

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta



Disertační práce

Praha, 2017

MUDr. Richard FOJT

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta



Disertační práce

Některé aspekty patogeneze a možnosti jejich ovlivnění u nejčastěji operovaných chlopenních vad: aortální stenózy a mitrální regurgitace

Some aspects of pathogenesis and management of valvular heart diseases that are commonly treated with surgical interventions: aortic stenosis and mitral regurgitation

Školitel: Prof. MUDr. Zuzana Mot'ovská, Ph.D.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 28.02.2017

MUDr. Richard FOJT

Identifikační záznam:

FOJT, Richard. Některé aspekty patogeneze a možnosti jejich ovlivnění u nejčastěji operovaných chlopenních vad: aortální stenózy a mitrální regurgitace. [Some aspects of pathogenesis and management of valvular heart diseases that are commonly treated with surgical interventions: aortic stenosis and mitral regurgitation. Praha, 2017. Počet stran 78, počet příloh 3. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Kardiochirurgická klinika FNKV. Školitel: Prof. MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D.

Klíčová slova: aortální stenóza, mitrální regurgitace, kardiovaskulární kalcifikace, ateroskleróza, osteoprotegerin, ischemická choroba srdeční, viabilita myokardu, dyssynchronie papilárních svalů.

Key words: aortic stenosis, mitral regurgitation, cardiovascular calcification, atherosclerosis, osteoprotegerin, coronary artery disease, myocardial viability, papillary muscle dyssynchrony.

PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří všem, kteří se spolupodíleli na vytvoření této doktorandské práce. V první řadě patří mé poděkování mému školiteli Prof. MUDr. Zuzaně Mořovské, Ph.D., a to za podporu, laskavý přístup a především odborné vedení po celou dobu mého doktorandského studia. Dále děkuji panu RNDr. Markovi Malému, CSc. za pomoc při statistickém zpracování výsledků jednotlivých prací. Mé poděkování patří i kolegům na Kardiochirurgické a Kardiologické klinice FNKV, bez jejichž pomoci by tato práce nemohla vzniknout. A konečně děkuji také své rodině, a to za podporu po celou dobu mého nejen profesního života.

OBSAH:

Seznam zkratk	7
1. Úvod do problematiky	9
1.1. Aortální stenóza.....	9
1.1.1. Kardiovaskulární kalcifikace.....	10
1.1.2. Osa RANKL/RANK/OPG.....	10
1.1.3. OPG.....	12
1.2. Mitrální regurgitace.....	13
1.2.1. Mitrální regurgitace v přítomnosti aortální stenózy.....	14
1.2.2. Chronická ischemická mitrální regurgitace.....	15
1.2.3. Ischemická mitrální regurgitace u pacientů indikovaných k chirurgické revaskularizaci myokardu.....	17
2. Původní práce	20
2.1. Hladina osteoprotegerinu v tkáni aortální chlopně u kalcifikované aortální stenózy v závislosti na přítomnosti či absenci současné koronární aterosklerózy.....	20
2.1.1. Hypotézy.....	20
2.1.2. Cíl.....	20
2.1.3. Metodika.....	20
2.1.4. Výsledky.....	21
2.1.5. Diskuse.....	22
2.1.6. Závěr.....	24
2.2. Vývoj a prognostický význam neoperované mitrální regurgitace po chirurgické či katetrizační náhradě aortální chlopně u pacientů s aortální stenózou a mitrální regurgitací.....	30
2.2.1. Hypotézy.....	30
2.2.2. Cíle.....	30
2.2.3. Metodika.....	30
2.2.4. Výsledky.....	32
2.2.5. Diskuse.....	34
2.2.6. Závěr.....	35
2.3. Faktory schopné předpovědět zlepšení neoperované středně významné ischemické mitrální regurgitace u pacientů podstupujících elektivní izolovanou chirurgickou revaskularizaci myokardu.....	44

2.3.1. Hypotézy.....	44
2.3.2. Cíle.....	44
2.3.3. Metodika.....	44
2.3.4. Výsledky.....	47
2.3.5. Diskuse.....	49
2.3.6. Závěr.....	52
3. Souhrn disertační práce.....	63
4. Summary.....	64
5. Literatura.....	65
6. Publikační činnost autora.....	77
6.1. Vlastní práce vztahující se k tématice.....	77
6.2. Další publikace.....	77
7. Přílohy	

Seznam použitých zkratk:

A4C	apikální 4-dutinová projekce
A2C	apikální 2-dutinová projekce
ALP	alkalická fosfatáza
APM	přední papilární sval
AS	aortální stenóza
AVR	chirurgická náhrada aortální chlopně
BCA	metoda stanovení obsahu kyselinou bicinchoninovou
BMP	bone morphogenetic protein
CABG	chirurgická revaskularizace myokardu
EF	ejekční frakce
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ICHS	ischemická choroba srdeční
IKK- α	inhibitor of nuclear factor κ B-kinase subunit α
IKK- β	inhibitor of nuclear factor κ B-kinase subunit β
IL6	interleukin 6
IM	infarkt myokardu
LAD	předoždní rozměr levé síně
LVEDD	end-diastolický rozměr levé komory
MR	mitrální regurgitace
Msx2	transkripční faktor kódovaný genem Msx2
NF- κ B	nukleární faktor kappa B
NYHA	New York Heart Association
OPG	osteoprotegerin
PISA	proximal isovelocity surface area

PPM	zadní papilární sval
RANK	receptor activator of nuclear factor κ B
RANKL	receptor activator of nuclear factor κ B ligand
Runx2	runt-related transcription factor 2
Sox9	transkripční faktor kódovaný genem Sox9
SPECT	jednofotonová emisní tomografie
SRL	srdeční resynchronizační léčba
TAVI	katetrizační implantace aortální chlopně
TDI	tkáňová dopplerovská echokardiografie
TGF β	transforming growth factor β
TNF α	tumor necrosis factor α
TRAIL	TNF related apoptosis inducing ligand
VSMC	vaskulární hladké svalové buňky
Wnt	wingless tail

1. Úvod do problematiky

Problematika chlopenních srdečních vad představuje v současné době dynamicky se vyvíjející oblast kardiologie. Nové poznatky se týkají etiologie, patogeneze, četnosti výskytu, diagnostických i léčebných možností. Navzdory výraznému omezení výskytu revmatické horečky a zlepšení diagnostiky již od prenatálního věku počet operací dospělých osob s chlopenními vadami v posledních letech stoupal. Nejčastějšími a také nejčastěji operovanými chlopenními vadami u dospělých osob jsou aortální stenóza (AS) a mitrální regurgitace (MR) (Čerbák R et al., 2007).

1.1. Aortální stenóza

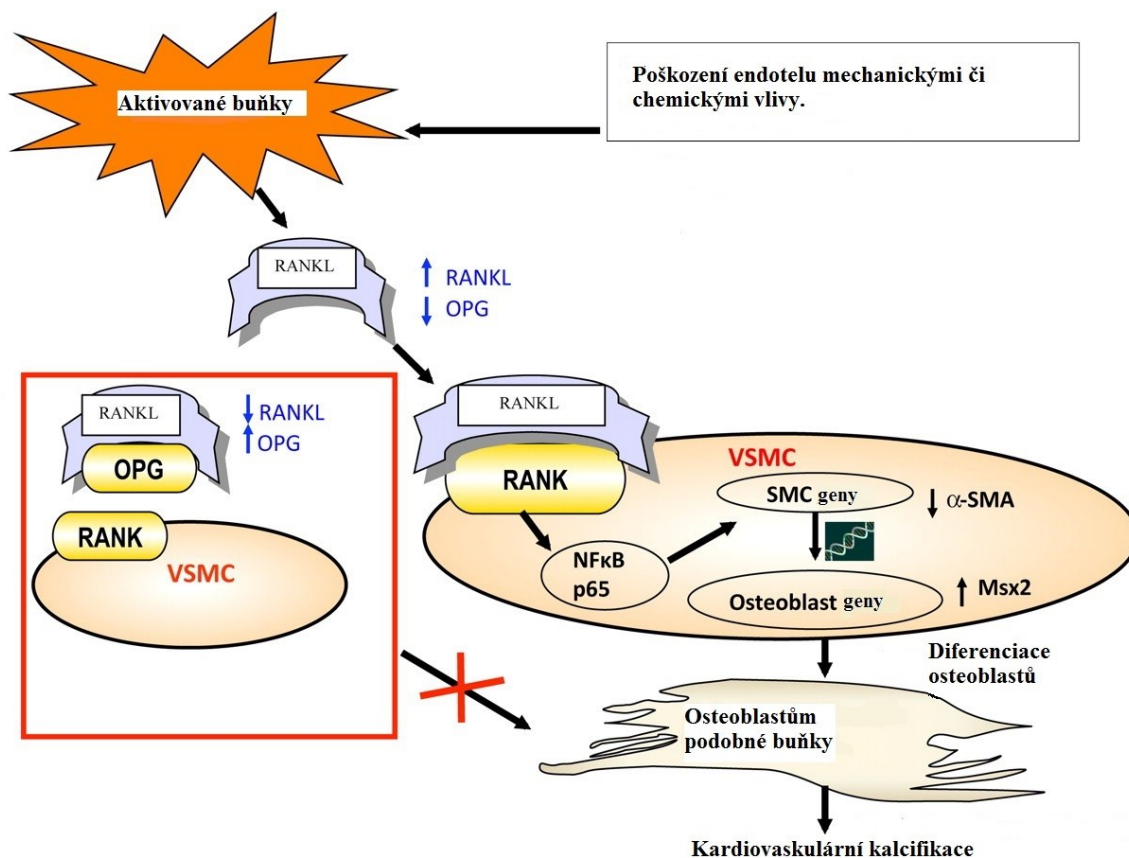
AS je v rozvinutých zemích třetí nejčastější kardiovaskulární chorobou po hypertenzi a koronární nemoci a je také nejčastěji operovanou chlopenní vadou u dospělé populace. Náhradu aortální chlopně (AVR) podstoupí dle dostupných statistik ročně 50.000 pacientů ve Spojených státech amerických a přibližně stejný počet i v Evropě. Její příčinou u dospělých je prakticky výhradně kalcifikace dvojcípé nebo trojcípé aortální chlopně, proto hovoříme o kalcifikujícím onemocnění aortální chlopně. Vyznačuje se rostoucí prevalencí a významnou morbiditou a mortalitou. Její výskyt narůstá s věkem. Minimálně 2% dospělých osob starších 60 let má určitý stupeň AS a až 25% osob starších 65 let má tzv. aortální sklerosu, tedy neobstrukční ztlustění cípů aortální chlopně. Při progresi onemocnění do stadia AS dochází k tlakovému přetěžování levé komory srdeční a začínají se objevovat symptomy jako dušnost, bolesti na hrudi či mdloby. Současná farmakologická léčba je cílena pouze na ovlivnění zmíněných symptomů, zatímco léčbu kauzální, která by dokázala zpomalit či zastavit progresi onemocnění, k dispozici nemáme. Faktory, které přispívají ke vzniku kalcifikujícího onemocnění aortální chlopně, byly odhaleny pomocí velkých epidemiologických studií a shodují se s rizikovými faktory aterosklerózy (Stewart BF et al., 1997). Patří mezi ně rostoucí věk, mužské pohlaví, hypertenze, kouření, hladina LDL cholesterolu či lipoprotein (a). Navzdory obdobnému rizikovému profilu aterosklerózy a kalcifikujícího onemocnění aortální chlopně nebyla prokázána schopnost některých lékových skupin (inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, statiny) významně ovlivnit progresi nemoci (Cowell SJ et al., 2005, Rossebø AB et al., 2008, Rosenhek RI et al., 2004).

1.1.1. Kardiovaskulární kalcifikace

Nejvýznamnějším prediktorem progresu postižení aortální chlopně je množství kalcia v aortální chlopni. Kalcifikace cípů aortální chlopně je pouze jednou z forem kardiovaskulární kalcifikace, kam patří rovněž kalcifikace v intimální vrstvě tepen při klasické ateroskleróze či kalcifikace v mediální vrstvě tepen při tzv. Mönckebergově arterioskleróze (Amann K, 2008). Ačkoliv se patogeneze kalcifikujícího onemocnění aortální chlopně v mnohém shoduje s patogenezí aterosklerózy, až 50% pacientů s degenerativní AS nevykazuje významnou aterosklerózu (Qian J et al., 2010, Mazzone A et al., 2007). Kalcifikující onemocnění aortální chlopně sice patří mezi degenerativní onemocnění, dle četných studií z poslední doby se však nejedná o pasivní ukládání kalcia do aortální chlopně, avšak o aktivní, řízený proces, který v mnohém napodobuje procesy pozorované při remodelaci kostní tkáně. Klíčovou roli při iniciaci chlopněho postižení hrají endotelové buňky (Gould ST et al., 2013). Svou pozicí jsou vystaveny hemodynamickým silám a cirkulujícím látkám, které následně ovlivňují další populaci chlopněných buněk, a sice intersticiální chlopněné buňky. Ty jsou zodpovědné především za udržování integrity a remodelaci extracelulární matrix a jejich fenotyp se může měnit přes aktivované myofibroblasty až k osteoblastům podobným buňkám (Rabkin E et al., 2001). Iničiální poškození nejspíše souvisí s endoteliální dysfunkcí a zvýšenou permeabilitou endotelu s následným průnikem cytokinů a krevních buněk do tkáně chlopněných cípů, kde dochází k přeměně fenotypu intersticiálních chlopněných buněk, ale i samotných endotelových buněk. Stejně jako při mineralizaci v kosterním systému byly i v případě kalcifikujícího onemocnění aortální chlopně identifikovány regulační dráhy mineralizace a osifikace. Ty zahrnují signální dráhy BMP (bone morphogenetic protein), Wnt (Wingless tail)/ β -catenin, transkripční faktory Runx2 (Runt-related transcription factor 2), Sox9, Msx2 a také proteiny, které se přímo účastní procesu mineralizace (osteopontin, osteocalcin, ALP a další) (Boström KI et al., 2011). Nastartování tvorby těchto osteogenních faktorů je často spojováno s procesem zánětu a produkcí prozánětlivých cytokinů (TNF α a IL6).

1.1.2. Osa RANKL/RANK/OPG

Důležitá role v procesu kalcifikace aortální chlopně je rovněž připisována ose RANKL/RANK/OPG (receptor activator of nuclear factor κ B ligand/RANK/osteoprotegerin), jejíž hlavní úloha spočívá v regulaci kostní resorpce. Publikované studie ukázaly, že interakce RANKL/RANK je stimulem vaskulární a valvulární kalcifikace (Panizo S et al., 2009). RANKL, zástupce superrodiny tumor nekrotizujících faktorů, je transmembránový protein tvořený T-buňkami lymfatické tkáně, osteoblasty a mezenchymovými buňkami. RANKL se



Obrázek I. Úloha osy RANKL/RANK/OPG v procesu kardiovaskulární kalcifikace. Mechanické inzulty, zánětlivé cytokiny, hyperglykémie a další chemické působky vedou k poškození endotelu a aktivaci různých buněk (endotelové buňky, osteoblasty, T-lymfocyty), jež produkují RANKL. RANKL se váže na svůj receptor RANK na povrchu buněk monocytomakrofágového systému, hladkých svalových buněk (VSMC) či intersticiálních chlopenních buněk, což vede k přesunu NF-κB (nukleární faktor kappaB) do jádra a iniciaci osteogenní diferenciaci VSMC a mineralizaci extracelulární matrix. Současně s tím probíhá rovněž resorpce kostní tkáně aktivací osteoklastů. OPG působí jako falešný receptor pro RANKL a blokuje tak osteogenní diferenciaci VSMC a mineralizaci. Upraveno dle: Ndip A, Williams A, Jude EB, et al. The RANKL/RANK/OPG Signaling Pathway Mediates Medial Arterial Calcification in Diabetic Charcot Neuroarthropathy, Diabetes 2011;60:2187-2196.

váže na RANK, což je transmembránový receptor vyskytující se na povrchu buněk monocytomakrofágového systému (dendritické buňky, osteoklasty a jejich prekurzory) i na povrchu hladkých svalových či intersticiálních chlopních buněk. Tím je ovlivněna jejich buněčná diferenciace, funkce i přežívání. Konečným krokem v aktivaci RANK je přesun jaderného faktoru NF- κ B do jádra. Tento přesun je kontrolován 2 drahami, klasickou a alternativní, z nichž každá má odlišnou kinázu (IKK β a IKK α). RANKL cestou aktivace receptoru RANK a aktivací alternativní dráhy pod vlivem IKK α zvyšuje tvorbu BMP4. BMP4 patří do skupiny signálních molekul z rodiny růstových faktorů TGF β (transforming growth factor β) se schopností navodit enchondrální osifikaci a rovněž osteogenní diferenciaci hladkých svalových buněk (obrázek I). Funkce RANKL je blokována OPG, což je jednak falešný receptor pro RANKL, zároveň však vykazuje antiapoptotické účinky blokadou TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand). Poměr OPG k RANKL determinuje výsledný efekt systému na osteoklasty.

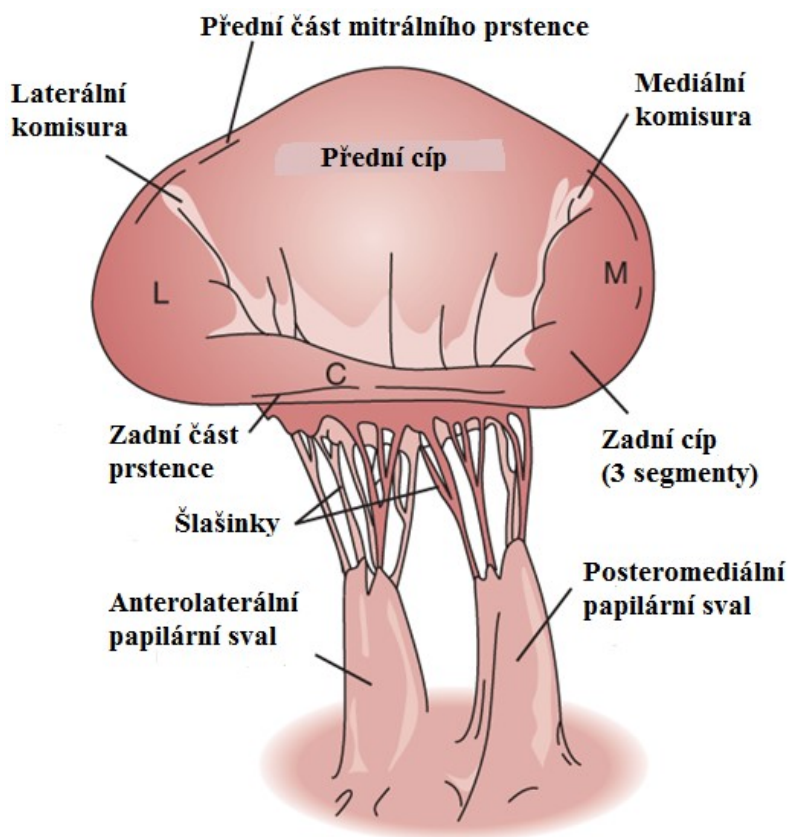
1.1.3. OPG

OPG je zástupcem superrodiny tumor nekrotizujících faktorů a je produkován osteoblasty, endotelovými buňkami, hladkými svalovými buňkami a dalšími (Collin-Osdoby P, 2004). Je hlavním regulátorem kostní remodelace a v poslední době je spojován s kardiovaskulární kalcifikací a aterosklerózou. Role OPG v případě kardiovaskulárních onemocnění není zcela jasná. Výsledky experimentů na zvířecích modelech naznačují, že OPG je vaskulárním protektivním faktorem se schopností zpomalit progresi aterosklerózy a ukládání vápníku ve stěně cév (Callegari A et al., 2013, Callegari A et al., 2014). U lidí máme k dispozici dvě odlišné interpretace o úloze OPG. Řada studií pozorovala pozitivní korelaci mezi sérovými hladinami OPG na jedné straně a vysokým věkem, hypertenzí, diabetem, renální insuficiencí, tíží koronárního postižení a kardiovaskulární mortalitou na straně druhé (Browner WS et al., 2001, Avbersek-Luznik I et al., 2002, Knudsen S et al., 2003). Vzestup sérových hladin OPG tak může být buď kauzálním faktorem kardiovaskulárního onemocnění, nebo jen adaptivní odpovědí organismu k potlačení nežádoucích účinků RANKL, TRAIL a dalších ligandů. Souvislost mezi sérovými koncentracemi OPG a tíží AS je rovněž nejasná a je bezpochyby ovlivněna současně přítomnou aterosklerózou. Expresí OPG v samotné tkáni aortální chlopně je běžná v situaci normální, nepostížené chlopně, v případě kalcifikovaných a zúžených aortálních chlopní se však pozorování jednotlivých autorů liší. Většina autorů pozorovala sníženou či dokonce chybějící produkci OPG v kalcifikovaných aortálních chlopních, zatímco např. Pohjolainen (Pohjolainen et al., 2008) pozoroval zvýšenou produkci OPG v souvislosti

se vzrůstající tíží AS. Vzestup produkce OPG ve tkáni kalcifikované aortální chlopně podporuje hypotézu potlačené osteoklastogeneze ve stenotické aortální chlopně. Zatímco v postižené chlopně probíhají anabolické kostní procesy, bylo zde pozorováno jen málo osteoklastů, což svědčí pro útlum katabolických kostních procesů a inhibici osteoklastogenezy pod vlivem zvýšených hladin OPG prokazatelných jak v samotné chlopně, tak v séru (Otto CM et al., 1994, Ueland T et al., 2011).

