

Současné postavení a výsledky katetrizační léčby aortální stenózy a mitrální regurgitace

Michael Želízko¹, Bronislav Janek¹, Jiří Malý², Ivan Netuka², Josef Kautzner¹

¹ Klinika kardiologie, ² Klinika kardiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Želízko M, Janek B, Malý J, et al. **Současné postavení a výsledky katetrizační léčby aortální stenózy a mitrální regurgitace.** *Cor Vasa* 2011;53:25–32.

Přehledové sdělení, které se zabývá katetrizační implantací aortální chlopně včetně indikací k výkonu, střednědobých výsledků randomizované studie PARTNER a možných komplikací výkonu. Ve druhé části je uveden přehled katetrizačních výkonů u nemocných s čistou mitrální regurgitací a současné výsledky studie EVEREST II.

Klíčová slova: Aortální stenóza – Perkutánní implantace aortální chlopně – Mitrální regurgitace – „Edge-to-edge repair“ – Mitrální anuloplastika

Želízko M, Janek B, Malý J, et al. **Current status and results of catheter-based therapy for aortic stenosis and mitral regurgitation.** *Cor Vasa* 2011;53:25–32.

This is an overview article of current catheter-based valve therapies for aortic stenosis and mitral regurgitation. Indications, mid-term results of the PARTNER trial and possible complications of transcatheter aortic valve implantation are described. The second part deals with catheter-based techniques in patients with mitral regurgitation and results of the EVEREST II study.

Key words: Aortic stenosis – Transcatheter aortic valve implantation – Mitral regurgitation – “Edge-to-edge repair” – Mitral annuloplasty

Adresa: MUDr. Michael Želízko, CSc., Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: mize@ikem.cz

Úvod

V poslední době přibývá ve vyspělých zemích pacientů s degenerativním postižením aortální chlopně a současně i nemocných se srdečním selháním, u kterých se často setkáváme s významnou funkční mitrální regurgitací. Současně přibývá i případů degenerativního postižení mitrální chlopně a obě tyto chlopenní vady – aortální stenóza i mitrální regurgitace – představují častý problém. Cílem našeho sdělení je podat přehlednou informaci o současném stavu problematiky intervenční léčby aortální stenózy a mitrální regurgitace, uvést výsledky a komplikace těchto výkonů.

Aortální stenóza

Aortální stenóza je nejčastější chlopenní vadou, její incidence stoupá úměrně s prodlužováním průměrného věku, převažující etiologie je degenerativní. Jde o vadu s nepříznivou prognózou. Průměrná doba přežívání je 2–3 roky od objevení se prvních symptomů této vady.¹ Operační náhrada aortální chlopně (mechanická protéza nebo bioprotéza) má mortalitu do 2 %.² Faktory zvyšující mortalitu operace zahrnují: věk

nad 80 let,^{3,4} srdeční selhání třídy NYHA III a IV, ejekční frakci levé komory ≤ 30 %, koronární postižení vyžadující revaskularizaci a řadu dalších faktorů (ženské pohlaví, renální insuficience, fibrilace síní a další faktory, pro které je často volen konzervativní přístup).⁵ U těchto nemocných se zkoušela nejprve katetrizační dilatace zúženého aortálního ústí balonkem (Cribier, 1985). Šlo o čistě paliativní výkon, který se pro časté komplikace (aortální regurgitace) a zejména pro přechodný klinický účinek v současnosti provádí výjimečně.⁶ Koncept katetrizační (perkutánní) implantace aortální chlopně (TAVI) prošel dlouhým technologickým vývojem. První generace balonkem expandovatelné chlopně Cribier-Edwards implantovali Cribier a spol. v roce 2002,⁷ implantaci první generace samoexpandabilní chlopně systému CoreValve provedli Grube a spol. v roce 2004.⁸ V současnosti jsou dostupné třetí generace těchto systémů s perspektivou dalšího technologického zlepšování.

Výsledky katetrizační implantace aortální chlopně
V současné době bylo na světě provedeno přes 20 000 katetrizačních implantací aortální chlopně, přičemž v klinické

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR, OK 01, NS 9741 Katetrizační léčba nemocných s těžkou aortální stenózou.

praxi jsou dostupné dva systémy – balonkem expandovatelná chlopeč Edwards Sapien a samoexpandabilní chlopeč CoreValve. První data o implantacích se soustředila spíše na technickou stránku proveditelnosti výkonu a časné komplikace, přičemž výsledky byly ovlivněny technickým rozvojem instrumentária. V současné době jsou dostupné i krátkodobé (zpravidla jednorocní) klinické výsledky, které uvádí celá řada multicentrických registrů: francouzský registr zahrnuje 244 výkonů z 16 center, italský registr systému CoreValve zahrnuje 1 248 nemocných ze 14 center, anglický registr UK TAVI zahrnuje 862 nemocných. Pro systém CoreValve probíhal několik let rozšířený klinický registr Expanded Evaluation Registry (EER)^{9,10} a pro systém Edwards Sapien byly recentně zveřejněny výsledky registru SOURCE.¹¹ Výsledky uvádějí v přehledu *tabulky 1* a *2*. V současné době je aktivní EuroHeart Survey Sentinel Registry TransCatheter Valve Treatment (Sentinel Registry TCVT), který by měl zahrnovat výkony TAVI bez ohledu na typ implantované chlopeč a též implantace MitraClip pro mitrální regurgitaci.

