

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

DIZERTAČNÍ PRÁCE

**Srovnání jednotlivých typů aortálních bioprotéz a vyhodnocení jejich
hemodynamických parametrů**

Obor: Kardiochirurgie

MUDr. Petr Šantavý

Prohlašuji, že jsem dizertační práci vypracoval samostatně a s použitím uvedené literatury.

V Olomouci dne 19.10.2008

MUDr. Petr Šantavý

Děkuji svému školiteli doc. Petru Němcovi, CSc. za odborné vedení, cenné rady a připomínky při zpracování tématu a za množství předaných teoretických a praktických zkušeností. Dále děkuji kardiologům MUDr. Marianu Benčatovi, MUDr. Martinu Troubilovi a MUDr. Pavlu Marciánovi za data získaná z echokardiografických měření, bez nichž by tato práce nevznikla. Dík patří také ostatním pracovníkům a kolegům Kardiochirurgické kliniky v Olomouci.

OBSAH

1 - Úvod, cíl práce

A Teoretická část – současný stav poznání

2 - Anatomie aortální chlopně a výtokového traktu levé komory

3 - Patofyziologie aortální chlopně

- 3.1 Aortální stenóza
- 3.2 Aortální regurgitace
- 3.3 Indikace k operaci
- 3.4 Indikační kritéria k operaci aortální stenózy
- 3.5 Indikační kritéria k operaci chronické aortální regurgitace

4 - Definice pojmů

- 4.1 Tlakový gradient
- 4.2 Efektivní plocha ústí chlopně
- 4.3 Efektivní plocha ústí chlopně indexovaná na tělesný povrch
- 4.4 Geometrická plocha ústí chlopně
- 4.5 Hypertrofie svaloviny levé komory srdeční
- 4.6 „Patient-prosthesis mismatch“

5 - Vývoj biologických protéz

- 5.1 Generace bioprotéz
- 5.2 Implantace bioprotézy ve vztahu k anatomickému anulu
- 5.3 Intravazálně zaváděné chlopně

6 - Principy implantace aortální chlopně

7 - Komplikace po implantaci bioprotéz

- 7.1 Operační mortalita
- 7.2 Dlouhodobé přežití po implantaci bioprotéz
- 7.3 Mortalita spojená s poruchou funkce chlopně
- 7.4 Strukturální porucha konstrukce chlopně
- 7.5 Antikoagulační léčba
- 7.6 Trombóza chlopně
- 7.7 Endokarditida
- 7.8 Paravalvární leak a hemolýza

B Klinická studie

8 – Bioprotézy sledované ve studii

9 - Materiál a metody

- 9.1 Soubor nemocných
- 9.2 Soubor použitých bioprotéz
- 9.3 Operační postup
- 9.4 Hodnocení hemodynamických parametrů
- 9.5 Statistické metody

10 - Výsledky

- 10.1 Porovnání vnitřního a vnějšího průměru implantačního prstence chlopně
- 10.2 Porovnání pooperačních gradientů na bioprotézách různých výrobců dle velikosti
- 10.3 Porovnání efektivní plochy ústí u bioprotéz různých výrobců
- 10.4 Změna průtokových gradientů v jednotlivých intervalech po operaci

10.5 Pooperační regrese hypertrofie svaloviny levé komory a vztah k indexované efektivní ploše ústí bioprotézy (iEOA)

10.6 Pooperační mortalita a morbidita

11 - Diskuze

12 - Závěr

Literatura

Seznam zkratk

Souhrn

Summary

1 Úvod, cíl práce

Se stárnutím populace přibývá nemocných s aortální stenózou indikovaných k náhradě chlopně. Stále častěji jsou implantovány bioprotézy, jelikož jejich funkce není spojena s nutností doživotní antikoagulační léčby a s ní spojenými riziky. Díky technickému pokroku v jejich konstrukci se jejich průtokové parametry přibližují k mechanickým chlopním a současně slibují potenciálně delší životnost.

V současné době je k dispozici množství bioprotéz různých výrobců. Volba chlopně pro daného pacienta většinou závisí na zkušenostech pracoviště a prioritách operujícího chirurga. Názor na jednotlivé chlopně vychází z publikované literatury a vlastních zkušeností. Nemocní jsou po náhradě aortální chlopně v brzkém pooperačním období echokardiograficky vyšetřeni a kontrolováni jsou hemodynamické parametry chlopně. Po propuštění jsou zváni na pravidelné ambulantní kontroly a funkce chlopně je monitorována. Z pravidelného sledování a srovnání jednotlivých výsledků je možno provést konkrétní vyhodnocení použitých chlopní a případně upravit jejich spektrum v rámci daného pracoviště.

Cíle studie:

I - porovnání bioprotéz jednotlivých výrobců v těchto ukazatelích:

- velikost vnitřního a vnějšího průměru implantačního prstence
- velikost průtokových gradientů na chlopni po implantaci
- velikost efektivní plochy ústí, měřené dopplerometricky in-vivo

II – posouzení pooperačních parametrů:

- změna průtokových gradientů v jednotlivých intervalech po operaci
- redukce hypertrofie svaloviny levé komory vzhledem k „patient-prosthesis mismatch“

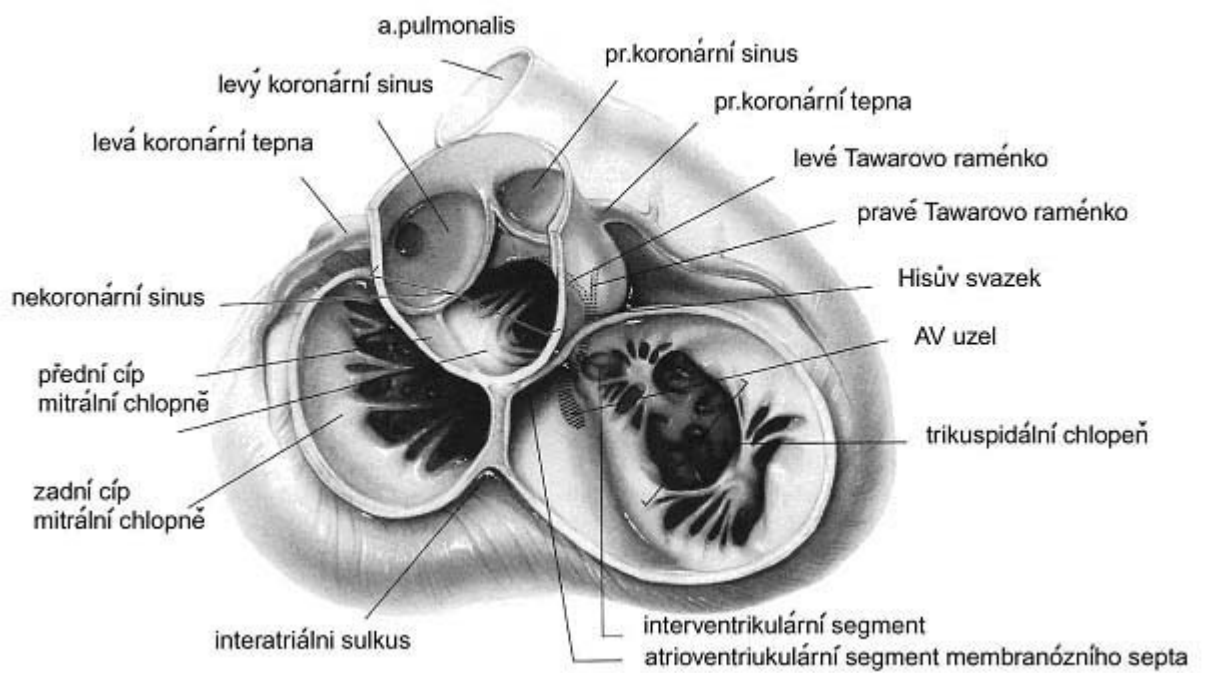
A Teoretická část – současný stav poznání

2 Anatomie aortální chlopně a výtokového traktu levé komory

Aortální chlopeň je komplexní anatomická struktura, předělující výtokový trakt levé komory a vzestupnou aortu.

Trabekulární svalovina srdce přechází do výtokového traktu levé komory jako její muskulární a fibrózní část, tvořící anulus, na který jsou uchyceny cípy aortální chlopně. Muskulární mezikomorové septum v blízkosti aortální chlopně přechází do tenčí membranózní části. Dorzální kvadrant výtokového traktu je tvořen fibrózní tkání přecházející ze srdečního vazivového skeletu, na který je fixována aortální chlopeň společně s předním cípem mitrální chlopně a tvoří tzv. aortomitrální kontinuitu. Laterální kvadrant výtokového traktu je muskulární. Důležitá je poloha převodního systému, který prochází okrajem membranózního septa v místě komisury mezi pravým a nekoronárním cípem aortální chlopně.

Cípy aortální chlopně jsou morfologicky semilunární a jsou přichyceny svojí bazí v jejím anulu. Nad každým z cípů v oblasti kořene aorty se nachází vyklenutí, tzv. Valsalvovy siny. Sloupec krve při uzávěru chlopně v nich vytváří turbulentní proudění, které se podílí na uzavíracím mechanismu chlopně. Sinotubulární junkce je přechod Valsalvových sinů do vzestupné aorty. Všechny cípy aortální chlopně v uzavřeném stavu koaptují, v centrálním místě jejich vzájemného dotyku je možné najít zhrubělou tkáň – tzv. Arantiovy uzlíky. Periferně ke komisurám je tkáň cípů slabší a mohou se v ní nacházet malé perforace. Cípy jsou rozděleny podle vztahu ke koronárním tepnám, dělí se na pravý, levý a nekoronární cíp. Aortální chlopeň má vztah k četným okolním strukturám. V oblasti komisury mezi levým a nekoronárním cípem je chlopeň fixována k fibróznímu srdečnímu skeletu. Nekoronární cíp je orientován směrem ke stěně pravé síně. Komisura mezi pravým a nekoronárním cípem se nachází nad membranózní částí interventrikulárního septa, ve kterém je uložen převodní systém. Oblast komisury mezi pravým a levým koronárním cípem tvoří nejvyšší část výtokového traktu levé komory, v blízkosti kterého je uložen kmen plicnice a muskulární výtokový trakt pravé komory. Anatomické souvislosti vztahu aortální chlopně a okolních struktur jsou důležité nejen k implantaci umělé chlopně, ale taktéž u plastik rozšiřujících aortální anulus nebo při operacích pro endokarditidu, jelikož absces může pronikat do kterékoli z nich.



Obr. 1: Schematické znázornění aortální chlopně a okolních struktur (volně převzato z Cohn, LH: Cardiac surgery in Adult)

3 Patofyziologie aortální chlopně

3.1 Aortální stenóza

Aortální stenóza je nejčastěji způsobena degenerativně kalcifikačním procesem. Další příčinou může být vrozená bikuspidální či unikuspidální chlopeň, porevmatické postižení, nebo některá systémová onemocnění (Pagetova choroba). Degenerativní kalcifikace u starší populace v podmínkách vyspělých zemí je nejčastějším důvodem náhrady chlopně. Postupné ukládání depozit vápníku v jednotlivých cípech chlopně a chlopním anulu vede k postupné redukci plochy ústí chlopně [Selzer 1988]. Tato plocha u zdravého dospělého člověka měří přibližně 3 - 4 cm². Těžká stenóza je definována jako plocha ústí menší než 1,0 cm², střední 1,0 – 1,5 cm² a lehká při ploše ústí větší než 1,5 cm² [Bonow 2006]. To koresponduje s velikostí středního gradientu 25 mmHg a maximální průtokovou rychlostí na aortální chlopni (“peak jet velocity” dle dopplerometrie) menší než 3,0 m.s⁻¹ v případě lehké stenózy, u středně významné stenózy je střední gradient 25-40 mmHg a maximální průtokové rychlosti 3,0 – 4,0 m.s⁻¹, u těžké stenózy je střední gradient větší než 40 mmHg a maximální průtokové rychlosti větší než 4,0 m.s⁻¹.

V případě normálního srdečního výdeje u plochy ústí menší než 0,8 cm² je obvykle střední gradient větší než 50 mmHg a s dále se zmenšující plochou ústí rychle narůstá.

Zvýšený intrakavitární tlak zvyšuje napětí stěn levé komory, které posléze vede k paralelní replikaci sarkomer a koncentrické hypertrofii svaloviny [Braunwald 2001]. Tímto mechanismem je kompenzována stenóza chlopně, aby byl zachován srdeční výdej. S progredující hypertrofií klesá compliance levé komory a zvyšuje se enddiastolický tlak [Villari 1995].

Progrese obstrukce ústí chlopně a hypertrofie svaloviny způsobuje vznik symptomů u postiženého nemocného. Jedná se o bolesti na hrudi, synkopální stavy a městnavé srdeční selhání. Průměrná plocha ústí chlopně při vzniku symptomů je 0,6 – 0,8 cm² [Braunwald 2001], četné jsou ale individuální rozdíly. U nemocných s aortální stenózou s bolestmi na hrudi je očekávaná délka přežití 4 roky, při výskytu synkop 3 roky a při městnavém srdečním selhání přibližně 2 roky [Lund 1996]. Jedinou léčbou u nemocného s aortální stenózou je včasná náhrada chlopně. V současné době neexistuje medikamentózní léčba, která by radikálně změnila průběh

tohoto onemocnění. Použití statinů k úpravě lipidového spektra dle některých studií může zpomalit progresi onemocnění, nicméně postupnou degeneraci chlopně zastavit zatím nedokáže [Peltier 2003, Cowel 2005]. Oddalování chirurgického řešení u symptomatických nemocných vede ke zvýšenému riziku náhlého úmrtí na podkladě srdeční arytmie či městnavého selhání.