1.2. Mitrální regurgitace

MR je po AS druhou nejčastější chlopní vadou a zároveň druhou nejčastěji operovanou chlopní vadou u dospělé populace. Četnost záchyty v populaci se v poslední době stále zvyšuje, což souvisí s rozšířením a zkvalitněním diagnostických metod. V rozvinutých zemích v současnosti klesá podíl revmatické MR a naopak stoupá četnost degenerativní a ischemické MR.



Obrázek II. Jednotlivé komponenty aparátu mitrální chlopně. Upraveno dle: Otto CM. Textbook of clinical Echocardiography, 4th edition Philadelphia: Elsevier, 2009.

Správná funkce mitrální chlopně je dána správnou funkcí všech komponent mitrálního aparátu, tedy mitrálního prstence, mitrálních cípů, šlašin, papilárních svalů a myokardu levé srdeční komory (obrázek II). Primární MR vzniká následkem strukturálních změn mitrálního aparátu, zatímco sekundární MR je způsobena změnami v prostorových vztazích jednotlivých komponent mitrálního aparátu. Primární MR zahrnuje různé formy degenerativní MR (dystrofická MR, degenerativní MR bez prolapsu), revmatickou MR či některé vzácnější formy (MR u infekční endokarditidy, vrozená MR, traumatická MR, iatrogenní MR, MR u systémových onemocnění pojiva, MR u hypertrofické obstrukční kardiomyopatie a další). Sekundární MR zahrnuje MR u ischemické choroby srdeční (ischemická MR) a tzv. funkční MR, která je spojena s remodelací levé komory srdeční, např. při dilatační kardiomyopatii (Čerbák R et al., 2007). MR může být klasifikována rovněž z hlediska doby vzniku na akutní a chronickou, klinicky přínosné je dále funkční dělení MR zavedené prof. Carpentierem (I-III; normální pohyb cípů, prolaps cípů, restrikce cípů). Intervence na mitrální chlopni, ať už chirurgická, či katetrizační, je obvykle zvažována v případě středně a více významné MR. Při hodnocení významnosti MR je nutné si uvědomit, že se jedná o vadu, která je významným způsobem ovlivněna aktuálním stavem hemodynamiky. Tíže MR, zejména pak sekundární etiologie, je zásadně ovlivněna např. velikostí systémového krevního tlaku, periferní cévní rezistencí, náplní cévního řečiště či přítomností přidružených chlopních vad (zejména aortální vady).

1.2.1. Mitrální regurgitace v přítomnosti aortální stenózy

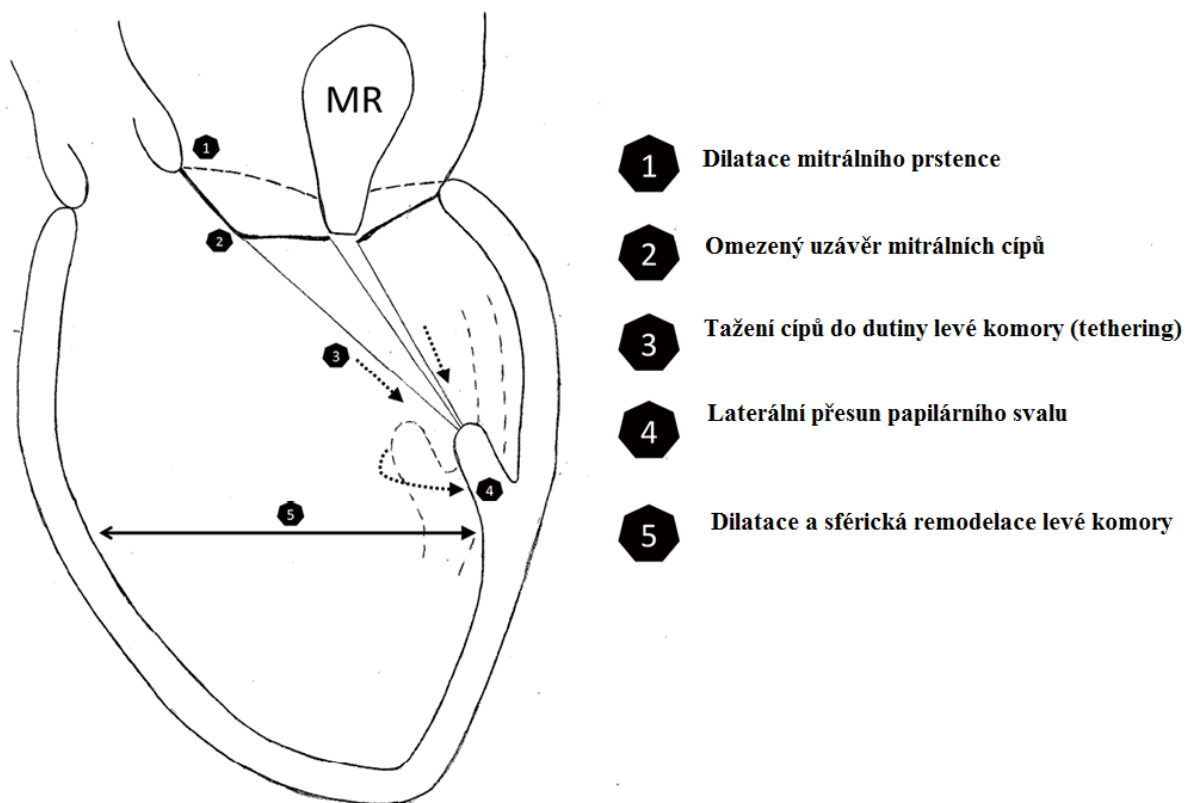
Významná AS je velice často provázena MR různého stupně závažnosti. U pacientů podstupujících AVR se prevalence MR pohybuje v širokém rozmezí a dosahuje v některých studiích až 75% (Moazami N et al., 2004). Podobně i v případě katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI) je současný výskyt alespoň středně významné MR uváděn velmi často, a sice v rozmezí 22-48% (Gurvitch R et al., 2010, Leon MB et al., 2010, Webb JG et al., 2007). Těžká MR si zpravidla vynutí současný výkon na mitrální chlopni, zatímco v případě středně významné MR nebo v případě vysokého rizika kardiochirurgického výkonu na 2 chlopních je mitrální chlopeň často ponechána bez intervence. Přetrvávání MR po výkonu na aortální chlopni je obecně spojeno s horší prognózou pacientů a jejich vyšší morbiditou (Barreiro CJ et al., 2005, Ruel M et al., 2006, Khawaja MZ et al., 2014). Na druhou stranu, současný výkon na aortální a mitrální chlopni je oproti izolované AVR zatížen

vyšší operační a hospitalizační mortalitou (Galloway AC et al., 1992, Mueller XM et al., 1998). Řada autorů sice pozorovala významný pokles závažnosti MR po intervenci na aortální chlopni, nicméně zlepšení stupně MR nebylo pozorováno u všech pacientů a rovněž míra poklesu tíže MR není přesně známa (Tassan-Mangina S et al., 2003, Harris KM et al., 1997, Tunick PA et al., 1990, Toggweiler S et al., 2012). Ve většině případů byla studována pouze sekundární MR, o které je známo, že významným způsobem souvisí s aktuálním stavem hemodynamiky. V rámci této problematiky byly též hledány faktory, které by mohly předpovědět změnu stupně MR ještě před provedením výkonu na aortální chlopni. Studována byla především etiologie MR, tíže AS, přítomnost fibrilace síní, velikost levé síně či přítomnost plicní hypertenze. Sekundární etiologie MR, vyšší tlakový spád na aortální chlopni, absence fibrilace síní a plicní hypertenze byly v některých pracích spojeny se zlepšením stupně MR po výkonu na aortální chlopni (Toggweiler S et al., 2012, Vanden Eynden F et al., 2007, Jeong DS et al., 2011).

1.2.2. Chronická ischemická mitrální regurgitace

Chronická ischemická MR je způsobena ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a vzniká následkem poruchy v geometrickém uspořádání jednotlivých komponent mitrálního aparátu během systoly (Kaul S et al., 1989, Stanley AWH et al., 2001, Kono T et al., 1991, Yiu SF et al., 2000). Již Perloff a Roberts popsali 6 komponent mitrálního aparátu a jejich vzájemnou závislost při správném uzavěru mitrální chlopně (Perloff JK, Roberts WC, 1972). Těmito komponentami jsou: prstenec, cípy, šlašinky, papilární svaly, zadní stěna levé síně a přilehlá stěna levé komory (obrázek II). Kompetence mitrálního aparátu pak závisí na funkční integritě všech šesti anatomických komponent. Mezi možné etiologické činitele ischemické MR patří: změna tvaru a velikosti levé komory a levé síně, dilatace mitrálního prstence, dysfunkce papilárních svalů a globální či regionální dysfunkce levé komory srdeční (Burch GE et al., 1968, Ogawa S et al., 1979, Bulkley BH et al., 1975, Kaul S et al., 1991, Kisanuki A et al., 1993, Kono T et al., 1992). Ischemická MR se tak může rozvinout jako důsledek remodelace levé komory srdeční, která jde ruku v ruce s poruchou funkce levé komory a progresí městnavé srdeční slabosti. Zvětšení a změna tvaru levé komory srdeční jsou spojeny s alterací mnoha jednotlivých komponent mitrálního aparátu, z nichž každá může teoreticky vést k MR (např. dilatace mitrálního prstence). Samotné zvětšení levé komory není dostačující k rozvoji MR, důležitá je rovněž změna tvaru (Kono T et al., 1991). Srdeční

selhání v důsledku prodělaného infarktu myokardu (IM) s významnou ztrátou viabilního myokardu je spojeno se změnou tvaru levé komory, která se z původně eliptického tvaru stává více sférickou (Borow KM et al., 1988, Gould KL et al., 1974). Sféricita je spojena se zvětšením příčného rozměru levé komory, přesunutím papilárních svalů směrem do dutiny levé komory (apikálně a laterálně), prodloužením vzdálenosti bodu koaptace (styčný bod mitrálních cípů) od mitrálního prstence a porušením koaptace cípů (Van Dantzig JM et al., 1996, Kono T et al., 1992, Lamas GA et al., 1997, Sabbah HN et al., 1993). Při eliptickém



Obrázek III. Mechanismus vzniku ischemické mitrální regurgitace (MR). Upraveno dle Mihos CG, Santana O. Mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation: lessons from the Cardiothoracic Surgical trials Network randomized study. JTD 2016;8.

tvaru levé komory srdeční navíc umožňuje pozice papilárních svalů, aby síla jimi vyvinutá působila na šlašinky a mitrální cípů vertikálně, zatímco ve sférické komoře působí tenze vlivem laterálního přesunu papilárních svalů jiným směrem, což zavíná inkompetenci chlopně. Rovněž změny ve velikosti a tvaru mitrálního prstence mohou přispívat k rozvoji ischemické MR (Otsuji Y et al., 1997, Gorman JH et al., 1997). Dalším etiologickým činitelem ischemické MR je dysfunkce papilárních svalů po prodělaném IM, se kterou je často spojena porucha regionální kinetiky přilehlé stěny levé komory. Papilární svaly a přilehlý myokard totiž tvoří funkční jednotku. Porucha kinetiky přilehlého myokardu vede ke snížené pohyblivosti a přesunu papilárních svalů, a tím k retrakci mitrálních cípů směrem k srdečnímu hrotu. Tak je zabráněno uzávěru mitrálních cípů (Mittal AK et al., 1971, Schwammenthal E et al., 2002, Singh JP et al., 1999). V souvislosti s výše uvedenými etiologickými činiteli je pravděpodobné, že teprve vzájemná souhra více faktorů (dysfunkce papilárních svalů, porucha globální a regionální funkce levé komory, rozměry levé komory či funkce mitrálních cípů) vede k rozvoji ischemické MR (Madu EC et al., 1997) (obrázek III). Chronická ischemická MR je spojena s horší dlouhodobou prognózou pacientů a v řadě studií se presentovala jako nezávislý prediktor celkové a kardiovaskulární morbidity a mortality (Barzilai B et al., 1990, Lehmann KG et al., 1992, Tchong JE et al., 1992, Grigioni F et al., 2001, Lamas GA et al., 1997). Výskyt a stupeň ischemické MR závisí na věku, pohlaví, počtu prodělaných IM, lokalizaci a velikosti IM a rozsahu postižení koronárního řečiště (Lamas GA et al., 1997, Feinberg MS et al., 2000, Neskovic AN et al., 1999). Významná ischemická MR je častější u starších žen, u pacientů po opakovaných IM, při IM lokalizovaném na zadní, boční či spodní stěně a při větším rozsahu postižení koronárního řečiště (Feinberg MS et al., 2000, Van Dantzig JM et al., 1996, Calvo FE et al., 1997). Pro ischemickou MR platí vzhledem k významnému ovlivnění mortality přísnější kritéria při kvantitativním hodnocení a za významnou je považována již regurgitace s menším regurgitačním objemem, případně s menší plochou regurgitačního ústí.

1.2.3. Ischemická MR u pacientů indikovaných k chirurgické revaskularizaci myokardu (CABG)

Významný podíl pacientů, kteří podstupují CABG, má různý stupeň MR. Etiologicky jde buď o ischemickou nebo organickou MR, případně o kombinovanou etiologii. Přítomnost dokonce i lehkého stupně ischemické MR negativně ovlivňuje krátkodobou i dlouhodobou prognózu

pacientů. Zatímco CABG nemůže být konečným řešením pro organickou MR, v případě ischemické MR lze CABG v určitých situacích považovat za definitivní terapeutický přístup. Současná doporučení (Tabulka I) vyznívají jednoznačně v případě těžké a lehké ischemické MR, kdy je volen kombinovaný výkon (CABG + plastika nebo náhrada chlopně), resp. pouhá revaskularizace myokardu.

Tab. I Indikace operace mitrální chlopně u chronické sekundární mitrální regurgitace (doporučené postupy ČKS 2012)

	Třída	Úroveň
Operace je indikována u nemocných s těžkou MR ^a a podstupujících CABG, pokud je EFLK > 30 %.	I	C
Operace by měla být zvážena u pacientů se středně významnou MR podstupujících CABG ^b .	IIa	C
Operace by měla být zvážena u těžké symptomatické MR s EFLK < 30 %, s možností revaskularizace a s průkazem viability.	IIa	C
Operace může být zvážena u těžké MR s EFLK > 30 %, bez indikace revaskularizace, pokud zůstává pacient symptomatický navzdory optimální farmakoterapii (včetně SRL, je-li indikována) a při nízké komorbiditě.	IIb	C
CABG – chirurgická revaskularizace myokardu; SRL – srdeční resynchronizační léčba. ^a Těžká sekundární MR je definována EROA ≥ 20 mm ² , RV > 30 ml; tyto hodnoty predikují špatnou prognózu a liší se od hodnot pro těžkou primární MR. ^b Zatěžová echokardiografie s rozvojem dyspnoe, zvýšenou závažností MR a plicní hypertenzí může podpořit indikaci operace, je dáána přednost mitrální plastice.		

Otazníky vyvstávají v situaci středně významné ischemické MR. Zastánci izolované revaskularizace poukazují na shodné dlouhodobé přežívání pacientů po CABG bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost lehké až střední ischemické MR, dále na zlepšení funkce levé komory srdeční a s tím související pokles stupně ischemické MR po CABG a v neposlední řadě rovněž na navýšení operační mortality u pacientů, kteří podstoupí kombinovaný výkon.

Odpůrci izolované revaskularizace naopak zdůrazňují význam reziduální MR po izolované CABG a její negativní dopad na prognózu pacientů, ať už se týká mortality či výskytu projevů srdečního selhání spojených s nutností rehospitalizace. Přes shodnou dlouhodobou mortalitu pacientů se středně významnou ischemickou MR a bez MR po izolované CABG pozorovanou v řadě studií (Arcidi JM Jr et al., 1988, Rydén T et al., 2001, Duarte IG et al., 1999, Mallidi HR et al., 2004) lze odlišnosti spatřit právě v nutnosti opakovaných hospitalizací, a to především pro srdeční selhání. Existují však i studie, které demonstrovaly, že u pacientů se středně významnou ischemickou MR řešenou pouze CABG zůstává významná reziduální MR, která se v pooperačním období dynamicky mění v neprospěch pacienta a znamená i horší přežívání (Aklog L et al., 2001, Lam BK et al., 2005, Prifti E et al., 2001). Vzhledem ke skutečnosti, že ischemická MR představuje dynamickou jednotku měnící se za různých okolností, je zdůrazňován význam zátěžového testu, jehož výsledek může přispět ke správné volbě operačního postupu. Vzestup stupně středně významné MR při zátěži tak favorizuje kombinovaný výkon. Zátěžové vyšetření však může pomoci i v situaci, kdy chceme předpovědět účinek samotné revaskularizace na ischemickou MR a v této situaci je využíváno dobutaminové echokardiografie v nízkých dávkách. Redukce ischemické MR způsobená zlepšením regionální kinetiky levé komory dává předpoklad pozitivního ovlivnění ischemické MR samotnou CABG. Kromě zhoršení stupně ischemické MR při zátěžovém testu hovoří ve prospěch kombinovaného výkonu také předoperační známky srdečního selhání a nízká ejekční frakce (EF) levé komory srdeční. Kontroverzní názory však vládnu nad volbou optimálního operačního postupu u pacientů se středně významnou ischemickou MR a pokročilou dysfunkcí levé komory srdeční s EF <30%. Některé práce (Tolis et al., 2002, Christenson et al., 1995, Harris KM et al., 2002) preferující izolovanou revaskularizaci myokardu poukazují na navýšení perioperační mortality při kombinovaném výkonu a shodné dlouhodobé mortalitní křivky při srovnání obou typů výkonů. Jiné práce naopak preferují výkon kombinovaný a argumentují nízkou operační mortalitou a lepším dlouhodobým přežíváním (Calafiore AM et al., 2004, Grossi EA et al., 2001, Bax JJ et al., 2004).

2. Původní práce

2.1. Hladina osteoprotegerinu v tkáni aortální chlopně u kalcifikované aortální stenózy v závislosti na přítomnosti či absenci současné koronární aterosklerózy

2.1.1. Hypotézy

- A. Kalcifikace aortální chlopně při současném výskytu koronární aterosklerózy má odlišný patogenetický mechanismus ve srovnání s kalcifikací aortální chlopně při izolovaném chlopním postižení.
- B. Hladina OPG stanovená ve tkáni zúžené a kalcifikované aortální chlopně v případě izolované AS se bude významně lišit od situace, kdy je současně přítomna koronární ateroskleróza.

2.1.2. Cíl

Cílem naší práce bylo zjištění hladin OPG přímo ve tkáni zúžené a kalcifikované aortální chlopně ve vztahu k přítomnosti či absenci koronární aterosklerózy.

2.1.3. Metodika

Soubor pacientů

Vzorky aortální chlopně byly získány během kardiochirurgického výkonu od 105 pacientů s kalcifikovanou, převážně těžkou AS. Pacienti byli rozděleni na 2 skupiny podle přítomnosti či nepřítomnosti koronární nemoci. Ve skupině A (n = 44) byli pacienti s normálním nálezem na koronárních tepnách, zatímco ve skupině B (n = 61) byla angiograficky prokázána > 50% stenóza alespoň na jedné koronární tepně. Kontrolní skupina C (n = 21) sestávala z pacientů bez přítomnosti AS a s normálním koronarografickým nálezem, kteří byli kandidáty srdeční transplantace (převážně z důvodu dilatační kardiomyopatie). Pacienti s bikuspidní aortální chlopní a chronickou renální insuficiencí nebyli do studie zařazeni. Každý pacient byl vyšetřen z hlediska renálních funkcí a glomerulární filtrace < 60ml/min/1.73m² byla

vyklučujícím kritériem. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas a studie byla schválena etickou komisí.

Odběr tkáňových vzorků

Vzorky aortální chlopně byly odebrány na operačním sále ihned po chirurgickém odstranění aortální chlopně. Tkáňové vzorky byly excidovány z cípů aortální chlopně a okamžitě zmrazeny na teplotu -80°C . Zmražená tkáň byla nakrájena na malé kousky a přeměněna na prášek pomocí předem zmraženého abrazivního materiálu s občasným přidáním tekutého dusíku k zábraně rozmrazení. Jakmile byla tkáň rozemleta na jemný prášek, byl přidán extrakční roztok (1% TRITON-X, 1% IGEPAL, 0.03% kyselina aminokaproová, 100mM Tris pH = 7.4) a směs byla inkubována při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Následně byla směs po dobu 10 minut centrifugována při 10.000 otáčkách a při teplotě 4°C a získaná tekutina nad sedimentem byla okamžitě analyzována. Koncentrace celkové bílkoviny byla měřena s použitím BCA metody (Sigma-Aldrich) a koncentrace OPG byla stanovena pomocí komerčního ELISA kitu od firmy Biovendor – Laboratorní medicína (Clancy P et al., 2006, Rogers A et al., 2005). Tento kit byl validován a použit ve více než 70 vědeckých publikacích. Test měří koncentraci celkového OPG (volného i vázaného na sRANKL). Protilátky použité v této ELISA metodě jsou specifické pro lidský OPG a neinteragují s lidským sRANKL a TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand) při koncentraci 120 pmol/l.