Recentně byly zveřejněny výsledky studie PARTNER, a to podskupiny nemocných kontraindikovaných k chirurgické náhradě chlopeč – tzv. kohorty B.¹² Do této podskupiny bylo zařazeno 358 nemocných s významnou (plocha aortálního ústí [AVA] < 0,8 cm²) a symptomatickou (NYHA II–IV)

aortální stenózou, kteří byli pro neúměrné operační riziko kontraindikováni ke klasické náhradě aortální chlopeč (inoperabilní nemocní s predikovanou 30denní mortalitou/ireverzibilní morbiditou ≥ 50 %). Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k TAVI versus standardní terapii. Základní charakteristiky souboru uvádí *tabulka 3*. Vylučovacími kritérii byly: ejekční frakce levé komory ≤ 20 %, významná mitrální nebo aortální regurgitace, transitorní ischemická ataka nebo dokonaná mozková příhoda v předchozích šesti měsících, závažná renální insuficience, rozměr aortálního anulu < 18 mm nebo > 25 mm. Nemocní indikováni k TAVI podstoupili výkon v celkové anestezii a přístupem z femorální tepny (chirurgická preparace vzhledem ke kalibru 22 F a 24 F). Po predilataci aortální chlopeč balonkem byla implantována balonkem expandovatelná biologická chlopeč Edwards Sapien velikosti 23 mm nebo 26 mm (během predilatace i vlastní implantace bylo použito krátkodobě rychlé stimulace komor). Nemocní indikováni ke standardní terapii byli léčeni konzervativně nebo prostou balonkovou dilatací aortální chlopeč. Sledování nemocných bylo ke 30. dni, po šesti měsících, jednom roce a dále jednou za rok. Studie PARTNER zahrnuje ještě početnější kohortu A (nemocní s vysokým rizikem operace, kteří byli randomizováni k TAVI versus chirurgické náhradě aortální chlopeč), tato část studie zatím pokračuje.

Výsledky studie PARTNER (kohorty B) shrnuje *tabulka 4*. Závěry studie jsou následující. Primárním cílovým ukazatelem studie byla jednorocní mortalita, která dosáhla 30,7 % ve skupině TAVI versus 49,7 % ve skupině standardní léčby ($p < 0,001$). Sdruženým ukazatelem úspěšnosti léčby byl výskyt úmrtí a rehospitalizací, který dosáhl 42,5 % ve skupině TAVI oproti 70,4 % ve skupině standardní léčby ($p < 0,001$). Jednorocní výskyt srdečního selhání hodnoce-

Tabulka 1 Klinické výsledky vybraných registrů TAVI

	SOURCE	FRANCE	UK TAVI	Italian	18F EER
Typ chlopeč	Edwards Sapien	obojí	obojí	CoreValve	CoreValve
Počet	1 038	244	862	1 248	1 265
Úmrtí do 30. dne	8,8 %	12,7 %	6,9 %	7,2 %	6,7 %
Úmrtí do jednoho roku	23,9 %	–	19,7 %	21,2 %	–
CMP (30. den)	2,5 %	3,6 %	3,9 %	5,0 %	1,7 %
Cévní komplikace	12,8 %	6,5 %	–	–	4,4 %
Implantace kardio-stimulátoru	6,9 %	–	–	18,5 %	12,2 %

Tabulka 2 TAVI: transfemorální (TF) a transapikální (TA) přístup: nerandomizované srovnání, registr SOURCE

	TF	TA	Celkem
Počet nemocných	463	575	1 038
Logistické EuroSCORE	25,8	29,1	
Úmrtí do 30. dne	6,3 %	10,8 %	8,8 %
Úmrtí do jednoho roku	18,9 %	27,9 %	
CMP	2,6 %	2,4 %	2,5 %
Renální selhání vyžadující dialýzu	1,3 %	7,3 %	4,4 %
Implantace kardiostimulátoru	6,1 %	7,7 %	6,9 %

Tabulka 3 Základní charakteristiky nemocných ve studii PARTNER (kohorta B)

Charakteristika	TAVI (n = 179)	Standardní léčba (n = 179)	p
Věk	83,1 ± 8,6	83,2 ± 8,3	0,95
Muži	82 (45,8 %)	84 (46,9 %)	0,92
Logistické EuroSCORE	26,4 ± 17,2	30,4 ± 19,1	0,04
Skóre STS	11,2 ± 5,8	12,1 ± 6,1	0,14
NYHA třídy III–IV	165 (92,2 %)	168 (93,9 %)	
Ischemická choroba srdeční	121 (67,6 %)	133 (74,3 %)	0,20
Předchozí CABG	58/155 (37,4 %)	73/160 (45,6 %)	0,17
Předchozí PCI	47/154 (30,5 %)	39/157 (24,8 %)	0,31
CHOPN	74 (41,3 %)	94 (52,5 %)	0,04
Plicní hypertenze	50/118 (42,4 %)	53/121 (43,8 %)	0,90
Plocha aortálního ústí (cm ²)	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,97
Střední aortální gradient (mm Hg)	44,5 ± 15,7	43,0 ± 15,3	0,39
EFLK (%)	53,9 ± 13,1	51,1 ± 14,3	

Tabulka 4 Výsledky studie PARTNER (kohorta B) ve 30. dni a po jednom roce

Charakteristika	TAVI 30. den	Standardní léčba 30. den	p	TAVI jeden rok	Standardní léčba jeden rok	p
Úmrtí	9 (5,0 %)	5 (2,8 %)	0,41	55 (30,7 %)	89 (49,7 %)	< 0,001
Opakovaná hospitalizace	10 (5,6 %)	18 (10,1 %)	0,17	40 (23,3 %)	79 (44,1 %)	< 0,001
Úmrtí/opak. hospitalizace	19 (10,6 %)	22 (12,3 %)	0,74	76 (42,5 %)	126 (70,4 %)	< 0,001
Jakákoli mozková příhoda	12 (6,7 %)	3 (1,7 %)	0,03	19 (10,6 %)	8 (4,5 %)	0,04
Velká mozková příhoda	9 (5,0 %)	2 (1,1 %)	0,06	14 (7,8 %)	7 (3,9 %)	0,18
Jakékoli cévní komplikace	55 (30,7 %)	9 (5,0)	< 0,001	58 (32,4 %)	13 (7,3 %)	< 0,001
Velké cévní komplikace	29 (16,2 %)	2 (1,1 %)	< 0,001	30 (16,8 %)	4 (2,2 %)	< 0,001
Velké krvácení	30 (16,8 %)	7 (3,9 %)	<0,001	40 (22,3 %)	20 (11,2 %)	0,007
Implantace kardiostimulátoru	6 (3,4 %)	9 (5,0 %)	0,60	8 (4,5 %)	14 (7,8 %)	0,27

ného jako NYHA třídy III nebo IV dosáhl 25,2 % ve skupině TAVI versus 58,0 % ve skupině standardní léčby ($p < 0,001$). Na druhé straně byl výskyt významných cévních komplikací do 30. dne od výkonu 16,2 % ve skupině TAVI oproti 1,1 % ve skupině standardní léčby ($p < 0,001$). Také výskyt cévní mozkové příhody dosáhl ve skupině TAVI 5,0 % oproti 1,1 % v konzervativně léčené skupině ($p = 0,06$). Výsledky této studie tedy prokazují, že navzdory časnému riziku TAVI (mortalita 5 %, CMP 5 %, závažné krvácivé a cévní komplikace) je jednorocní mortalita těchto nemocných velmi významně – o 19 % absolutně – nižší (zejména díky nižší kardiální mortalitě), přičemž je významně nižší výskyt srdečního selhání i nutnosti opakované hospitalizace. Současně se znovu prokázalo, že prostá balonková dilatace aortálního ústí není klinicky účinná. Podstoupilo ji 114 (63,7 %) nemocných ve skupině standardní terapie a u 66 (36,9 %) byla provedena opakovaně. Perkutánní implantace aortální chlopně se tak považuje za metodu volby u inoperabilních nemocných s významnou a symptomatickou aortální stenózou.