Obtížnější je situace u asymptomatického nemocného s hemodynamicky závažnou aortální stenózou. V průběhu latentního období dochází k postupné hypertrofii svaloviny levé komory, která se adaptuje na vyšší tlaky. Plocha ústí chlopně se průměrně zmenšuje o $0,12 \text{ cm}^2$ za rok a transvalvulární tlak se zvyšuje o 10 – 15 mmHg [Otto 1997]. V průběhu 5-ti let se riziko úmrtí zvyšuje na 38%. Náhlá smrt je u asymptomatických nemocných málo častá, pokud k ní dojde, většinou jí v několika měsících předchází vznik symptomů [Bonow 2006]. Plánování a indikace chirurgické náhrady u těchto nemocných je založena na pravidelných echokardiografických kontrolách. Dle studie Rosenheka je indikována u asymptomatického pacienta při ročním zvýšení maximální průtokové rychlosti na aortální chlopni o $0,45 \text{ ms}^{-1}$ [Rosenhek 2000].

3.2 Aortální regurgitace

Akutní aortální regurgitace může být způsobena disekcí vzestupné aorty, infekční endokarditidou nebo traumatem. Morfologickým podkladem je odtržení komisury chlopně při disekci, perforace cípu při infekční endokarditidě či roztržení cípu při úrazu. Levá komora špatně toleruje akutní regurgitaci aortální chlopně spojenou s rychlým zvýšením enddiastolického objemu levé komory a snížením ejekční frakce. Kompenzací tohoto stavu je tachykardie. Časný uzávěr mitrální chlopně není schopen dlouhodobě chránit plicní cirkulaci před vzestupem tlaku a postupně dochází k plicnímu edému, příčinou smrti je často progresivním srdeční selhání nebo maligní arytmie [Braunwald 2001]. Jedinou možností léčby je chirurgická obnova funkce chlopně či její náhrada.

Obvyklou etiologií *chronické* regurgitace jsou kongenitální poruchy pojivové tkáně (Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom), myxomatozní změny či degenerativní dilatace aorty, způsobující oddálení a poruchu koaptace cípů chlopně. Pomalé poškození a degeneraci cípů chlopně může způsobit prodělaná revmatická

horečka, některá autoimunitní onemocnění (ankylosující spondylitida, Reiterův syndrom, psoriatická artritida), popsán byl vliv léčiv (fenflurami, dexfenfluramin) [Loke 2002]. Chronická regurgitace vede k postupnému objemovému přetížení levé komory bez zvýšení enddiastolického tlaku v asymptomatické fázi onemocnění. Dilatace levé komory je následována excentrickou hypertrofií svaloviny s replikací sarkomer a elongací myocytů. Progresivní dilatace levé komory vede k intersticiální fibróze, zvýšení enddiastolického tlaku, dysfunkci a postupnému selhání levé komory [Starling 1991]. Průběh onemocnění od diagnózy aortální regurgitace k symptomatické formě je různě rychlý. Anginózní obtíže a dušnost se projeví až ve fázi dekompenzované funkce levé komory, u těchto nemocných vzrůstá mortalita s každým rokem cca o 10%. Z těchto důvodů by měla být chirurgická léčba indikována včas před projevy levostranného srdečního selhání.

3.3 Indikace k operaci

Indikace k operačnímu řešení aortální stenózy a regurgitace vycházejí z doporučení Evropské kardiologické společnosti [Lung 2002] a nových amerických doporučení ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) [Bonow 2006]. Pracovní skupinou České kardiologické společnosti byla publikována v roce 2007 [Popelová 2007].

V doporučeních jsou používány následující důkazní třídy: Důkazní třída I: existuje jasný průkaz a/nebo obecný konsenzus, že zvolený postup je užitečný a účinný; Důkazní třída II: není jasný průkaz a/nebo jsou rozdílné názory na užitečnost a účinnost daného postupu; Důkazní třída IIa: není jasný průkaz, ale je obecný konsenzus s daným postupem; Důkazní třída IIb: užitečnost léčby je méně podpořena důkazy a obecně přijímaným názorem; Důkazní třída III: jsou důkazy a/nebo obecná shoda, že léčba není užitečná a v některých případech může být škodlivá.

3.4 Indikační kritéria k operaci aortální stenózy

Indikační kritéria	Důkazní
třída	
Symptomatická těžká AS – $AVA < 0,6 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$	I
– střední systolický gradient ($PG_{\text{mean}} > 40 \text{ mm Hg}$)	
– maximální systolický gradient ($PG_{\text{max}} > 60 \text{ mm Hg}$)	
– vrcholová systolická rychlost ($V_{\text{max}} > 4 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$)	
– těžká AS ($AVA < 0,6 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$) s nízkým gradientem ($PG_{\text{mean}} < 30 \text{ mm Hg}$) a s významnou systolickou dysfunkcí levé komory ($EF \leq 35 \%$)	
s prokázanou kontraktílní rezervou	I
bez kontraktílní rezervy	IIb
Asymptomatická těžká AS – podstupující operaci koronárních tepen, aorty nebo jiné srdeční vady	I
– se systolickou dysfunkcí levé komory s $EF < 50 \%$	I
– s pozitivním zátěžovým testem (včetně asymptomatické hypotenze)	IIa
– s komorovou tachykardií	IIb
– s těžkou hypertrofií levé komory $\geq 15 \text{ mm}$	IIb
– s plochou aortálního ústí ($AVA < 0,6 \text{ cm}^2$, středním gradientem $> 60 \text{ mm Hg}$, rychlostí $> 5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ při očekávané operační mortalitě do 1 %	IIb
– před plánovaným těhotenstvím	IIa
– při riziku rychlé progresy (věk, kalcifikace, koronární nemoc) nebo při riziku nedostupnosti operace při vzniku symptomů	IIb
– před velkým a rizikovým nekardiálním chirurgickým výkonem při nízkém riziku kardiochirurgického výkonu	IIb
Asymptomatická střední – střední AS podstupující operaci koronárních tepen, aorty a mírná AS nebo jiné srdeční vady	IIa
– mírná AS podstupující chirurgickou revaskularizaci, pokud je aortální chlopeč těžce kalcifikovaná s rizikem rychlé progresy	IIb

2.5 Indikační kritéria k operaci chronické aortální regurgitace

Indikační kritéria	Důkazní
třída	
Těžká chronická AR symptomatický pacient (NYHA II–IV) s normální systolickou funkcí LK	I
Významná chronická + EF \leq 50 % v klidu	I
asymptomatická AR + současný aortokoronární bypass, operace aorty nebo jiné chlopně	I
+ dilatace levé komory: EDD nad 75 mm nebo ESD nad 55 mm s normální EF	IIa
+ EDD nad 70 mm (35–36 mm/m ²) nebo ESD nad 50 mm (25 mm/m ²)	IIb
+ EF > 50 % s jejím snižováním při zátěži	IIb
+ středně významná aortální stenóza s katetrizačním (peak-to-peak) gradientem nad 40 mm Hg	IIb
Střední AR + operace ascendentní aorty (při dilataci kořene nebo ascendentní aorty nad 50 mm u bikuspidální aortální chlopně nebo nad 55 mm u trojcípé aortální chlopně	I
+ plánovaný koronární bypass	IIb

4 Definice pojmů

4.1 Tlakový gradient

Průtok krve z levé komory přes aortální chlopeň do ascendentní aorty lze přiblížit jako ustálené proudění ideální kapaliny v uzavřené trubici. Dle rovnice kontinuity lze vyjádřit jako vztah mezi rychlostí proudění a plochou průřezu v jednom místě trubice. Tento vztah vychází ze zachování stejného objemového průtoku ve všech místech trubice.

$$\frac{v_1}{v_2} = \frac{S_2}{S_1}$$

Poměr rychlostí v_1 a v_2 proudění ve dvou místech je převrácený k poměru obsahů průřezů S_1 a S_2 trubice v těchto místech. Čím užší trubice, tím rychlejší proudění.

Tlakový gradient je definován jako rozdíl tlaků, v rámci popisu aortální chlopně jako rozdíl tlaku v levé komoře a ascendentní aortě. Nepřímo ukazuje na odpor, který musí levá komora překonat k vypuzení objemu krve v systole přes aortální chlopeň. Zdravá nativní chlopeň vykazuje minimální gradient. Měření je v současnosti prováděno echokardiograficky, určován je střední a maximální gradient a efektivní plocha ústí chlopně.

4.2 Efektivní plocha ústí chlopně (EOA)

Jedná se o plochu chlopně, kterou opravdu protéká proud krve. Při dopplerometrickém vyšetření je počítána z následujícího vzorce:

$$\text{EOA (cm}^2\text{)} = (\text{CSA}_{\text{LVOT}} \times \text{TVI}_{\text{LVOT}}) / \text{TVI}_{\text{AO}}$$

EOA (effective orifice area) – efektivní plocha ústí chlopně (cm²)

CSA_{LVOT} - plocha ústí výtokového traktu levé komory měřená planimetricky

TVI_{LVOT} (velocity time integral) – rychlostní integrál měřený pulsním dopplerem ve výtokovém traktu levé komory

TVI_{AO} - rychlostní transvalvulární integrál měřený kontinuálním dopplerem

4.3 Efektivní plocha ústí chlopně indexovaná na tělesný povrch pacienta (iEOA)

Indexovaná plocha ústí chlopně popisuje průtokové parametry umělé chlopně u daného pacienta ve vztahu k jeho tělesnému povrchu a je počítána z následujícího poměru.

$$iEOA = EOA / BSA$$

EOA (effective orifice area) – efektivní plocha ústí chlopně (cm²)

BSA (body surface area) – tělesný povrch

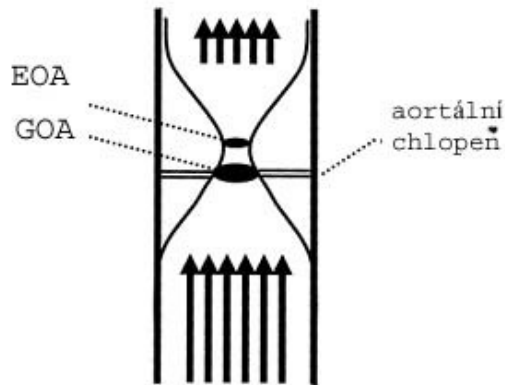
pro výpočet BSA je nejužívanější vzorec dle DuBois

$$BSA = (71,84 \times \text{hmotnost (kg)}^{0,425} \times \text{výška (cm)}^{0,725}) / 1000$$

EOA je tedy funkční odhad plochy průřezu krevního proudu za překážkou – umělou chlopní. EOA je závislá na geometrické ploše ústí chlopně (GOA – viz níže), na tvaru a velikosti výtokového traktu levé komory a ascendentní aorty, na krevním tlaku a velikosti srdečního výdeje. Přesné určení EOA pro určitou chlopeň je možné až po její implantaci danému nemocnému.

4.4 Geometrická plocha ústí (GOA)

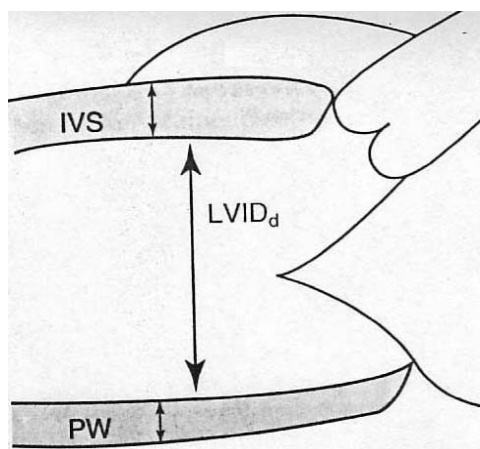
Jedná se o celou vnitřní plochu ústí chlopně geometricky vypočtenou z *in vitro* změřeného vnitřního průměru implantačního prstence. Součástí této plochy je i závěsný aparát lístků chlopně. Po odečtení plochy, kterou závěsný aparát zaujímá je možno definovat tzv. clear orifice area (COA), jejíž hodnota se ale většinou neuvádí. GOA je přibližně o čtvrtinu větší než EOA.



Obr. 2: Schématické znázornění rozdílu EOA a GOA

4.5 Hypertrofie svaloviny levé komory srdeční

Pro echokardiografické posouzení hypertrofie levé komory je možno použít několik metod. Jednou z prvních bylo měření tloušťky septa a zadní stěny ultrasonograficky pomocí M-módu. Výpočet objemu svaloviny (left ventricle mass) dle Teichholze předpokládal ideální kulovitý tvar levé komory. Objem svaloviny byl poté vypočten jako rozdíl vnitřního a vnějšího objemu komory. Přesnější metoda vychází z dvojrozměrné echokardiografie, při které je možno přesněji zobrazit tvar levé komory. Měření tloušťky septa a zadní stěny je provedeno v krátké srdeční ose ve středu komory. Pro posouzení objemu svaloviny je poté možno použít následující vzorec.



