

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta



Autoreferát disertační práce

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

MUDr. Richard FOJT

28.2.2017

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor, předseda oborové rady: Fyziologie a patofyziologie člověka,
prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: Kardiocentrum Fakultní nemocnice Královské
Vinohrady

Autor: MUDr. Richard Fojt

Školitel: prof. MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D.

Oponenti: prof. MUDr. Rudolf Špaček, CSc., doc. MUDr. Petr
Kuchynka, Ph.D.

Autoreferát byl rozeslán:

Obhajoba se koná dne 15.6.2017 v 11.30 hod.

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. Lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Praze

OBSAH:

Seznam zkratk	4
Souhrn	5
Summary	7
1. Úvod do problematiky	9
2. Původní práce	9
2.1. Hladina osteoprotegerinu v tkáni aortální chlopně u kalcifikované aortální stenózy v závislosti na přítomnosti či absenci současné koronární aterosklerózy.....	9
2.1.1. Úvod.....	9
2.1.2. Hypotézy.....	10
2.1.3. Cíle.....	10
2.1.4. Metodika.....	10
2.1.5. Výsledky.....	11
2.1.6. Diskuse.....	12
2.1.7. Závěr.....	12
2.2. Vývoj a prognostický význam neoperované mitrální regurgitace po chirurgické či katetrizační náhradě aortální chlopně u pacientů s aortální stenózou a mitrální regurgitací.....	13
2.2.1. Úvod.....	13
2.2.2. Hypotézy.....	14
2.2.3. Cíle.....	14
2.2.4. Metodika.....	14
2.2.5. Výsledky.....	15
2.2.6. Diskuse.....	16

2.2.7. Závěr.....	17
2.3. Faktory schopné předpovědět zlepšení neoperované středně významné ischemické mitrální regurgitace u pacientů podstupujících elektivní izolovanou chirurgickou revaskularizaci myokardu.....	18
2.3.1. Úvod.....	18
2.3.2. Hypotézy.....	18
2.3.3. Cíle.....	19
2.3.4. Metodika.....	19
2.3.5. Výsledky.....	19
2.3.6. Diskuse.....	21
2.3.7. Závěr.....	22
3. Literatura.....	22
4. Seznam publikací.....	26
4.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace.....	26
4.2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace.....	26

Seznam zkratek

APM	přední papilární sval
AS	aortální stenóza
AVR	náhrada aortální chlopně
CABG	chirurgická revaskularizace myokardu
EF	ejekční frakce
MR	mitrální regurgitace
NF- κ B	nukleární faktor kappa B
OPG	osteoprotegerin
PPM	zadní papilární sval
RANKL	receptor activator of nuclear factor κ B ligand
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
TAVI	katetrizační implantace aortální chlopně

Souhrn

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.

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.

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).

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. Úvod

Kalcifikovaná AS je závažným klinickým problémem. Nejvýznamnějším prediktorem progresu postižení aortální chlopně je množství kalcia v aortální chlopni (Rosenhek R et al., 2000). 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). Kardiovaskulární kalcifikace je v současné době považována za aktivní, řízený proces, který v mnohém napodobuje procesy pozorované při remodelaci kostní tkáně a který zahrnuje široké spektrum buněk, cytokinů a signálních molekul (Boström KI et al.,

2011). Důležitá role v procesu kalcifikace aortální chlopně je připisována ose RANKL/RANK/OPG (receptor activator of nuclear factor κ B ligand/RANK/osteoprotegerin), jež byla poprvé popsána v procesu kostní remodelace.

2.1.2. Hypotézy

- a. Kalcifikace aortální chlopně při současném výskytu aterosklerózy má odlišný patogenetický mechanismus ve srovnání s kalcifikací aortální chlopně při izolovaném chlopněním 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.

2.1.3. Cíl

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

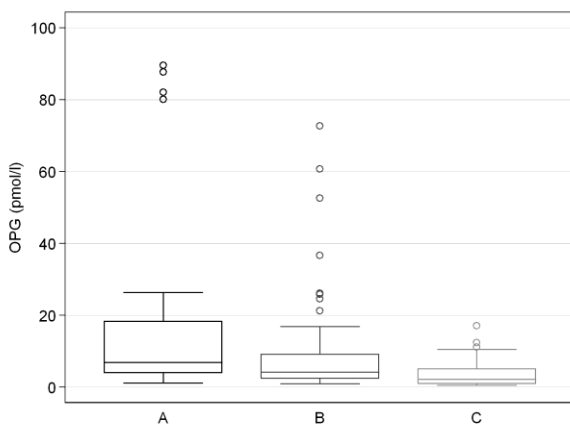
2.1.4. Metodika

Vzorky aortální chlopně byly získány během kardiouchirurgického 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).