Selekce nemocných, rizikové skóre perkutánní implantace aortální chlopně

Dosavadní výsledky TAVI opravňují provádět tyto výkony u symptomatických nemocných s významnou aortální stenózou, kteří jsou inoperabilní nebo u nichž je riziko operace neúměrně vysoké. V praxi jde spíše o konkrétní stavy, které nás vedou k indikaci TAVI. Jsou to především vysoký věk, nutnost reoperace (stavy po aortokoronárním bypassu [CABG], výkony „valve-in-valve“), porcelánová aorta nebo přidružená interní onemocnění. Na druhé straně však očekáváme, že nemocnému výkon přinese vyšší kvalitu života, kterou musí být schopen využít. Technická schůdnost výkonu je dána přístupovou cestou a rozměry aortálního anulu. Medicínská indikace k výkonu je tam, kde jsou limitujícím faktorem symptomy aortální stenózy, nikoli symptomy či omezení dané přidruženým onemocněním, které ani úspěšná TAVI neovlivní. Indikaci k TAVI ovlivňují dále faktory, jako jsou závažnost symptomů (angina-dušnost-synkopa), závažnost stenózy (AVA/gradient na aortální chlopni [AVG]), funkce levé komory srdeční

(ejekční frakce levé komory, hypertrofie), koronární nález a předchozí revaskularizace (CABG/PCI), přidružené chlopenní vady (mitrální regurgitace, aortální regurgitace), plicní hypertenze. Nemocní indikovaní k TAVI jsou často polymorbidní, přičemž klasické prediktivní skórovací systémy (EuroSCORE, skóre STS) tato interní přidružená onemocnění zpravidla nezahrnují. Přesto se na jednorocní mortalitě po TAVI až v 50 % případů podílejí nekardiální příčiny, nejčastěji plicní choroby, renální selhání, nádory, mozkové příhody a gastrointestinální a jaterní choroby. Mezi obtížně měřitelné parametry patří celkový index „křehkosti“ („frailty index“, vyjadřující spíše celkový stav nemocného, mobilitu, mentální schopnosti, soběstačnost, touhu po aktivním životě) či kvalita sociálního zázemí. Při indikaci k výkonu musíme tyto skutečnosti vždy posuzovat individuálně.

Hodnocení úspěšnosti perkutánní implantace aortální chlopně, její komplikace

Technická úspěšnost výkonu je definována jako implantace chlopně do správné pozice, aniž dojde k její dislokaci, embolizaci nebo nutnosti použít další chlopně („valve-in-valve“), a to bez její dysfunkce (středně významná nebo významná aortální regurgitace) při absenci významných klinických komplikací.

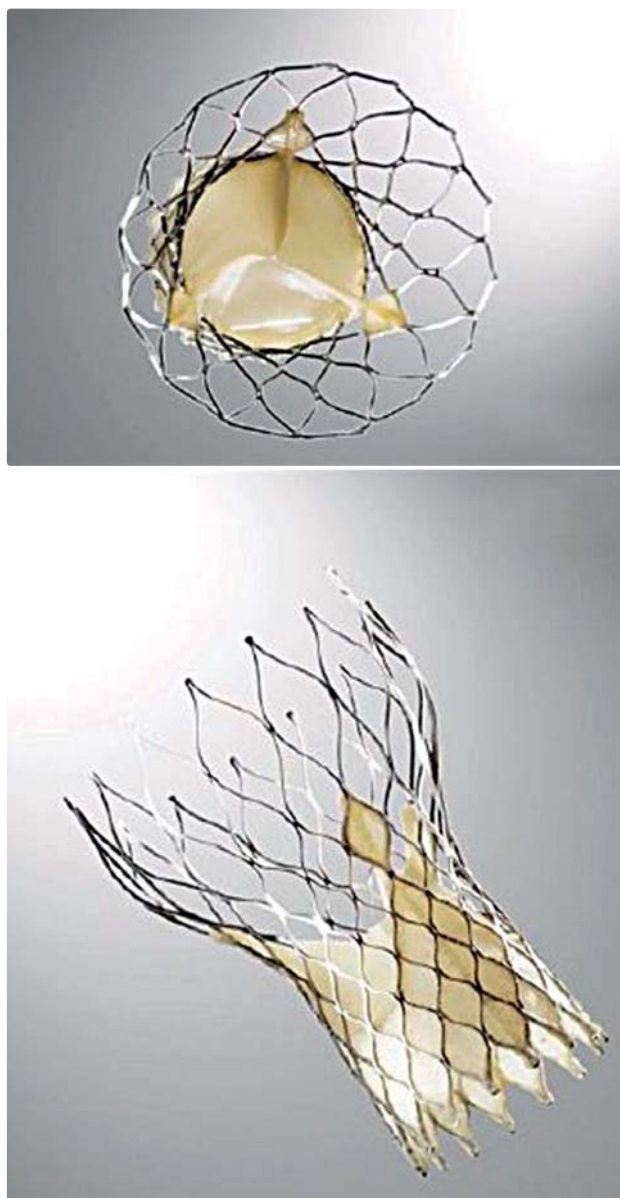
Klinické cílové ukazatele v souvislosti s TAVI byly definovány po konsensu expertů (označovaného jako VARC – Valve Academic Research Council) následovně. Třicetidenní kombinovaný cílový ukazatel („safety endpoint“) zahrnuje přežívání bez výskytu velké mozkové příhody, život ohrožujícího krvácení či závažné cévní komplikace, akutního renálního selhání, periprocedurálního infarktu myokardu či opakovaného výkonu. Jednorocní kombinovaný cílový ukazatel („efficacy endpoint“) znamená přežívání bez nutnosti rehospitalizace pro chlopenní dysfunkci nebo srdeční dekompenzaci, bez dysfunkce implantované protézy (definované jako stenóza s $AVA < 1,2 \text{ cm}^2$, $AVG > 20 \text{ mm Hg}$, $\text{peak velocity} \geq 3 \text{ m/s}$ nebo středně významná či významná aortální regurgitace).