IVS – interventrikulární septum

LVID_d – vnitřní průměr levé komory v diastole

PW – zadní stěna levé komory

Obr. 3: Schematický řez levou komorou při echokardiografickém zobrazení

objem levé komory = $(IVS + LVID_D + PW)^3$

objem krve v levé komoře = $(LVID_D)^3$

objem svaloviny = objem levé komory – objem krve v levé komoře

Echokardiografická měření a následující výpočty jsou zatíženy relativně vysokou chybou, vycházející z individuálního přístupu vyšetřujícího lékaře, který musí na obrazovce přístroje umístit kaliper co nejpřesněji na hranici měřených srdečních struktur. Čím více subjektivně měřených údajů vstupuje do vzorce, aproximujícího tvar levé komory, tím větší potenciální chyba vzniká.

Pro účely hodnocení hypertrofie levé komory jsme proto srovnávali pouze dvě hodnoty – tloušťku septa a zadní stěny, které byly od počátku sledování pacientů po náhradách aortální chlopně měřeny.

4.6 „Patient-prosthesis mismatch“ (PPM)

Z Rahimtoolovy definice se jedná o stav, kdy plocha ústí implantované chlopně je menší než optimální fyziologická plocha chlopně pro daného pacienta [Rahimtoola 2002]. Tímto termínem je v literatuře taktéž popisován stav po implantaci nejmenších chlopní (< 19 mm), implantace malé chlopně u nemocného s velkým tělesným povrchem, vysoké transvalvulární postimplantační gradienty nebo malá indexovaná plocha ústí protézy [Dominik 2005]. Hraniční hodnotou pro vznik PPM je nejčastěji udávána hodnota $iEOA < 0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ [Hanayama 2002, Pibarot 2000]. Pro velmi významný PPM je dána hranice $iEOA < 0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$.

5 Vývoj biologických protéz

5.1 Generace bioprotéz

V šedesátých letech minulého století byly učiněny první pokusy o konstrukci chlopně, která by měla minimum trombogenních komplikací a přitom nevyžadovala doživotní antikoagulační léčbu. Optimálním materiálem byla biologická tkáň, fixovaná na stent z plastu či různých kovových slitin. Současné biologické chlopně jsou konstruovány z prasečích aortálních chlopní či z hovězího perikardu. Součástí chlopně je implantační prstenec. K omezení antigenní aktivity je použit glutaraldehyd, který fixuje kolagenní vlákna na povrchu biologické tkáně chlopně. Glutaraldehyd je příčinou ztráty viability, fixované neviabilní buňky nejsou schopny udržovat nízkou hladinu intracelulárního kalcia, které se v nich postupně ukládá. Krystaly kalcium-fosfátu se taktéž ukládají na zbytcích fosfolipidové membrány biologické tkáně chlopně, která postupně kalcifikuje a degeneruje [Schoen 1999].

Fixace biologické tkáně glutaraldehydem může být prováděna pod vysokým tlakem (60 – 80 mmHg), nízkým tlakem (2 – 5 mmHg) nebo nulovým tlakem (0 mmHg). Principem „nulového“ fixačního tlaku je udržení tlaku glutaraldehydu na obou stranách cípů chlopně na stejné úrovni pro udržení normální morfologie cípů a zachování pevnější vrstvy kolagenu na jejich povrchu [Christie 1999]. Kolagenní tkáň fixovaná za nulového tlaku si ponechává část biochemické architektury, která pomáhá zpomalovat degenerační pochody [Hilbert 1990].

Protézy první generace jsou fixovány glutaraldehydem pod vysokým tlakem. Jsou to např. Medtronic Hancock Standard (Medtronic, Minneapolis, MN) nebo Carpentier-Edwards Standard Porcine (Edwards Life Sciences, Irvine, CA).

Protézy druhé generace jsou fixovány glutaraldehydem pod nízkým či nulovým tlakem a některé z nich jsou konstrukčně upraveny k možnosti implantace do polohy nad anatomický anulus (tzv. supraanulárně) – viz níže. Tento způsob umožňuje implantaci větší protézy. Jsou to např. bioprotézy Medtronic Hancock II (Medtronic, Minneapolis, MN), Carpentier-Edwards Supraanular (SAV), Carpentier-Edwards Perimount (Edwards Life Sciences, Irvine, CA) a Sorin Pericarbon (Sorin Biomedica, Saluggia, Italy).

Protézy třetí generace jsou fixovány glutaraldehydem pod nulovým tlakem. Stent, na který je biologická tkáň fixována je konstrukčně minimalizován pro co největší aktivní plochu ústí chlopně a případnou supraanulární implantaci. Současně je biologická tkáň upravena některým z antikalcifikačních procesů, patentovaných výrobcem. Je to např. bioprotéza Medtronic Mosaic (Medtronic, Minneapolis, MN), Carpentier-Edwards Perimount Magna (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), St. Jude Medical Epic (St. Jude Medical Inc., Minneapolis, MN) a Sorin Soprano (Sorin Biomedica, Saluggia, Italy).

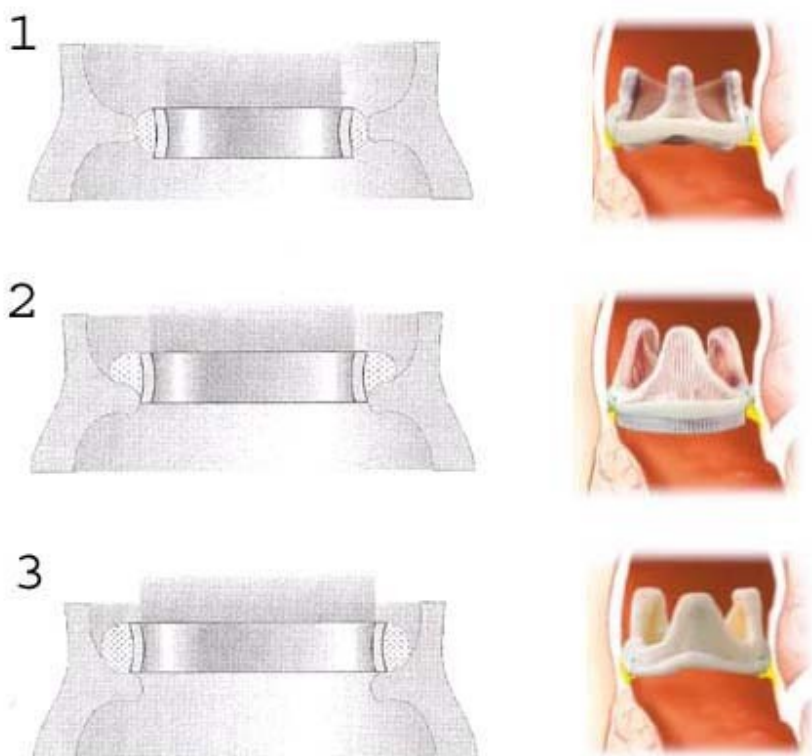
Největším problémem současných bioprotéz zůstává dlouhodobá životnost a funkce. Cizí implantovaná biologická tkáň postupně degeneruje, nejčastěji v souvislosti s ukládáním iontů kalcia. S konstrukcí chlopní jsou vyvíjeny antikalcifikační techniky, jako např. XenoLogiX (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), AOA (kyselina alfa-amino-olejová, Medtronic, Minneapolis, MN) nebo BilinX (St. Jude Medical Inc., Minneapolis, MN).

Kyselina alfa-amino-olejová se váže kovalentní vazbou na zbytkové aldehydy ve tkáni a inhibuje vstup kalciových iontů [Gott 1997]. Součástí postupu BiliX jsou trivalentní kovové sloučeniny železa a hliníku (FeCl_3 a AlCl_3), které inhibují kalcifikaci perikardiální tkáně listků vepřových aortální chlopní. Částečně to lze vysvětlit formováním komplexních sloučenin s fosfáty, jež je poté nedostatek pro formování kalcium fosfátů. Taktéž inhibují aktivitu zásaditých fosfatáz, které jsou aktivní v úvodu kalcifikačního procesu. Sloučeniny hliníku chrání elastin tkáně před kalcifikací. Etanol je používán k odstranění fosfolipidů a cholesterolu z tkáně upravené glutaraldehydem, místa největší afinity k iontům kalcia. [Cunanan 2001]. Dále jsou vyvíjeny fixační metodiky bez použití glutaraldehydu, např. fotooxidace [Meuris 2003]. Kombinace různých metod bude nejspíše klíčová v dalším vývoji a prodlužování životnosti bioprotéz.

5.2 Implantace bioprotézy ve vztahu k anatomickému anulu

Pro optimální hemodynamické parametry je nutné, aby implantovaná chlopeň měla co největší efektivní plochu ústí. Implantací prstenec a stent u bioprotéz ale část potenciální plochy ústí zabírá. K dosažení lepších průtoků je možné prstenec bioprotézy umístit nad anatomický anulus a umožnit tím implantaci větší chlopně.

Pokud je tedy implantační prstenec chlopně společně se stentem umístěn v anatomickém anulu, jedná se o tzv. intraanulární implantaci. Pokud je implantační prstenec umístěn nad anatomickým anulem, ale stent chlopně zasahuje do něj, jedná se o tzv. intra-supraanulární implantaci. Při úplné tzv. supraanulární implantaci je prstenec i stent chlopně nad anatomickým anulem (obr. 4).



Obr. 4: Implantace chlopně (1 – intraanulární, 2 – intra-supraanulární, 3 – supraanulární)

5.3 Intravazálně zaváděné chlopně

V posledních letech se vyvíjí koncept miniinvazivního zavedení aortální chlopně se stentem jako alternativa pro pacienty s velmi vysokým rizikem operace. Jedná se o speciální biologickou perikardiální chlopeň, která je „svinuta“ společně s kovovým stentem a v místě nativní aortální chlopně je poté balónkem rozvinuta [Cribier 2002]. V současné době jsou zkoušeny dvě metody zavedení – cestou a. femoralis retrográdně přes oblouk aorty a přístup přes hrot levé komory, který vyžaduje minitorakotomii. Aplikace stentu s chlopní je kontrolována fluoroskopicky

a jícnovou echokardiografií, vlastní rozvinutí je provedeno v krátkodobé fibrilaci komor nebo rychlé stimulaci pro zabezpečení minimálního srdečního výdeje. V současné době byla tato chlopeň implantována ve specializovaných centrech u přibližně tisíce pacientů s dobrým krátkodobým výsledkem. Je stále spojena s mnoha nezodpovězenými otázkami, jako jsou např. dlouhodobá funkce chlopně, riziko mozkových embolizačních příhod při implantaci, poškození koronárních tepen apod. V současné době je tato metoda indikována u nemocných s významnou aortální stenózou, starších než 70 let s četnými přidruženými onemocněními, pro které je chirurgická léčba velmi riziková [Vahanian a spol. 2008].



Obr. 5: Chlopeň Cribier-Edwards pro intravazální zavedení

6 Principy implantace aortální chlopně

Izolovaná náhrada aortální chlopně protézou je nejčastěji provedena přístupem přes střední sternotomii. Arteriální kanyla je umístěna do vzestupné aorty a dvoustupňová venózní kanyla zavedena přes ouško do pravé síně a dolní duté žíly. Odsávání krve z levé síně a komory je obvykle vedeno kanylou přes pravou horní plicní žílu, některá pracoviště upřednostňují kmen plicnice či sání přímo z levé komory kanylou přes aortální chlopeň. Po spuštění mimotělního oběhu je odpreparován kmen plicnice od aorty. Diastolické srdeční zástavy je po naložení příčné svorky na aortu dosaženo aplikací krevní či krystalické kardioplegie do kořene aorty. Aorta je poté otevřena příčnou či šikmou incizí dle zkušeností operujícího chirurga, linie ale musí být dostatečně vysoko nad odstupem pravé koronární tepny. U aortální regurgitace je kardioplegický roztok aplikován přímo do ústí koronárních tepen po otevření aorty. Retrográdní kardioplegie u standardních operací většinou používána není, výhodná je potenciálně u dlouhodobých kombinovaných výkonů. Aktivní chlazení pacienta u jednoduchých výkonů obvykle nemá opodstatnění.

Nativní degenerovaná chlopeň je vystřižena a z aortálního anulu jsou odstraněny pokud možno všechny kalcifikace pro prevenci dehiscence a paravalvulárního „leaku“.

Při dekalifikaci je potřeba dbát opatrnosti a předejít perforaci aortální stěny, která je nejtenší mezi levým a nekoronárním cípem. Razantní dekalifikace v oblasti membranózního septa mezi pravým a nekoronárním cípem může vést k poškození převodního systému. Přední cíp mitrální chlopně je v přímé návaznosti na levý koronární cíp a kalcifikace mohou přecházet až na něj – v případě poranění je možná plastika záplatou z perikardu. Při odstraňování rozsáhlých kalcifikací je vhodné přechodně do levé komory srdeční vložit vlhkou roušku, která se i se zbytky detritu před implantací protézy extrahuje, případně komoru vypláchnout fyziologickým roztokem.

Výběr chlopně je dán zkušenostmi pracoviště a preferencemi chirurga. Každý z výrobců dodává sadu měrek k určení velikosti implantované chlopně. Tyto měřky jsou kopií vlastní chlopně, ale udávaná numerická velikost většinou neodpovídá jejich vnitřnímu ani vnějšímu průměru a proto je pro každý typ jedinečná. Biologické chlopně některých výrobců je potřeba po vybalení z originálního obalu před vlastní implantací několikrát propláchnout k vymytí chemického konzervačního roztoku.

