

Poprawa funkcji lewej komory podczas terapii skojarzonej karwedilolem, ramiprilem i spironolaktonem po zapaleniu mięśnia sercowego u chorej leczonej wcześniej chemioterapią z powodu chłoniaka Hodgkina — obserwacja 3-letnia

Improvement of left ventricular function during combined carvedilol, ramipril and spironolactone therapy after myocarditis in patient treated earlier by chemotherapy due to Hodgkin's lymphoma — 3-years follow-up

Rafał Dąbrowski, Ewa Pędzich-Placha

Instytut Kardiologii, Warszawa

Abstract

The case of woman with dysfunction of left ventricle (LV) possible due to Hodgkin's lymphoma treatment and following myocarditis is presented. Triple therapy with carvedilol, ramipril and spironolactone was continued to prevent further LV remodeling. During 3-years follow-up repeated echocardiographic examinations revealed gradual improvement of LV function and clinical condition of the patient. Results of current studies suggest benefits of early implementation of aldosterone antagonist therapy in addition to ACE-inhibitors/angiotensin receptors blockers and β -blockers in patients with chronic heart failure.

Key words: heart failure, left ventricle function, drug therapy

Kardiol Pol 2010; 68, 7: 810–813

OPIS PRZYPADKU

Kobieta w wieku 40 lat, dotychczas nielecząca się z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, niepaląca, zgłosiła się (2.11.2006 r.) na Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Szpitala Rejonowego z powodu osłabienia, istotnego zmniejszenia tolerancji wysiłku, duszności (III/IV klasa NYHA). W wywiadzie chorobowym występowała ziarnica złośliwa, chłoniak Hodgkina (obecnie w stanie remisji, pacjentka leczona chemioterapią przed 7 laty: dwa cykle wg schematu ABVD: dokсорubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). Miesiąc przed hospitalizacją chora przeżyła infekcję dróg oddechowych. Ze względu na obraz kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych (troponina: maks. 0,599 ng/ml, CK-MB: 27,64 ng/ml, CRP: 23 mg/l) ustalono wstępne rozpoznanie zapalenia mię-

śnia sercowego. Włączono leczenie karwedilolem, ramiprilem, kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem, simwastatyną.

Chorą przeniesiono (4.11.2006 r.) do Wojewódzkiego Szpitala Klinicznego w celu rozszerzenia diagnostyki. Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym średnim z objawami niewydolności lewej komory (LV, *left ventricle*). W badaniu echokardiograficznym stwierdzono poszerzenie jamy lewego przedsionka, podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej, umiarkowaną/dużą niedomykalność zastawki mitralnej oraz istotnie obniżoną frakcję wyrzutową LV (ok. 24%). W EKG występowały: rytm zatokowy miarowy o częstości 78/min, blok lewej odnogi pęczka Hisa oraz QRS równe 144 ms. W USG jamy brzusznej nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości. W radiogramie klatki piersiowej zwracała

Adres do korespondencji:

dr n. med. Rafał Dąbrowski, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02–637 Warszawa, tel/faks: +48 22 844 95 10, e-mail: rdabrowski45@gmail.com
Praca wpłynęła: 01.11.2009 r. Zaakceptowana do druku: 18.11.2009 r.

uwagę powiększona sylwetka serca w wymiarze poprzecznym i niewielka ilość płynu w obu jamach opłucnowych. W trakcie hospitalizacji zastosowano leczenie karwedilem, cilazapilem, spironolaktonem, chlortalidonem z dobrym efektem, uzyskując stopniową poprawę funkcji skurczowej LV (frakcja wyrzutowa 34% i ustąpienie objawów niewydolności LV). Nie przeprowadzono diagnostyki wirusologicznej w celu ustalenia etiologii infekcji. Pacjentka po wyjściu ze szpitala mimo poprawy po zastosowanym leczeniu nadal zgłaszała osłabienie i okresowe duszności. Pozostawała na zwolnieniu lekarskim przez 3 miesiące, następnie powróciła do pracy na dotychczasowym stanowisku (nauczycielka). Rozważano wykonanie koronarografii, jednak ostatecznie odstąpiono od badania ze względu na niski profil ryzyka chorej (wartości lipidogramu w normie, brak innych czynników ryzyka choroby wieńcowej, wg karty ryzyka SCORE 10-letnie ryzyko incyden- tu sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem < 1%), brak objawów wskazujących na miażdżycę tętnic wieńcowych i trudności w uzyskaniu zgody na badanie. Analizowano kwestię kwalifikacji do terapii resynchronizującej (uszkodzenie LV, blok lewej odnogi, QRS 144 ms), jednak ze względu na szybką