Hlavní a klinicky významné komplikace v souvislosti s TAVI jsou uváděny následovně. Zahrnují úmrtí (z kardiál-

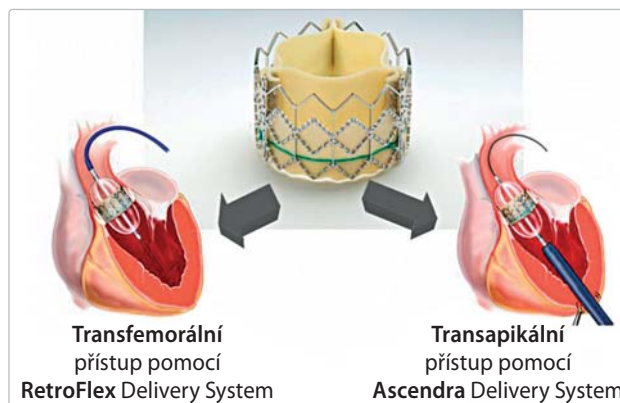
ní i nekardiální příčiny), srdeční tamponádu, aortální regurgitaci po výkonu, mozkovou příhodu, infarkt myokardu, závažné cévní a krvácivé komplikace, akutní renální selhání (vyžadující dialýzu), nutnost implantace kardiostimulátoru a infekční endokarditidu. Periprocedurální úmrtí (2,5–5 %) souvisí s mechanickými komplikacemi výkonu (vzácná, přesto fatální perforace levé komory), akutním srdečním selháním (významná aortální regurgitace) či nerozpoznaným krvácením. Cévní mozková příhoda (ve studii PARTNER se vyskytla v 5 % případů) zvyšuje roční mortalitu z 27 % na 67 %. Infarkt myokardu není častý, nicméně pokud je způsoben obstrukcí odstupu koronární tepny kalcifikovaným cípem aortální chlopně, bývá vzhledem k rozsahu ischemie fatální. Aortální regurgitace, která je nejčastěji paravalvulární (způsobená nesprávnou polohou implantované chlopně nebo její neúplnou expanzí při asymetrii aortálního anulu), se vyskytuje až v 10 % případů. Pokud je významná, je zpravidla korigovatelná podle příčiny: implantací druhé chlopně („valve-in-valve“) nebo postdilatací větším balonkem. Cévní komplikace se vyskytují nejčastěji (ve studii PARTNER to bylo v 16 %), přičemž tato komplikace zvyšuje roční mortalitu z 26 % na 43 %. Výskyt cévních komplikací je přímo úměrný technice (perkutánní punkce oproti chirurgické preparaci femorální tepny) a velikosti zaváděného instrumentária (a proto je jejich výskyt při implantaci chlopně typu CoreValve nižší). Implantace kardiostimulátoru je dávana do souvislosti s mechanickým tlakem na komorové septum (častěji se vyskytuje u chlopně typu CoreValve při její hluboké implantaci), nicméně prognózu nemocných nemění.

CoreValve versus Edwards Sapien: výhody a nevýhody

Souhrnně lze konstatovat, že technická proveditelnost TAVI dosahuje při správné selekci nemocných podle anatomie > 95 %, přičemž systém CoreValve (obrázek 1) se používá výhradně pro transfemorální (alternativně subklaviální) přístup, zatímco systém Edwards Sapien (obrázek 2) je dostupný pro transfemorální i transapikální přístup. Oba systémy mají vynikající hemodynamický účinek a reziduální invazivně měřené gradienty po implantaci perkutánní chlopně bývají nulové. Výhodou systému CoreValve je možnost plně perkutánního provedení výkonu, bez nutnosti preparace femorální tepny (zaváděcí 18F sheath, dvě velikosti chlopně pro rozmezí aortálního anulu 20–27 mm). Současně je během vlastní implantace možná částečná repozice systému. Nevýhodou je vyšší riziko vzniku převodní poruchy s následnou nutností implantace kardiostimulátoru po výkonu (až ve 20 % případů). Tato komplikace je častější při hlubším usazení chlopně ve výtokovém traktu levé komory. Systém Edwards Sapien byl do letošního roku dostupný v kalibru 22 F (chlopně 23 mm pro velikost anulu 19–21 mm) a 24 F (chlopně 26 mm pro anulus 21–24,5 mm), což vedlo k vyššímu výskytu cévních komplikací a krvácení. V současnosti je již dostupná nová generace Edwards Sapien XT (chromkobaltový stent) a 18F zaváděcí sheath (NovaFlex Delivery System). Během



Obrázek 1 Perkutánní biologická chlopně typu CoreValve: nitinolový koš a prasečí perikard, trojčípá chlopně, systém pro retrográdní implantaci přes femorální nebo podklíčkovou tepnu



Obrázek 2 Chlopně Edwards Sapien: trojčípá chlopně z hovězího perikardu upevněná na stentu. Systém pro transfemorální implantaci nebo transapikální implantaci.

implantace chlopně není možná repozice (jednorázová implantace). Transapikální přístup je vyhrazen nemocným, kteří nemají vhodný cévní přístup, zpravidla jsou rizikovější a výsledky bývají horší než u transfemorálního výkonu (viz tabulku 2).