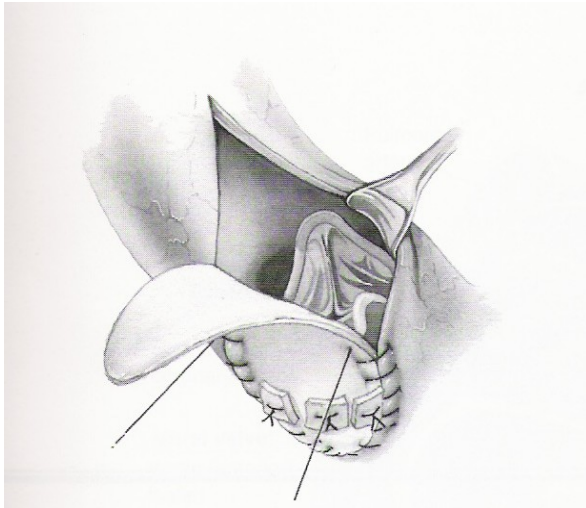
Chlopeň je možno implantovat jednotlivými stehy s podložkami umístěnými nad či pod anulus nebo pokračujícím stehem většinou 2-0.

Sutura aorty je provedena v jedné nebo ve dvou vrstvách stehem 4-0. Nesmírně důležité je důkladné odvodušnění srdce. Jedná se o sérii kroků, které jsou často standardizovány na daném pracovišti či u operujícího chirurga z zabránění opomenutí některého z nich - před dokončením sutury aorty je zastaveno levostranné sání k naplnění levostranných oddílů srdce. Nemocný je polohován hlavou nahoru, anesteziolog je požádán o opakované rozduchnutí plic k zajištění maximálního návratu z plicních žil, současně je spuštěno sání ze vzestupné aorty a srdce opakovaně masírováno pro vypuzení bublin vzduchu z trabekul komory. Poté je nemocný polohován hlavou dolů a série těchto kroků je zopakována a ukončena povolením příčné svorky. Po ukončení reperfuze je extrakce sání z levé horní plicní žily provedena pod hladinou tekutiny v perikardu k zabránění nasátí vzduchu. Nemocný je poté odpojen z mimotělního oběhu a dekanylován.

V případě velmi úzkého aortálního anulu vzhledem k tělesnému povrchu nemocného je možné uvažovat o některém z výkonů rozšiřujících nativní anulus k umožnění implantace větší protézy. U dospělých nemocných jsou to nejčastěji tzv. zadní plastiky v místě mezi levým a nekoronárním cípem, průměr aorty lze tímto způsobem zvětšit o 2 – 4 mm. Nicks a spol. popsal rozšiřující techniku, ve které vedl incizi mezi nekoronárním a levým koronárním cípem aortální chlopně až na přední cíp mitrální chlopně [Nicks 1970]. Manougian v roce 1979 popsal techniku, ve které vedl aortotomii přes nekoronární cíp aortální chlopně až na přední cíp chlopně mitrální [Manougian 1979, Mayumi 1995]. Do vzniklého defektu je všita záplata z autologního perikardu nebo dakronu, kterou je poté aorta rozšířena. Tzv. přední technika byla popsána Konnem a spol. v roce 1975, označována je jako aortotrikuloplastika. Incize aorty je vedena přes pravý koronární cíp do výtokového traktu pravé komory. Mezikomorové septum je taktéž rozšířeno plastikou k umožnění implantace větší protézy. Tento rozsáhlý a technicky náročný výkon je ale obvykle rezervován pro dětskou kardiologii při vrozených stenózách výtokového traktu levé komory [Konno 1975].

Vzniku PPM u nemocných s velmi úzkým aortálním anulem lze předejít implantací mechanických chlopní, které mají při stejné velikosti lepší průtokové parametry. Rozšiřující plastika je indikována pouze u nemocných s kontraindikací antikoagulační léčby a nutností implantace bioprotézy. Hemodynamické výhody

větší bioprotézy u starších nemocných obvykle nevyváží potenciální komplikace spojené s delším a technicky složitějším výkonem.



Obr. 6: Zadní plastika pro rozšíření aortálního anulu k umožnění implantace větší chlopně (převzato z Cardiac Surgery, Operative Technique, Doty DB)

7 Komplikace po implantaci bioprotéz

7.1 Operační mortalita

Operační mortalita je definovaná jako mortalita do 30-ti dní po operaci nebo v rámci jedné hospitalizace. Dle publikovaných studií se pohybuje od 1 do 8%, souvisí s přidruženými onemocněními pacientů a postupným pokrokem v chirurgické technice [Bloodwell 1969, Meurs 1985, Edwards 2001]. Mortalita jednoduché izolované náhrady aortální chlopně se pohybuje okolo 4%, u nejčastějšího kombinovaného výkonu – náhradě aortální chlopně společně s revaskularizací myokardu je přibližně 8%.

Nejčastějšími faktory spojenými s vyšší mortalitou jsou:

- věk nad 70 let
- zhoršená funkce levé komory
- NYHA IV
- přidružené onemocnění koronárních tepen
- renální dysfunkce
- aktivní endokarditida
- ženské pohlaví
- urgentní výkon
- reoperace

[Gonzalez-Lavin 2002, Bloomstein 2001, Scott 1985]

Při absenci komorbidit a zachované funkci levé komory je možno předpokládat mortalitu izolované náhrady aortální chlopně menší než 2%. Současná revaskularizace myokardu bez ostatních komorbidit je spojena s mortalitou přibližně dvojnásobnou. [Aranki 2002, Edwards 2001]. Hospitalizační úmrtí po náhradě aortální chlopně je nejčastěji na podkladě syndromu nízkého srdečního výdeje, neurologických nebo infekčních komplikací. Izolovaná náhrada aortální chlopně patří v současnosti ke kardiochirurgickým výkonům s nejnižší mortalitou.

7.2 Dlouhodobé přežití po implantaci bioprotéz

Dle studií srovnávajících 10-ti leté přežití není statisticky významný rozdíl ve stejné věkové skupině u pacientů po implantaci mechanických chlopní nebo bioprotéz [Hammermeister 2000]. Při 15-ti letém sledování vychází dlouhodobé přežití ve prospěch mechanických protéz v důsledku strukturálního poškození bioprotéz. Strukturální poškození je hlavním důvodem kratší životnosti bioprotéz. Do citované studie ale byli zařazeni pacienti po implantaci biochlopní první generace, u nichž ještě nebyla provedena chemická úprava k zabránění kalcifikace.

Ve většině publikovaných studií je 5-ti leté přežití po náhradě aortální chlopně 80 – 85%, 10-ti leté 65-75 %. Výsledky jsou závislé na věku nemocných a přidružených komorbiditách. Nejčastějšími jsou renální onemocnění, kombinovaný výkon, fibrilaci síní a ženské pohlaví. Studie srovnávající mechanické a biologické chlopně vychází ve prospěch mechanických také díky výrazně nižšímu věku nemocných v čase operace. Žádná prospektivní studie neprokázala rozdíl v dlouhodobém přežití mezi perikardiálními a prasečími bioprotézami.

7.3 Mortalita spojená s poruchou funkce chlopně

Při hodnocení chlopní v rámci pooperačních výsledků u nemocných je nutno rozlišit mortalitu spojenou s poruchou funkce chlopně, mortalitu z jiných kardiovaskulárních příčin a mortalitu spojenou s ostatními faktory. Mortalita spojená s funkcí chlopně je způsobena:

[Edmunds 1996]

A: strukturální poruchou vlastní konstrukce chlopně – opotřebením či natržením lístku chlopně, dysfunkcí stentu, kalcifikační degenerací jednotlivých komponent způsobující stenózu či regurgitaci

B: poruchou, která nesouvisí s vlastní konstrukcí chlopně – stenózou či regurgitací díky přerůstajícímu pannu, paravalvárním leakem, nevhodnou velikostí chlopně

C: trombózou chlopně – přítomností trombu kolidujícím s dobrou funkcí chlopně bez přítomnosti endokarditidy

D: embolizací – mozkovou či jiná embolizační příhodou v pooperačním období po kompletním odeznění účinků anestezie.

Cévní mozková příhoda je klasifikována jako:

- a. tranzientní ischemická ataka (TIA) - v případě kompletní reverzibility příznaků do 24 hodin
- b. reverzibilní ischemický neurologický deficit (RIND) – plně reverzibilní neurologická příhoda delší než 24 hodin a kratší než 3 týdny
- c. mozkový infarkt – permanentní neurologický deficit delší než 3 týdny či úmrtí pacienta

E: krvácením – výskytem akutního nebo subakutního krvácení způsobujícího smrt nemocného či akutní hospitalizaci a krevní transfúzi

F: endokarditidou – výskytem endokarditidy na operované chlopni, způsobující její dysfunkci

Náhle úmrtí pacienta s implantovanou chlopní bez zjištěné jiné příčiny je klasifikováno jako úmrtí v souvislosti s poruchou funkce chlopně. Úmrtí nemocného na progredující srdeční selhání s dobrou funkcí chlopně do této skupiny zařazeno není [Edmunds 1996].

Ve studii publikované Hammermeisterem [Hammermeister 2000] byla při 15-ti letém sledování mortalita spojená s poruchou funkce biologické chlopně 41%, mortalita z jiných kardiovaskulárních příčin 21%. Dlouhodobé randomizované prospektivní studie srovnávající perikardiální a prasečí chlopně nejsou v současné době k dispozici.

7.4 Strukturální porucha konstrukce chlopně

Jedná se o nejčastější komplikaci spojenou s implatací bioprotéz. Dle současných studií u bioprotéz druhé generace je riziko strukturální dysfunkce – tj. rozvoje degenerativních změn v cípech chlopně při 12-ti letém sledování u

nemocných starších než 65 let relativně malé (10%), ale po tomto intervalu rychle stoupá [Dellgren 2002].

Dle současných poznatků není rozdíl mezi srovnatelnými perikardiálními či prasečími chlopněmi ve výskytu strukturálních poruch chlopně. Protézy třetí generace s antikalcifikační úpravou slibují lepší dlouhodobou funkci, ale studie hodnotící tyto výsledky jsou zatím limitovány dobou prvních implantací před 5-ti až 6-ti lety a výsledky jsou srovnatelné s protézami druhé generace [Jamieson 2005].

Hlavní predispozičním faktorem strukturální degenerace biochlopně je věk pacienta při implantaci [Vongpatanasin 1996].

<i>Věk pacienta</i>	Porucha funkce chlopně za 10 let implantace (%)
< 40	42
40 – 49	30
50 – 59	21
60 – 69	15
> 70	10

Tab. 1: Věk pacienta při implantaci a riziko poruchy funkce chlopně za 10 let

Jednou z možných příčin pomalejší degenerace bioprotéz u starších nemocných je pravděpodobně menší hemodynamické namáhání chlopně. Riziko degenerace chlopně může být nadhodnocené díky statistické metodě dle Kaplan-Meiera, jelikož jsou v ní zahrnuti i nemocní zemřelí z jiných příčin. Statisticky lepší výpovědní hodnotu má analýza tzv. aktuálního přežití bez rizika degenerace chlopně [Grunkemeier 2001].

7.5 Antikoagulační léčba

Hlavní výhodou biologických chlopní je malá trombogenní aktivita - implantace nevyžaduje dlouhodobou antikoagulační léčbu. Tromboembolické riziko je u chlopní se stentem 0,5 – 1% ročně [Aupart 1994]. Postupná endotelizace

povrchu chlopně v prvních 3 měsících po implantaci je dle některých autorů spojena se zvýšeným tromboembolickým rizikem [Heras 2002].

V současné době je u nemocných bez rizikových faktorů tromboembolických komplikací doporučena antikoagulační léčba po implantaci bioprotézy na dobu 3 měsíců s dosažením cílového INR 2-3. Po uplynutí této doby je nemocný převeden na antiagregaci (ASA 200mg/den) [Bonow 2006]. Na některých pracovištích je zvykem propouštět pacienty po implantaci moderních bioprotéz pouze s antiagregační léčbou. Antiagregace u nemocných s bioprotézou snižuje riziko tromboembolických příhod [Goldsmith 1998]. V případě přítomnosti rizikových faktorů tromboembolických příhod je indikována implantace mechanické protézy (fibrilace síní, významná dysfunkce levé komory, tromboembolie v anamnéze, hyperkoagulační stav).

7.6 Trombóza chlopně

Trombóza chlopně je vzácná, nicméně závažná komplikace. Incidence je menší než 0,2% za rok a je častější u mechanických chlopní [Gharagozloo 2002]. Trombolytická léčba je možná, nicméně často neefektivní a je indikována pouze u nemocných s vysokým rizikem operace [Bonow 2006]. V rámci chirurgické léčby je preferována náhrada chlopně před odstraněním trombů, jelikož na ponechané chlopni je častý výskyt opakované trombózy až ve 40% případů.

7.7 Endokarditida

Endokarditidu na umělé chlopni je možno rozdělit na časnou (do jednoho roku po operaci) a pozdní. Časná většinou úzce souvisí s peroperační kontaminací operačního pole nebo s pooperační infekcí rány či intravazálních vstupů. Nejčastějšími patogeny jsou *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* a gramnegativní bakterie. U všech febrilních stavů po implantaci chlopně by proto mělo být vysloveno podezření na infekční endokarditidu, odebrány hemokultury a provedeno jícnové echokardiografické vyšetření, které je přesnější než transtorakální. Důležitý je nález vlajících vegetací.

