazie wcześniejszych doświadczeń kardiochirurgicznych (technika Alfieriego). Obecnie stosowane są dwa urządzenia oparte na technice „brzeg do brzegu”: urządzenie MitraClip (producent: firma Abbott) (ryc. 2) oraz niedawno wprowadzone urządzenie Pascal (producent: firma Edwards). Zabiegi wykonywane są pod kontrolą przezprzelykowego badania echo serca. Po nakłuciu żyły udowej i wprowadzeniu koszulki naczyniowej wykonywana jest punkcja przegrody międzyprzedsionkowej serca (ryc. 3). Następnie zapinka wprowadzana jest do lewego przedsionka i pozycjonowana nad zastawką mitralną. Po ustaleniu optymalnej pozycji i trajektorii ramiona zapinki są otwierane i urządzenie wprowadzane jest do lewej komory i podciągane pod płatki zastawki. Po uzyskaniu stabilnej pozycji płatków zastawki na ramionach zapinki są one

zamykane i miejscowo unieruchamiane. Jeżeli uzyskano satysfakcjonującą redukcję niedomykalności zapinka zostaje odłączona od systemu doprowadzającego.

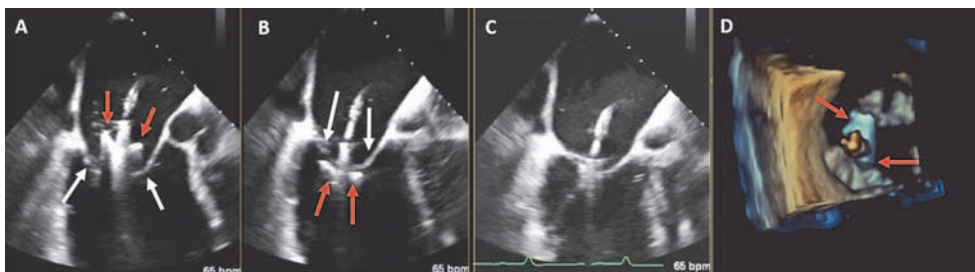


Ryc. 2. System MitraClip. A – Zdjęcie całego systemu umożliwiającego doprowadzenie zapinki do zastawki mitralnej oraz pozycjonowanie zapinki w lewym przedsionku i w lewej komorze (dzięki uprzejmości firmy Abbott). B – Zdjęcie zapinki MitraClip; strzałki czerwone wskazują ramiona zapinki. C – obraz zapinki w badaniu radiologicznym; białe strzałki wskazują implantowane zapinki



Ryc. 3. Nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej pod kontrolą przezprzełykowego badania echokardiograficznego. A – obraz przegrody międzyprzedsionkowej punktowo uciskanej (biała strzałka) przez koszulkę transeptalną bezpośrednio przed nakłuciem. B – obraz koszulki transeptalnej systemu doprowadzającego zapinkę MitraClip (badanie echokardiografii dwuwymiarowej). C – obraz koszulki transeptalnej systemu doprowadzającego zapinkę MitraClip (badanie echokardiografii trójwymiarowej) Skróty: PP – prawy przedsionek, LP – lewy przedsionek

Przed ostatecznym uwolnieniem istnieje możliwość zmiany pozycji zapinki. Często konieczna jest implantacja dwóch, a nawet trzech zapinek u jednego pacjenta. Kolejne etapy procedury przedstawione są na rycinie 4. Wyniki badania klinicznego EVEREST, do którego włączano głównie chorych z pierwotną niedomykalnością mitralną, wskazują, że jeżeli chodzi o stopień redukcji niedomykalności mitralnej, system MitraClip jest gorszy od zabiegu operacyjnego. Jednak w trakcie 5-letniej obserwacji nie zauważono różnicy w śmiertelności pomiędzy pacjentami leczonymi przezskórnie i chirurgicznie [7].