Mitrální regurgitace

Etiologie mitrální regurgitace je nejčastěji degenerativní (20–70 %), následuje ischemická (13–30 %), revmatická (3–40 %) nebo infekční (10–12 %). Z praktického hlediska se dělí do kategorií funkční mitrální regurgitace (ischemická či neischemická v důsledku poruchy kinetiky levé komory, dilatace levé komory a dysfunkce papilárních svalů) a degenerativní (strukturální poškození cípů chlopně anebo subvalvulárního aparátu). Přirozený průběh chronické mitrální regurgitace je dlouhou dobu (několik let) asymptomatický, obtíže se projevují ve stadiu dilatace a dysfunkce levé komory srdeční (námahová dušnost) a v důsledku přetížení a dilatace levé síně (fibrilace síní, tromboembolizace). V pokročilém stadiu dochází ke kontraktilní dysfunkci levé komory, levostrannému srdečnímu selhání, následně s rozvojem plicní hypertenze k dysfunkci pravé komory, trikuspidální regurgitaci a pravostrannému městnání. Pokročilá vada významně zvyšuje riziko operace,¹³ nicméně bez korekce vady je kvalita života nízká, nemocní jsou často opakovaně hospitalizováni pro srdeční selhání a mortalita je vysoká.

Operace mitrální chlopně je po chirurgické náhradě aortální chlopně druhým nejčastějším kardiokirurgickým chlopenním výkonem.¹⁴ Indikací k operaci (náhrada, plastika) je symptomatická významná mitrální regurgitace (IB) nebo asymptomatická významná mitrální regurgitace s dilatací a dysfunkcí levé komory srdeční (end-systolický rozměr levé komory > 45 mm, EFLK ≤ 60 % – IC), plicní hypertenzí se systolickým tlakem v plicnici > 50 mm Hg nebo fibrilací síní (IIaC). V případě operace mitrální regurgitace se v USA udává náhrada chlopně ve 46 % a rekonstrukce (plastika) chlopně v 54 % případů. Rekonstrukční výkony byly vyvinuty primárně pro indikaci degenerativní mitrální regurgitace¹⁵ a zahrnují výkony na cípech mitrální chlopně (resekci, repozici, úpravu tvaru cípů, „edge-to-edge repair“), šlašinkách či zmenšení prstence mitrální chlopně (anuloplastiku). Mortalita u výkonů na mitrální chlopni dosahuje 3–5 %, přičemž je nižší u plastik chlopně (1,1 %) a vyšší u náhrad protézou a kombinovaných výkonů (6,6 %). Nejvyšší mortalita je popisována u ischemické mitrální regurgitace (10–13 %) a u nemocných nad 75 let věku.^{16–18}

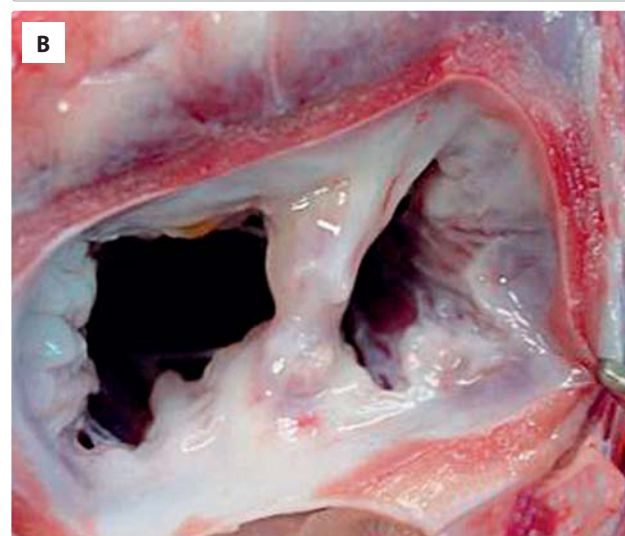
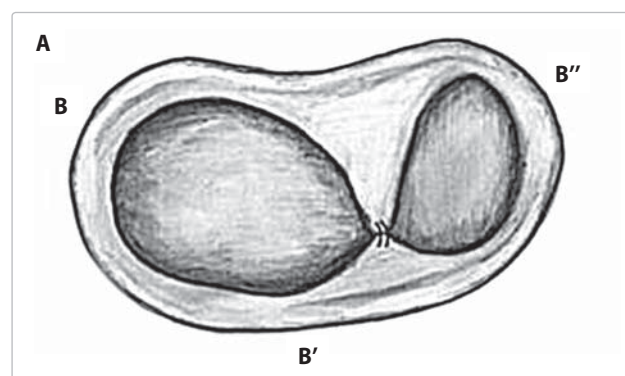
Katetrizační výkony pro mitrální regurgitaci

V mechanismu vzniku a vývoje mitrální regurgitace se uplatňuje řada patologických procesů na několika úrovních, které se často vzájemně kombinují. Poškození zahrnuje cípy chlopně (prolaps, perforace, ztlustění, komisurální srůsty), šlašinky (prodloužení, zkrácení, ztlustění, srůsty, ruptura), papilární svaly (prodloužení, fibróza, ischemie, ruptura), mitrální prstenec (kalcifikace, dilatace) a dále stav levé ko-

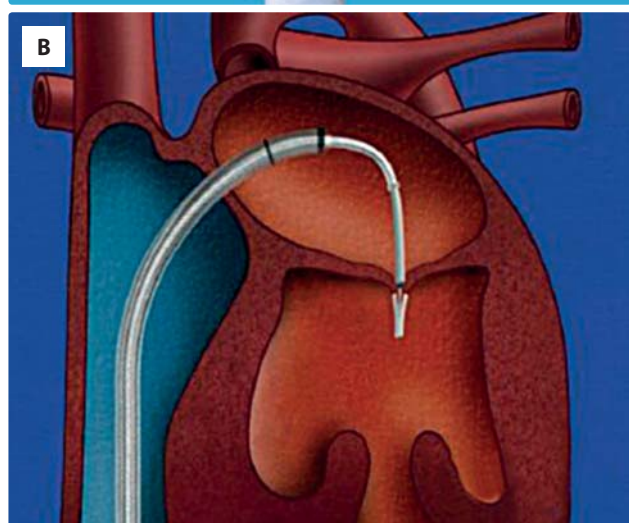
mory srdeční (ischemie, distenze). Proto jsou také možnosti nápravy různé.