2.1.5. Výsledky

Nejvyšší tkáňové koncentrace OPG [medián (pmol/l), 25. – 75. percentil] byly nalezeny ve skupině A (6.95, 3.96 – 18.37). Hladina OPG ve skupině B byla 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 významně lišilo od skupiny A ($p = 0.001$); ovšem při porovnání se skupinou B nedosáhl rozdíl statistické významnosti ($p = 0.078$) (Obr. 1.1.).



Obrázek 1.1. 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.

Věk ani pohlaví v naší studii neměly významný vliv na tkáňové koncentrace OPG ($p = 0.994$ pro pohlaví, $p = 0.848$ pro věk).

2.1.6. **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 (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. 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. Naše nálezy podporují teorii, podle které je progresse tíže kalcifikujícího onemocnění aortální chlopně spojena s inhibicí činnosti osteoklastů, takže nedochází k odstranění minerálů z kalcifikovaných ložisek (Otto CM et al., 1994, Ueland T et al., 2011).

2.1.7. **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.

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. Úvod

Významná AS je velice často provázena MR různého stupně závažnosti. 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 (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 (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 (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. 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 (Jeong DS et al., 2011).

2.2.2. 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.

2.2.3. 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.

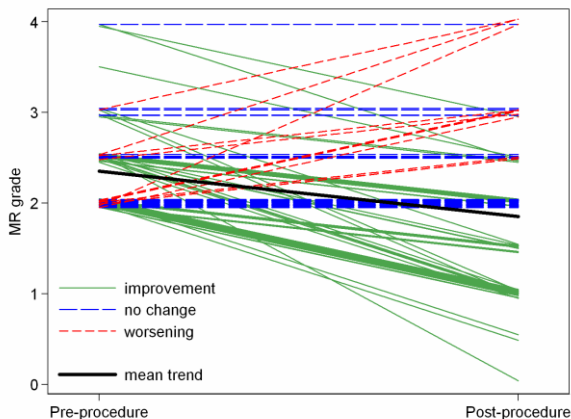
2.2.4. Metodika

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. U 35 pacientů byla provedena izolovaná náhrada aortální chlopně (AVR), u 18 pacientů katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI) a v ostatních případech šlo o kombinovaný výkon zahrnující chirurgickou revaskularizaci myokardu (CABG). Průměrná doba sledování v našem souboru byla 28.5 ± 21 měsíců, medián sledování 24 měsíců. 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).

2.2.5. Výsledky

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 $1,9 \pm 0,9$, $p < 0,001$) (obr. 1.2.). Z hlediska etiologie MR jsme pozorovali významný pokles stupně MR napříč všemi typy MR bez významného rozdílu mezi jednotlivými etiologickými skupinami ($p = 0.667$). Žádný z předoperačně testovaných faktorů (maximální rychlost toku na aortální chlopni, tlakové gradienty na aortální chlopni, etiologie MR, rozměry srdečních dutin, ejekční frakce, předoperační stupeň NYHA klasifikace i rozsah postižení koronárního řečiště) se neukázal být statisticky významným prediktorem vývoje MR. Pacienti se zhoršením stupně MR byli častěji hospitalizováni než pacienti se zlepšením stupně MR po zákroku.



Obrázek 1.2. Změna stupně mitrální regurgitace (MR) u pacientů podstupujících zákrok na aortální chlopni. Zobrazen je předoperační a pooperační stupeň MR u jednotlivých pacientů.

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 ($p = 0.146$). Perzistující MR tak měla negativní vliv na morbiditu, avšak její vliv na mortalitu nedosáhl statistické významnosti.

2.2.6. Diskuse

V našem souboru pacientů jsme ve shodě s jinými pracemi prokázali signifikantní pokles stupně MR po zákroku na aortální chlopni (Kaczorowski DJ et al., 2013). Tíže MR se po výkonu zmenšila u 59% pacientů a průměrný pokles činil 0.5 stupně. Zlepšení tíže MR jsme pozorovali napříč všemi etiologiemi. Výsledky naší práce by mohly být 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 není třeba intervenovat MR stupně 2/4. Naše práce selhala v identifikaci faktorů, jež predikují příznivý či naopak nepříznivý vývoj MR po zákroku na aortální chlopni. 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 (Khawaja MZ et al., 2014), či alespoň morbiditou (Ruel M et al., 2006) v postprocedurálním období. 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.