Riziko časně chlopní endokarditidy je 0,6 – 0,9% ročně a u biologických chlopní je nižší než u mechanických [Dellgren 2002, Ivert 2002]. Výsledky chirurgické léčby nemocných s protézovou endokarditidou jsou stále zatíženy vysokým rizikem. Časná endokarditida je spojena s mortalitou 30 – 80%, pozdní má v posledních letech mortalitu kolem 20 [Dearani 1997].

Chirurgická léčba je indikována v následujících případech:

- všechny případy časně endokarditidy
- konkomitantní srdeční selhání nebo dysfunkce chlopně
- paravalvární leak
- přítomnost abscesové dutiny, převodní poruchy, píštěle
- infekce velmi virulentním patogenem (Staphylococcus Aureus, Pseudomonas aeruginosa, fungální infekce)
- přetrvávající bakteriémie po adekvátní antibiotické léčbě
- vegetace větší než 1 mm
- systémová embolizace

7.8 Paravalvární leak a hemolýza

Paravalvární leak je většinou způsoben technickou chybou v případě velkých mezer mezi jednotlivými stehy nebo prořezáním stehů u těžce kalcifikovaného anulu chlopně. Pokud je malý a hemodynamicky nevýznamný, vyžaduje pouze pravidelné sledování. V případě většího leaku s hemodynamicky významnou regurgitací je indikována chirurgická revize.

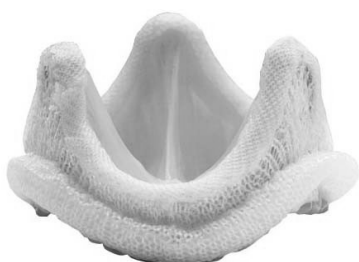
Hemolýza je u současných bioprotéz ojedinělá. Přerůstání pannu a strukturální degenerace chlopně omezující otevírací mechanismus může způsobit hemolýzu dostatečnou k indikaci reoperace. Lehčí případy hemolýzy je možno léčit konzervativně s přidáním léků na suplementaci železa a kyseliny listové, důležité jsou pravidelné kontroly hemoglobinu a laktát dehydrogenázy (LDH).

B ***Klinická studie***

8 **Bioprotézy sledované ve studii**

Výrobce: **Edwards Lifesciences, Irvine, U.S.A.**

Typ: *Edwards S.A.V (2650)*



- chlopeň z prasečí aortální chlopně
- úprava glutaraldehydem pod nízkým tlakem
- antikalcifikační úprava *XenoLogiX* (odstranění fosfolipidů)
- supraanulární implantace

Typ. *Edwards Perimount (2900)*



- chlopeň z bovinního perikardu
- úprava glutaraldehydem pod nízkým tlakem (*Neutralogic*)
- antikalcifikační úprava
- intra-supraanulární implantace

Typ: *Edwards Perimount 3000 (Magna)*



- chlopeň z bovinního perikardu
- úprava glutaraldehydem pod nízkým tlakem
- antikalcifikační úprava *ThermaFix* (odstranění zbytků glutaraldehydu)
- supraanulární implantace

Výrobce: **St. Jude Medical, St. Paul, U.S.A.**

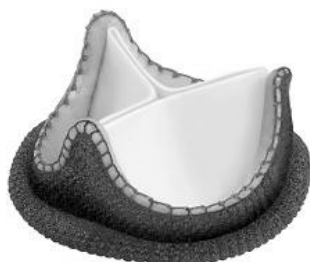
Typ: *Epic*



- chlopeň z prasečí aortální chlopně
- úprava glutaraldehydem
- antikalcifikační úprava *Linx*
- supraanulární implantace

Výrobce: **Sorin Biomedica, Sallugia, Italy**

Typ: *More*



- chlopeň z bovinního perikardu
- úprava glutaraldehydem, následovaná detoxifikačním procesem – není nutné promývání před vlastní implantací, antikalcifikační úprava
- implantační prstenec pokryt vrstvou *Carbofilm* k zlepšení hemodynamiky

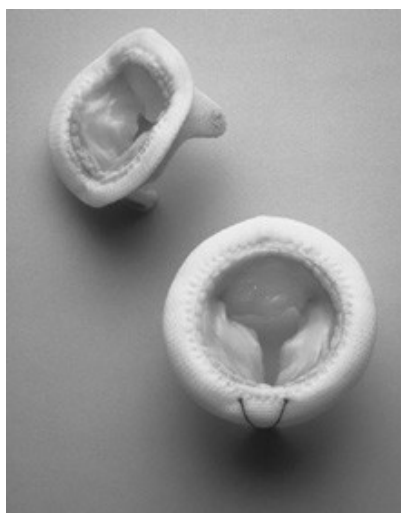
Typ: *Soprano*



- chlopeň z bovinního perikardu
- úprava glutaraldehydem, následovaná detoxifikačním procesem – není nutné promývání před vlastní implantací, antikalcifikační úprava
- implantační prstenec pokryt vrstvou *Carbofilm* k zlepšení hemodynamiky
- supraanulární implantace
- výrobcem udávaná velikost chlopně odpovídá vnitřnímu průměru implantačního prstence (sudé číslování)

Výrobce: **Medtronic, Minneapolis, U.S.A.**

Typ: Mosaic



- chlopeň z prasečí aortální chlopně
- úprava glutaraldehydem pod nulovým tlakem
- dekalciфикаční proces *AOA* (kyselina amino-olejová) – neutralizace volných aldehydových skupin
- supraanulární implantace

Velikost bioprotéz není v současné době udávána všemi výrobci jednotně. U chlopní s lichým číslováním tato hodnota koresponduje s tzv. TAD (tissue annulus diameter), což je vnější rozměr stentu (kostry) chlopně. Pro operátora je důležité znát největší zevní velikost implantačního prstence, tzv. ESRD (external sewing ring diameter), která určuje, jak velkou chlopeň lze danému nemocnému implantovat. Pro hodnocení průtokových parametrů je zase důležité znát vnitřní průměr stentu, tzv. IOD (internal orifice diameter). Bioprotéza Sorin Soprano, určená k supraanulární implantaci používá číslování sudé, výrobcem udávaná velikost chlopně koresponduje s vnitřním průměrem stentu.

9.1 Soubor nemocných

Soubor nemocných tvoří 165 mužů a 128 žen, průměrný věk v době operace byl $73,5 \pm 6$ let. Degenerativní etiologii postižení mělo celkem 281 nemocných, porevmaticky postižená chlopeň byla nalezena u 10 nemocných, endokarditida byla diagnostikována u 2 nemocných, v jednom případě se jednalo o pozdní endokarditidu na dříve implantované mechanické protéze.

celkový počet	293
žen	128
mužů	165
průměrný věk	$73,5 \pm 6$ let
průměrná BSA	$1,85 \pm 0,18$ m ²
průměrný BMI	$28,9 \pm 17,2$
průměrná předoperační EF	50 ± 12 %
průměrná předoperační NYHA	2,6
průměrná předoperační iEOA	$0,4 \pm 0,12$ cm ² .m ⁻²
průměrný střední gradient	$54,0 \pm 18,5$ mmHg
průměrný vrcholový gradient	$86,3 \pm 27,8$ mmHg
degenerativní postižení	281
revmatické onemocnění	10
infekční endokarditida	2

Tab. 2: Charakteristika souboru nemocných

9.2 Soubor použitých bioprotéz

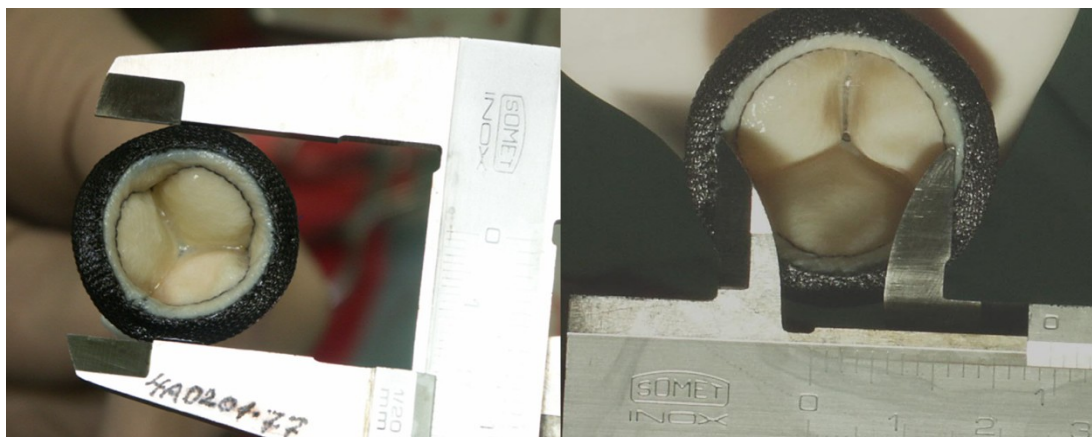
Od března 2002 do prosince 2006 bylo na Kardiochirurgické klinice v Olomouci pacientům implantováno celkem 414 umělých aortálních chlopní. Bioprotéz bylo použito celkem 296 (71,5 %), mechanických protéz celkem 118. Do tohoto počtu nejsou zahrnuty případy implantace chlopenního konduitu s mechanickou chlopní (Bentallovy operace), homografty a chlopně bez stentu (stentless). Poměr mechanických a biologických chlopní je dán věkovým složením populace nemocných. Obecným faktorem rozhodujícím o použití bioprotézy byl věk nemocného nad 65 let. Přihlédnuto bylo vždy k přidruženým onemocněním a individuálním nárokům. Jednotlivé typy a počet použitých bioprotéz jsou shrnuty v tabulce 3. Nejčastěji byly implantovány chlopně výrobcem udané velikosti 23, 21 a 25.

Výrobce, typ chlopně	<i>počet</i>
Edwards porcine 2650	22
Edwards perimount 2900	48
Edwards perimount 3000 (Magna)	52
SJM Epic	26
Medtronic Hall Mosaic	31
Sorin More	58
Sorin Soprano	59
<i>Celkem</i>	296

Tab. 3: Použité chlopně a jejich počet

9.3 Operační postup

Přístup do hrudníku u všech nemocných byl veden střední sternotomií. Po otevření perikardu byl podán heparin, aortální kanyla zavedena do vzestupné aorty. V případě jednoduchých výkonů bez nutnosti selektivní kanylace byla venózní drenáž vedena dvoustupňovou kanylou přes ouško pravé síně. Vent pro odsávání krve z levé komory byl zaveden přes pravostrannou horní plicní žílu. Po spuštění mimotělního oběhu byla naložena příčná svorka na aortu a kardioplegický roztok podáván jehlou do kořene aorty, v případě větší regurgitace přímo do odstupů koronárních tepen. Příčnou aortotomií byla otevřena aorta a nativní postižená chlopeň vystřižena. Výběr bioprotézy byl ponechán na preferenci operujícího chirurga. Posuvným měřítkem byl před implantací vybrané chlopně změřen vnější a vnitřní průměr implantačního prstence (Obr. 7). Poté byla chlopeň implantována 6-ti pokračujícími polypropylenovými stehy 2-0. V ojedinělých případech těžkých degenerativních nebo endokarditidou způsobených změn v oblasti anulu byly použity jednotlivé stehy s podložkami. Plastika rozšiřující úzký aortální anulus byla provedena pouze u 7 nemocných s velmi stenotickým nativním anulem chlopně, znemožňujícím implantaci nejmenší chlopně. Jednoduchých výkonů (izolovaná náhrada aortální chlopně) bylo provedeno 130, ostatní byly výkony kombinované. Typy operačních výkonů jsou shrnuty v tabulce 4.



Obr 7: Peroperační měření chlopně

izolovaná náhrada aortální chlopně	133
kombinované výkony	163
+ revaskularizace	112
+ plastika mitrální chlopně	14
+ náhrada mitrální chlopně	8
+ plastika trikusp. chlopně	9
+ MAZE	30
+ suprakoronární plastika asc. aorty	6
+ plastika anulu	7
reoperace v rámci hospitalizace	3

Tab. 4: Typy operačních výkonů

9.4 Hodnocení hemodynamických parametrů

Při přijetí byli všichni nemocní echokardiograficky vyšetřeni, byla změřena šíře nativního anulu aortální chlopně, změřeny gradienty a dle rovnice kontinuity spočítána efektivní plocha ústí. Pro zhodnocení hypertrofie svaloviny byla změřena tloušťka septa a zadní stěny levé komory srdeční.

Před propuštěním bylo provedeno kontrolní echokardiografické vyšetření ke kontrole správné funkce chlopně, vyhodnoceny byly gradienty na implantované chlopni a efektivní plocha ústí chlopně. Další ambulantní kontroly byly provedeny za 3 měsíce, půl roku, rok a dva roky po operaci. Kromě funkce chlopně byla měřena tloušťka septa a zadní stěny levé komory pro posouzení regrese hypertrofie svaloviny.

9.5 Statistické metody

Naměřená data ze souboru nemocných byla zpracována statistickým softwarem SPSS (Statistical Package for the Social Science).

Pro posouzení gradientů před operací a v jednotlivých obdobích po operaci byla použita analýza rozptylu (ANOVA). Vzhledem k přítomnosti extrémních hodnot byly výsledky ověřeny neparametrickým testem Mann-Whitney (U-test, Wilcoxon test).

Pro posouzení regrese svaloviny – zhodnocení signifikance rozdílu v diastolické tloušťce svaloviny zadní stěny a septa levé komory před operací a po operaci byl taktéž použit neparametrický test Mann-Whitney. Hladina statistické signifikance byla stanovena na 0,05.