Statistická analýza

Údaje jsou uvedeny jako průměr \pm směrodatná odchylka pro spojité proměnné a jako procentuální zastoupení pro kategorické proměnné. Hodnoty OPG jsou vyjádřeny jako medián s interkvartilovým rozpětím (25. a 75. percentil). K porovnání hodnot OPG mezi jednotlivými skupinami (A, B a kontrolní skupina C) byl použit Kruskalův-Wallisův test a k porovnání skupin A a B Mannův-Whitneyův test. K porovnání hodnot OPG adjustovaných na věk a pohlaví byla použita analýza rozptylu aplikovaná na logaritmická data OPG.

2.1.4. Výsledky

Soubor pacientů

Vstupní údaje obou skupin (A, B) včetně distribuce věku a pohlaví v kontrolní skupině C jsou shrnuty v tabulce 1. Z tabulky vyplývá, že pacienti ve skupině B byly významně starší s vyšším výskytem hypertenze a diabetu mellitu. Ve skupině A bylo zase více pacientů s těžkou AS (ačkoliv rozdíl nebyl statisticky významný), s čímž korespondovaly vyšší průtokové rychlosti a vyšší tlakové gradienty na aortálních chlopních. Je třeba upozornit, že všichni pacienti ve skupině A a B měli přinejmenším středně závažnou AS. V kontrolní skupině C byli pacienti významně mladší s vyšším zastoupením mužského pohlaví.

Hladiny OPG

Hladiny OPG v jednotlivých skupinách jsou znázorněny na obrázku 1. Nejvyšší tkáňové koncentrace OPG [medián (pmol/l), 25. – 75. percentil] byly nalezeny ve skupině A (6.95, 3.96 – 18.37). Dle Mannova-Whitneyho testu byla hladina OPG ve skupině B významně nižší (4.15, 2.47 – 9.16, $p = 0.026$), a to i po adjustaci na věk a pohlaví ($p = 0.025$). Nejnižší tkáňové koncentrace OPG byly zachyceny v kontrolní skupině C (2.25, 1.01 – 5.08), což se dle Kruskalova-Wallisova testu významně lišilo od skupiny A ($p = 0.001$); ovšem při porovnání se skupinou B nedosáhl rozdíl statistické významnosti ($p = 0.078$). Tkáňové koncentrace OPG v jednotlivých skupinách s ohledem na věk a pohlaví jsou znázorněny na obrázcích 2 a 3. Věk ani pohlaví v naší studii neměly významný vliv na tkáňové koncentrace OPG ($p = 0.994$ pro pohlaví, $p = 0.848$ pro věk).

2.1.5. Diskuse

OPG je zástupcem superrodiny tumor nekrotizujících faktorů (TNF) a je produkován řadou buněk (endotelové buňky, hladké svalové buňky stěny cév, osteoblasty atd.) v různých orgánech (Malyankar UM et al., 2000, Hofbauer LC et al., 2001, Galeone A et al., 2013). OPG má funkci falešného receptoru pro RANKL, čímž je blokována interakce RANKL s transmembránovým receptorem RANK, který se nachází na povrchu buněk monocytomakrofágového systému (např. dendritické buňky, osteoklasty a jejich prekurzory). Vazba RANKL na RANK ovlivňuje diferenciaci, funkci a přežívání těchto buněk. OPG navíc vykazuje rovněž antiapoptotické účinky bloádou TRAIL (Collin-Osdoby P, 2004). OPG je hlavním regulátorem kostní remodelace a dle nových zjištění je spojován také s procesem kardiovaskulární kalcifikace a aterosklerózy (Simonet WS et al., 1997, Akat K et al., 2010, Panizo S et al., 2009, Adamczyk T et al., 2012, Jono S et al., 2002). Úloha OPG u

kardiovaskulárních onemocnění je rozporuplná. Experimenty na zvířatech naznačují, že OPG funguje jako cévní ochranný faktor schopný zpomalit progresi aterosklerózy a ukládání vápníku (Callegari A et al., 2013, Callegari A et al., 2014). U lidí máme k dispozici 2 protichůdná vysvětlení. Řada studií prokázala pozitivní korelaci mezi sérovou hladinou OPG a dalšími proměnnými, jakými byly věk, hypertenze, diabetes mellitus, renální insuficience, tíže koronární nemoci a kardiovaskulární mortalita (Browner WS et al., 2001, Yano K et al., 1999, Fahrleitner-Pammer A et al., 2003, Avbersek-Luznik I et al., 2002, Knudsen S et al., 2003, Kazama JJ et al., 2002). Vzestup koncentrace OPG v séru tak může být buď příčinným faktorem kardiovaskulárních onemocnění, nebo pouze kompenzační reakcí zajišťující neutralizaci nežádoucích účinků RANKL, TRAIL a dalších ligandů. Souvislost mezi sérovými hladinami OPG a tíží AS je rovněž nejasná a je velmi pravděpodobně ovlivněna přítomností aterosklerózy. V naší dřívější práci jsme pozorovali významně vyšší sérové hladiny OPG u pacientů s AS a současnou koronární aterosklerózou (Mořovská Z et al., 2015). Odlišná situace nastává v případě produkce OPG přímo ve tkáni zúžené a kalcifikované aortální chlopně. Exprese OPG je běžná v normálních, nepostižených chlopních, zatímco v případě kalcifikovaných aortálních chlopní se pozorování jednotlivých autorů liší. Většina autorů pozorovala sníženou či dokonce chybějící produkci OPG v kalcifikovaných aortálních chlopních (Kaden JJ et al., 2004, Shetty R et al., 2006), zatímco jiný autor (Pohjolainen V et al., 2008) pozoroval zvýšenou produkci OPG v souvislosti se vzrůstající tíží AS. V naší práci jsme pozorovali nejvyšší tkáňové koncentrace OPG ve skupině pacientů s významnou AS bez současně přítomné koronární aterosklerózy. Tato skupina sestávala z pacientů s nejtěžšími stupni AS a nejvyšším obsahem vápníku v aortálních chlopních (obrázek 4). Naše nálezy podporují teorii, že progresi tíže kalcifikujícího onemocnění aortální chlopně je spojena s inhibicí činnosti osteoklastů. Dle této teorie se koncentrace OPG v tkáni aortální chlopně zvyšuje již v časných fázích onemocnění a podporuje inhibici resorptivní činnosti osteoklastů, takže nedochází k odstranění minerálů z kalcifikovaných ložisek (Otto CM et al., 1994, Ueland T et al., 2011). Zůstává však otázka, zda vzestup tkáňové koncentrace OPG není pouze adaptační odpovědí tkáně a OPG není ve skutečnosti protektivním faktorem. Při měření tkáňových koncentrací OPG je třeba si uvědomit, že kromě lokální produkce je dalším zdrojem i cirkulace, odkud může být OPG extrahováno (Weiss RM et al., 2013). Zastoupení identických molekul (OPG, RANKL, RANK a další cytokiny) a jejich extrakce z cirkulace by mohly být částečným vysvětlením souvislosti mezi koronární nemocí a kalcifikujícím onemocněním aortální chlopně. Ukazuje se, že důležitější než samotná hladina OPG je poměr RANKL/OPG (Collin-Osdoby P, 2004,

Panizo S et al., 2009). RANKL a RANK nebývají exprimovány ve zdravé tkáni, avšak jejich produkce stoupá v chlopních a tepnách postižených procesem kalcifikace, takže roste i poměr RANKL/OPG (Kaden JJ et al., 2004, Dhore CR et al., 2001, Min H et al., 2000, Schoppet M et al., 2004, Collin-Osdoby P et al., 2001, Tyson K et al., 2003). Situace je o to komplikovanější, neboť tkáňové koncentrace RANKL nekorelují se sérovými hladinami (Panizo S et al., 2009). Vzestup sérových hladin OPG v případě kardiovaskulární kalcifikace tak není provázen současným vzestupem sérových hladin RANKL.

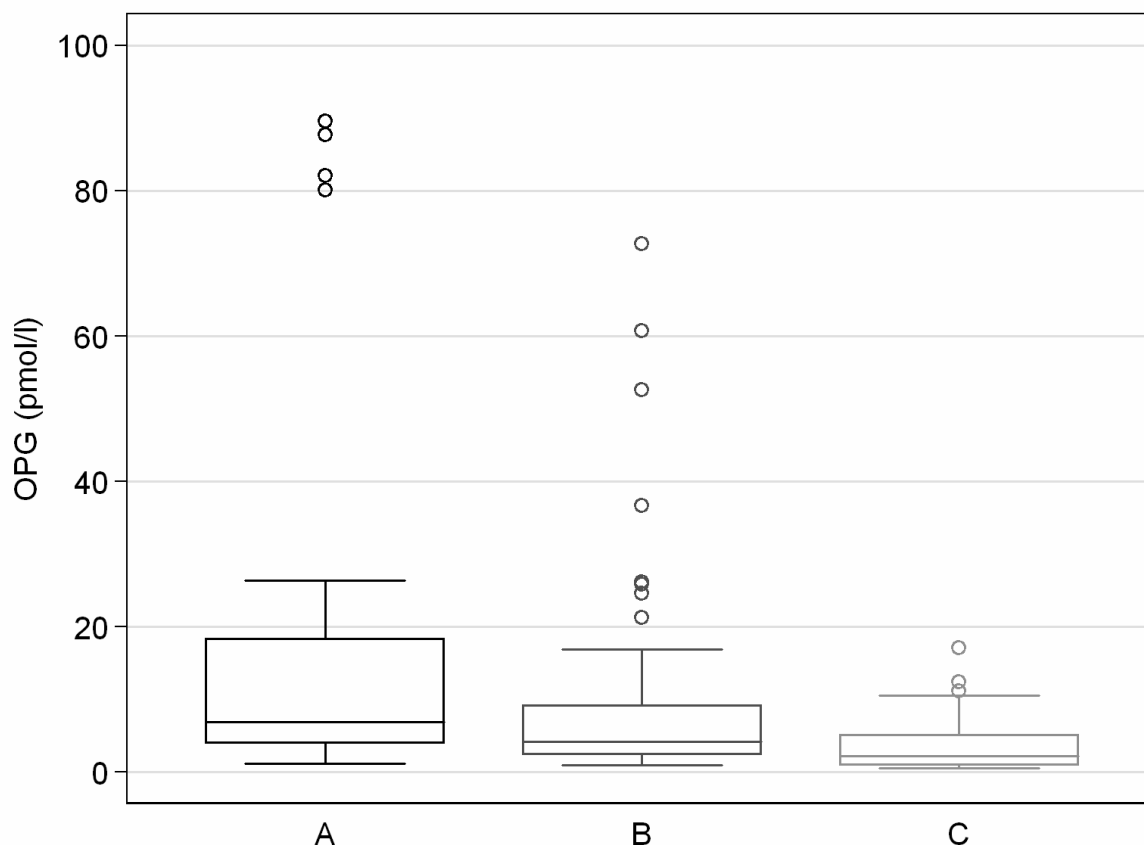
2.1.6. Závěr

Kalcifikující onemocnění aortální chlopně je typickým představitelem kardiovaskulární kalcifikace, která je v současné době považována za aktivní a regulovaný proces, kterého se účastní celá řada signálních drah, transkripčních faktorů a dalších humorálních působků. Koincidence AS a koronární aterosklerózy je pozorována pouze u části pacientů, neboť až polovina pacientů s degenerativní AS nevykazuje významnou aterosklerózu. Patogeneze AS v případě současného výskytu aterosklerotického postižení koronárních cév se tak nejspíše odlišuje od patogeneze AS s normálním nálezem na koronárním řečišti. Důležitou roli v mechanismu vzniku AS má osa RANKL/RANK/OPG, která se účastní rovněž procesu kostní remodelace. V naší práci jsme prokázali významně vyšší tkáňové koncentrace OPG ve skupině pacientů s AS bez současně přítomné koronární aterosklerózy oproti skupině s koincidencí AS a koronární aterosklerózy. Naše výsledky tak podporují hypotézu odlišné patogeneze kalcifikujícího onemocnění aortální chlopně v přítomnosti a nepřítomnosti koronární aterosklerózy. Osa RANKL/RANK/OPG zásadním způsobem ovlivňuje činnost osteoklastů a podílí se rovněž na osteogenní diferenciaci chlopenních buněk na osteoblastům podobné buňky. Odlišnosti v procesu kalcifikace aortální chlopně tak bude nutné hledat právě v ovlivnění činnosti osteoklastů a dalších buněk účastnících se mineralizace chlopenní tkáně.

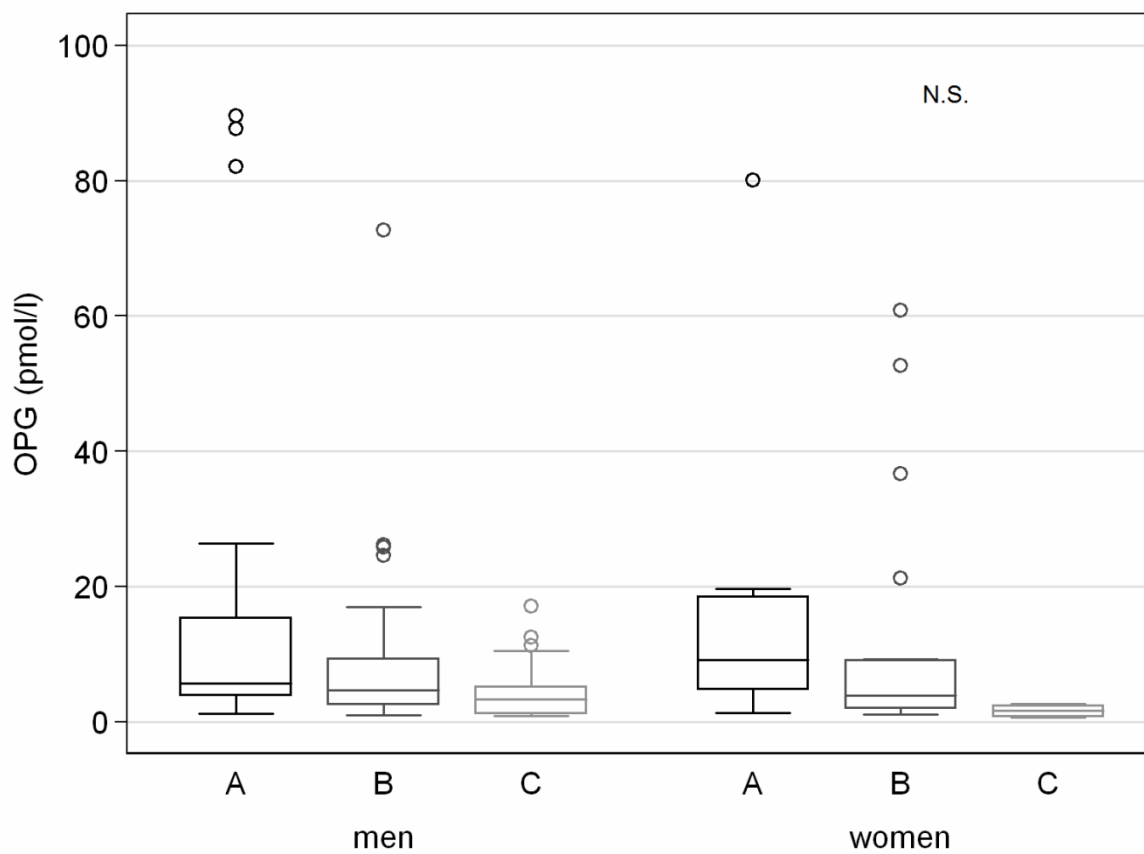
Tabulka 1. Vstupní údaje pacientů (skupiny A,B, and C)

	Skupina A (n=44)	Skupina B (n=61)	Skupina C (n=21)	P (A vs. B)
Věk (roky)	67.3±10.7	71.4±8.4	48.0±13.6	0.04
Pohlaví (% ženy)	43.2	36.1	19.0	n.s.
BMI (kg/m ²)	27.6	30.0		0.02
Kardiovaskulární rizikové faktory (%)				
Hyperlipidemie	50.0	34.4		n.s.
Hypertenze	54.5	77.0		0.02
Diabetes mellitus	25.0	45.9		0.03
Kardiovaskulární nemoci (%)				
Periferní cévní postižení	4.5	13.1		n.s.
Předchozí CMP/TIA	6.8	14.8		n.s.
Tíže aortální stenózy				
Těžká AS (%)	93.2	85.2		n.s.
AS max. rychlost (m/s)	4.4±0.8	3.8±0.8		< 0.01
AS PGmax/mean (mmHg)	77.3±32.7/51.3±19.7	60.5±23.6/37.5±15.4		< 0.01
ICHS (%)				
Normální angiografický nález	45.5			
Koronární nemoc	54.5			
Nemoc 1 tepny		31.2		
Nemoc 2 tepen		34.4		
Nemoc 3 tepen		26.2		
Nemoc kmene ACS		8.2		

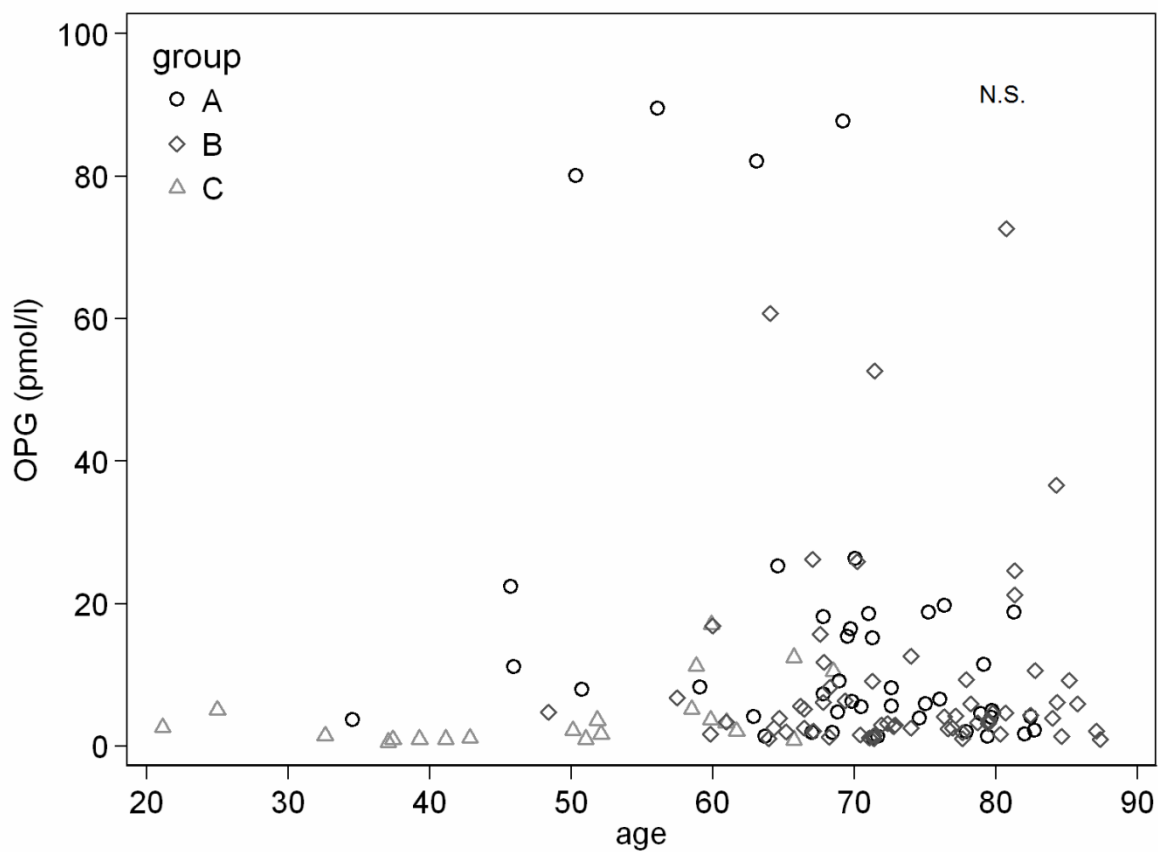
BMI, body mass index; CMP, cévní mozková příhoda; TIA, transitorní ischemická ataka; AS, aortální stenóza; PGmax/mean, maximální tlakový gradient/ střední tlakový gradient; ICHS, ischemická choroba srdeční.