Korekce chlopně typu „edge-to edge“

Princip vychází z chirurgické techniky sešití předního a zadního cípu mitrální chlopně v centrální části (scallop A2-P2) a vytvoření dvojího ústí v mitrální pozici – tzv. Alfieriho techniky (obrázky 3A, 3B).^{19–21} Toto nové dvojité ústí je menší nežli původní o 40–50 % (z 4,5–6 cm² na 2,5–3 cm²), nicméně nevytváří mitrální stenózu, pokud není < 1,5 cm². Výkon je indikován jak u degenerativní, tak i u funkční mitrální regurgitace. Tento princip se používá u katetrizační metody, která dovoluje zachycení obou cípů mitrální chlopně speciální svorkou (obdobu chirurgického výkonu). Systém MitraClip (Abbott) je katetrizačním systémem pro vytvoření této rekonstrukce katetrizační technikou na bijícím srdci. Systém sestává z vlastní svorky – clipu (obrázek 4A), zaváděcího říditelného katetru a transseptálního pouzdra. Výkon je prováděn v celkové anestezii pod kontrolou jícnové echokardiografie a skioskopie. Přístup do levé síně je transseptální přes femorální žílu, kdy je zaváděcí pouzdro zavedeno do levé síně nad mitrální chlopeň. Zaváděcí katetr s připojenou otevřenou svorkou je poté zasunut přes mitrální ústí do levé komory. Následnou manipulací (rotací a stahováním) jsou



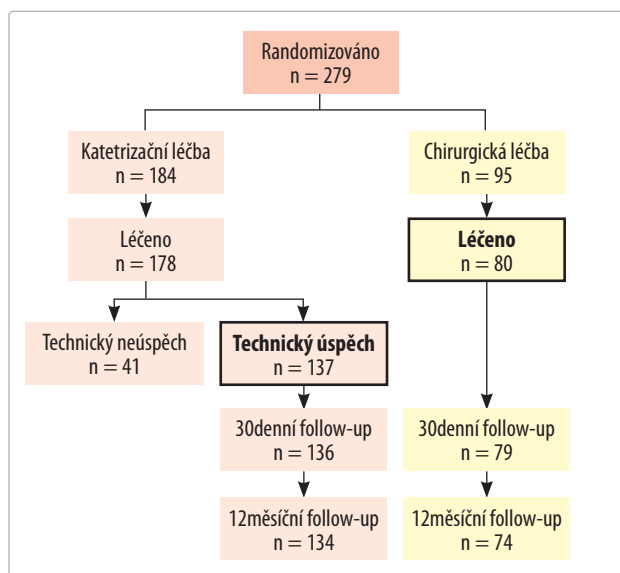
Obrázek 3 Princip chirurgické techniky dvojího ústí mitrální chlopně pomocí sutury předního a zadního cípu mitrální chlopně ve scallopu A2-P2 schematicky (A) a *in vivo* (B)



Obrázek 4 Systém MitraClip: pohled na vlastní clip v otevřeném stavu (A) a schematické znázornění polohy v mitrální chlopní (B)

zachyceny přední i zadní cíp mitrální chlopně do svorky (obrázek 4B). Echokardiograficky je kontrolována poloha a reziduální mitrální regurgitace. Při nevhodné poloze je svorka otevřena (invertována), stažena do levé síně a celý postup opakován. Při optimální poloze svorky je uzavřena a následně odpoutána od zaváděcího katetru, který je spolu s transseptálním pouzdrem odstraněn.

Recentně byly publikovány výsledky studie EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study),²² která zahrnuje 279 nemocných s významnou funkční (27%) nebo degenerativní (73%) mitrální regurgitací (stupeň 3+ až 4+). Nemocní byli randomizováni v poměru 2 : 1 ke katetrizačnímu výkonu (implantace mitrální svorky MitraClip) nebo k chirurgické léčbě (plastice nebo náhradě chlopně). Primární cílové ukazatele byly dva: bezpečnostní v období ke 30. dni (výskyt nežádoucích příhod: úmrtí, mozkových příhod, reoperací či urgentních operací, infarktu myokardu, renálního selhání, krevní transfuze) a klinický za období 12 měsíců (přežívání bez úmrtí, operace či reoperace



Obrázek 5 Schéma studie EVEREST II (vyznačeny sledované kohorty)

a zmenšení mitrální regurgitace nejméně o dva stupně). Výsledky uvádí přehledně obrázek 5 a tabulka 5.

V katetrizační větvi podstoupilo ze 184 nemocných výkon 178, přičemž technická úspěšnost (implantace clipu a zmenšení mitrální regurgitace o $\geq$ dva stupně) byla 77 % (137 nemocných). Ze 41 katetrizačně neúspěšných výkonů bylo 28 nemocných operováno, 11 léčeno konzervativně a u dvou byla opakována implantace druhé svorky. Tato podskupina měla četnější komplikace (celkem tři úmrtí a dvě CMP) a nebyla dále zahrnuta do konečných analýz (analýza „per protocol“ – PP). V chirurgické větvi bylo z 95 nemocných operováno 80, přičemž 86 % výkonů bylo typu plastiky mitrální chlopně. Bezpečnostní cílový ukazatel (analýza „intention-to-treat“ – ITT) se vyskytl v 15 % u nemocných, kteří podstoupili katetrizaci, a u 49 % nemocných, kteří podstoupili operaci, výskyt úmrtí byl 1,1 % vs. 2,1 %, výskyt CMP 1,1 % vs. 2,1 %, infarkt myokardu nebyl zaznamenán žádný, operace (emergentní, akutní či reoperace) byla nutná v 2,2 % vs. 5,4 %. Důležité je zmínit, že klíčový podíl na rozdílu v primárním cílovém ukazateli představovala nutnost podání transfuze (13,3 % vs. 49 %), což bylo oprávněně kritizováno.

Celková klinická úspěšnost za 12 měsíců byla 66,9 % ve skupině indikovaných ke katetrizačnímu výkonu a 87,8 % ve skupině operovaných, přičemž uváděné celkové výsledky

Tabulka 5 Primární bezpečnostní cílový ukazatel ve 30. dni, analýza podle zamýšlené léčby (intention-to-treat – ITT)

Sledovaný parametr	MitraClip	Chirurgie
Počet nemocných	184	95
Úmrtí	2 (1,1 %)	2 (2,1 %)
CMP	2 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Operace (urgentní/emergentní/reoperace)	4 (2,2 %)	5 (5,4 %)
Transfuze (> dvě jednotky)	24 (13,3 %)	42 (49 %)
Nežádoucí příhody celkem	15 %	49 %

závisí na způsobu použité analýzy (snaha léčit – ITT, nebo léčba podle protokolu – PP) a dle definice příslušného cílového ukazatele (tabulka 6). Klinicky došlo v obou skupinách k významnému zlepšení dušnosti, zmenšení mitrální regurgitace (lepší výsledky u chirurgické skupiny, přičemž reziduální lehká mitrální regurgitace neměla vliv na klinické symptomy), k významnému zmenšení rozměrů levé srdeční komory (end-diastolického i end-systolického rozměru). U 12 nemocných ve skupině „MitraClip“ byl nutný další výkon (tabulka 7). Lze tedy souhrnně říci, že iniciální strategie katetrizační implantace clipu je technicky úspěšná u tří čtvrtin případů, výkon má nižší riziko komplikací než operace, ale klinická úspěšnost je nižší (55 % vs. 73 %). Evropský registr implantací MitraClip v současné době zahrnuje již 1 031 nemocných (MitraClip European Program, Abbott Vascular).