10.1 Porovnání vnitřního a vnějšího průměru implantačního prstence chlopně

U bioprotéz byl před implantací posuvným měřítkem změřen průměr vnitřního a vnějšího implantačního prstence. U chlopní stejné velikosti a výrobce byly tyto hodnoty zprůměrovány a jsou shrnuty v tabulce 5.

velikost/ výrobce- typ	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Edw 2650			21/28				23/34		
Edw 2900					22,1/30,1		24,3/32		25,3/ 35,3
Edw 3000	18/ 22,7		19,9/ 25,2		22/29				
MH Mosaic					19/26				
SJM Epic					21,6/28,5		22/29		23/31
Sorin More			18/25		18,3/26,3		19,6/27,8		
Sorin Soprano		20,7/ 28,5		22,3/30		24,4/33		*	
Celkem	12	25	77	17	85	15	46	2	17

Tab. 5: Vnitřní / vnější průměr implantačního prstence (mm) u chlopní jednotlivých výrobců seřazených dle velikosti, * nezměřeno

Z uvedených měření vyplývá, že výrobcem udávaná velikost chlopně neodpovídá vnitřnímu ani vnějšímu průměru implantačního prstence. Tato velikost dle výrobce koresponduje se zevním průměrem stentu (kostry) chlopně – tzv. tissue anulus diameter (TAD), který je ale součástí implantačního prstence chlopně a je skryt uvnitř. Pro implantaci je nejdůležitějším rozměrem největší vnější průměr chlopně – implantačního prstence, který určuje, jak velkou chlopeň lze do aortálního anulu umístit. Výjimkou v našem souboru je chlopeň Soprano (Sorin Biomedica, Sallugia, Italy), u které výrobcem udávaná velikost koresponduje s vnitřním průměrem prstence, což by měl být standart číslování u chlopní určených k supraanulární implantaci.

10.2 Porovnání pooperačních gradientů na bioprotézách různých výrobců dle velikosti

Optimální umělá chlopeň by se svými průtokovými charakteristikami měla blížit zdravé nativní chlopni – měla by vykazovat co nejmenší tlakové gradienty. Normalizované hemodynamické parametry a pokles gradientů po náhradě chlopně by měly vést k postupné regresii hypertrofické svaloviny levé komory.

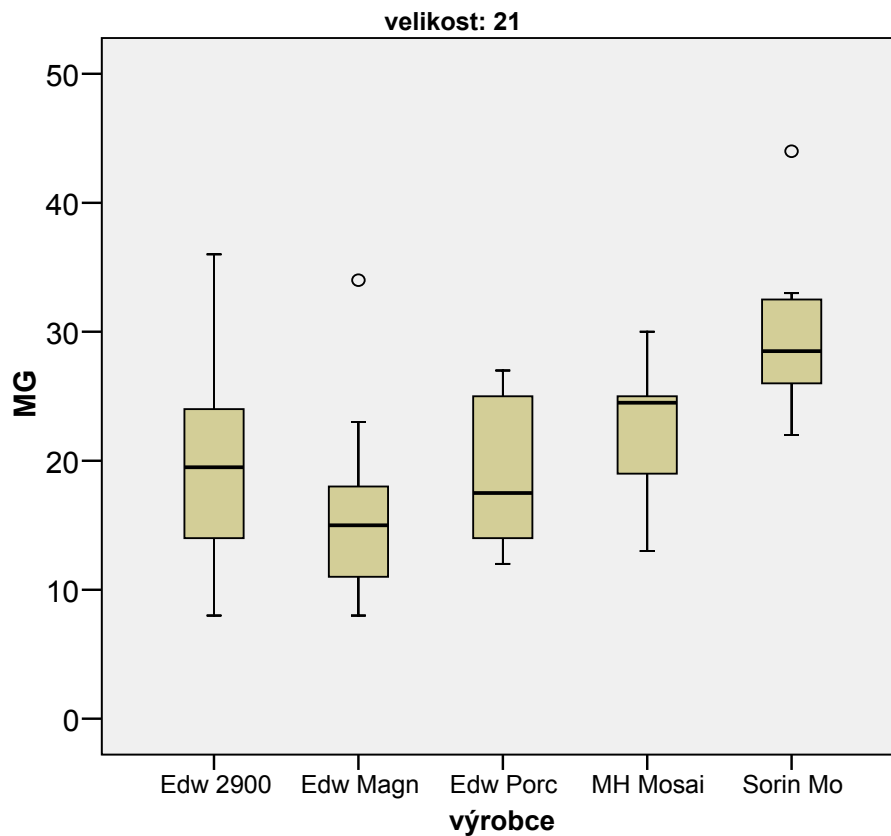
Předpokládaná životnost biologických chlopní souvisí s namáháním tkáně, které je závislé na tlakovém gradientu na jejím ústí. Vývoj biologických chlopní proto směřuje cestou zvětšování efektivní plochy ústí a zmenšování tlakových gradientů. Tabulka 6 shrnuje námi naměřené střední a maximální gradienty na chlopních použitých ve studii. Jedná se o průměr hodnot naměřených na jednotlivých chlopních daného výrobce a velikosti.

<i>velikost/ výrobce-typ</i>	<i>19</i>	<i>20</i>	<i>21</i>	<i>22</i>	<i>23</i>	<i>24</i>	<i>25</i>	<i>26</i>	<i>27</i>
<i>Edw 2650</i>			19/34		25/45		15/27		
<i>Edw 2900</i>			20/35		15/26		13/24		13/21
<i>Edw 3000</i>	22/37		15/26		13/24				
<i>MH Mosaic</i>			22/40		23/39		14/25		15/29
<i>SJM Epic</i>					17/31		16/27		14/25
<i>Sorin More</i>			30/50		22/38		18/31		13/26
<i>Sorin Soprano</i>		17/29		14/24		12/21		12/27	
<i>Celkem</i>	<i>12</i>	<i>25</i>	<i>77</i>	<i>17</i>	<i>85</i>	<i>15</i>	<i>46</i>	<i>2</i>	<i>17</i>

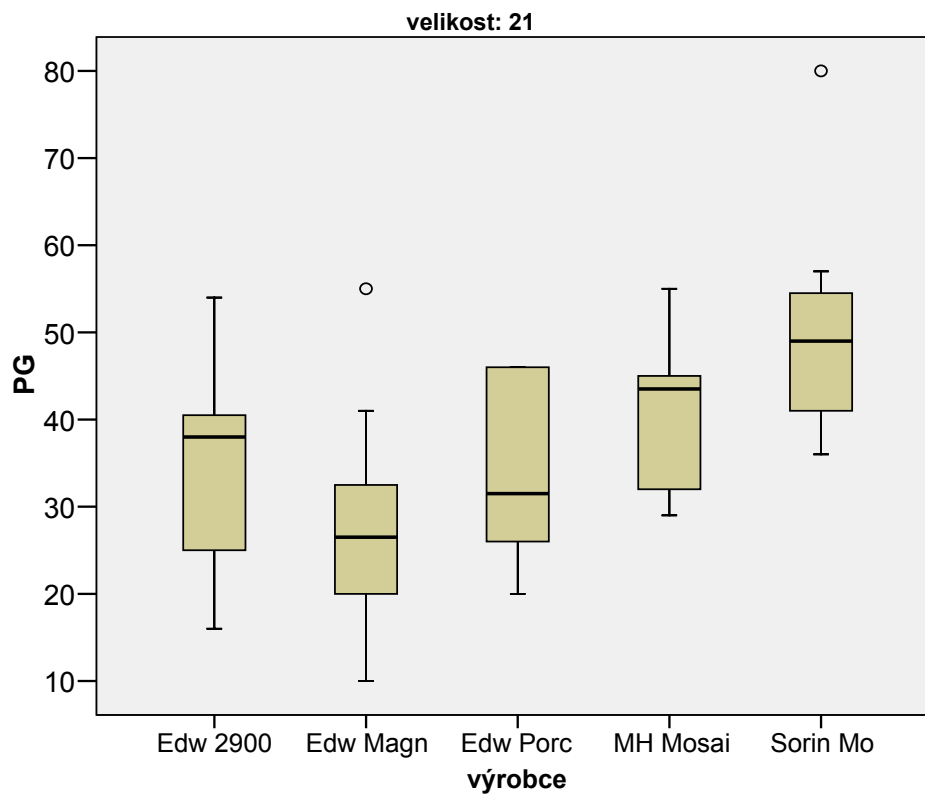
Tab. 6: Průměrné střední / vrcholové gradienty (mmHg) u chlopní různých výrobců seřazené dle velikosti

Statisticky byly porovnány střední a vrcholové gradienty na bioprotézách jednotlivých výrobců pro velikosti 21, 23, 25 a 27. Pro velikost 19 nebyla statistika provedena – použity byly bioprotézy pouze jednoho výrobce – Edwards 3000 (Magna). Vzhledem k jinému výrobnímu číslování nebyly do statistiky zahrnuty bioprotézy Sorin Soprano.

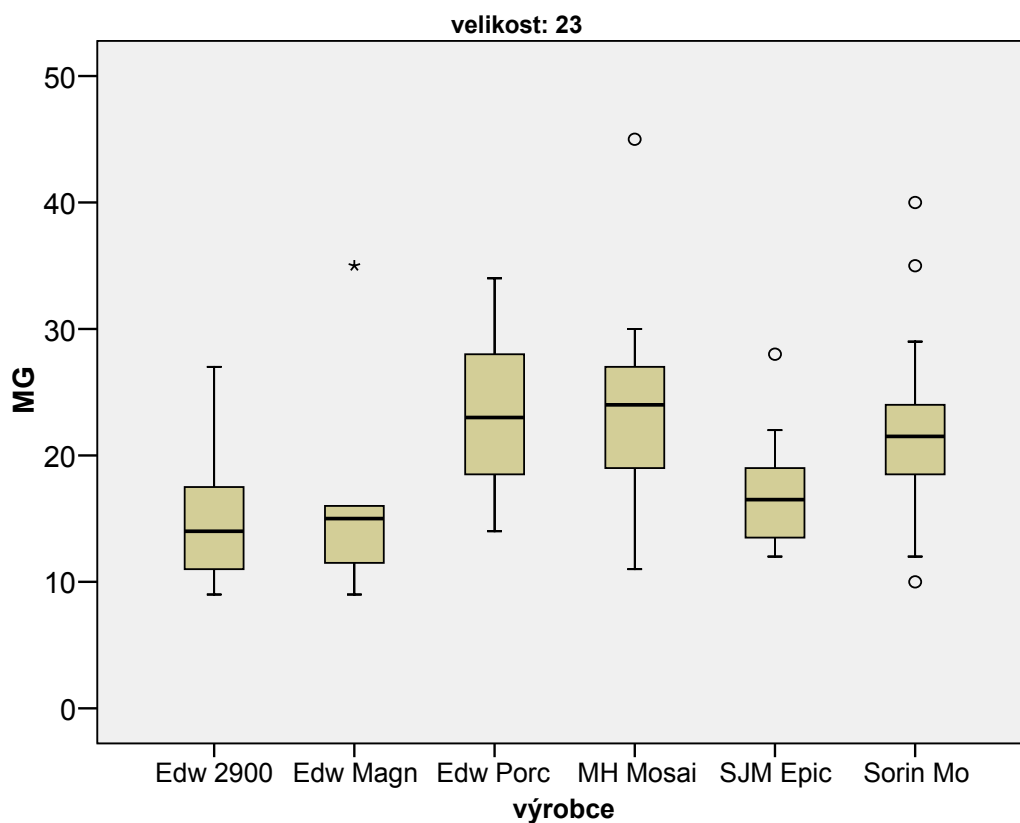
Na následujících grafech je srovnání středních a vrcholových gradientů pro bioprotézy jednotlivých velikostí.