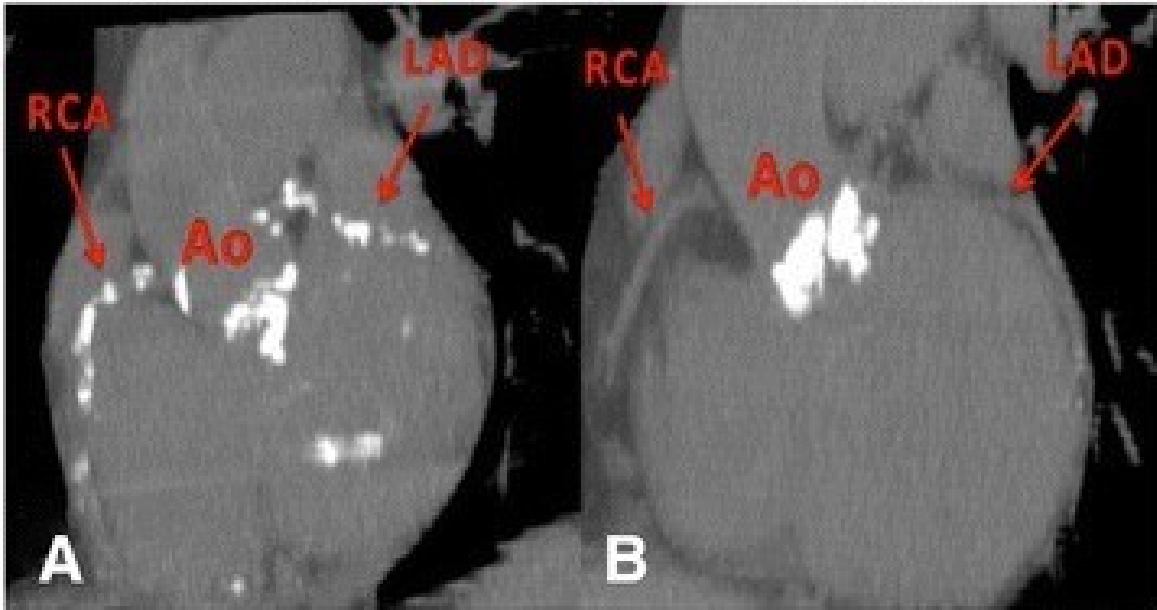
Obrázek 1. Hladiny osteoprotegerinu (OPG) v jednotlivých skupinách. Skupina A – pacienti s aortální stenózou a normálním nálezem na koronárních tepnách; Skupina B – pacienti s aortální stenózou a současnou koronární nemocí; Skupina C – pacienti bez aortální stenózy a s normálním nálezem na koronárních tepnách. Data jsou zobrazena jako boxy s anténkami. Spodní a horní okraj boxu udává 25. a 75. percentil a linie uvnitř boxu je medián. 50% pozorovaných hodnot je umístěno uvnitř boxu. Anténky zobrazují maximální a minimální hodnoty vyjma hodnot extrémních. Extrémní hodnoty, které jsou zobrazeny kroužky, jsou definovány jako pozorování, která jsou větší než 75. percentil, a to minimálně o 1.5 krát interkvartilové rozmezí, nebo menší než 25. percentil, a to minimálně o 1.5 krát interkvartilové rozmezí. Interkvartilové rozmezí je definováno jako 75. percentil minus 25. percentil.



Obrázek 2. Hladiny osteoprotegerinu (OPG) ve studovaných skupinách (A, B, C) s ohledem na pohlaví. Data jsou zobrazena jako boxy s anténkami. N.S. nesignifikantní ($p=0.848$).



Obrázek 3. Hladiny osteoprotegerinu (OPG) ve studovaných skupinách (A, B, C) s ohledem na věk. N.S. nesignifikantní ($p=0.994$).



Obrázek 4. Ukázka kalcifikace aortální chlopně v případě současného výskytu koronární aterosklerózy (vlevo) a při normálním nálezů na koronárních tepnách (vpravo). Ao, aortální chlopeň; LAD, ramus interventricularis anterior levé věnčité tepny; RCA, pravá věnčitá tepna.

2.2. Vývoj a prognostický význam neoperované mitrální regurgitace po chirurgické či katetrizační náhradě aortální chlopně u pacientů s aortální stenózou a mitrální regurgitací

2.2.1. Hypotézy

- A. Chirurgická či katetrizační náhrada aortální chlopně u pacientů s významnou AS a minimálně středně významnou MR povede ve většině případů k redukci stupně MR.
- B. K poklesu tíže MR dojde nezávisle na její etiologii.
- C. Redukce stupně MR bude spojena se zlepšením prognózy pacientů oproti těm, u kterých k redukci stupně MR nedojde.

2.2.2. Cíle

Naším cílem bylo posoudit vývoj MR po výkonu na aortální chlopni, identifikovat faktory, které zvyšují, či naopak snižují pravděpodobnost zlepšení MR po zákroku na aortální chlopni a konečně zhodnotit prognostický význam MR s ohledem na přežívání a morbiditu pacientů.

2.2.3. Metodika

Retrospektivní analýze jsme podrobili 101 pacientů operovaných či intervenovaných v našem Kardiocentru od ledna 2007 do března 2014. Všichni tito pacienti měli předoperačně echokardiograficky zjištěnou MR stupně 2 a vyšší. Ve všech případech byla indikace k chirurgickému zákroku či ke katetrizačnímu řešení výsledkem indikačního pohovoru Kardiocentra. Rozhodnutí neintervenovat mitrální chlopeň souviselo buď se stupněm MR či s neakceptovatelně vysokým rizikem komplexního kardiochirurgického výkonu. U 35 pacientů byla provedena izolovaná AVR, u 18 pacientů TAVI a v ostatních případech šlo o kombinovaný výkon zahrnující CABG (obr.1). Průměrná doba sledování v našem souboru byla 28.5 ± 21 měsíců, medián sledování 24 měsíců. Všichni pacienti podstoupili standardní předoperační vyšetření zahrnující transthorakální echokardiografické vyšetření a srdeční katetrizaci se selektivní koronarografií. U většiny pacientů bylo předoperačně provedeno i transezofageální echokardiografické vyšetření k přesnějšímu posouzení etiologie a závažnosti MR. Tíže MR byla určována dle současných guidelines zahrnujících morfologické, dopplerovské a kvantitativní parametry (hodnocení šíře a délky jetu v barevném

dopplerovském mapování, pulzní a kontinuální dopplerovské charakteristiky průtoku přes mitrální chlopuň, měření šíře vena contracta a plochy regurgitačního ústí metodou PISA). Výsledný stupeň MR byl vyjádřen takto: 0 = žádná, 1 = lehká, 2 = lehká až střední, 2.5 = střední, 3 = střední až těžká a 4 = těžká. O etiologii MR bylo rozhodnuto na základě přítomnosti morfologických změn mitrálního aparátu typických pro degenerativní či porevmatické postižení, v případě absence morfologických a přítomnosti pouze geometrických změn byla vada hodnocena jako funkční či ischemická. Při kombinaci funkčních a morfologických změn jsme vadu hodnotili jako kombinovanou. Rozměry srdečních dutin (vnitřní rozměr levé komory a předozadní rozměr levé síně) byly získávány z parasternální projekce na dlouhou osu s použitím 2D echokardiografie. EF levé komory byla stanovována použitím metody sumace disků (Simpsonovo pravidlo), v ojedinělých případech při špatné vyšetřitelnosti a obtížné detekci endokardu byla EF odhadována. Během kardiochirurgického výkonu byla našita biologická či mechanická protéza do aortální pozice dle rozhodnutí kardiochirurga a preference pacienta. TAVI, při které byl implantován systém CoreValve ReValving, byla provedena u pacientů s příliš vysokým operačním rizikem znemožňujícím kardiochirurgický výkon. Všichni operovaní či intervenovaní pacienti byli dále sledováni v našem Kardiocentru ve specializované poradně pro chlopenní vady. Echokardiografické vyšetření po výkonu na aortální chlopni bylo provedeno u 94% pacientů (5 pacientů zemřelo před provedením pooperačního vyšetření, 1 pacient se ke kontrole nedostavil), a to v rozmezí 1 měsíce až 1 roku po zákroku (medián 2 měsíce). Během pooperačního období byly sledovány rovněž veškeré hospitalizace analyzovaných pacientů v našem Kardiocentru a z databáze Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR byly získány údaje o mortalitě. Výzkum byl prováděn v souladu s principy Helsinské deklarace. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas a studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice Královské Vinohrady.

Statistické zpracování

V tabulkách charakterizujících soubor pacientů jsou spojité veličiny uvedeny jako aritmetický průměr se směrodatnou odchylkou, u kategoriálních veličin je uvedeno procento zastoupení. K posouzení významnosti změny spojitých veličin (EF, rozměry srdečních dutin) před a po operaci byl použit párový t-test s hladinou významnosti $p < 0,05$ pro signifikantní změny. Změna stupně MR byla testována pomocí Bowkerova testu a Wilcoxonova párového testu. Vzájemný vztah změny stupně MR a změny určitého parametru (EF, rozměry srdečních dutin) stejně jako vliv předoperačních faktorů na změnu stupně MR byly zkoumány pomocí

robustní varianty lineární regrese a mnohonásobné lineární regrese. Vliv změny MR na prognózu pacientů byl testován pomocí logistické regrese, přežívání pacientů po operaci pak znázorňuje Kaplan-Meierova křivka přežití. Přežívání pacientů v závislosti na typu zákroku i v závislosti na vývoji stupně MR bylo porovnáváno pomocí log-rank testu.

2.2.4. Výsledky

Charakteristika souboru včetně echokardiografických parametrů je přehledně shrnuta v tabulce 1. Z tabulky vyplývá, že převaha pacientů v našem souboru měla předoperačně zachycenou méně až středně významnou MR (stupeň 2) a ve většině případů se jednalo o degenerativní etiologii následovanou kombinovanou etiologií. Většina pacientů s degenerativní etiologií MR měla zjištěn různý stupeň kalcifikace mitrálního prstence spolu se ztluštěním cípů mitrální chlopně a pouze malá skupina pacientů (8 pacientů) vykazovala prolaps předního či zadního cípu mitrální chlopně. Tabulka 2 znázorňuje ty echokardiografické parametry, které byly hodnoceny před zákrokem i po zákroku. Porovnání těchto parametrů bylo provedeno pouze u těch pacientů ($n = 95$), u nichž byla dostupná echokardiografická data před i po zákroku. Z tabulky je patrné, že jak v případě EF, tak v případě enddiastolického rozměru levé komory a rozměru levé síně nedošlo ke statisticky významným změnám, ačkoliv zejména v případě rozměru levé síně je patrný trend ke zmenšení její velikosti ($p=0,052$ u indexované hodnoty).

Změna stupně MR

Změna stupně MR je graficky znázorněna na obrázku 2. Ve většině případů došlo ke zmenšení stupně MR (59% pacientů), u 24% pacientů se stupeň MR zákrokem nezměnil, u 12% pacientů se MR po zákroku zhoršila a 5% pacientů zemřelo před provedením pooperačního echokardiografického vyšetření. Celkově tak došlo ke statisticky významnému zmenšení stupně MR po zákroku ($2,4 \pm 0,5$ vs $1,9 \pm 0,9$, $p < 0,001$). Pouze 27% pacientů po zákroku na aortální chlopni mělo MR > 2. stupně oproti předoperačním 45,6% pacientů. Zaměříme-li se na pacienty se závažnějším stupněm MR (3 a více), kterých bylo v našem souboru pouze 14, pak zjišťujeme, že u 8 z nich (57,1%) došlo ke snížení stupně MR, u 5 se stupeň nezměnil a v jednom případě došlo ke zhoršení stupně MR. Dle Wilcoxonova testu dochází i u této skupiny k signifikantnímu poklesu stupně MR po zákroku ($3,3 \pm 0,4$ před operací, $2,6 \pm 0,9$ po operaci, $p=0.020$). Z hlediska etiologie MR jsme pozorovali významný

pokles stupně MR napříč všemi typy MR bez významného rozdílu mezi jednotlivými etiologickými skupinami ($p = 0.667$) (tabulka 3). Lze předpokládat, že zmenšení stupně MR po kardiochirurgickém výkonu či po TAVI bude provázeno i změnou EF a rozměrů levé komory a levé síně. Pomocí lineární regrese byla prokázána vazba mezi poklesem stupně MR a zlepšením EF ($p = 0.021$) a stejně jako se zmenšením rozměrů srdečních dutin (LVEDD, $p = 0.014$; LVEDD indexovaná, $p = 0.019$; LAD, $p < 0.001$; LAD indexovaná, $p = 0.001$). Nejvýraznější je tato asociace v případě rozměru levé síně, která se jako významná jeví i při použití mnohonásobné lineární regrese (LAD, $p = 0.006$; LAD indexovaná, $p = 0.008$).

Prediktory zlepšení MR

Cílem naší práce bylo rovněž identifikovat faktory, které predikují pozitivní vývoj MR po zákroku na aortální chlopni. Studovány byly kvantitativní ukazatele tíže AS (maximální rychlost toku na aortální chlopni, tlakové gradienty na aortální chlopni), etiologie MR, rozměry srdečních dutin, EF, předoperační stupeň NYHA klasifikace i rozsah postižení koronárního řečiště. Žádný z těchto faktorů se neukázal být statisticky významným prediktorem vývoje MR po zákroku na aortální chlopni. Tabulka 4 dokumentuje průměrnou změnu stupně MR po operaci v závislosti na počtu postižených koronárních tepen i v závislosti na typu zákroku. Je z ní patrné, že při postižení 3 tepen a po TAVI je změna stupně MR poněkud menší, statistické významnosti však dosaženo nebylo.

Prognostický význam MR

U sledovaných pacientů jsme zaznamenávali všechny hospitalizace z kardiovaskulárních příčin se zvláštním zřetelem na hospitalizace pro srdeční selhání. Tabulka 5 ukazuje vyšší morbiditu (frekvenci hospitalizací) u pacientů, u kterých se stupeň MR po zákroku nezmenšil či dokonce zhoršil. Z tabulky je zřejmé, že ve skupině pacientů, kteří byli po zákroku hospitalizováni z kardiovaskulárních příčin, prakticky nedošlo ke změně stupně MR, zatímco ve skupině pacientů, kteří hospitalizováni nebyli, došlo k poklesu v průměru o 0,6 stupně. U pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání došlo v průměru dokonce k nárůstu stupně MR po operaci, a to o 0,3 stupně. Celkově lze uvést, že pacienti se zhoršením stupně MR byli častěji hospitalizováni než pacienti se zlepšením stupně MR po zákroku. 3-leté přežívání pacientů po zákroku je zobrazeno pomocí Kaplanovy-Meierovy křivky přežívání (obr. 3). 30-denní mortalita v našem souboru činila 6.93%, roční mortalita 14.61%. Přežívání pacientů v průběhu 3 let po zákroku v závislosti na tom, zda při zákroku došlo ke zlepšení stupně MR

či nikoliv, se významně nelišilo ($p = 0.146$) (obr. 4). Perzistující MR tak měla negativní vliv na morbiditu, avšak její vliv na mortalitu nedosáhl statistické významnosti.

2.2.5. Diskuse

V našem souboru pacientů jsme ve shodě s jinými pracemi prokázali signifikantní pokles stupně MR po zákroku na aortální chlopni. Tíže MR se po výkonu zmenšila u 59% pacientů a průměrný pokles činil 0.5 stupně. Prakticky stejný pokles stupně MR pozoroval rovněž Kaczorowski s kolektivem autorů (Kaczorowski DJ et al., 2013), v jejichž práci došlo po AVR ke zmenšení MR v průměru o 0,54 stupně. Barbanti (Barbanti M et al., 2013) pozoroval zlepšení MR po AVR u 69,4% pacientů a po TAVI u 57,7% pacientů. Waisbren (Waisbren EC et al., 2008) zaznamenal zlepšení MR po AVR u 66% pacientů. Jiná práce zaznamenala zmenšení MR po AVR pouze ve 23% (Wyler S et al., 2013). Většina studií zabývajících se touto otázkou zařazovala pouze pacienty s funkční MR, u které je tíže regurgitace zásadním způsobem ovlivněna stavem hemodynamiky. V každodenní klinické praxi se však častěji setkáváme s kombinací degenerativních a funkčních změn na mitrální chlopni, avšak doporučené postupy pro tuto skupinu pacientů chybí. V naší studii, kde převažovali pacienti s degenerativní etiologií MR, jsme zlepšení tíže MR pozorovali napříč všemi etiologiemi. To může být zvláště důležité u starých a polymorbidních pacientů s degenerativní AS a MR, kde by byl případný chirurgický zákrok na obou chlopních zatížen příliš vysokým rizikem. Na druhou stranu je však třeba přiznat, že pozorovaný pokles stupně MR byl pouze lehký. Výsledky naší práce by mohly být rovněž vodítkem, jak postupovat v případě koexistence středně významné MR a významné AS. Konečné rozhodnutí je samozřejmě ovlivněno řadou proměnných (věk, koronární nemoc, komorbidity, preference pacienta, atd.), nicméně dle našeho názoru vycházejícího z presentovaných výsledků není třeba intervenovat MR stupně 2/4. Je třeba rovněž připomenout, že pouze minimum pacientů v našem souboru mělo zjištěný prolaps mitrální chlopně, výsledky tak nejsou aplikovatelné na tuto skupinu pacientů.

Jedním z cílů našeho zkoumání bylo identifikovat předoperační faktory, jež predikují příznivý či naopak nepříznivý vývoj MR po zákroku na aortální chlopni. Ruel (Ruel M et al., 2006) takto identifikoval některé předoperační faktory (větší rozměr levé síně, přítomnost permanentní fibrilace síní, nižší gradienty na aortální chlopni), které byly častěji asociovány s perzistencí vyšších stupňů MR pooperačně a které v kombinaci s MR znamenaly i horší pooperační prognózu. Řada jiných prací, zabývajících se touto problematikou, identifikovala i

další faktory, které naopak predikovaly zlepšení MR po operaci. Byly to především absence plicní hypertenze, přítomnost funkční či ischemické etiologie MR, absence fibrilace síní, nepřítomnost kalcifikací mitrální chlopně, vyšší střední gradient na aortální chlopni apod. (Tassan-Mangina S et al., 2003, Toggweiler S et al., 2012, Wyler S et al., 2013, Vanden Eynden F et al., 2007). V naší práci jsme testovali echokardiografické parametry tíže AS, velikost srdečních dutin, EF, předoperační stupeň NYHA klasifikace i rozsah postižení koronárního řečiště, avšak ani jeden z testovaných faktorů nebyl statisticky významným prediktorem změny stupně MR po zákroku. Skutečnost, že se nám nepodařilo nalézt faktory, které by predikovaly změnu stupně MR po zákroku, je hlavní limitací naší studie. Ačkoliv tedy víme, že v průměru dochází k poklesu stupně MR, nejsme schopni předoperačně identifikovat ty pacienty, u kterých k tomu dojde. Většina studií prokázala, že přítomnost preprocedurální minimálně středně významné MR u pacientů podstupujících zákrok na aortální chlopni s sebou nese horší prognózu projevující se buď vyšší mortalitou (Barreiro CJ et al., 2005, Khawaja MZ et al., 2014, Barbanti M et al., 2013, Vanden Eynden F et al., 2007, Jeong DS et al., 2011, Harling L et al., 2011), či alespoň morbiditou (Ruel M et al., 2006) v postprocedurálním období. Khawaja pozoroval, že pacienti, u kterých se MR po zákroku zmenšila, měli nižší mortalitu než ti, u kterých se MR po výkonu zhoršila. V našem souboru pacientů jsme zaznamenali vyšší frekvenci hospitalizací z kardiovaskulárních příčin i hospitalizací pro srdeční selhání u pacientů s perzistencí vyšších stupňů MR po zákroku. Porovnávali jsme rovněž mortalitu v závislosti na změně stupně MR po zákroku (zlepšení versus bez zlepšení), avšak v tomto případě statisticky významných rozdílů dosaženo nebylo.

2.2.6. Závěr

Chirurgický či katetrizační zákrok na aortální chlopni u pacientů s AS vede ve většině případů ke zmenšení stupně koexistující MR. Na základě našich výsledků lze očekávat pokles v průměru o 0.5 stupně. Oproti jiným studiím jsme zařadili pacienty nejen s funkční MR, ale rovněž s ostatními etiologiemi MR (degenerativní, kombinovaná, porematická) a pozorovali jsme významný pokles stupně MR nezávisle na etiologii. Identifikovat již předoperačně pacienty, u kterých ke zlepšení MR dojde a u kterých nikoliv, je obtížné a jistě bude předmětem dalších studií, zabývajících se touto problematikou. Perzistence stejného či dokonce vyššího stupně MR po zákroku je spojena s vyšší morbiditou pacientů, což je v naší

práci dokumentováno vyšší frekvencí hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a zejména vyšší četností hospitalizací pro srdeční selhání.

Tabulka 1. Vstupní údaje pacientů

Věk (roky) (n=101)	76.1±8.2
Pohlaví – muži, n (%)	60 (59.4)
BSA (m ²) (n=101)	1.9±0.2
BMI (kg/m ²) (n=101)	28.1±5.3
Kardiovaskulární rizikové faktory, n (%)	
Hyperlipidemie	39 (38.6)
Hypertenze	76 (75.2)
Diabetes mellitus	35 (34.7)
Kardiovaskulární choroby, n (%)	
Předchozí IM	24 (23.8)
Předchozí PCI	5 (5.0)
Předchozí CABG	6 (5.9)
Periferní cévní choroby	10 (9.9)
Předchozí CMP/TIA	5 (5.0)
NYHA třída I	14 (13.9)
NYHA třída II	24 (23.7)
NYHA třída III	49 (48.5)
NYHA třída IV	14 (13.9)
Nekardiální choroby, n (%)	
Renální insuficience	15 (14.9)
Echokardiografické parametry	
Aortální Vmax (m/s) (n=101)	4.0 ± 0.8
Aortální PGmax (mmHg) (n=101)	66.5±25.5
Aortální PGmean (mmHg) (n=101)	42.4±17.2
MR stupeň 2, n (%)	55 (54.4)
MR stupeň >2, n (%)	46 (45.6)
MR degenerativní, n (%)	47 (46.5)
MR ischemická/funkční, n (%)	20 (19.8)
MR porevmatická, n (%)	3 (3.0)
MR kombinovaná, n (%)	31 (30.7)

BSA, tělesný povrch; BMI, body mass index; IM, srdeční infarkt; PCI, perkutánní koronární intervence; CABG, chirurgická revaskularizace myokardu; TIA, transitorní ischemická ataka; NYHA, New York Heart Association; Aortální Vmax, maximální průtoková rychlost na aortální chlopni; Aortální PGmax, maximální tlakový gradient na aortální chlopni; Aortální PGmean, střední tlakový gradient na aortální chlopni; MR, mitrální regurgitace.