„Anuloplastika“ cestou koronárního sinu

Katetrizační výkon vychází z principu chirurgické anuloplastiky, kdy všítim prstence v oblasti zadního cípu mitrální chlopně dojde ke zmenšení obvodu a následně ke zlepšení kooptace cípů a zmenšení mitrální regurgitace. Výkon je indikován u funkční mitrální regurgitace. Do koronárního sinu (vzhledem k anatomické blízkosti koronárního sinu a zadního cípu mitrální chlopně) jsou zaváděny speciální „výztuhy“, které tlakem na prstenec mitrální chlopně zmenšují předozadní rozměr (obrázek 6). Do klinického zkoušení se dostaly tři různé systémy, které se navzájem liší způsobem ukotvení funkčního segmentu, který zmenšuje mitrální ústí.

Systém Carillon (Cardiac Dimensions) používá dvě kotvy v koronárním sinu spojené nitinolovým článkem, který se

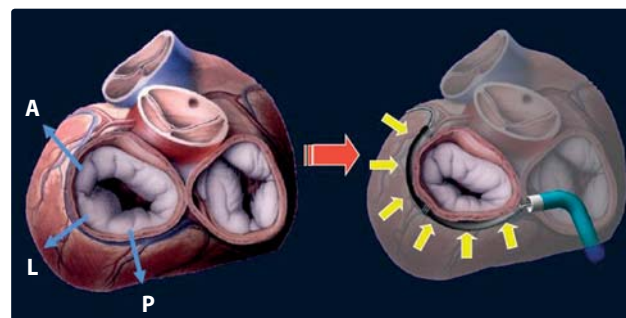
Tabulka 6 Celková klinická úspěšnost za 12 měsíců (podle způsobu analýzy)

	MitraClip	Chirurgie
Počet – ITT	184	95
Klinická úspěšnost – ITT	66,9 %	74,2 %
Počet – PP	137	80
Klinická úspěšnost – PP	72,4 %	87,8 %

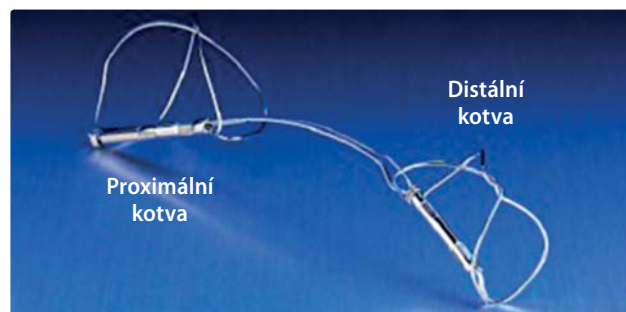
ITT – intention-to-treat: analýza zahrnuje všechny randomizované pacienty bez ohledu na konečný způsob léčby včetně konzervativně léčených, PP – per protocol: analýza zahrnuje pacienty podle způsobu léčby (MitraClip vs. chirurgie), ale bez technicky neúspěšných či neprovedených výkonů u 41 nemocných

Tabulka 7 Výskyt nežádoucích příhod za 12 měsíců (PP – per protocol, úplný follow-up)

	MitraClip	Chirurgie
Počet (PP)	134	74
Úmrtí	4,5 %	6,8 %
Operace mitrální chlopně nebo reoperace	6,7 %	2,7 %
Mitrální regurgitace > 2+	16,4 %	2,7 %
Celkem	27,6 %	12,2 %



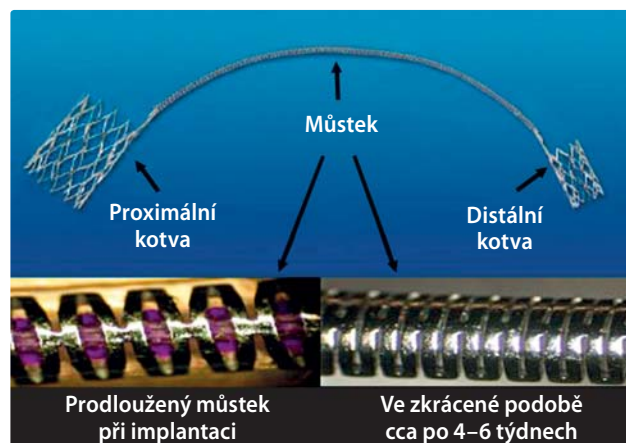
Obrázek 6 Zavedení „výztuhy“ do koronárního sinu, která tahem a tlakem na zadní cíp mitrální chlopně zmenšuje obvod prstence a předozadní rozměr chlopně