odpowiedź na optymalną farmakoterapię i poprawę stanu chorej odłożono tę decyzję — miała zależeć od wyników dalszej obserwacji. Podczas kolejnych 5 wizyt kontrolnych (średnio co 6 miesięcy) nie zaobserwowano nawrotu objawów niewydolności lewokomorowej. Stopniowo zwiększano dawki stosowanych leków aż do dawki 2 × 25 mg karwedilolu. Spiro- nolakton stosowano w dawce 25 mg, ramipril w dawce 5 mg, a furosemid w dawce 40 mg. Nie powiodły się próby zwiększenia dawki inhibitora konwertazy (ramiprilu) ze względu na źle tolerowane przez pacjentkę niskie wartości ciśnienia tętni- czego. Stwierdzono jednoczesną poprawę parametrów funk- cji skurczowej mięśnia sercowego w kolejnych badaniach echokardiograficznych (tab. 1, 2). Utrzymuje się umiarkowa- na niedomykalność zastawki mitralnej (+++). Obecnie stan ogólny pacjentki jest dobry, pracuje jako nauczycielka, nie ma objawów niewydolności serca (I klasa NYHA).

OMÓWIENIE

W opisywanym przypadku kwestią dyskusyjną jest przyczy- na niewydolności serca. Nie potwierdzono, ale także nie wykluczono ostatecznie etiologii niedokrwiennej. Pacjentka

Tabela 1. Ocena wymiarów jam serca. W żadnym z opisywanych badań echokardiograficznych nie zaobserwowano poszerzenia żyły głównej dolnej i pnia płucnego, osierdzie było prawidłowe, bez patologicznej ilości płynu, grubość ścian lewej komory była prawidłowa

| Data badania | LVDD [cm] | LVSD [cm] | LVEF [%] | IVS [cm] | Ao [cm] | LA [cm] | RVDD [cm] | RA [cm] | PASP [mm Hg] | MR | TR | AR |
|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|------------|------------|--------------|------------|-----------------|--------|----|----|
| 06.11.2006 | 4,2 | | 24 | 1,1 | 2,6 | 4,4 | 2,7 | | | III | II | – |
| 09.11.2006 | 4,45 | | 34 | 1,1 | 2,7 | 4,3 | 2,6 | | 43 | III/IV | II | – |
| 18.01.2007 | 4,5 | | 40 | 1,1 | 2,6 | 4,1 | 2,7 | | 28 | II/III | II | – |
| 18.07.2007 | 5,0 | 3,5 | 35 | 1,0 | 2,6 | 3,8 | 2,9 | 3,0 | 40/30 | III/IV | II | – |
| 12.12.2007 | 4,9 | 3,4 | 40 | 1,0 | 2,7 | 3,8 | 2,3 | 2,9 | 30 | III | II | – |
| 23.10.2008 | 5,1 | 3,4 | 40 | 1,0 | 2,6 | 3,9 | 2,3 | 3,0 | 26/20 | III | II | – |
| 03.07.2009 | 4,5 | 3,0 | 45 | 1,0 | 2,7 | 4,0 | 2,5 | 3,3 | 25 | III | II | – |

LVDD — wymiar późnorozkurczowy lewej komory; LVSD — wymiar późnoskurczowy lewej komory; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; IVS — grubość przegrody międzykomorowej; Ao — wymiar aorty wstępującej; LA — wymiar lewego przedsionka; RVDD — wymiar prawej komory w rozkurczu; RA — wymiar prawego przedsionka; PASP — ciśnienie w tętnicy płucnej; MR — niedomykalność zastawki mitralnej; TR — niedomykalność zastawki trójdzielnej; AR — niedomykalność zastawki aortalnej

Tabela 2. Ocena kurczliwości mięśnia lewej komory (LV) — badania z 4 ośrodków

| Data badania | Ocena kurczliwości mięśnia lewej komory | LVEF [%] |
|--------------|--|----------|
| 06.11.2006 | Duże ograniczenie funkcji skurczowej LV | 24 |
| 09.11.2006 | LV o zaokrąglonym kształcie, z poszerzeniem koniuszka, uogólnionymi zaburzeniami kurczliwości i asynchronią skurczu (LBBB) | 34 |
| 18.01.2007 | Uogólnione zaburzenia kurczliwości LV, mniejszego stopnia niż w badaniach poprzednich | 40 |
| 18.07.2007 | Akineza przegrody międzyprzedsionkowej, ściany przedniej i odpowiadających segmentów koniuszka | 35 |
| 12.12.2007 | Akineza przegrody międzyprzedsionkowej i podstawnych segmentów ściany przedniej | 40 |
| 23.10.2008 | Zaburzenia kurczliwości przegrody międzykomorowej, ściany przedniej | 40 |
| 03.07.2009 | Istotna hipokineza ściany przedniej i przegrody | 45 |

LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; LBBB — blok lewej odnogi pęczka Hisa

nie miała objawów choroby wieńcowej, zanotowano niski profil ryzyka według karty ryzyka SCORE ($< 1\%$). Opisywane są przypadki przyspieszonej miażdżycy po leczeniu chemioterapią w mechanizmie uszkodzenia śródbłonka, zaburzeń krzepnięcia i zapalenia ścian naczyń [1]. Ryzyko wystąpienia zmian miażdżycowych może wynosić 5–10%, a ryzyko zgonu 2,2–7,2% w okresie 11–18 lat od leczenia ziarnicy złośliwej z zastosowaniem radioterapii [2]. Analiza retrospektywna po 9,5-letniej obserwacji chorych leczonych z powodu ziarnicy złośliwej wykazała, że 3,9% pacjentów zmarło z powodu powikłań sercowo-naczyniowych: zawału i niewydolności serca, zapalenia osierdzia i mięśnia sercowego, kardiomiopatii lub powikłań z powodu wad zastawkowych. Względne ryzyko zgonu oceniono na 3,1 [3]. Jednak w tym przypadku pacjentkę leczono wyłącznie chemioterapią, a w przebiegu ponad 3-letniej obserwacji nie wystąpiły przesłanki kliniczne do wykonania koronarografii. Wśród leków stosowanych w chemioterapii szczególnie kardiotoksyczne są antracykliny (doksyrubicyna i daunorubicyna). Może dojść do blokowania syntezy DNA, osłabienia homeostazy wapniowej, selektywnego hamowania aktywności genów dla miozyny, tropiny, alfa-aktyny, kinazy kreatynowej. Powstają wolne rodniki tlenowe uszkadzające kardiomiocyty. W obrazie histopatologicznym obserwuje się utratę włókien mięśniowych, włóknienie śródmiąższowe, zwyrodnienia wodniczkowe, ogniskowe zgrubienia błon komórkowych oraz obrzęk retikulum endoplazmatycznego i mitochondriów [4]. Obserwowano występowanie zaburzeń rytmu i przewodzenia, zapalenia osierdzia i mięśnia sercowego [5]. W efekcie powyższych patologii w badaniu echokardiograficznym można zaobserwować m.in. obniżenie frakcji wyrzutowej i frakcji skracania LV oraz zaburzenia relaksacji. Obecnie wskazuje się na konieczność jak najwcześniejszego monitorowania funkcji serca, także ze względu na rosnącą skuteczność metod leczenia nowotworów i wynikające z tego przedłużenie życia. Racjonalne jest postępowanie obejmujące ocenę funkcji serca przed leczeniem (EKG, badanie echokardiograficzne z oceną frakcji wyrzutowej), w trakcie terapii oraz okresowe badania po leczeniu. Jednak dotychczas nie znalazło to odzwierciedlenia w oficjalnych zaleceniach onkologiczno-kardiologicznych. Dokumenty takie są obecnie przygotowywane.

Na podstawie dotychczasowych badań wskazuje się na celowość stosowania inhibitorów konwertazy, antagonistów receptora dla angiotensyny i karwedilolu w prewencji kardiomiopatii po chemioterapii u chorych wysokiego ryzyka [4]. W omawianym przypadku nie można wykluczyć, że chemioterapia ziarnicy złośliwej mogła w pewnym stopniu przyczynić się do uszkodzenia funkcji skurczowej LV i następowego wystąpienia niedomykalności zastawki mitralnej, jednak przez 7 lat u pacjentki nie występowały objawy kliniczne. Pogorszenie wydolności serca nastąpiło w przebiegu infekcji dróg oddechowych w okresie miesiąca poprzedzającego hospitalizację. Zmiany spowodowane ziarnicą i jej leczeniem mogły wywołać zaburzenia immunologiczne w odpowiedzi na in-

fekcje wirusowe i bakteryjne oraz szybkie objęcie procesem zapalnym mięśnia sercowego.