2.2.7. **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, porevmatická) 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.

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

2.3.1. Úvod

Přetrvávající středně významná ischemická MR po izolované CABG je spojena s horší dlouhodobou prognózou (Schroder JN et al., 2005). Výkon na mitrální chlopni současně s CABG je doporučován v případě těžké ischemické MR, zatímco přístup ke středně významné ischemické MR je otazný (Bonow RO et al., 2008). Kombinovaný chirurgický výkon je spojen s vyšší perioperační mortalitou a navíc se MR může zlepšit i po izolované CABG (Kang DH et al., 2006). Nemáme však k dispozici faktory, které by již předoperačně dokázaly spolehlivě předpovědět redukcí tíže MR.

2.3.2. 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.

2.3.3. Cíle

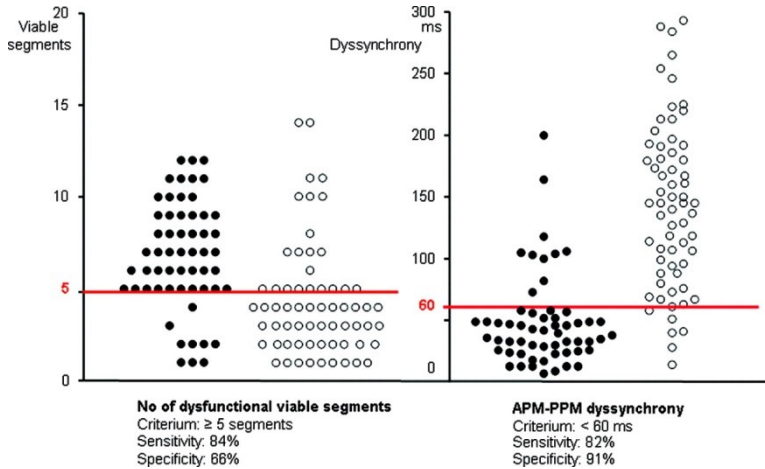
Cílem naší práce bylo identifikovat faktory schopné předpovědět zlepšení středně významné ischemické MR u pacientů s ICHS, kteří podstupují izolovanou CABG.

2.3.4. Metodika

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. V týdnu předcházejícím CABG podstoupil každý pacient echokardiografické vyšetření včetně tkáňového dopplerovského vyšetření k posouzení MR, objemů levé komory srdeční, ejekční frakce (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.

2.3.5. Výsledky

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 -). Pacienti s pooperačním zlepšením stupně ischemické MR měli vstupně významně více viabilního



Obrázek 1.3. 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.

myokardu a méně dyssynchronie mezi papilárními svaly ve srovnání s pacienty bez zlepšení tíže ischemické MR ($p < 0.001$). Předoperační dyssynchronie mezi papilárními svaly < 60 ms byla nejsilnějším faktorem předpovídajícím zlepšení ischemické MR s pozitivní prediktivní hodnotou 85%. Lze tedy 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 (obr. 1.3.). 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 ($p < 0.01$).

2.3.6. Diskuse

Pacienti s perzistující ischemickou MR po CABG 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. Řada studií prokázala, že přítomnost viabilního myokardu je úzce spojena s obnovou kontraktlní funkce levé komory srdeční a příznivou dlouhodobou prognózou po CABG (Pěnička M et al., 2007, Allman KC et al., 2002). Obnova kontraktlní funkce viabilního myokardu je zároveň nezbytná k reparaci správné funkce mitrální chlopně. 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. 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). 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.

2.3.7. **Závěr**

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.

3. **Literatura**

1. Roman Čerbák et al. Nejčastější chlopenní vady. Aortální stenóza a mitrální regurgitace. Galén 2007.
2. Rosenhek R1, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaat 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.
3. 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.

4. 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.
5. Boström KI, Rajamannan NM, Towler DA. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. *Circ Res*. 2011;564-577.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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) for severe aortic stenosis. *Heart*. 2014;100:1799-1803.

11. Mueller XM, Tevacaarai 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. Lam BK, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005;79:462-70.
20. 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.
21. 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.

22. 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.

4. Seznam publikací

4.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

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 depend 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**

4.2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

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**, Nehézová K, Verešová J, Rychlík I. Kontrola krevního tlaku u dialyzovaných pacientů – využití BCM. Aktuality v nefrologii 2009;15:63-66.