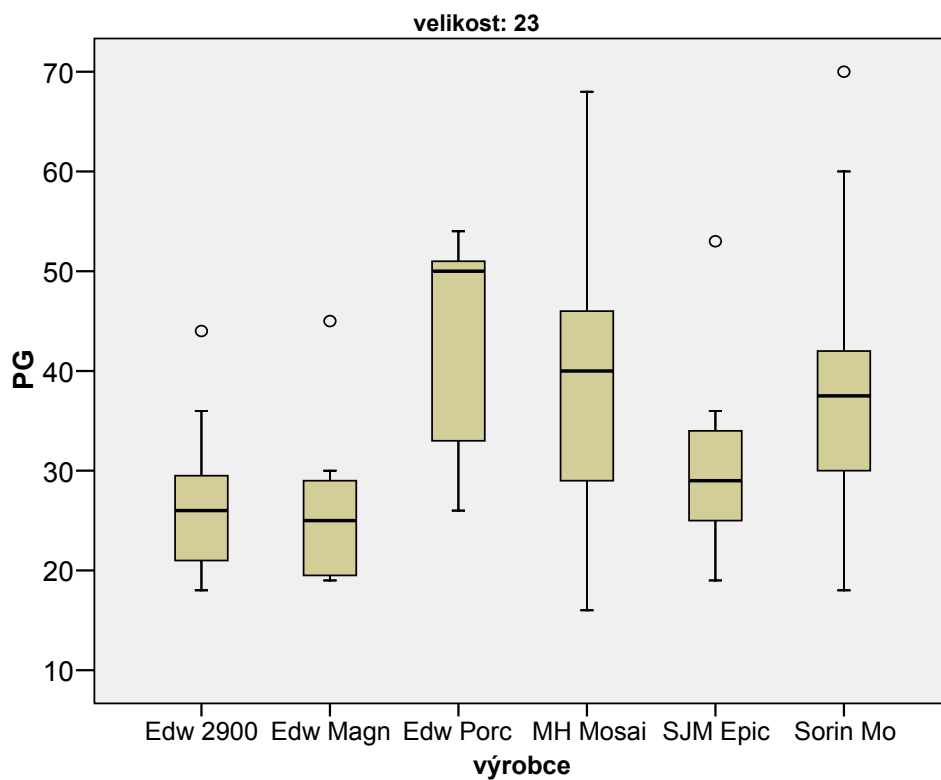
Graf 1: Srovnání středních gradientů (MG) u chlopni velikosti 21



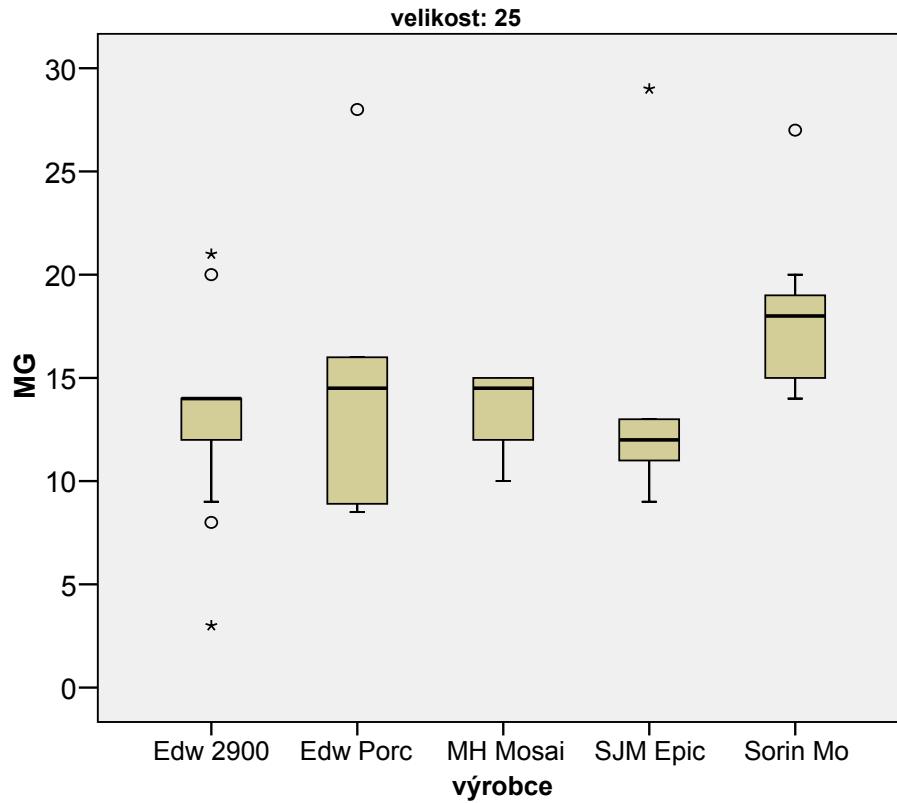
Graf 2: Srovnání vrcholových gradientů (PG) u chlopni velikosti 21



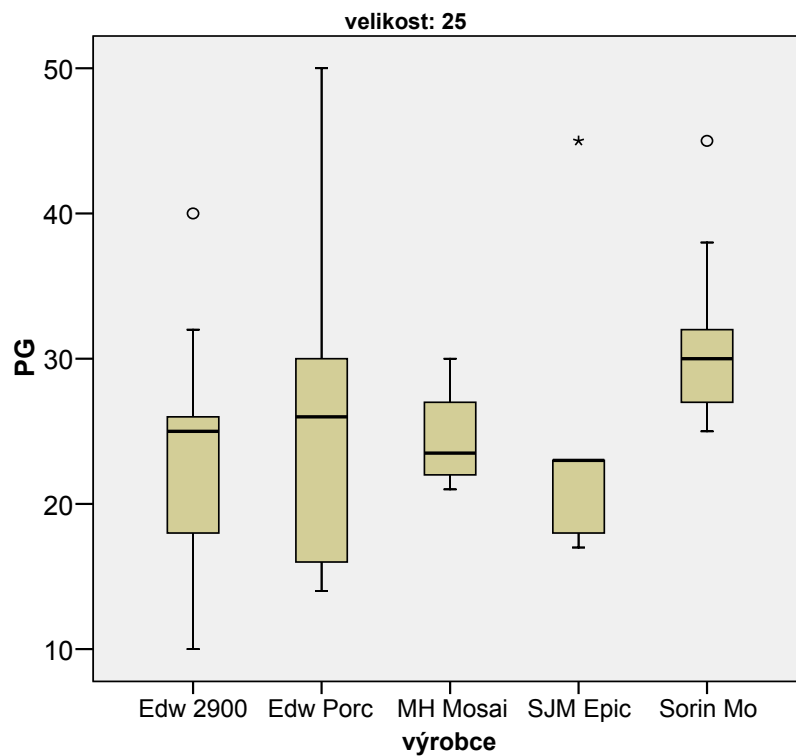
Graf 3: Srovnání středních gradientů (MG) u chlopni velikosti 23



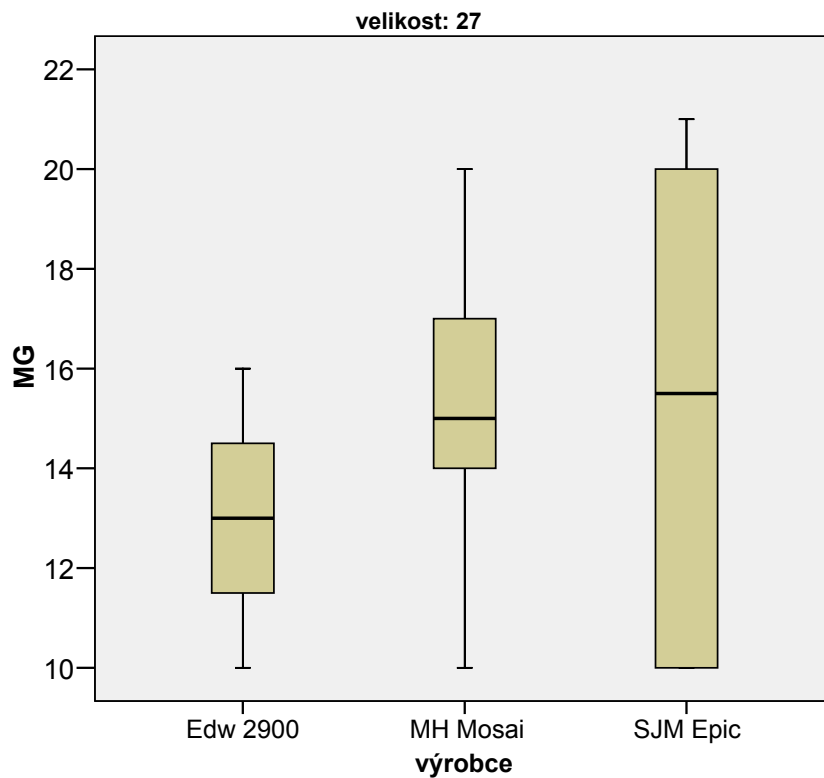
Graf 4: Srovnání vrcholových gradientů (PG) u chlopni velikosti 23



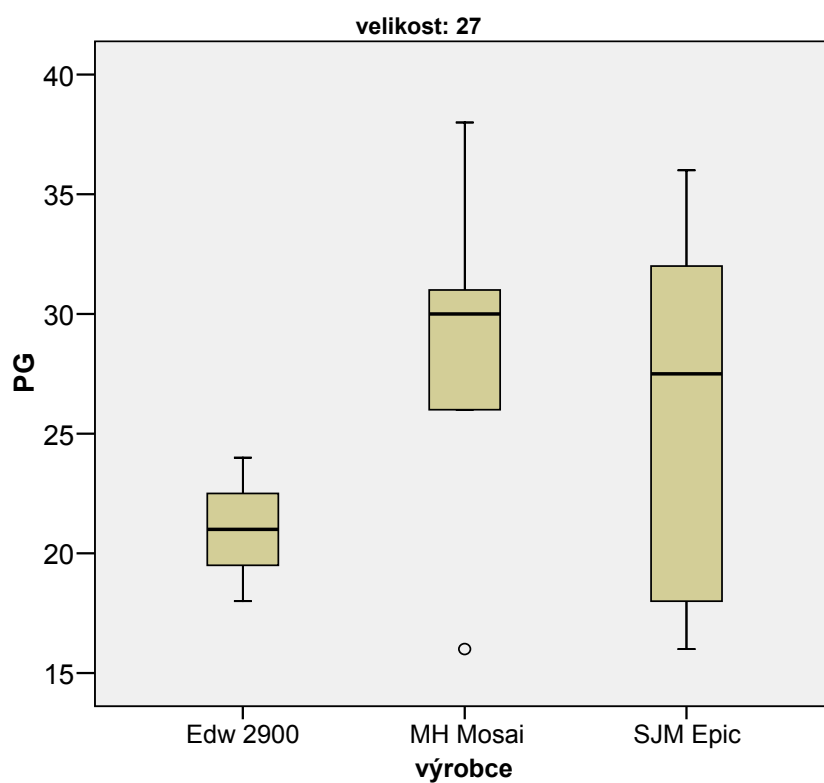
Graf 5: Srovnání středních gradientů (MG) u chlopni velikosti 25



Graf 6: Srovnání vrcholových gradientů (PG) u chlopni velikosti 25



Graf 7: Srovnání středních gradientů (MG) u chlopni velikosti 27



Graf 8 : Srovnání vrcholových gradientů (PG) u chlopni velikosti 27

Legenda ke grafům: Edw 2900 – Edwards 2900, Edw Magn – Edwards 3000 (Magna), Edw Porc – Edwards 2650 (Porcine), MH Mosai – Medtronic Hall Mosaic, Sorin Mo – Sorin More

Hodnoty gradientů byly statisticky porovnány pomocí analýzy rozptylu (ANOVA), hladina signifikance stanovena na 0,05. Byly vyvozeny následující závěry.

Bioprotézy velikosti 21:

- Sorin More vykazuje signifikantně vyšší hodnoty středního gradientu než ostatní výrobci. Edwards Magna vykazuje signifikantně nižší hodnoty středního gradientu než Sorin More, MH Mosaic a Edwards 2900
- Sorin More vykazuje signifikantně vyšší hodnoty vrcholového gradientu než ostatní výrobci (kromě MH Mosaic). Edwards Magna má signifikantně nižší vrcholové gradienty než Sorin More, MH Mosaic a Edwards 2900

Bioprotézy velikosti 23:

- MH Mosaic vykazuje signifikantně vyšší hodnoty středního gradientu než Edwards 2900, Edwards Magna a SJM Epic. Edwards 2900 vykazuje signifikantně nižší hodnoty středního gradientu než MH Mosaic, Sorin More a Edwards 2650. Edwards 2650 má signifikantně vyšší hodnoty středního gradientu než Edwards Magna a Edwards 2900
- MH Mosaic a Edwards 2650 vykazují signifikantně vyšší hodnoty vrcholového gradientu než Edwards 2900, Edwards Magna a SJM Epic. Sorin More vykazuje signifikantně vyšší hodnoty vrcholového gradientu než Edwards 2900 a Edwards Magna.