Przebudowa LV wiąże się z postępowaniem niewydolności serca niezależnie od przyczyny. Dochodzi do zwiększenia wymiarów serca, zmian kształtu i pracy serca w odpowiedzi na jego uszkodzenie lub obciążenia zewnętrzne. Na podstawie istniejących dowodów klinicznych w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny (kaptopryl, enalapryl), antagonistów receptorów dla angiotensyny II (losartan, kandesartan), leków β -adrenolitycznych (metoprolol, bisoprolol, karwedilol) oraz hydralazyny i azotanów udowodniono hamowanie i odwrócenie przebudowy LV [6–8]. Zaawansowanie przebudowy LV odwrotnie koreluje z rokowaniem chorych. Do parametrów oceniających zakres przebudowy LV zalicza się wymiary i objętości końcoworozkurczowe i końcowoskurczowe, frakcję wyrzutową, masę i kształt LV oraz analizę odkształcenia miokardium (*strain myocardium*). Parametry te dotyczą różnych aspektów przebudowy i według aktualnej wiedzy żaden z nich nie jest uważany za podstawowy. Stopień przebudowy LV można oceniać za pomocą badania echokardiograficznego, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Dotychczas wykazano proporcjonalną zależność między wielkością frakcji wyrzutowej LV a rokowaniem [9]. Według aktualnych standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i towarzystw amerykańskich leczenie niewydolności serca należy rozpoczynać od zastosowania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) i leku β -adrenolitycznego (klasa zaleceń IA) [10, 11]. W świetle dowodów z badań klinicznych nie ulega to wątpliwości. W omawianym przypadku od początku do terapii inhibitorem ACE i β -adrenolitykiem dołączono spironolakton. W niewydolności serca zalecana dawka wynosi 25 mg/d., szczególnie w przypadku terapii skojarzonej z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora dla angiotensyny. Według zaleceń lek ten powinno się stosować u chorych w III i IV klasie NYHA (EF $< 35\%$, klasa IB) [10, 11]. Jednak ze względu na jego potencjał w hamowaniu i odwracaniu przebudowy LV przeciwdziałanie włóknieniu, działanie stabilizujące stężenie potasu (prewencja arytmii), hamowanie waskulopatii aldosteronowej oraz niewielkie działanie diuretyczne, leczenie utrzymano i jest ono nadal kontynuowane [12, 13].

Zidentyfikowano 8 genów, których ekspresja jest regulowana przez aldosteron, zaangażowanych w procesach przebudowy LV i regulacji napięcia naczyń [14]. W metaanalizie obejmującej 19 randomizowanych badań oceniających terapię antagonistami aldosteronu (spironolaktonem, eplerenonem lub kanreonatem potasowym) chorych z heterogennych grup, z dysfunkcją LV powstałą w różnych mechanizmach stwierdzono 20-procentową redukcję śmiertelności ogólnej i poprawę frakcji wyrzutowej LV o 3,1% [15]. W jednej z prac eksperymentalnych z zastosowaniem modelu ostrego zawału serca u szczurów wykazano, że eplerenon dodany do irebsartanu spowodował poprawę funkcji LV i hamował jej przebudowę [16]. W próbie klinicznej, do której włączono 51 chorych z przewlekłą niewydolnością serca (I–III klasa NYHA, EF $< 40\%$)

zastosowano randomizowane leczenie: spironolakton i kandesartan v. kandesartan i placebo. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego wykazano istotną poprawę frakcji wyrzutowej LV (35 v. 26%, $p < 0,01$) oraz parametrów ocenianych w badaniu tkankowego doplera w grupie leczonej 2 lekami, co wskazuje na hamowanie przebudowy LV [17]. Biorąc pod uwagę zalecenia, nie ma jednak dotychczas zdecydowanych dowodów, że leczenie powinno być dobierane w zależności od wartości frakcji wyrzutowej. Zarówno inhibitory ACE, jak i β -adrenolityki mają dodatkowe właściwości wpływające na poprawę rokowania, niezwiązane tylko i wyłącznie z hamowaniem przebudowy LV. Po opublikowaniu europejskich standardów leczenia przewlekłej i ostrej niewydolności serca przedstawiono wiele wątpliwości oczekujących na rozstrzygnięcie m.in. tego, czy stosować antagonistów aldosteronu w ustabilizowanej niewydolności serca (I–II klasa NYHA). Mimo braku zaleceń stosowania antagonistów aldosteronu w prewencji kardiomiopatii antracyklinowej istnieją przesłanki wskazujące na korzyści z takiego postępowania.