Ryc. 4. Kolejne etapy zabiegu implantacji zapinki MitraClip. A – Zapinka z otwartymi ramionami w lewym przedsionku powyżej zastawki mitralnej. B – Zapinka z otwartymi ramionami w lewej komorze poniżej zastawki mitralnej. Płatki zastawki leżą na ramionach zapinki. C – Zamknięta zapinka MitraClip unieruchamiająca płatki zastawki mitralnej i zmniejszająca niedomykalność. D – Zapinka z otwartymi ramionami w świetle lewej komory – obraz echokardiografii trójwymiarowej. Strzałki białe wskazują płatki zastawki; strzałki czerwone wskazują ramiona zapinki MitraClip

Wtórna niedomykalność mitralna

Wtórna niedomykalność mitralna występuje znacznie częściej niż niedomykalność pierwotna. Występuje u chorych z niewydolnością serca wywołaną dysfunkcją skurczową lewej komory w wyniku choroby wieńcowej, wieloletniego nieleczonego lub źle leczonego nadciśnienia tętniczego, nadużywania alkoholu czy też kardiomiopatii rozstrzeniowej. Liczba chorych z niewydolnością serca w Polsce wynosi wg raportu Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z roku 2016 około 600–700 tys. Można szacować, że u 20–30% tych chorych obecna jest istotna niedomykalność mitralna. Daje to liczbę około 100 tysięcy pacjentów z wtórną niedomykalnością mitralną w Polsce. Można zatem ją traktować jako chorobę cywilizacyjną, której rozprzestrzenienie będzie wzrastać wraz ze starzeniem się społeczeństwa.

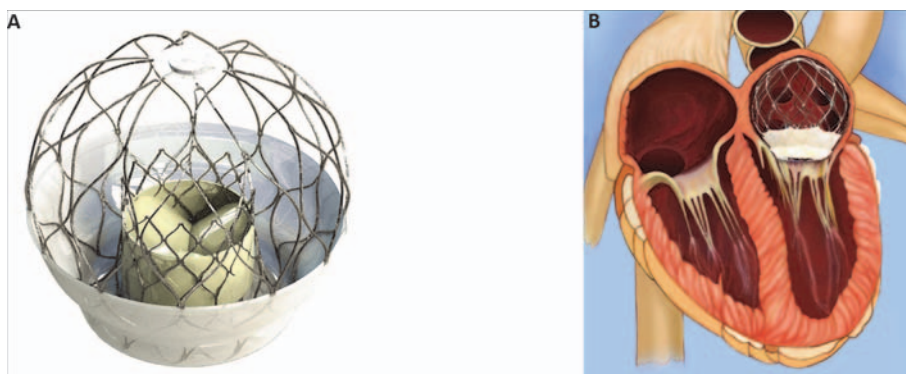
Patomechanizm wtórnej niedomykalności mitralnej to poszerzenie i zmiana geometrii lewej komory serca. Pierścień mitralny ulega poszerzeniu, a mięśnie brodawkowate (miejsca przyczepów strun ścięgniętych mocujących płatki) ulegają przemieszczeniu w głąb lewej komory. Płatki zastawki ulegają restrykcji i zaburzona zostaje ich koaptacja. Wtórna niedomykalność mitralna znacząco pogarsza objawy i rokowanie u pacjentów z niewydolnością serca i dysfunkcją lewej komory. Wtórna niedomykalność mitralna jest rutynowo leczona chirurgicznie u chorych poddawanych jednoczesnej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Izolowany zabieg operacyjnej naprawy wtórnej niedomykalności mitralnej bywa wykonywany u chorych z objawami niewydolności serca opornymi na leczenie farmakologiczne [1]. Brak jest jednak danych, aby izolowana korekcja chirurgiczna wtórnej niedomykalności mitralnej poprawiała rokowanie pacjentów. Należy przy tym pamiętać, że jest to rozległy zabieg operacyjny wiążący się z niebagatelnym ryzykiem powikłań. Z tego powodu korzystnym rozwiązaniem