Tabulka 2. Porovnání echokardiografických parametrů před a po zákroku

Echokardiografické parametry	Před zákrokem	Po zákroku	Rozdíl	P
EF (%) (n=95)	51.3±13.4	52.6±10.7	1.4±8.6	0.126
LVEDD (mm) (n=95)	51.9±7.3	51.0±6.6	-0.9±5.4	0.115
LVEDDi (mm/m ²) (n=95)	27.4±3.5	27.0±3.7	-0.4±3.0	0.195
LAD (mm) (n=95)	46.6±6.0	45.7±5.5	-0.9±5.4	0.107
LADi (mm/m ²) (n=95)	24.8±4.0	24.2±3.2	-0.6±2.8	0.052
MR stupeň (n=95)	2.4±0.5	1.9±0.9	-0.5±0.8	< 0.001

EF, ejekční frakce; LVEDD, end-diastolický rozměr levé komory; LVEDDi, end-diastolický rozměr levé komory – indexovaná hodnota; LAD, předozadní rozměr levé síně; LADi, předozadní rozměr levé síně – indexovaná hodnota; MR, mitrální regurgitace.

Tabulka 3. Změna MR v závislosti na etiologii

Etiologie MR	n	MR stupeň		Rozdíl	P
		Před zákrokem	Po zákroku		
Degenerativní/porevmatická	48	2.36	1.88	-0.48	< 0.001
Ischemická/funkční	19	2.29	1.66	-0.63	0.001
Kombinovaná	28	2.36	1.91	-0.45	< 0.05

MR, mitrální regurgitace

Tabulka 4. Prediktory zlepšení MR

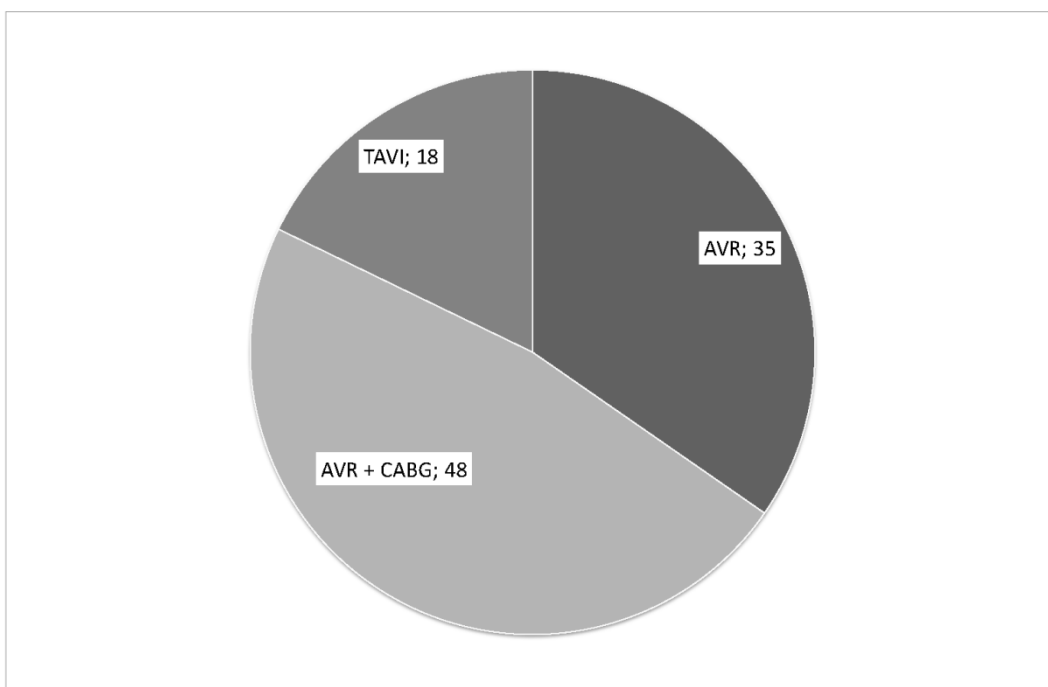
Prediktor	Průměrná změna stupně MR (n=95)	P
Počet nemocných věnčitých tepen		
0	-0.53	0.409
1	-0.60	
2	-0.73	
3	-0.25	
Typ výkonu		
AVR	-0.56	0.557
AVR + CABG	-0.55	
TAVI	-0.26	

MR, mitrální regurgitace; AVR, náhrada aortální chlopně; CABG, chirurgická revaskularizace myokardu; TAVI, katetrizační implantace aortální chlopně.

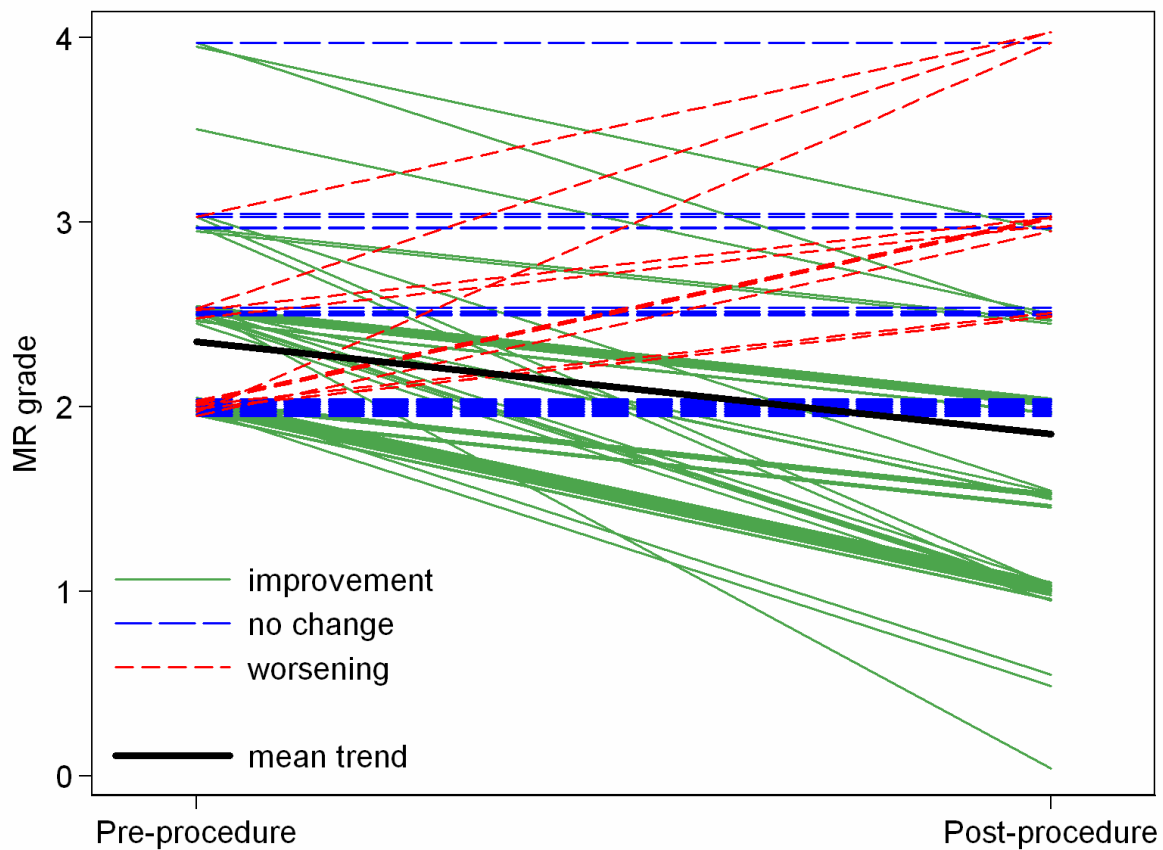
Tabulka 5. Prognostický význam MR

	Průměrná změna stupně MR (n=95)	P
Kardiovaskulární hospitalizace		
+	-0.05	0.007
-	-0.62	
Hospitalizace pro srdeční selhání		
+	+0.29	0.001
-	-0.61	

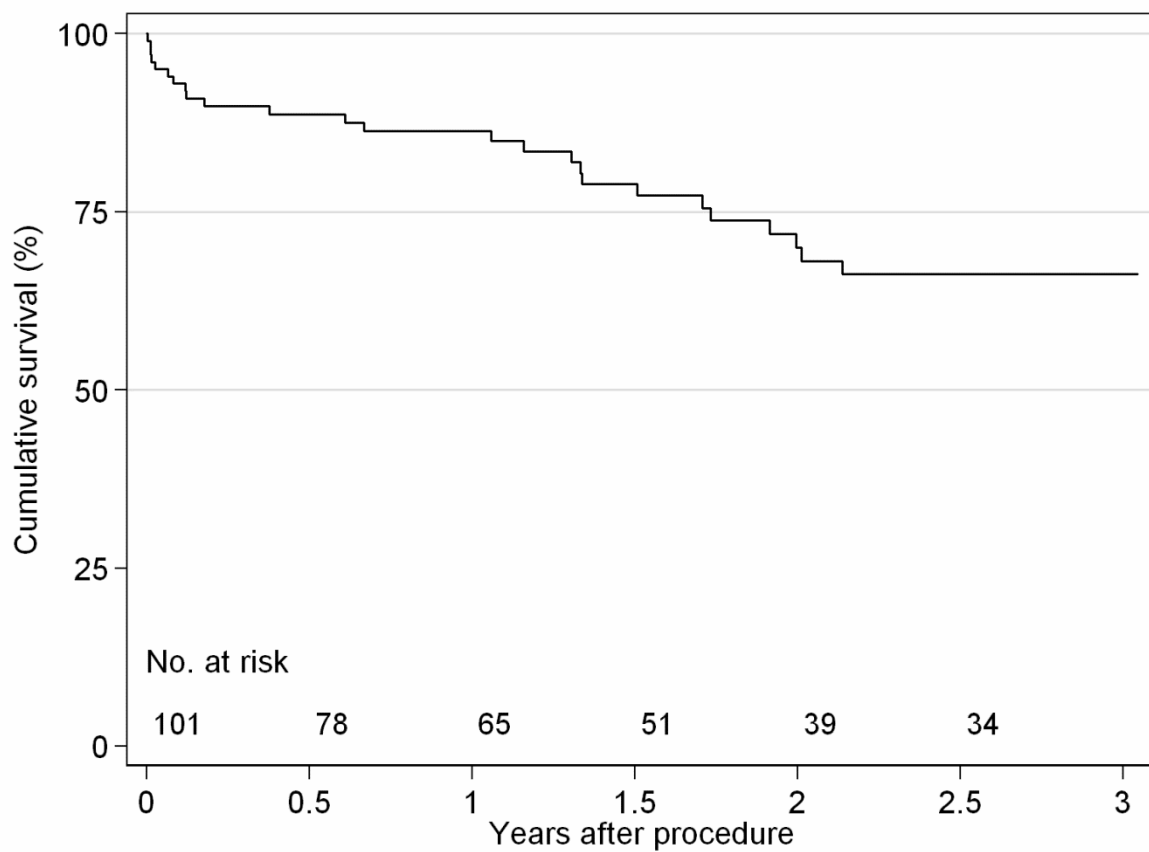
MR, mitrální regurgitace.



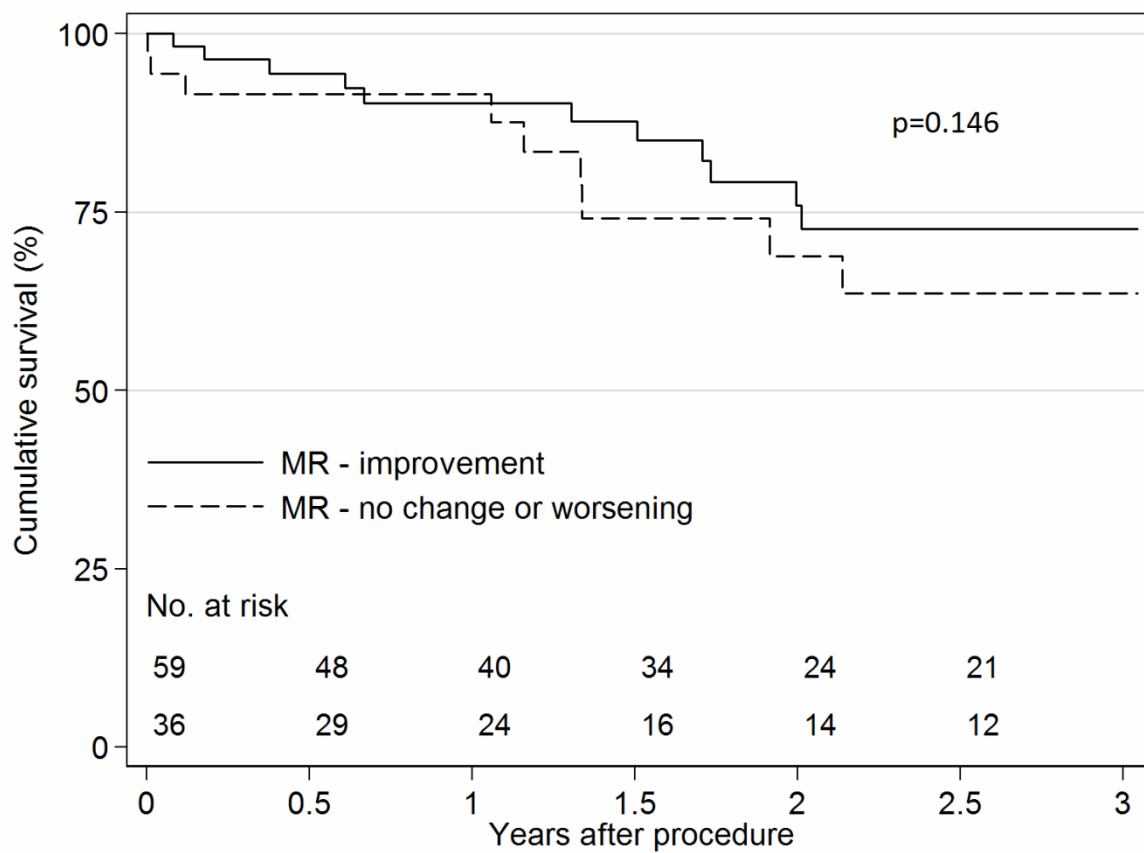
Obrázek 1. Typy výkonů. 35 pacientů podstoupilo izolovanou náhradu aortální chlopně (AVR), 18 pacientů katetrizační implantaci aortální chlopně (TAVI) a zbytek (48 pacientů) kombinovaný výkon - AVR + chirurgickou revaskularizaci myokardu (AVR + CABG).



Obrázek 2. Změna stupně mitrální regurgitace (MR) u pacientů podstupujících zákrok na aortální chlopni. Zobrazen je předoperační a pooperační stupeň MR u jednotlivých pacientů.



Obrázek 3. Kaplanova Meierova křivka přežití u pacientů po zákroku na aortální chlopni.



Obrázek 4. Kaplanovy Meierovy křivky přežití v závislosti na vývoji mitrální regurgitace po zákroku na aortální chlopni.

2.3. Faktory schopné předpovědět zlepšení neoperované středně významné ischemické mitrální regurgitace u pacientů podstupujících elektivní izolovanou chirurgickou revaskularizaci myokardu

2.3.1. Hypotézy

- A. Předoperačně zjistitelné parametry (velikost levé komory, viabilita myokardu levé komory, dyssynchronie mezi papilárními svaly, geometrie mitrálního aparátu) mají schopnost identifikovat pacienty, u kterých dojde po izolované CABG ke zlepšení středně významné ischemické MR.
- B. Přetrvávání středně významné případně těžší ischemické MR po CABG bude spojeno s horší dlouhodobou prognózou pacientů oproti těm, u kterých dojde ke zlepšení MR.

2.3.2. Cíle

Cílem naší práce bylo identifikovat faktory schopné předpovědět zlepšení středně významné ischemické MR u pacientů s ICHS, kteří podstupují izolovanou CABG.

2.3.3. Metodika

Soubor pacientů

V období mezi únorem 2002 a červnem 2003 podstoupilo celkem 1412 pacientů CABG ve 2 spolupracujících centrech. K chirurgickému řešení byli indikováni pacienti na základě charakteru a tíže koronárního postižení, a to jednak symptomatictí pacienti se syndromem anginy pectoris a rovněž pacienti se známkami srdečního selhání či pacienti asymptomatictí. Samotná studijní populace sestávala ze 135 konsektivních pacientů (věk, 65 ± 9 let, 81% muži) s ICHS a středně významnou ischemickou MR, kteří byli indikováni k izolované CABG a kteří splňovali následující kritéria: systolická dysfunkce levé komory srdeční s $EF \leq 45\%$ trvající minimálně 3 měsíce a středně významná ischemická MR (šíře vena contracta, 0.3 – 0.7 cm; poměr plochy regurgitačního jetu k ploše levé síně 20% až 40%) zjištěná při 2 echokardiografických vyšetřeních provedených s odstupem minimálně 1 měsíce při stabilizovaném stavu pacienta. V případě požadované systolické dysfunkce levé komory srdeční musela být splněna ještě 2 kritéria ke stanovení diagnózy ischemické MR: přítomnost apikálního posunu mitrálních cípů a absence morfologických změn mitrálních cípů. Posouzení

viability myokardu nebylo součástí výběru pacientů. Pacienti se známkami klinické nestability, prodělanou epizodou srdečního selhání během 1 měsíce před chirurgickým zákrokem, prodělaným akutním koronárním syndromem v posledních 3 měsících, pacienti s organickými změnami na mitrální chlopni nebo současným postižením aortální chlopně byli ze studie vyřazeni. Všichni pacienti zařazení do studie podstoupili pouze izolovanou CABG. Žádný z pacientů nepodstoupil současnou aneurysmektomii, plastiku mitrální chlopně nebo procedure MAZE. Studie byla schválena etickou komisí každého ze zúčastněných pracovišť. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas před vstupem do studie.

Studijní protokol

Předoperační klinické údaje pacientů byly získány prospektivně před CABG. V týdnu předcházejícím CABG podstoupil každý pacient echokardiografické vyšetření včetně tkáňového dopplerovského vyšetření k posouzení MR, objemů levé komory srdeční, EF levé komory a dyssynchronie mezi papilárními svaly. Doplněno bylo i scintigrafické vyšetření myokardu metodou SPECT (jednofotonová emisní výpočetní tomografie) s hodnocením perfuze myokardu pomocí ^{99m}Tc (Technecium-99m) a vyšetření viability myokardu pomocí vychytávání glukózy (F18 fluorodeoxyglukóza). 12 měsíců po chirurgickém výkonu bylo echokardiografické vyšetření zopakováno a dále byli pacienti sledováni pouze klinicky.

Echokardiografie a tkáňová dopplerovská echokardiografie

Všechna vyšetření byla provedena s komerčně dostupnými přístroji vybavenými technikou tkáňového dopplerovského zobrazení (TDI). Objemy levé komory a EF byly hodnoceny v apikální 4-dutinové a 2-dutinové projekci s použitím biplanární Simpsonovy metody (sumace disků). TDI bylo prováděno v pulzním módu. Ve všech třech apikálních projekcích (4-, 3- a 2-dutinová projekce) byly zaznamenány longitudinální myokardiální rychlosti ve středních segmentech přední, boční, spodní a zadní stěny levé komory, jež zahrnovaly i segmenty myokardu přilehlé k papilárním svalům. Vzorkovací objem byl pokaždé umístěn v oblasti inzerce papilárního svalu do středního segment komorového myokardu. Zisk a filtry byly upraveny k získání optimálního tkáňového signálu. Rychlosti myokardu byly hodnoceny na konci výdechu s rychlostí záznamu 100 mm/s. Všechna vyšetření byla uložena v digitálním formátu pro pozdější analýzu. Každé měření vycházelo z průměrné hodnoty 3 následujících stahů.

Hodnocení ischemické MR

Všechna měření byla provedena v apikální 4-dutinové projekci. Při vstupním vyšetření byla ischemická MR hodnocena měřením šíře vena contracta a měřením poměru plochy regurgitační trysky k ploše levé síně. 12 měsíců po chirurgickém zákroku byl znovu hodnocen poměr plochy regurgitační trysky k poměru plochy levé síně s cílem posoudit změnu stupně ischemické MR. Závažnost ischemické MR byla hodnocena jako a) lehká (poměr ploch trysky a levé síně <20%), b) střední (poměr ploch trysky a levé síně 20% - 40%) nebo c) těžká (poměr ploch trysky a levé síně >40%) (Bonow et al., 2008, Zoghbi WA et al., 2003). Variabilita vyšetření v rámci vyšetřujícího a mezi vyšetřujícími činila 9.3% a 10.8%. Tzv. tenting area mitrální chlopně byla měřena v mid-systole jako plocha určená rovinou mitrálního prstence a cípy mitrální chlopně (Magne J et al., 2007). Posun styčného bodu mitrálních cípů (výška koaptace) směrem k hrotu levé komory byl měřen jako vzdálenost mezi bodem koaptace a rovinou mitrálního prstence (Magne J et al., 2007). Úhel zadního mitrálního cípu byl vypočten dle vzorce : úhel zadního cípu = \sin^{-1} (výška koaptace/délka zadního cípu). Průměr prstence mitrální chlopně byl hodnocen na konci diastoly. Plocha levé síně byla měřena planimetricky.

Hodnocení dyssynchronie mezi papilárními svaly pomocí TDI

K posouzení dyssynchronie mezi papilárními svaly bylo hodnoceno časové zpoždění mezi začátkem komplexu QRS na povrchovém EKG a začátkem systolické vlny na záznamu TDI, který byl pořízen ve středních segmentech přední, boční, spodní a zadní stěny levé komory (obrázek 1). K posouzení dyssynchronie byly vždy použity segmenty přiléhající k papilárním svalům: boční (71%) nebo přední (29%) segment byl použit pro přední papilární sval a spodní (82%) nebo zadní (18%) segment byl použit pro zadní papilární sval. Dyssynchronie byla stanovena jako rozdíl mezi časovými zpožděními 2 segmentů přilehlých k papilárním svalům (Ypenburg C et al., 2007, Kanzaki H et al., 2004).