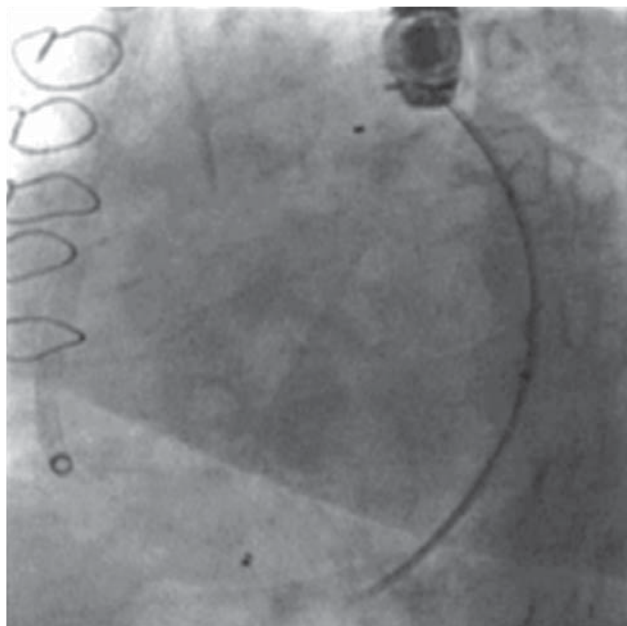
Obrázek 7 Systém Carillon: dvě kotvy spojené můstkem, který se po implantaci postupně zkracuje

po implantaci postupně zkracuje a stahuje koronární sinus (obrázek 7). Ve studii AMADEUS (n = 48) byla technická úspěšnost implantace kolem 60 %. Ve 27 % případů nebyl systém implantován, ve 23 % byla nutná jeho reopozice, komplikace byly ve 13 %.²³ Po šesti měsících se zmenšil stupeň mitrální regurgitace při použití pěti echokardiografických parametrů v průměru o 22–32 %. V současné době probíhá studie TITAN, která by měla zhodnotit dlouhodobé výsledky.

Systém Monarc (Edwards) využívá stejného principu, jako kotvy do koronárního sinu jsou použity stenty, nitinolový spojovací můstek se po implantaci postupně zkracuje (obrázek 8). Proběhla studie EVOLUTION I, kam bylo zařazeno 55 nemocných. Technická úspěšnost implantace systému



Obrázek 8 Systém Monarc: ke kotvení slouží dva stenty, spojovací článek po implantaci tahem zkracuje obvod prstence mitrální chlopně



Obrázek 9 Systém PTMA: obdoba kardiostimulační elektrody, po zavedení do koronárního sinu a fixaci jsou zaváděny vyztužující pruty, které tlakem zmenšují předozadní rozměr

byla 89 %, hlavní komplikací výkonu byl útisk koronární tepny zavedeným instrumentem (těsný vztah koronárního sinu k ramus circumflexus). Studie EVOLUTION II byla zastavena pro pomalý nábor pacientů.²⁴

Systém PTMA (Viacor, probíhající studie PTOLEMY) používá katetr zavedený do koronárního sinu z podklíčkové žíly (obdobně jako elektroda pro resynchronizační léčbu). Katetr se umístí distálním koncem do přední mezikomorové žíly a do kanálků uvnitř jsou vkládány nitinolové pruty, které přitlačují mitrální prstenec směrem k septu (obrázek 9). Výhodou je možnost odstranění systému (odpadá nutnost trvalé fixace kotvičkami nebo stenty). Studie PTOLEMY I prokázala proveditelnost implantace (Sack). Studie PTOLEMY II, které se účastnilo i naše pracoviště, měla zhodnotit bezpečnost a účinnost systému. Systém byl implantován celkem u 30 nemocných s úspěšností okolo 80 %. Studie byla nedávno předčasně zastavena pro nepochopitelnou mezi očekávanou bezpečností a účinností a očekává se další vývoj instrumentária.

Analýza výkonů provedených výše uvedenými třemi systémy udává technickou úspěšnost implantace 64 % (z 216 pokusů 138 implantací), přičemž příčinou neúspěšného zavedení či ukotvení systému jsou nejčastěji nevhodné anatomické poměry. Řada komplikací (perforace koronárního sinu, infarkty myokardu způsobené kompresí koronární tepny, migrace implantovaných systémů) a nepředvídatelné ovlivnění mitrální regurgitace zatím brání rozšíření těchto metod do klinické praxe. Vzhledem ke komplexnosti příčin vzniku mitrální regurgitace, anatomickému poškození i individuální variabilitě anatomie koronárního sinu je výběr vhodných kandidátů pro tyto metody velmi obtížný a vždy vysoce selektovaný (řada z nich není vhodnými kandidáty ani pro chirurgickou léčbu) a provedení podobných klinických studií je obtížné.

Literatura

1. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2111–2115.
2. Rankin JS, Hammil BG, Fergusson TB, et al. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:547–557.
3. Adamíra M, Juščík P, Pirk J, et al. Náhrada aortální chlopně u nemocných ve věku nad 80 let. *Cor Vasa* 2009;51:322–326.
4. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement. Results from a cohort of 277 patients aged > 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:722–727.
5. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–1243.
6. Cribier A, Savin T, Berland J. Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty in adult aortic stenosis: report of 92 cases. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:381–386.
7. Cribier A, Elthamino H, Bash A. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006–3008.
8. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high risk human patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006;114:1616–1624.
9. CoreValve ReValving® Experience: Post-CE Mark Results of Percutaneous Aortic Valve Replacement (PAVR). EuroPCR 2009, Forum on Transcatheter aortic valve implantation, 20th May 2009.
10. Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) CoreValve ReValving System – results from the multicenter Expanded Evaluation Registry 1 year following CE mark approval. *Eurointerv* 2008;4:242–249.
11. Thomas M. SOURCE Registry update. TAVI talk. *Clinical Cardiology Edition ESC* 2010.
12. Leon BM, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–1607.
13. Otto CM, et al. Clinical practice. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2001;345:740–746.
14. STS U.S. Cardiac Surgery Database. Mitral Valve Repair and Replacement Patients: Incidence of Complications Summary. 2008. www.sts.org.
15. Alvarez JM, et al. Repairing the degenerative mitral valve: ten- to fifteen-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:238–247.
16. Gillinov AM, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1125–1141.
17. Grossi EA, et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1107–1124.
18. Lawrie GM. Mitral valve repair vs replacement. Current recommendations and long-term results. *Cardiol Clin* 1998;16:437–448.
19. Maisano F, et al. The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:201–205.
20. Umana JP, et al. "Bow-tie" mitral valve repair: an adjuvant technique for ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1640–1646.
21. Alfieri O, Maisano F. An effective technique to correct anterior mitral leaflet prolapse. *J Card Surg* 1999;14:468–470.
22. Feldman T. Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study (EVEREST II): prezentace na kongresu Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2010, 21.–23. září 2010, Washington, USA.
23. Schofer J, Siminiak T, Haude M, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation* 2009;120:326–333.
24. Vahanian A. First report from the Edwards MONARC EVOLUTION II study. Předneseno 22. září 2010, TCT 2010, Washington.

Došlo do redakce 2. 1. 2011

Přijato 2. 1. 2011