u części pacjentów z wtórną niedomykalnością mitralną mogą być zabiegi przezskórne, takie jak implantacja zapinki MitraClip. Dane z wielu europejskich rejestrów wskazują, że terapia MitraClip jest skutecznym leczeniem objawowym, poprawiającym jakość życia pacjentów z niewydolnością serca i wtórną niedomykalnością mitralną. Wyniki badań z randomizacją dotyczących terapii MitraClip u chorych z wtórną niedomykalnością mitralną są sprzeczne. W badaniu MITRA FR nie stwierdzono wpływu terapii MitraClip na częstość zgonów i hospitalizacji [6]. Natomiast w badaniu COAPT, obejmującym dwukrotnie licniejszą populację (ponad 600 pacjentów), wykazano, że implantacja zapinki MitraClip zmniejsza w trakcie dwuletniej obserwacji ryzyko zgonu lub hospitalizacji o 50%, a ryzyko zgonu o prawie 40% [5]. Na konferencji TCT 2019 ukazały się wyniki przedłużonej trzyletniej obserwacji pacjentów włączonych do badania COAPT. Wynika z nich, że również w perspektywie 3-letniej terapia systemem MitraClip zmniejsza śmiertelność całkowitą. Wartość parametru NNT dla terapii MitraClip (ang. *number needed to treat*) dla zgonu wynosi 7,9, natomiast dla pilnej hospitalizacji 2,9. Analiza ekonomiczna badania COAPT przeprowadzona dla warunków amerykańskich dostarczyła danych wskazujących, że zabieg MitraClip przedłuża życie chorego z niewydolnością serca o 1,13 roku za cenę 45 648 USD. Różnice wyników uzyskanych w badaniu COAPT i MITRA FR wynikają prawdopodobnie z istotnych różnic w kryteriach włączenia chorych do badań. Do badania MITRA FR włączano głównie chorych w bardziej zaawansowanym stadium przebudowy lewej komory oraz z mniejszym stopniem niedomykalności mitralnej. Jest zatem prawdopodobne, że u części pacjentów z wtórną niedomykalnością mitralną, wykonana w odpowiednim momencie, jej korekcja z zastosowaniem systemu MitraClip jest zabiegiem przedłużającym życie i poprawiającym jego komfort.

Nowe techniki leczenia niedomykalności mitralnej

Trwają intensywne badania nad nowymi systemami przezskórnymi umożliwiającymi korekcję niedomykalności mitralnej. Prawdopodobnie prawdziwym przełomem będzie wprowadzenie protezy zastawki mitralnej możliwej do implantacji z dostępu przez nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej. Prace nad protezami zastawki mitralnej są we wczesnej fazie badań klinicznych. Głównymi przeszkodami w zaprojektowaniu protezy implantowanej przezskórnie zastawki mitralnej są skomplikowane warunki anatomiczne; przede wszystkim kształt pierścienia mitralnego, możliwość powstania po zabiegu zwężenia w drodze odpływu lewej komory oraz trudności w stabilnym umocowaniu protezy w miejscu docelowym. W przeciwieństwie do protezy zastawki aortalnej implantowanej podczas zabiegu TAVI nie można polegać na sile radialnej utrzymującej protezę w obrębie zwapnień pierścienia aortalnego. Konieczne jest zaprojektowanie odpowiednich elementów mocujących. Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

bierze udział w badaniach klinicznych nad dwoma prototypami przezskórnych zastawek mitralnych. Mechanizm mocujący pierwszego prototypu opiera się na tym, że w pierwszym etapie w lewe ujście żylnie serca implantowana jest tzw. stacja dokująca, a następnie w nią zastawka (zastawka High Life). W drugim prototypie zastawka jest stabilizowana w ujściu mitralnym przez nitinolowe rusztowania rozpięte w lewym przedsionku (zastawka AltaValve). Zastawka AltaValve, produkowana przez firmę 4C, przedstawiona jest na rycinie 5.



Ryc. 5. Zastawka AltaValve. A – zdjęcie zastawki, B – schematyczna ilustracja przedstawiająca zastawkę implantowaną w lewym przedsionku. (Ilustracje dzięki uprzejmości firmy 4C – producenta zastawki)

Pierwsze zabiegi przezskórnej przezprzegrodowej implantacji protezy zastawki mitralnej w Polsce odbędą się w sierpniu 2020.