Hodnocení viability pomocí SPECT

Technecium-99m (600 MBq) bylo podáno nitrožilně k posouzení klidové perfuze. Po podání lehkého pokrmu a Acipimoxu byla nitrožilně podána F18 fluorodeoxyglukóza ((185 MBq) k posouzení metabolismu myokardu prostřednictvím konzumace glukózy. Po 45 minutách bylo provedeno dvojizotopové simultánní zobrazení s použitím kolimátorů s vysokou energií – 511-keV. Získaná data byla zobrazena pomocí polárních map normalizovaných na maximální aktivitu odpovídající 100%. K posouzení viability myokardu byly tyto mapy rozděleny do 16 segmentů. Segmenty s normální perfuzí a segmenty s perfuzními defekty ale zachovaným či

zvýšeným vychytáváním F18 fluorodeoxyglukózy (perfuzně-metabolický mismatch) byly hodnoceny jako viabilní. Segmenty s redukcí perfuze i metabolismu byly považovány za neviabilní.

Statistická analýza

Data jsou uváděna jako průměr ± směrodatná odchylka nebo medián a interkvartilové rozpětí. V případě potřeby byl použit dvoustranný párový nebo nepárový Studentův t-test nebo Pearsonův korelační koeficient. Fisherův exaktní test byl použit k porovnání kategoriálních proměnných ve 2x2 kontingenčních tabulkách. Pokud měly kontingenční tabulky více než 2 řádky či sloupce, byl použit chí-kvadrát test. K identifikaci nezávislých prediktorů zlepšení ischemické MR byla použita regresní analýza. Zlepšení ischemické MR bylo definováno jako pokles tíže MR na lehkou či stopovou při vyšetření provedeném 12 měsíců po zákroku. Regresní analýza zahrnovala předoperační klinické, echokardiografické a SPECT proměnné uvedené v tabulkách 1 a 2. Z těchto proměnných se ukázaly být nezávislými faktory předpovídajícími zlepšení ischemické MR pouze dyssynchronie mezi papilárními svaly a počet dysfunkčních ale viabilních segmentů myokardu. U těchto důležitých faktorů byla stanovena senzitivita, specificita a pozitivní a negativní prediktivní hodnota. Křivky přežití zohledňující úmrtí ze všech příčin a hospitalizace pro srdeční selhání byly sestrojeny použitím Kaplanovy-Meierovy metody a rozdíly mezi křivkami byly analyzovány pomocí log-rank testu. Pro všechny testy byla použita hladina významnosti $p < 0.05$. Všechny analýzy byly provedeny s použitím SPSS softwaru (verze 13).

2.3.4. Výsledky

6 pacientů (4.4%) zemřelo perioperačně na srdeční selhání vedoucí k syndromu nízkého srdečního výdeje spolu s multiorgánovým selháním ($n=5$) nebo sepsí ($n=1$). Dalších 8 pacientů (6.2%) zemřelo během 12 měsíců po CABG. Příčiny pozdějších úmrtí byly ve všech případech kardiovaskulární (3 náhlá srdeční úmrtí a 5 případů srdečního selhání). Zbývajících 121 pacientů podstoupilo 12 měsíční echokardiografické vyšetření a bylo zahrnuto do analýzy. Při 12 měsíční kontrole byla u 57 pacientů zjištěna lehká nebo žádná ischemická MR (skupina zlepšení +). Naproti tomu u 64 pacientů ke zlepšení stupně ischemické MR nedošlo (skupina zlepšení -). Tato skupina zahrnovala 30 pacientů, u kterých se stupeň MR nezměnil a 34 pacientů, u kterých došlo ke zhoršení stupně ischemické MR. Všechny předoperační

klinické charakteristiky byly u obou těchto skupin shodné (tabulka 1). Tabulka 2 předkládá předoperační a 12 měsíční SPECT a echokardiografická data pro obě skupiny. Hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence během vstupního a 12 měsíčního echokardiografického vyšetření byly shodné. Pacienti s pooperačním zlepšením stupně ischemické MR měli vstupně významně více viabilního myokardu a méně dyssynchronie mezi papilárními svaly ve srovnání s pacienty bez zlepšení tíže ischemické MR ($p < 0.001$). Všechny ostatní proměnné včetně stupně remodelace levé komory a indexů změny geometrického uspořádání komponent mitrální chlopně byly v obou skupinách stejné. Skupina se zlepšením stupně ischemické MR vykazovala při 12 měsíční kontrole významnou reverzní remodelaci levé komory srdeční a současně zlepšení v geometrickém uspořádání komponent mitrální chlopně. Naproti tomu ve skupině pacientů, u nichž ke zlepšení stupně ischemické MR nedošlo, nebyla pozorována významná reverzní remodelace levé komory srdeční a geometrie mitrální chlopně vykazovala předoperační hodnoty. Rovněž dyssynchronie mezi papilárními svaly byla při 12 měsíční kontrole 3.4 krát vyšší v nezlepšené skupině oproti skupině zlepšené.

Faktory předpovídající zlepšení ischemické MR

Počet dysfunkčních ale viabilních segmentů a předoperační dyssynchronie mezi papilárními svaly byly nejpřesnějšími ukazateli zlepšení ischemické MR po CABG (obrázek 2). Předoperační dyssynchronie mezi papilárními svaly < 60 ms byla nejsilnějším faktorem předpovídajícím zlepšení ischemické MR s pozitivní prediktivní hodnotou 85% (obrázek 2 a 3). Počet dysfunkčních ale viabilních segmentů s cut-off hodnotou ≥ 5 segmentů vykazoval již slabší schopnost předpovědi. Tabulka 3 ukazuje pacienty rozdělené do 3 skupin podle přítomnosti (≥ 5 segmentů) či absence (< 5 segmentů) významné viability myokardu a přítomnosti (≥ 60 ms) či absence (< 60 ms) významné dyssynchronie mezi papilárními svaly před CABG. Tabulka 3 rovněž popisuje viabilitu těch segmentů myokardu, které naléhají k oběma papilárním svalům. Většina pacientů (93%) s viabilním myokardem a bez přítomnosti dyssynchronie zaznamenala zlepšení MR (lehká či žádná) při 12 měsíční kontrole a žádný z těchto pacientů nezaznamenal zhoršení MR. Naproti tomu, pouze 34% pacientů s dyssynchronií a 18% pacientů s neviabilním myokardem vykazovalo zlepšení ischemické MR ($p < 0.001$), zatímco 32% respektive 49% těchto pacientů zaznamenalo při 12 měsíční kontrole zhoršení k významné ischemické MR. Ve skupině zlepšení + oproti skupině zlepšení - bylo zastoupeno významně vyšší procento pacientů s průkazem viability v segmentech naléhajících k jednomu či oběma papilárním svalům ($p < 0.001$). Při použití logistické regrese zahrnující různé předoperační proměnné můžeme konstatovat, že pouze přítomnost dostatečného počtu

(≥ 5 segmentů) viabilních segmentů (odds ratio, 1.45; 95% interval spolehlivosti, 1.22 až 1.89; $p < 0.001$) a nepřítomnost významné (< 60 ms) dyssynchronie mezi papilárními svaly (odds ratio, 1.49; 95% interval spolehlivosti, 1.29 až 1.72; $p < 0.001$) byly nezávislými indikátory zlepšení ischemické MR.

Klinický význam

Naše analýza zahrnovala 121 pacientů, kteří přežili prvních 12 měsíců po CABG a podstoupili kontrolní echokardiografické vyšetření. Pacienti byli sledováni po dobu 972 dní (medián, interkvartilové rozpětí 731 až 1023 dní). Data o přežití byla získána u všech sledovaných pacientů. Pozdní mortalita dosáhla 11.6%. Dalších 17 pacientů (14,1%) bylo hospitalizováno pro zhoršení srdečního selhání. Tabulka 4 a obrázek 4 znázorňují klinickou prognózu pacientů v obou skupinách. Většina pacientů ve zlepšené skupině se nacházela při kontrolním 12 měsíčním vyšetření ve funkční třídě NYHA I či II a subjektivně se cítila lépe než před operací. Ve druhé skupině (zlepšení -) byli pacienti ve vyšší třídě NYHA klasifikace a pouze polovina pacientů pozorovala subjektivní zlepšení po operaci ($p < 0.001$). Celková pozdní mortalita byla významně vyšší ve skupině bez zlepšení MR ($p < 0.05$). Pacienti v této skupině byli také častěji hospitalizováni pro zhoršené srdeční selhání ($p < 0.01$).

2.3.5. Diskuse

V naší práci jsme si stanovili za cíl nalézt faktory, které by předpovídaly zlepšení středně významné ischemické MR po izolované CABG. Hlavní zjištění plynoucí z naší práce mohou být shrnuty následujícím způsobem. 1) významné množství viabilního myokardu a absence dyssynchronie mezi papilárními svaly jsou hlavními nezávislými faktory předpovídajícími dlouhodobé zlepšení středně významné ischemické MR po izolované CABG (redukce ischemické MR byla spojena s reverzní remodelací levé komory srdeční a zlepšením geometrie jednotlivých komponent mitrální chlopně); 2) vývoj středně významné ischemické MR po CABG může být dobře odhadnut posouzením viability myokardu a dyssynchronie mezi papilárními svaly ještě před provedením CABG; 3) zlepšení ischemické MR bylo spojeno se zlepšením dlouhodobé prognózy, zatímco přetrvávání či zhoršení MR znamenalo špatnou prognózu. Z uvedeného vyplývá, že předoperační posouzení viability myokardu a dyssynchronie mezi papilárními svaly může být vodítkem, zda u pacientů se středně

významnou ischemickou MR podstupujících CABG provádět současně výkon na mitrální chlopni či nikoliv.

Chirurgická léčba ischemické MR

Ischemická MR je u pacientů podstupujících CABG velmi častá a její přítomnost je spojena s horší dlouhodobou prognózou nezávisle na ostatních předoperačních parametrech včetně závažnosti dysfunkce levé komory srdeční (Schroder JN et al., 2005, Trichon BH et al., 2003, Bonow RO et al., 2008, Duarte IG et al., 1999). Vzhledem ke skutečnosti, že významnou ischemickou MR nelze obvykle vyřešit pouhou revaskularizací myokardu (Gillinov AM et al., 2001, Aklog L et al., 2001, Kim YH et al., 2005), dle usnesení expertů je v době CABG doporučována současně plastika mitrální chlopně. V případě středně významné ischemické MR u pacientů podstupujících CABG je indikace k současnému výkonu na mitrální chlopni značně rozporuplná. Pacienti s ponechanou MR mají vyšší časnou i dlouhodobou mortalitu než pacienti bez MR (Schroder JN et al., 2005, Lam BK et al., 2005). Mnoho pacientů rovněž vykazuje progresi tíže ischemické MR během sledování navzdory prodělané revaskularizaci (Lam BK et al., 2005). Naše práce je ve shodě s výše uvedenými nálezy; přetrvávající ischemická MR po CABG byla spojena se špatnou dlouhodobou prognózou a u 28.1% pacientů došlo ke zhoršení stupně neoperované MR během sledování. Na základě výše uvedeného by se dalo předpokládat, že u pacientů se středně významnou ischemickou MR by plastika mitrální chlopně provedená jako doplněk CABG měla zlepšovat prognózu pacientů. Nicméně řada studií na toto téma neprokázala benefit kombinovaného výkonu ve srovnání s izolovanou CABG s ohledem na dlouhodobé přežívání (Mihaljevic T et al., 2007, Wu AH et al., 2005, Trichon BH et al., 2003, Gillinov AM et al., 2001, Ryden T et al., 2001). Tyto překvapivé nálezy mohou být částečně vysvětleny vysokou frekvencí rekurence ischemické MR navzdory původní úspěšné plastice mitrální chlopně a také vyšší perioperační mortalitou kombinovaného výkonu ve srovnání s izolovanou CABG (Kang DH et al., 2006, Magne J et al., 2007, Gillinov AM et al., 2001, Kim YH et al., 2005, Kuwahara E et al., 2006, Zhu F et al., 2005, McGee EC et al., 2004). Navíc bylo v některých studiích pozorováno významné zlepšení středně významné ischemické MR po izolované CABG (Kang DH et al., 2006, Fukui T et al., 2007). U vybrané skupiny pacientů se středně významnou ischemickou MR tak může být izolovaná CABG dostatečným výkonem ke zlepšení ischemické MR i ke zlepšení prognózy pacientů, aniž by musel být výkon rozšířen o plastiku mitrální chlopně, což by přinášelo vyšší perioperační riziko.

Viabilita myokardu a dyssynchronie u pacientů podstupujících CABG

Řada studií prokázala, že přítomnost viabilního myokardu je úzce spojena s obnovou kontraktilní funkce levé komory srdeční a příznivou dlouhodobou prognózou po CABG (Pěnička M et al., 2007, Allman KC et al., 2002). V jedné studii byla pozorována úzká spojitost mezi regresí stupně ischemické MR po CABG a reverzní remodelací levé komory srdeční, což podporuje hypotézu zásadní úlohy viability myokardu (Campwala et al., 2005). V předkládané práci bylo zlepšení ischemické MR provázeno reverzní remodelací levé komory srdeční a současným zlepšením geometrického uspořádání jednotlivých komponent mitrální chlopně. Obnova kontraktilní funkce viabilního myokardu je tedy zřejmě nezbytná k reparaci správné funkce mitrální chlopně. Proběhlé studie (Otsuji Y et al., 2002, He S et al., 1997, Kono T et al., 1992, Yiu SF et al., 2000, Komeda M et al., 1997) demonstrovaly, že lokální remodelace levé komory s posunem papilárních svalů apikálně a laterálně je jednou z hlavních příčin vzniku ischemické MR nezávisle na celkové remodelaci levé komory. Ve shodě s těmito zjištěními naše práce ukázala, že přítomnost viabilního myokardu v segmentech přilehlých k papilárním svalům je velmi důležitá pro další vývoj a zlepšení MR. Pravděpodobným vysvětlením je lokální reverzní remodelace levé komory, jež vrací papilární svaly do původní pozice a zmenšuje plochu vymezenou cípy a prstencem mitrální chlopně (tzv. tenting area). Vznik dyssynchronie levé komory je známkou pokročilé srdeční dysfunkce a znamená horší prognózu pacientů se srdečním selháním (Bader H et al., 2004). Resynchronizace kontrakcí levé komory pomocí revaskularizace či biventrikulární stimulace je spojena se zlepšením prognózy provázeném reverzní remodelací levé komory a redukcí stupně MR (Pěnička M et al., 2007, Ypenburg C et al., 2007, Cleland JG et al., 2005, Madaric J et al., 2007, Ypenburg C et al., 2008). Řada studií prokázala, že reverzní remodelace levé komory a resynchronizace papilárních svalů představují hlavní mechanismy zodpovědné za zlepšení MR pomocí biventrikulární stimulace (Ypenburg C et al., 2007, Kanzaki H et al., 2004, Madaric J et al., 2007, Ypenburg C et al., 2008, Breithardt OA et al., 2003). V naší studii předpovídala předoperačně zjištěná absence dyssynchronie mezi papilárními svaly zlepšení ischemické MR po izolované CABG. Naopak u pacientů s významnou předoperačně zjištěnou dyssynchronií se po operaci mitrální vada nezlepšila či dokonce zhoršila. Většina pacientů s přetrvávající ischemickou MR vykazovala významnou dyssynchronii i po CABG. Jinými slovy, samotná revaskularizace nebyla schopna u většiny pacientů zajistit resynchronizaci papilárních svalů a těmto pacientům s ischemickou MR a těžkou dyssynchronií je třeba kromě CABG nabídnout ještě další léčbu, např. srdeční

resynchronizační léčbu. Na základě výsledků naší práce je možné navrhnout praktický přístup k pacientům se středně významnou ischemickou MR, kteří podstupují CABG. U pacientů s viabilním myokardem a absencí dyssynchronie mezi papilárními svaly je chování ischemické MR po izolované CABG předvídatelné a lze předpokládat její zlepšení. Redukce stupně ischemické MR je provázána rovněž ústupem symptomů, reverzní remodelací levé komory srdeční a zlepšením dlouhodobé prognózy. V ostatních případech (např. nepřítomnost viabilního myokardu či přítomnost dyssynchronie) je chování ischemické MR po izolované CABG nepředvídatelné, což nutí k úvahám o nutnosti současného výkonu na mitrální chlopně.

Limitace

Přesnost hodnocení ischemické MR by mohla být vyšší při použití metody PISA (proximal isovelocity surface area). V předkládané práci byla ischemická MR hodnocena zkušeným echokardiografistou s použitím 2 různých metod. Hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence před CABG a při 12 měsíční kontrole byly shodné. Hodnocena byla především změna stupně ischemické MR než absolutní hodnota regurgitačního objemu. Z tohoto důvodu metodologie hodnocení MR nelimituje významně interpretaci výsledků. Lehká ischemická MR při 12 měsíční kontrole byla hodnocena jako optimální výsledek. Jedna ze studií (Lancellotti P et al., 2003) prokázala, že významné zhoršení stupně ischemické MR při zátěži znamená špatnou prognózu. Je nasnadě, že provedení zátěžového testu u pacientů se středně významnou ischemickou MR by bylo užitečné při výběru optimální léčebné strategie. Magne ve své studii (Magne et al., 2007) prokázal, že těžká restrikce zadního cípu mitrální chlopně (úhel zadního cípu $\geq 45^\circ$) byla spojena s přetrváváním ischemické MR i po plastice mitrální chlopně. V naší studii tento parametr selhal v předpovědi vývoje ischemické MR po izolované CABG. Naši pacienti vykazovali menší průměrnou hodnotu úhlu zadního mitrálního cípu než pacienti s perzistující ischemickou MR ve studii Magneho (Magne et al., 2007) (41° vs 52°). V naší studii tedy nejspíše nebyli zařazeni pacienti s tak těžce změněnou konfigurací mitrální chlopně. Navíc pacienti s těžkou restrikcí zadního mitrálního cípu by tak či tak měli být kandidáty operace mitrální chlopně bez ohledu na viabilitu a stupeň dyssynchronie.

2.3.6. Závěr

Ischemická MR je způsobena onemocněním levé komory srdeční se sekundární poruchou geometrie mitrální chlopně. Kauzální terapie ischemické MR by tak měla primárně řešit

příčinu vedoucí k poruše funkce levé komory namísto paušální redukční anuloplastiky mitrální chlopně v dilatované levé komoře. V naší studii jsme pozorovali zlepšení stupně ischemické MR po izolované CABG pouze u pacientů s přítomností viabilního myokardu a nepřítomností dyssynchronie mezi papilárními svaly. Zlepšení funkce levé komory dosažené revaskularizací viabilního myokardu nebo resynchronizace kontrakcí mezi papilárními svaly dosažená prostřednictvím biventrikulární stimulace se jeví jako optimální postupy k řešení patologických mechanismů zodpovědných za ischemickou MR (např. onemocnění levé komory srdeční). Předoperační zhodnocení viability myokardu a dyssynchronie by mohlo pomoci v identifikaci pacientů, kteří budou profitovat z izolované CABG, a to jak po stránce zlepšení ischemické MR, tak zlepšení celkové prognózy.

Tabulka 1. Vstupní předoperační údaje pacientů se zlepšením (zlepšení +) a bez zlepšení (zlepšení -) středně významné ischemické MR při 12 měsíční kontrole

	Zlepšení + (n=57)	Zlepšení - (n=64)	P, Zlepšení + vs Zlepšení -
Věk, roky	64±8	65±6	0.99
Muži, n (%)	43 (75)	53 (83)	0.37
NYHA třída	2.5±0.9	2.7±1.0	0.52
Angina pectoris, n (%)	46 (81)	52 (81)	1.00
Diabetes mellitus, n (%)	15 (26)	22 (34)	0.33
Předchozí infarkt myokardu, n (%)	45 (79)	50 (78)	1.00
Přední	19 (33)	20 (31)	0.85
Jiná lokalizace	26 (46)	30 (47)	1.00
Trvání QRS, ms	107±36	111±30	0.88
Blok levého Tawarova raménka, n (%)	12 (21)	17 (27)	0.53
Fibrilace síní, n (%)	5 (9)	5 (8)	1.00
Přemostěné tepny, n	3.5±1.4	3.3±1.6	0.69

NYHA, New York Heart association

Tabulka 2. Předoperační a 12 měsíční echokardiografické a SPECT parametry ve zlepšené a nezlepšené skupině

	Zlepšení + (n=57)	Zlepšení - (n=64)	P, Zlepšení + vs Zlepšení -
Průměrný krevní tlak, mm Hg			
Před CABG	102	105	0.91
Ve 12 měsících	96	104	0.58
Srdeční frekvence, tepů/min			
Před CABG	81	75	0.73
Ve 12 měsících	76	68	0.67
Dysfunkční viabilní segmenty dle SPECT, n	6.4±3.3	3.8±3.2	<0.001
Ejekční frakce LK, %			
Před CABG	35±10	34±10	0.97
Ve 12 měsících	47±9‡	37±15*	<0.001
Enddiastolický objem LK, mL			
Před CABG	162±51	171±62	0.64
Ve 12 měsících	138±42†	162±81	<0.05
Endsystolický objem LK, mL			
Před CABG	115±48	122±53	0.58
Ve 12 měsících	94±41†	115±68	<0.01
Plocha levé síně, cm ²			
Před CABG	25±5	24±6	0.90
Ve 12 měsících	21±7†	25±6	<0.05
APM-PPM dyssynchronie, ms			
Před CABG	44±35	156±89	<0.001

	Zlepšení + (n=57)	Zlepšení - (n=64)	P, Zlepšení + vs Zlepšení -
Ve 12 měsících	41±37	115±79‡	<0.001
Ischemická MR plocha trysky/plocha levé síně, %			
Před CABG	29±8	28±7	0.86
Ve 12 měsících	11±6‡	36±10†	<0.001
Průměr mitrálního prstence, mm			
Před CABG	38±4	39±5	0.94
Ve 12 měsících	32±5*	38±7	<0.05
Výška koaptace, cm			
Před CABG	1.1±0.3	1.0±0.4	0.38
Ve 12 měsících	0.8±0.2†	1.0±0.2	<0.05
Tenting area, cm ²			
Před CABG	2.5±0.8	2.6±0.9	0.67
Ve 12 měsících	1.7±0.6‡	2.7±1.0	<0.01
Úhel zadního cípu, stupně			
Před CABG	40±6	42±7	0.55
Ve 12 měsících	31±5‡	43±8	<0.01

APM, přední papilární sval; PPM, zadní papilární sval; * p<0.05, † p<0.01, ‡ p<0.001 před operací vs 12 měsíční kontrola

Tabulka 3.