Przybywa dowodów, że leki hamujące aktywność aldosteronu, w świetle jego szkodliwego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, mogą mieć równy lub nawet wyższy potencjał w hamowaniu procesów towarzyszących niewydolności serca i zmian w zakresie śródbrzońka niż inhibitory konwertazy i antagoniści receptorów dla angiotensyny. Pozostaje ostateczne dowiedzenie tego w dużych randomizowanych badaniach klinicznych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, w I i II klasie według NYHA. Idąc wstecz sercowo-naczyniowego *continuum* do jak najwcześniejszych etapów rozwoju miażdżycy, mechanizmy i konsekwencje działania tych leków mogą mieć także znaczenie u osób z chorobą wieńcową, także w celu jak najbardziej efektywnej profilaktyki zawału serca. Ważne jest również ustalenie optymalnych dawek, z uwzględnieniem maksymalnych korzyści, rzeczywistego wpływu na funkcję nerek i możliwe ryzyko innych działań niepożądanych. U chorych z niewydolnością serca zastosowanie maksymalnie szerokiej blokady neurohormonalnej za pomocą wszelkich dostępnych środków jest postępowaniem skutecznym i może zapobiec lub odłożyć w czasie stosowanie leczenia interwencyjnego: terapii resynchronizującej, urządzeń wspomagających pracę LV i przeszczepu serca. Niniejszy opis przypadku dotyczy monitorowania stanu i optymalizacji leczenia chorej z dysfunkcją LV z zastosowaniem oceny klinicznej oraz dostępnego i względnie taniego narzędzia, jakim jest badanie echokardiograficzne uwzględniające parametry przydatne w codziennej praktyce.

PODSUMOWANIE

W przypadku wysokiego ryzyka postępu zaburzeń funkcji LV jako następstwa jej uszkodzenia, bez względu na etiologię, celowe jest rozważenie szerokiego leczenia hamującego dalszą przebudowę z zastosowaniem leków, w przypadku których wykazano korzystne działanie w tym zakresie, mimo względnej stabilności stanu klinicznego pacjentów. Wykaza-

no, że takie postępowanie może przedłużać czas do przeszczepu serca i poprawia komfort życia chorych. W świetle najnowszych doniesień w planowaniu tej terapii coraz bardziej celowe wydaje się jak najwcześniejsze stosowanie antagonistów aldosteronu.

Piśmiennictwo

1. Wożakowska-Kapłon B, Szymczyk R, Buda S, Biskup P. Przebyta terapia onkologiczna — niedoceniany czynnik ryzyka choroby wieńcowej? Opis trzech przypadków ostrego zespołu wieńcowego u kobiet po przebytej radioterapii i chemioterapii. *Kardiologia Pol*, 2008; 66: 415–419.
2. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Piovaccari G et al. Cardiac injury as late toxicity of mediastinal radiation therapy for Hodgkin's disease patients. *Haematologica*, 1996; 81: 132–137.
3. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA*, 1993; 270: 1949–1955.
4. Pfeffer B, Tziros C, Katz RJ. Current concepts of anthracycline cardiotoxicity: pathogenesis, diagnosis and prevention. *Br J Cardiol*, 2009; 16: 85–89.
5. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2007; 109: 1878–1886.
6. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in LV function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with betaadrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 25: 1154–1161.
7. Wong M, Staszewsky L, Latini R et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 970–975.
8. Cohn JN, Tam SW, Anand IS, Taylor AL, Sabolinski ML, Worcel M; for the A-HeFT Investigators. Isosorbide dinitrate and hydralazine in a fixed-dose combination produces further regression of left ventricular remodeling in a well-treated black population with heart failure: results from A-HeFT. *J Card Fail*, 2007; 13: 331–339.
9. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991; 325: 293–302.
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388–2442.
11. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 Focused Updated Incorporated: ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation*, 2009; 119: e391–e479.
12. Milliez P, DeAngelis N, Rucker-Martin C et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2193–2199.
13. Muller MP, Mellin V, Favre J et al. Aldosterone synthase inhibition improves cardiovascular function and structure in rats with heart failure: a comparison with spironolactone. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2171–2179.
14. Fejes-Tóth G, Náráy-Fejes-Tóth A. Early aldosterone-regulated genes in cardiomyocytes: clues to cardiac remodeling? *Endocrinology*, 2007; 148: 1502–1510.
15. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J*, 2009; 30: 469–477.
16. Fracarrolo D, Galuppo P, Schmidt I, Ertl G, Bauersachs J. Additive amelioration of left ventricular remodeling and molecular alterations by combined aldosterone and angiotensin receptor blockade after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 2005; 67: 97–105.
17. Chan AKY, Sanderson JE, Wang T et al. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 591–596.