Piśmiennictwo

- [1] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Iung B., Lancellotti P., Lansac E., Rodriguez Muñoz D., Rosenhek R., Sjögren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T., Wendler O., Windecker S., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur. Heart J. 2017; 38(36): 2739–2791.
- [2] Mirabel M., Iung B., Baron G., Messika-Zeitoun D., Detaint D., Vanoverschelde J.L. *What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?* Eur. Heart J. 2007; 28: 1358–1365.
- [3] Buzzatti N., Van Hemelrijck M., Denti P., Ruggeri S., Schiavi D., Scarfò I.S., Reser D., Taramasso M., Weber A., La Canna G., De Bonis M., Maisano F., Alfieri O. *Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: A propensity-weighted analysis*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2019. pii: S0022–5223.
- [4] Chikwe J., Goldstone A.B., Passage J., Anyanwu A.C., Seeburger J., Castillo J.G., Filsoufi F., Mohr F.W., Adams D.H. *A propensity score-adjusted retrospective comparison of early and mid-term results of mitral valve repair versus replacement in octogenarians*. Eur. Heart J. 2011; 32(5): 618–626.

- [5] Stone G.W., Lindenfeld J., Abraham W.T., Kar S., Lim D.S., Mishell J.M., Whisenant B., Grayburn P.A., Rinaldi M., Kapadia S.R., Rajagopal V., Sarembock I.J., Brieke A., Marx S.O., Cohen D.J., Weissman N.J., Mack M.J.; COAPT Investigators. *Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure*. N. Engl. J. Med. 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
- [6] Obadia J.F., Messika-Zeitoun D., Leurent G., Iung B., Bonnet G., Piriou N., Lefèvre T., Piot C., Rouleau F., Carrié D., Nejari M., Ohlmann P., Leclercq F., Saint Etienne C., Teiger E., Leroux L., Karam N., Michel N., Gilard M., Donal E., Trochu J.N., Cormier B., Armoiry X., Boutitie F., Maucort-Boulch D., Barnel C., Samson G., Guerin P., Vahanian A., Mewton N.; MITRA-FR Investigators. *Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation*. N. Engl. J. Med. 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
- [7] Feldman T., Kar S., Elmariah S., Smart S.C., Trento A., Siegel R.J., Apruzzese P., Fail P., Rinaldi M.J., Smalling R.W., Hermiller J.B., Heimansohn D., Gray W.A., Grayburn P.A., Mack M.J., Lim D.S., Ailawadi G., Herrmann H.C., Acker M.A., Silvestry F.E., Foster E., Wang A., Glower D.D., Mauri L.; EVEREST II Investigators. *Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II*. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 66(25): 2844–2854.
- [8] Schillinger W., Hünlich M., Baldus S., Ouarrak T., Boekstegers P., Hink U., Butter C., Beke-redjian R., Plicht B., Sievert H., Schofer J., Senges J., Meinertz T., Hasenfuß G. *Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry*. EuroIntervention. 2013; 9(1): 84–90.

Mitral regurgitation and its modern treatments

Mitral regurgitation is the second most common valvular disease. The etiology is either primary or functional-secondary to the left ventricle dysfunction in the course of coronary artery disease, arterial hypertension and diabetes. Along with the population aging and increasing number of comorbidities the number of patients with mitral regurgitation soars. In patients with heart failure the mitral regurgitation significantly decreases the quality of life and worsens the survival prognosis. Surgical correction is the treatment of choice in patients with mitral regurgitation. However, up to 50% of potential candidates are denied surgery for its prohibitive risk. The minimally invasive, percutaneous procedures are potential solution for those subjects. Currently the „edge to edge” technique with use of the MitraClip system is most commonly performed. This procedure is less efficient in MR reduction than open heart surgery. However, the number of periprocedural complications is smaller. It has been shown the MR correction with the MitraClip device improves the duration and quality of life. There are several ongoing preclinical studies on the percutaneously implanted mitral valve prosthesis. First in men procedures have been performed. However the mitral valve anatomy is much more complex as compared to aortic. Therefore the breakthrough comparable to TAVI procedure will not occur in the very close future.

Key words: mitral regurgitation, heart failure, percutaneous intervention