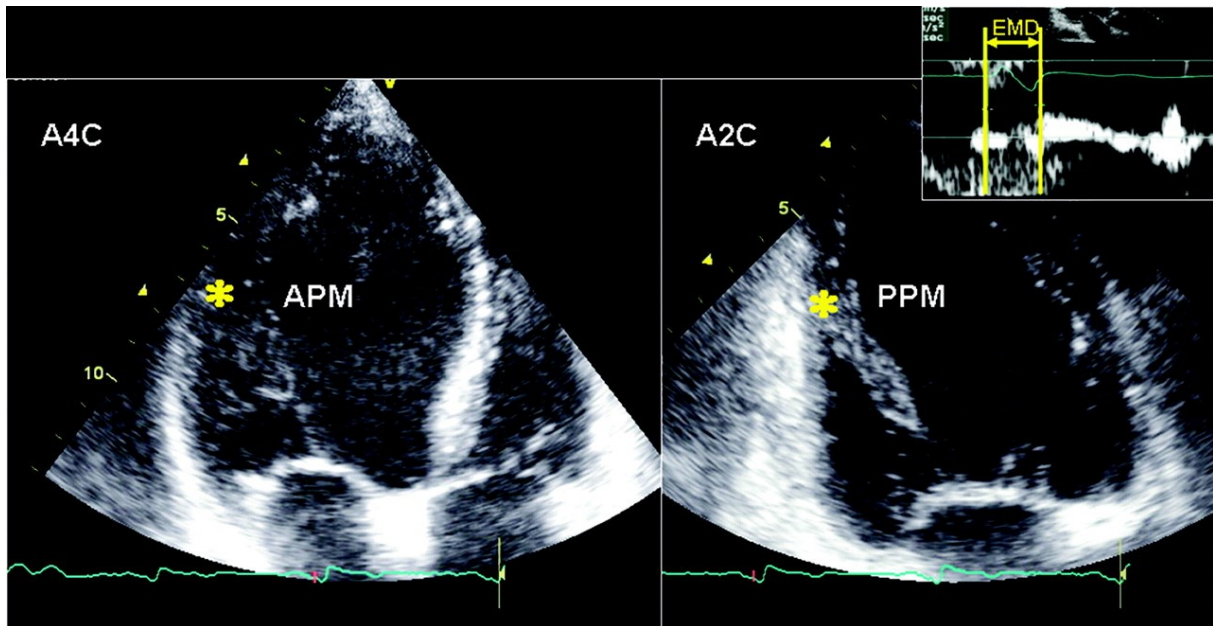
	Zlepšení +		Zlepšení -	
	Žádná nebo lehká ischemická MR (n=57), n (%)	Střední ischemická MR (n=30), n (%)	Střední nebo těžká ischemická MR (n=34), n (%)	
≥5 Viabilních segmentů a APM-PPM dyssynchronie <60 ms (n=41)	38 (93)	3 (7)	0	
Viabilita v segmentech přilehlých k papilárním svalům				
Papilární svaly oba PM/1 PM /0 PM	19 (50)/13 (34)/19 (16)	1 (34)/1 (33)/1 (33)	NA	
≥5 Viabilních segmentů a APM-PPM dyssynchronie ≥60 ms (n=29)	10 (34)	10 (34)	9 (32)	
Viabilita v segmentech přilehlých k papilárním svalům				
Papilární svaly oba PM/1 PM/0 PM	6 (60)/2 (20)/2 (20)	2 (20)/4 (40)/4 (40)	1 (11)/2 (22)/6 (67)	
<5 Viabilních segmentů (n=51)	9 (18)	17 (33)	25 (49)	
Viabilita v segmentech přilehlých k papilárním svalům				
Papilární svaly oba PM/1 PM/0 PM	6 (67)/2 (22)/1 (11)*	2 (12)/2 (12)/13 (76)	0/6 (24)/19 (76)	

PM, papilární sval; APM, přední papilární sval; PPM, zadní papilární sval; * p<0.001 zlepšená vs nezlepšená skupina (χ^2 test)

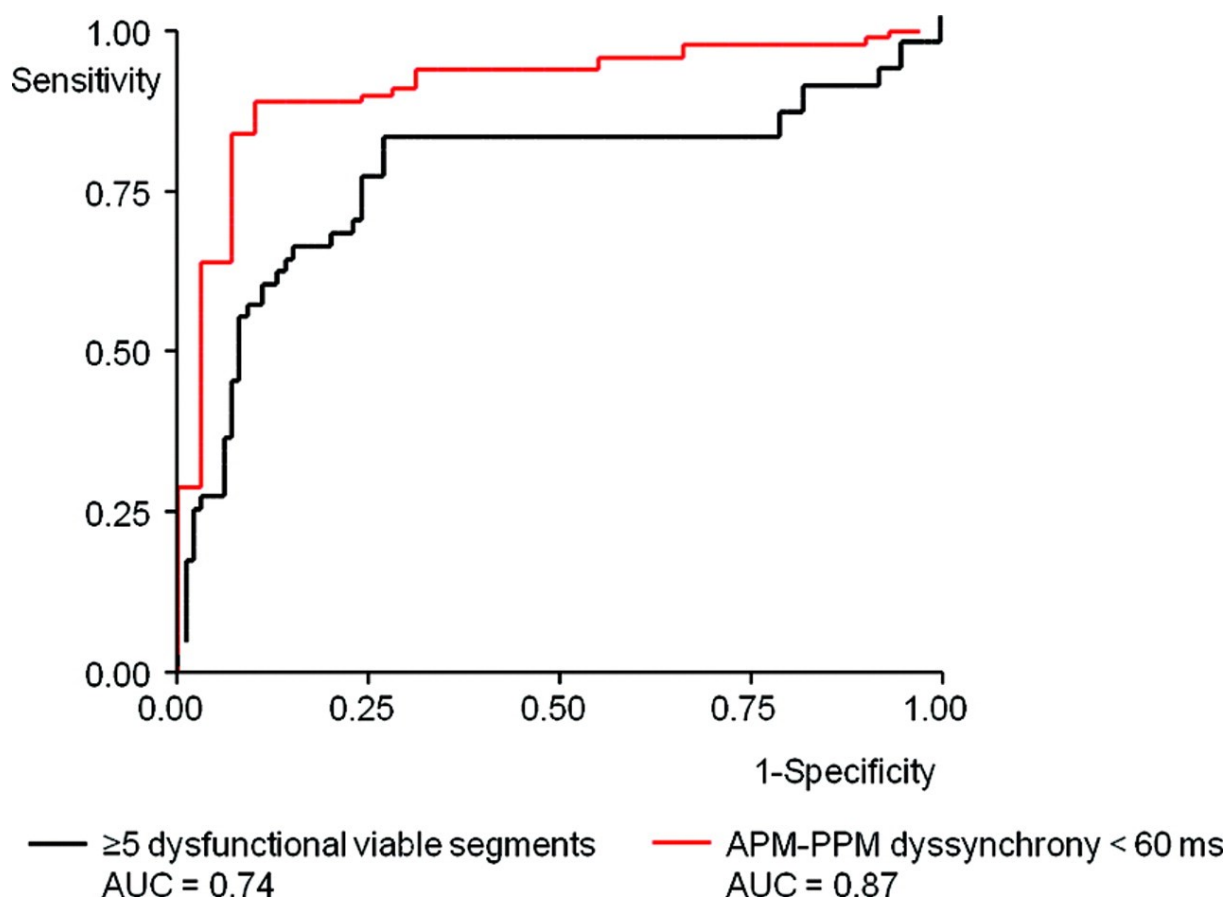
Tabulka 4. Prognóza pacientů přeživších 12 měsíců po CABG

	Zlepšení + (n=57)	Zlepšení - (n=64)
NYHA třída	1.3±1.1	2.4±1.0‡
Zlepšení po CABG, n (%)	55 (96)†	35 (55)‡
Celková mortalita, n (%)	2 (3.5)	12 (18.8)*
Hospitalizace pro srdeční selhání, n (%)	3 (5.3)	14 (21.9)†
Celková mortalita + hospitalizace pro srdeční selhání, n (%)	5 (8.8)	26 (40.6)‡

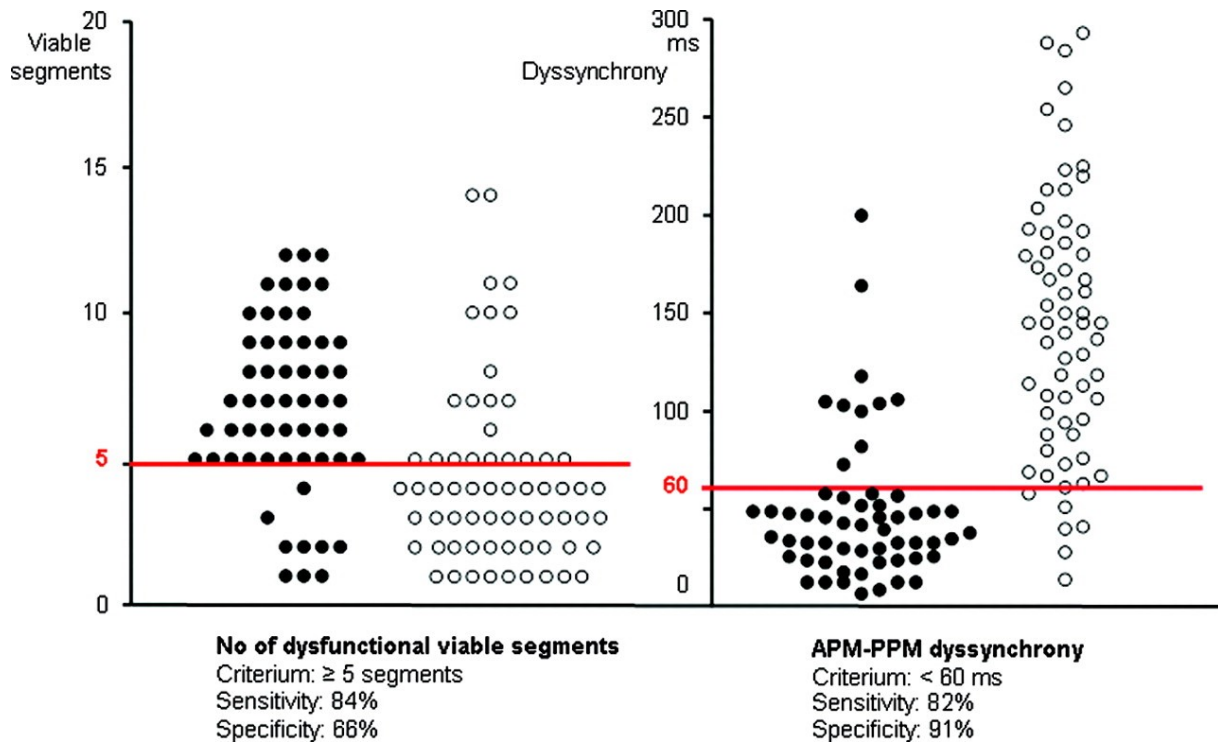
*p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001 zlepšená vs nezlepšená skupina



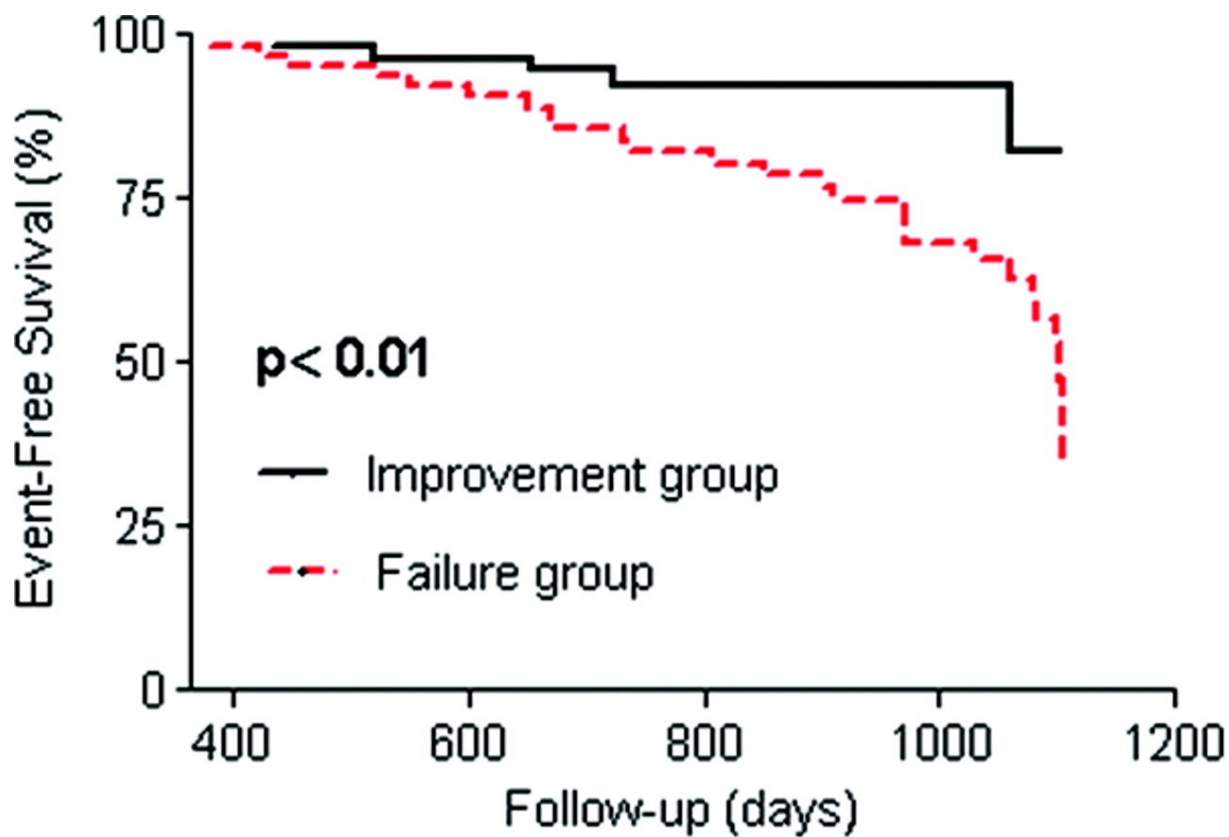
Obrázek 1. Příklad hodnocení dyssynchronie mezi papilárními svaly s použitím apikální 4-dutinové (A4C) a 2-dutinové (A2C) projekce. V segmentu přilehlém k přednímu (APM) a zadnímu (PPM) papilárnímu svalu (žlutá hvězdička) byl zaznamenán časový interval mezi začátkem QRS komplexu na povrchovém EKG a začátkem systolické vlny na TDI (pravý horní roh). Tyto časové intervaly reprezentují zpoždění mezi začátkem elektrické aktivace a začátkem systolického pohybu v jednotlivých segmentech. Dyssynchronie mezi papilárními svaly byla počítána jako rozdíl mezi časovými zpožděními ve 2 segmentech přilehlých k papilárním svalům.



Obrázek 2. ROC (Receiver operating characteristic) křivky pro předpověď zlepšení ischemické MR na základě počtu dysfunkčních ale viabilních myokardiálních segmentů a dyssynchronie mezi papilárními svaly. APM, přední papilární sval; PPM, zadní papilární sval; AUC, plocha pod křivkou.



Obrázek 3. Jednotlivé hodnoty počtu dysfunkčních ale viabilních myokardiálních segmentů a dyssynchronie mezi papilárními svaly a jejich vztah k odlišení skupiny se zlepšením (•) a bez zlepšení (○) mitrální regurgitace. APM, přední papilární sval; PPM, zadní papilární sval.



Obrázek 4. Kaplanovy Meierovy křivky zobrazující přežívání bez nutnosti hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů, kteří podstoupili 12 měsíční echokardiografickou kontrolu. Pacienti jsou rozdělení do 2 skupin podle vývoje ischemické MR mezi předoperačním vyšetřením a 12 měsíční kontrolou.

3. Souhrn disertační práce

Aortální stenóza (AS) a mitrální regurgitace (MR) jsou nejčastějšími a zároveň nejčastěji operovanými chlopenními vadami u dospělé populace. Léčba předcházející chirurgickému či katetrizačnímu řešení chlopenní vady je cílena především na ovlivnění symptomů, zatímco kauzální farmakologickou léčbu k dispozici nemáme. Předpokladem účinného zásahu do patogeneze nejčastějších chlopenních vad je detailní poznání mechanismů jejich vzniku. Kalcifikující onemocnění aortální chlopně, považované v současné době za aktivní proces s účastí celé řady buněk, signálních molekul a transkripčních faktorů, má mnoho společného s patogenezí aterosklerózy, přesto až 50% pacientů s degenerativní AS nevykazuje významnou aterosklerózu. V naší práci jsme ve vzorcích kalcifikované aortální chlopně měřili hladiny osteoprotegerinu (OPG), který prostřednictvím blokády interakce RANKL/RANK (receptor activator of nuclear factor κ B ligand/RANK) zasahuje do procesu kalcifikace a buněčné diferenciaci během progresu AS. Prokázali jsme významně vyšší tkáňové koncentrace OPG ve skupině pacientů s izolovanou AS oproti skupině s koincidencí AS a koronární aterosklerózy, čímž jsme podpořili hypotézu o odlišné patogenezi kalcifikujícího onemocnění aortální chlopně v obou klinických situacích. Také v případě MR je poznání patogeneze klíčem k terapeutickému ovlivnění této vady bez nutnosti přímé intervence na chlopni. Závislost MR na hemodynamice a vlastnostech levé komory srdeční byla východiskem naší další práce, ve které jsme se v populaci pacientů s významnou AS podstupujících zákrok na aortální chlopni zaměřili na pacienty se současným výskytem minimálně středně významné MR. Naším cílem bylo zhodnotit pooperační pokles stupně MR, jeho závislost na etiologii mitrální vady a dalších klinických faktorech a posoudit rovněž prognostický význam přetrvávající MR. Prokázali jsme významný pokles tíže (v průměru o 0.5/4 stupně) napříč všemi etiologiemi MR, nepodařilo se nám však identifikovat faktory, které by zlepšení MR predikovaly již předoperačně. Perzistující MR pak byla spojena s vyšší frekvencí kardiovaskulárních hospitalizací. Další možností, jak přímým zásahem do patogeneze ovlivnit závažnost MR, je v případě ischemické MR revaskularizace myokardu (CABG). K poklesu stupně ischemické MR však po CABG nedojde u všech pacientů a je třeba již předoperačně definovat faktory, které pravděpodobnost zlepšení ischemické MR významně zvyšují. V naší práci zabývající se vývojem středně významné ischemické MR po CABG jsme prokázali, že přítomnost významného množství viabilního myokardu (≥ 5 segmentů) a nepřítomnost dyssynchronie mezi papilárními svaly (< 60 ms) představují faktory, které mají schopnost predikovat zlepšení ischemické MR po CABG.

4. Summary

Aortic stenosis (AS) and mitral regurgitation (MR) are the most common valvular heart diseases in the adult population. Additionally, they are the most likely to need surgical intervention. Treatment preceding surgical or percutaneous correction of a valvular defect is targeted primarily on symptoms, since causal pharmacological treatment is lacking. A detailed understanding of the mechanisms behind valvular heart disease is necessary to effectively intervene in the pathogenesis. Calcified aortic valve stenosis, currently considered an active process consisting of a wide range of cells, signaling molecules, and transcription factors, is largely consistent with the pathogenesis of atherosclerosis; however, about 50% of patients with calcified AS do not exhibit significant atherosclerosis. Our work was focused on measuring osteoprotegerin (OPG) levels in the tissue of calcified aortic valves. OPG acts as decoy receptor for RANKL and affects calcification and differentiation of various cells during progression of AS. We found significantly higher tissue levels of OPG in patients with isolated AS compared to patients with concurrent AS and coronary atherosclerosis. These findings support the hypothesis that there is a unique pathogenesis for each clinical manifestation of calcified aortic valve disease. MR is another clinical situation, where knowledge of the pathogenesis is key to the management of the disease. MR is very dependent on the hemodynamics as well as the characteristics of the left ventricle. In our study we focused on patients with, at least, moderately severe MR undergoing aortic valve replacement due to AS. Our objective was to evaluate the post-operative decrease in the degree of MR, its dependence on the etiology of MR and other clinical factors, and to assess the prognostic significance of persistent MR. We found a significant decrease in the severity (on average 0.5/4 degrees) of MR regardless of etiology; however, we failed to identify any pre-operative predictors of MR improvement. From a post-operative perspective, persistent MR was associated with a higher frequency of cardiovascular hospitalizations. Another way to directly intervene in the MR pathogenesis mechanism is coronary revascularization (CABG) in patients with ischemic MR. However, not all patients experience a decrease in the degree of ischemic MR after CABG, therefore it is necessary to pre-operatively define factors that increase the probability of ischemic MR improvement. In our work dealing with changes in moderately severe ischemic MR after isolated CABG, we found that a substantial presence of viable myocardium (≥ 5 segments) and an absence of dyssynchrony between the papillary muscles (< 60 ms) were the two main independent predictors of long-term ischemic MR improvement after isolated CABG.

5. Literatura

1. Roman Čerbák et al. Nejčastější chlopenní vady. Aortální stenóza a mitrální regurgitace. Galén 2007.
2. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:630-634.
3. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2005 Jun 9;352(23):2389-97
4. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1343-56.
5. Rosenhek R1, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation.* 2004 Sep 7;110(10):1291-5.
6. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3 (2008) 1599-1605.
7. Qian J, Chen Z, Ge J, Ma j, Chang S, Fan B, Liu X, Ge L. Relationship between aortic valve calcification and the severity of coronary atherosclerotic disease. *J Heart Valve Dis.* 2010;19:466-470.
8. Mazzone A, Venneri L, Berti S. Aortic valve stenosis and coronary artery disease: pathophysiological and clinical links. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8:983-989.
9. Gould ST, Srigunapalan S, Simmons CA, Anseth KS. Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. *Circ Res.* 2013;113:186-197.
10. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation.* 2001;104:2525-2532.
11. Boström KI, Rajamannan NM, Towler DA. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. *Circ Res.* 2011;564-577.

12. Panizo S, Cardus A, Encinas M, Parisi E, Valcheva P, López-Ongil S, Coll B, Fernandez E, Valdivielso JM. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res.* 2009 May 8;104(9):1041-8
13. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res.* 2004;95(11):1046-57.
14. Callegari A, Coons ML, Ricks JL, Yang HL, Gross TS, Huber P et al. Bone marrow- or vessel wall- derived osteoprotegerin is sufficient to reduce atherosclerotic lesion size and vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2491-2500.
15. Callegari A, Coons ML, Ricks JL, Rosenfeld ME, Scatena M. Increased calcification in osteoprotegerin deficient smooth muscle cells: dependence on receptor activator of NF- κ B ligand and interleukin-6. *J Vasc Res.* 2014;51:118-131.
16. Browner WS, Lui LY, Cummings SROV. Association of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:631-637.
17. Avbersek-Luznik I, Malesic I, Rus I, Marc J. Increased levels of osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:1019-1023.
18. Knudsen S, Foss C, Poulsen P, Anderson N, Mogensen C, Rasmussen L. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:39-42.
19. Pohjolainen V, Taskinen P, Soini Y, Rysä J, Iives M, Juvonen T, et al. Noncollagenous bone matrix proteins as a part of calcific aortic valve disease regulativ. *Hum Pathol.* 2008;39:1695-1701.
20. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90:844-853.
21. Ueland T, Aukrust P, Dahl CP, Husebye T, Solberg OG, Tønnessen T, Aakhus S, Gullestad L. Osteoprotegerin levels predict mortality in patients with symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med.* 2011;270:452-460.
22. Moazami N, Diodato MD, Moon MR, Lawton JS, Pasque MK, Herren RL, Guthrie TJ, Damiano RJ. Does functional mitral regurgitation improve with isolated aortic valve replacement? *J Card Surg.* 2004;19:444-448.
23. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein SV, Thompson CR, Carere RG, Wijesinghe N, Nietlispach F, Boone RH, Lauck S, Cheung A, Webb JG.

Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation*. 2010;122:1319-1327

24. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607.

25. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007;116:755-763.

26. Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP, Williams JA, Bonde PN, Chan V, Alejo DE, Gott VL, Baumgartner WA. Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly: impact on survival and functional outcome. *Circulation*. 2005;112:1443-1447.

27. Ruel M, Kapila V, Price J, Kulik A, Burwash IG, Mesana TG. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement. *Circulation*. 2006;114:I-541-I-546.

28. Khawaja MZ, Williams R, Hung J, Arri S, Asress KN, Bolter K, Wilson K, Young CP, Bapat V, Hancock J, Thomas M, Redwood S. Impact of preprocedural mitral regurgitation upon mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) fo severe aortic stenosis. *Heart*. 2014;100:1799-1803.

29. Galloway AC, Grossi EA, Baumann FG, LaMendola CL, Crooke GA, Harris LJ, Colvin SB, Spencer FC. Multiple valve operation for advanced valvular heart disease : results and risk factors in 513 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:725-32.

30. Mueller XM, Tevæarai HT, Stumpe F, Fischer AP, Hurni M, Ruchat P, von Segesser LK. Long-term results of mitral-aortic valve operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:1298-309.

31. Tassan-Mangina S, Metz D, Nazeyllas P, Torossian F, Pop C, Bertrand J, Baehrel B, Elaerts J. Factors determining early improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement for aortic valve stenosis: a transthoracic and transesophageal prospective study. *Clin Cardiol*. 2003;26:127-131.

32. Harris KM, Malenka DJ, Haney MF, Jayne JE, Hettleman B, Plehn JF, Griffin BP. Improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 1997;80:741-745.

33. Tunick PA, Gindea A, Kronzon I. Effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 1990;65:1219-1221.
34. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L, Bagur R, Willson AB, Binder RK, Gurvitch R, Grewal J, Moss R, Munt B, Thompson CR, Freeman M, et al. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:2068-74.
35. Vanden Eynden F, Bouchard D, El-Hamamsy I, Butnaru A, Demers P, Carrier M, Perrault LP, Tardif JC, Pellerin M. Effects of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1279-84.
36. Jeong DS, Park PW, Sung K, Kim WS, Yang JH, Jun TG, Lee YT. Long-term clinical impact of functional mitral regurgitation after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1339-45.
37. Kaul S, Pearlman JD, Touchstone DA, et al. Prevalence and mechanisms of mitral regurgitation in the absence of intrinsic abnormalities of the mitral leaflets. *Am Heart J* 1989;118:963-72.
38. Stanley AWH, Athanasuleas CL, Buckberg GD, Restore group. Left ventricular remodeling and functional mitral regurgitation: mechanisms and therapy. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001;13:486-95.
39. Kono T, Sabbah HN, Stein PD, Brymer JF, Khaja F. Left ventricular shape as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with severe heart failure secondary to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991;68:355-9.
40. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, et al. Determinant of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation* 2000;102:1400-6.
41. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 1972;46:227-39.
42. Burch GE, DePasquale NP, Phillips JH. The syndrome of papillary muscle dysfunction. *Am Heart J* 1968;75:399-415.
43. Ogawa S, Hubbard FE, Mardelli TJ, Dreifus LS. Cross-sectional echocardiographic spectrum of papillary muscle dysfunction. *Am Heart J* 1979;97:312-21.
44. Bulkley BH, Roberts WC. Dilatation of the mitral annulus. A rare cause of mitral regurgitation. *Am J Med* 1975;59:457-63.

45. Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, Touchstone DA. Mechanism of ischemic mitral regurgitation: an experimental evaluation. *Circulation* 1991;84:167-80.
46. Kisanuki A, Otsuji Y, Kuroiwa R, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of papillary muscle contractility in patients with prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:932-8.
47. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1594-8.
48. Borow KM, Lang RM, Neumann A, Carroll JD, Rajfer SI. Physiologic mechanisms governing hemodynamic responses to positive inotropic therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1988;77:625-37.
49. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW, Kennedy JW. Relation of left ventricular shape, tension and wall stress in man. *Am J Cardiol* 1974;34:627-34.
50. Van Dantzig JM, Delemarre BJ, Koster RW, et al. Pathogenesis of mitral regurgitation in acute myocardial infarction – importance of changes in left ventricular shape and regional tension. *Am Heart J* 1996;131:865-71.
51. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction: Survival and ventricular enlargement investigators. *Circulation* 1997;96:827-33.
52. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S. On the mechanism of functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1993;72:1074-6.
53. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of leaflet tethering geometry. *Circulation* 1997;96:1999-2008.
54. Gorman JH III, Gorman RC, Jackson BM, et al. Distortions of the mitral valve in acute ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1026-31.
55. Mittal AK, Langston M, Cohn KE, Selzer A, Kerth WJ. Combined papillary muscle and left ventricular wall dysfunction as a cause of mitral regurgitation. An experimental study. *Circulation* 1971;46:174-80.
56. Schwammenthal E, Popescu AC, Popescu BA, et al. Mechanisms of mitral regurgitation in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:306-9.
57. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999;83:897-902.

58. Madu EC, D'Cruz IA. The vital role of papillary muscles in mitral and ventricular function: echocardiography insights. *Clin Cardiol* 1997;20:93-8.
59. Barzilai B, Davis VG, Stone PH, Jaffe AS. Prognostic significance of mitral regurgitation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:1169-75.
60. Lehmann KG, Francis CK, Dodge HT. Mitral regurgitation in early myocardial infarction: incidence, clinical detection, and prognostic implications: TIMI Study Group. *Ann Intern Med* 1992;117:10-7.
61. Tcheng JE, Jackamn JD Jr, Nelson CL, et al. Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1992;117:18-24.
62. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation – long-term outcome and prognostic implications with quantitative doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-64.
63. Feinberg MS, Schwammenthal E, Shlizerman L, et al. Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color doppler echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:903-7.
64. Nešković AN, Marinković J, Bojić M, Popović AD. Early predictors of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;84:329-32.
65. Calvo FE, Figueras J, Cortadellas J, Soler-Soler J. Severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1606-10.
66. Arcidi JM Jr, Hebel RF, Craver JM, Jones EL, Hatcher CR Jr, Guyton RA. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:951-9
67. Rydén T, Bech-Hanssen O, Brandrup-Wognsen G, Nilsson F, Svensson S, Jeppsson A. The importance of grade 2 ischemic mitral regurgitation in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2001;20:276-81
68. Duarte IG, Shen Y, MacDonald MJ, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results. *Ann Thorac Surg* 1999;68:426-30
69. Mallidi HR, Pelletier MP, Lamb J, et al. Late outcomes in patients with uncorrected mild to moderate mitral regurgitation at the time of isolated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:636-44.
70. Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):168-75.

71. Lam BK, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005;79:462-70.
72. Prifti E, Bonacchi M, Frati G, Giunti G, Babatasi G, Sani G. Ischemic mitral valve regurgitation grade II-III: correction in patients with impaired left ventricular function undergoing simultaneous coronary revascularization. *J Heart Valve Dis* 2001;10:754-62.
73. Tolis GA, Korkolis DP, Kopf GS, Elefteriades JA. Revascularization alone (without mitral valve repair) suffices in patients with advanced ischemic cardiomyopathy and mild-to-moderate mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1476-81.
74. Christenson JT, Simonet F, Maurice J, Bloch A, Velebit V, Schmuziger M. Mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and low left ventricular ejection fractions. How should it be treated? *Tex Heart Inst J* 1995;22:243-9.
75. Harris KM, Sundt III TM, Aeppli D, Sharma R, Barzilai B. Can late survival of patients with moderate ischemic mitral regurgitation be impacted by intervention on the valve? *Ann Thorac Surg* 2002;74:1468-75.
76. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, et al. Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1989-97.
77. Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A, et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1107-24.
78. Bax JJ, Braun J, Somer ST, et al. Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. *Circulation* 2004;110(suppl II):103-8.
79. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem*. 2000;275:20959-20962.
80. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, Dunstan CR, Spelsberg TC, O'Brien T, et al. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF-kappaB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280:334-339.
81. Galeone A, Paparella D, Colucci S, Grano M, Brunetti G. The role of TNF-alpha and TNF superfamily members in the pathogenesis of calcific aortic valvular disease. *ScientificWorldJournal*. 2013;875363.

82. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89:309-319.
83. Akat K, Kaden JJ, Schmitz F, et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. *Am J Cardiol*. 2010;105:862-864.
84. Adameczyk T, Mizia-Stec K, Mizia M, Haberka M, Chmiel A, Chudek J, et al. Biomarkers of calcification and atherosclerosis in patients with degenerative aortic stenosis in relation to concomitant coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122:14-21.
85. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 2002;106:1192-1194.
86. Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A, et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1999;14:518-527.
87. Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Piswanger-Soelkner C, Bonelli C, Dimai HP, Leber G, et al. Osteoprotegerin serum levels in women: correlation with age, bone mass, bone turnover and fracture status. *Wien Klin Wochenschr*. 2003;115:291–297.
88. Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K, Tsuda E, Miura M, Iwasaki Y, et al. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:525–532.
89. Motovska Z, Vichova T, Doktorova M, Labos M, Maly M, Widimsky P. Serum Dickkopf-1 signalling and calcium deposition in aortic valve are significantly related to the presence of concomitant coronary atherosclerosis in patients with symptomatic calcified aortic stenosis. *J Transl Med*. 2015;13:63.
90. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Haase KK, Sarikoç A, Kiliç R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;36:57-66.
91. Shetty R, Pepin A, Charest A, Perron J, Doyle D, Voisine P, et al. Expression of bone-regulatory proteins in human valve allografts. *Heart*. 2006;92:1303-1308.
92. Weiss RM, Lund DD, Chu Y, et al. Osteoprotegerin inhibits aortic valve calcification and preserves valve function in hypercholesterolemic mice. *PLoS One* 2013;8:e65201.

93. Dhore CR, Cleutjens JPM, Lutgens E, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1998-2003.
94. Min H, Morony S, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med.* 2000;192:463-474.
95. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke F, et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor- κ B in Monckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4104-4112.
96. Tyson K, Reynolds J, McNair R, Zhang Q, Weissberg P, Shanahan C. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:489-494.
97. Kaczorowski DJ, MacArthur JW, Howard J, Kobrin D, Fairman A, Woo YJ. Quantitative evaluation of change in co-existent mitral regurgitation after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:341-348.
98. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, Kodali S, Zajarias A, Thompson CR, Green P, Babaliaros V, Makkar RR, Szeto WY, Douglas PS, McAndrew T, et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement. Insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation.* 2013;128:2776-2784.
99. Waisbren EC, Stevens LM, Avery EG, Picard MH, Vlahakes GJ, Agnihotri AK. Changes in mitral regurgitation after replacement of the stenotic aortic valve. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:56-62.
100. Wyler S, Emmert MY, Biaggi P, Seifert B, Grünenfelder J, Falk V, Salzberg S. What happens to functional mitral regurgitation after aortic valve replacement for aortic stenosis? *Heart Surg Forum.* 2013;16:E238-42.
101. Harling L, Saso S, Jarral OA, Kourliouros A, Kidher E, Athanasiou T. Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with concomitant mitral regurgitation: should the mitral valve be dealt with? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:1087-1096.
102. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, for the 2006 Writing Committee Members, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a

report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;118:e523–e661.

103. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777–802.

104. Magne J, Pibarot P, Dagenais F, Hachicha Z, Dumesnil JG, Senechal M. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2007;115:782–791.

105. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Bleeker GB, Holman ER, Pierard LA, Schalij MJ, Bax JJ. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2071–2077.

106. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J III. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1619–1625.

107. Schroder JN, Williams ML, Hata JA, Muhlbaier LH, Swaminathan M, Mathew JP, Glower DD, O'Connor CM, Smith PK, Milano CA. Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005;112 (suppl): I-293–I-298.

108. Trichon BH, Glower DD, Shaw LK, Cabell CH, Anstrom KJ, Felker GM, O'Connor CM. Survival after coronary revascularization, with and without mitral valve surgery, in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2003; 108 (suppl): II-103–II-110.

109. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, Bishay ES, Cosgrove DM, White J, Lytle BW, McCarthy PM. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:1125–1141.

110. Kim YH, Czer LS, Soukiasian HJ, De Robertis M, Magliato KE, Blanche C, Raissi SS, Mirocha J, Siegel RJ, Kass RM, Trento A. Ischemic mitral regurgitation: revascularization alone versus revascularization and mitral valve repair. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1895–1901.

111. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2191–2201.
112. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:381–387.
113. Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, Song JM, Song H, Hong MK, Choi KJ, Song JK, Lee JW. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation.* 2006;114(suppl):I-499–I-503.
114. Kuwahara E, Otsuji Y, Iguro Y, Ueno T, Zhu F, Mizukami N, Kubota K, Nakashiki K, Yuasa T, Yu B, Uemura T, Takasaki K, Miyata M, Hamasaki S, Kisanuki A, Levine RA, Sakata R, Tei C. Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering. *Circulation.* 2006;114(suppl):I-529–II-534.
115. Zhu F, Otsuji Y, Yotsumoto G, Yuasa T, Ueno T, Yu B, Koriyama C, Hamasaki S, Biro S, Kisanuki A, Minagoe S, Levine RA, Sakata R, Tei C. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. *Circulation.* 2005;112(suppl):I-396–I-401.
116. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, Shiota T, Sabik JF, Lytle BW, McCarthy PM, Cosgrove DM. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:916–924.
117. Fukui T, Takanashi S, Tabata M, Hosoda Y. Mild or moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2007;22:480–485.
118. Penicka M, Tousek P, De Bruyne B, Wijns W, Lang O, Madaric J, Vanderheyden M, Tintera J, Maly M, Widimsky P, Bartunek J. Myocardial positive pre-ejection velocity accurately detects presence of viable myocardium, predicts recovery of left ventricular function and bears a prognostic value after surgical revascularization. *Eur Heart J.* 2007;28:1366–1373
119. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1151–1158.

120. Campwala SZ, Bansal RC, Wang N, Razzouk A, Pai RG. Factors affecting regression of mitral regurgitation following isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:104–108.
121. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation.* 1997;96:1826–1834.
122. Komeda M, Glasson JR, Bolger AF, Daughters GT II, MacIsaac A, Oesterle SN, Ingels NB Jr, Miller DC. Geometric determinants of ischemic mitral regurgitation. *Circulation.* 1997;96(suppl):II-128–II-133.
123. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539–1549.
124. Madaric J, Vanderheyden M, Van Laethem C, Verhamme K, Feys A, Goethals M, Verstreken S, Geelen P, Penicka M, De Bruyne B, Bartunek J. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral regurgitation: relationship with left ventricular dyssynchrony, remodelling and cardiopulmonary performance. *Eur Heart J.* 2007;28:2134–2141.
125. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, Stellbrink C. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:765–770.
126. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: a new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:248–256.
127. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2003;108:1713–1717.

6. Publikační činnost autora

6.1. Vlastní práce vztahující se k tématice:

- [1] **Fojt R**, Pirk J, Kamenický P, Karpíšek M, Straka Z, Malý M, Mořovská Z. Values of osteoprotegerin in aortic valve tissue in patients with significant aortic stenosis depending on the existence of concomitant coronary artery disease. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25:181-4. **IF 2,190**
- [2] **Fojt R**, Mořovská Z, Budera P, Malý M, Straka Z. Prognostic impact and change of concomitant mitral regurgitation after surgical or transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis. 2016;67:526-30. **IF 2,405**
- [3] Penicka M, Linkova H, Lang O, **Fojt R**, Kocka V, Vanderheyden M, Bartunek J. Predictors of improvement of unrepaired moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing elective isolated coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2009;120:1474-81. **IF 17,047**

6.2. Další publikace:

- [1] Littnerova S, Parenica J, Spinar J, Vitovec J, Linhart A, Widimsky P, Jarkovsky J, Miklik R, Spinarova L, Zeman K, Belohlavek J, Malek F, Felsoci M, Kettner J, Ostadal P, Cihalik C, Spac J, Al-Hiti H, Fedorco M, **Fojt R**, Kruger A, Malek J, Mikusová T, Monhart Z, Bohacova S, Pohludkova L, Rohac F, Vaclavik J, Vondrakova D, Vyskocilova K, Bambuch M, Dusek L. Positive influence of being overweight/obese on long term survival in patients hospitalised due to acute heart failure. *PLoS One.* 2015;10:e0117142. **IF 3,54**
- [2] Budera P, Straka Z, Osmančík P, Vaněk T, Jelínek Š, Hlavička J, **Fojt R**, Červinka P, Hulman M, Šmíd M, Malý M, Widimský P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J.* 2012;33:2644-52. **IF 15,064**

- [3] **Fojt R**, Rychlík I. Od diagnostiky k terapii ischemické choroby srdeční u pacientů v chronickém dialyzačním léčení: existuje optimální metoda revaskularizace? Postgraduální nefrologie 2011;9:54-56.
- [4] **Fojt R**, Nehézová K, Verešová J, Rychlík I. Kontrola krevního tlaku u dialyzovaných pacientů – využití BCM. Aktuality v nefrologii 2009;15:63-66.
- [5] **Fojt R**, Widimský P, Špaček R, Straka Z. Mitrální regurgitace u pacientů indikovaných k chirurgické revaskularizaci myokardu. Cor et Vasa 2005;47:431-436.
- [6] **Fojt R**, Špaček R, Málek F, Krupička J. Funkční mitrální regurgitace. Cor et Vasa 2004;46:544-551.