Bioprotézy velikosti 25, 27:

- analýza rozptylu neprokázala statistickou signifikanci rozdílu mezi středním a vrcholovým gradientem u jednotlivých bioprotéz

10.3 Porovnání efektivní plochy ústí u bioprotéz různých výrobců dle velikosti

Průtokovým parametrem chlopně, méně závislým na aktuálním srdečním výdeji než gradienty, je efektivní plocha ústí. Vypočítaná je z dopplerometricky získaných hodnot před a za chlopni na podkladě rovnice kontinuity – Kap. 4.2. V tabulce 7 je srovnání efektivní plochy ústí u chlopni ze studie seřazených dle velikosti.

velikost/ výrobce-typ	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Edw 2650			1,25		1,4		1,55		
Edw 2900			1,3		1,3		1,46		1,83
Edw 3000	1,26		1,33		1,5				
MH Mosaic			0,95		1,25		1,1		1,35
SJM Epic					1,26		1,5		1,4
Sorin More			0,94		1,22		1,4		1,3
Sorin Soprano		1,26		1,3		1,55			
Celkem	12	25	77	17	85	15	46	2	17

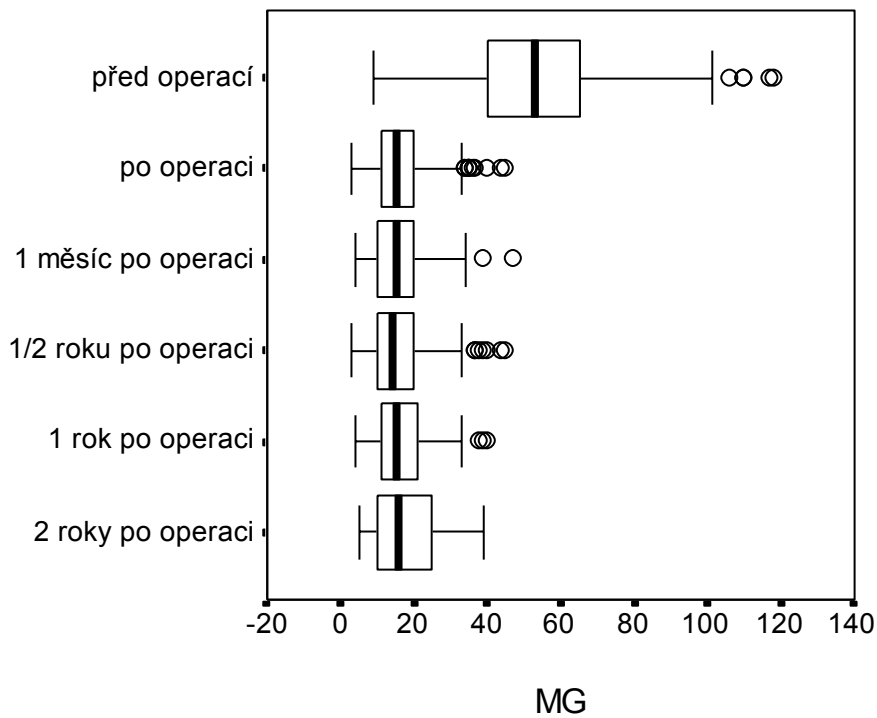
Tab. 7: Průměrná EOA (efektivní plocha ústí) chlopenní náhrady měřená pomocí dopplerometrie a rovnice kontinuity (cm²)

Efektivní plochy ústí bioprotéz jednotlivých výrobců stejných velikostí byly statisticky porovnány. Analýza rozptylu hodnot ukázala statisticky signifikantní rozdíl pouze u bioprotéz velikosti 21. Z následného porovnání vyplývá, že výrobek Sorin More má signifikantně nižší hodnotu EOA než ostatní bioprotézy. U bioprotéz velikostí 23, 25 a 27 nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v námi naměřených hodnotách EOA. U bioprotéz velikosti 27 jsme měli malý statistický soubor pro validní analýzu.

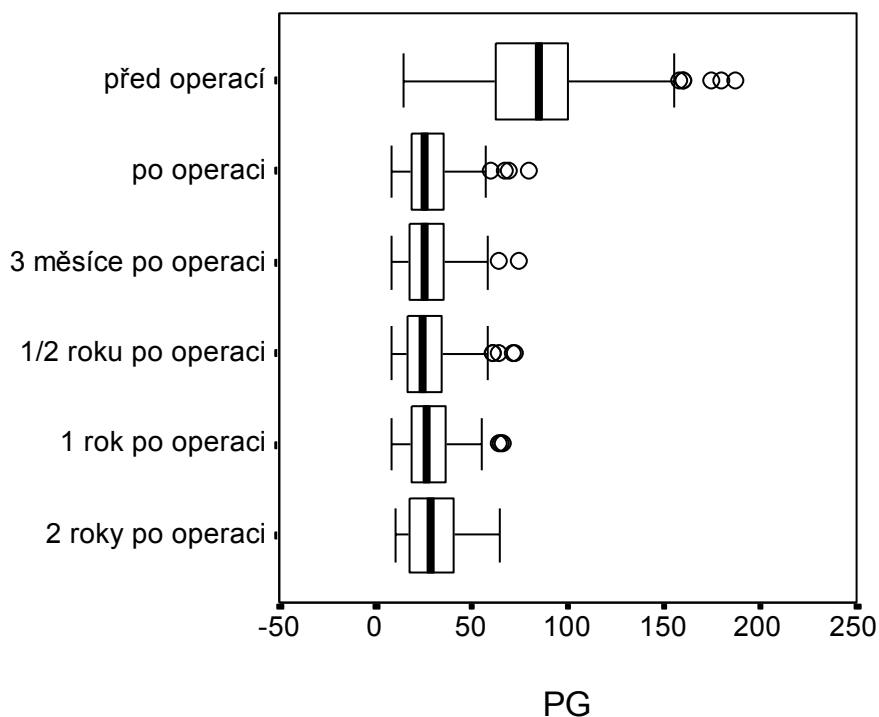
10.4 Změna průtokových gradientů v jednotlivých intervalech po operaci

Echokardiografická měření probíhala před operací, poté po implantaci před propuštěním nemocných do ambulantní péče a dále v intervalech měsíc, půl roku, rok a dva roky po operaci. Jedním z cílů studie bylo zjistit, zda dochází k nějaké změně průtokových gradientů v časovém odstupu po implantaci. Získaná data byla podrobena následujícímu statistickému vyhodnocení.

Analýza rozptylu prokázala signifikantně nižší průměrné hodnoty středního a maximálního gradientu ve všech měřeních po operaci oproti průměrné hodnotě před operací. Průměrné hodnoty středního a maximálního gradientu zjištěné při jednotlivých měřeních po operaci se již nelišily statisticky signifikantně. Závěry byly ověřeny neparametrickým testem Mann-Whitney.



Graf 9: Hodnoty středního gradientu před operací a po náhradě chlopně (MG – mean gradient)



Graf 10: Hodnoty vrcholového gradientu před operací a po náhradě chlopně (PG – peak gradient)

10.5 Pooperační regrese hypertrofie svaloviny levé komory a vztah k indexované efektivní ploše ústí bioprotézy (iEOA)

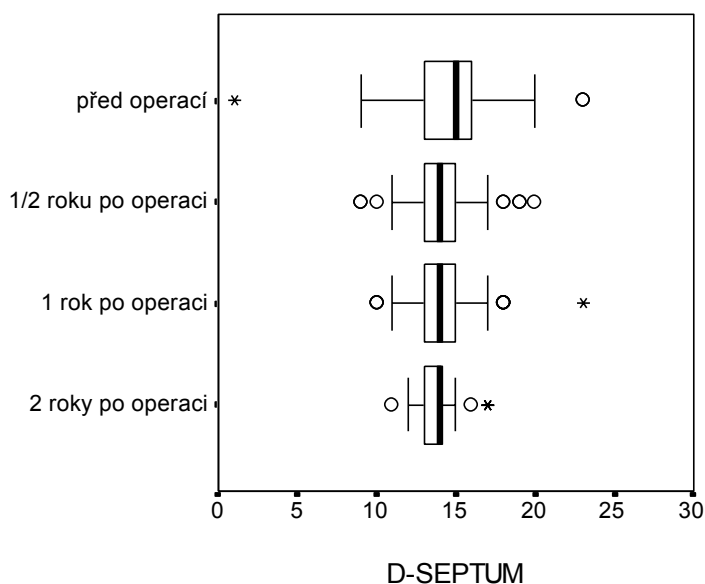
Efektivní plocha ústí vyjadřuje průtokové charakteristiky samotné chlopně. Pro posouzení hemodynamiky implantované chlopně u daného nemocného je ale nutno vzít v úvahu jeho tělesné proporce – výšku a váhu. Zavedeným parametrem, který tyto dvě hodnoty sdružuje, je tělesný povrch (BSA – body surface area). Poměrem efektivní plochy ústí chlopně a tělesného povrchu je tzv. indexovaná efektivní plocha ústí chlopně (iEOA), vyjadřující, jaké hemodynamické parametry má implantovaná chlopeň u daného pacienta. Čím vyšší je tato hodnota, tím menší obstrukci ve výtokovém traktu levé komory chlopeň způsobuje a mělo by dojít k rychlejší regresi hypertrofie svaloviny.

„Patient prosthesis mismatch“ (PPM) je definován jako nesoulad velikosti umělé chlopně a hemodynamických nároků pacienta [Dominik 2005]. Dle některých autorů vzniká již pokud je tato plocha menší než 0,85, závažný PPM je definován při efektivní ploše ústí menší než $0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ [Pibarot 2000]. Důsledkem by mělo být

zpomalení regrese hypertrofie svaloviny levé komory a nárůst dlouhodobé mortality a morbidity.

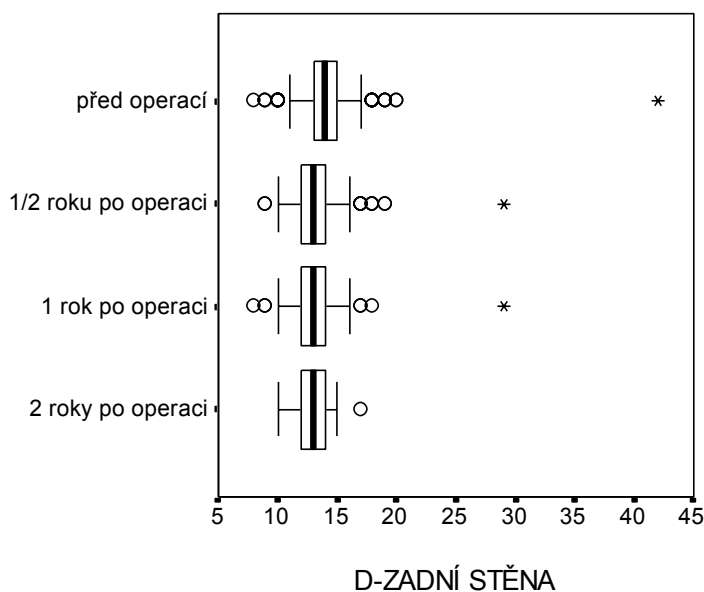
Pro posouzení hypertrofie svaloviny jsme použili echokardiografické měření tloušťky septa a zadní stěny levé komory. U všech nemocných bylo toto měření provedeno před operací a poté při pravidelných ambulantních kontrolách za půl roku, rok a dva roky po operaci. Při statistickém porovnání tloušťky septa a zadní stěny levé komory v diastole před operací a po operaci jsme došli k následujícím závěrům:

1. Průměrná tloušťka septa v diastole před operací byla $14,84 \pm 2,6$ mm, ½ roku po operaci $13,92 \pm 1,83$ mm, rok po operaci $13,99 \pm 1,77$ mm a dva roky po operaci $13,86 \pm 1,52$. Test Mann-Whitney prokázal signifikantně nižší hodnoty tloušťky septa v diastole ½ roku po operaci, jeden a dva roky po operaci oproti hodnotám před operací ($p < 0,0001$). Rozdíl mezi průměrnou tloušťkou septa v diastole měřenou ½ roku po operaci a 1 rok po operaci nebyl statisticky významný.



Graf 11: Srovnání tloušťky septa v diastole ve sledovaných intervalech

2. Průměrná tloušťka zadní stěny v diastole před operací byla $13,90 \pm 2,6$ mm, ½ roku po operaci $13,32 \pm 2,2$ mm, rok po operaci $13,42 \pm 2,1$ mm a dva roky po operaci $13,45 \pm 1,8$. Test Mann-Whitney prokázal signifikantně nižší hodnoty tloušťky zadní stěny v diastole ½ roku po operaci, jeden a dva roky po operaci oproti hodnotám před operací ($p < 0,001$). Rozdíl mezi průměrnou tloušťkou zadní stěny v diastole měřenou ½ roku po operaci a 1 rok po operaci nebyl statisticky významný.



Graf 12 : Srovnání tloušťky zadní stěny v diastole ve sledovaných intervalech

Dle zjištěných údajů došlo u pacientů po náhradě stenotické chlopně bioprotézou k regresi hypertrofie svaloviny levé komory srdeční. Ke statisticky signifikantnímu zmenšení tloušťky septa a zadní stěny levé komory došlo u nemocných půl roku po operaci, v následujících intervalech sledování (1 a 2 roky) k další statisticky signifikantní regresi již nedošlo.

V souboru nemocných byla námi naměřená průměrná pooperační indexovaná plocha ústí umělé chlopně (iEOA) $0,73 \pm 0,16$ cm².m⁻². Pouze u 34 (11,6 %) pacientů jsme změřili iEOA větší než 0,85 cm².m⁻². U 56 (19 %) nemocných byla iEOA menší než 0,65 cm².m⁻².

Průměrné indexované plochy ústí (iEOA) u pacientů rozdělené dle velikosti chlopně všech výrobců shrnuje tabulka 8.

19	0,65 ± 0,10	(12)
20	0,69 ± 0,09	(25)
21	0,72 ± 0,18	(77)
22	0,68 ± 0,12	(17)
23	0,69 ± 0,14	(85)
24	0,80 ± 0,20	(15)
25	0,79 ± 0,19	(46)
26	0,57 ± 0,12	(2)
27	0,71 ± 0,13	(17)

Tab. 8: Výrobce udávaná velikost chlopně / námi naměřená průměrná indexovaná plocha ústí (iEOA $\text{cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$), v závorce je uveden celkový počet implantovaných chlopní dané velikosti

Dle rozdělovacího kritéria iEOA $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ byl soubor nemocných rozdělen na dvě skupiny. U obou skupin byl spočítán rozdíl v diastolické tloušťce septa a zadní stěny před operací a rok po operaci. Porovnání těchto výsledků bylo provedeno pomocí neparametrického testu Mann-Whitney, výsledek nebyl statisticky signifikantní.

V souboru nemocných tedy nebyl zaznamenán rozdíl v regresi hypertrofie svaloviny levé komory u nemocných s iEOA větší než $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ oproti nemocným s iEOA menší než $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$.

Obdobným způsobem byl soubor nemocných rozdělen na dvě skupiny dle kritéria iEOA $0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$. Výsledek porovnání rozdílů diastolické tloušťky septa a zadní stěny před operací a rok po operaci dle testu Mann-Whitney nebyl statisticky signifikantní.

Neprokázali jsme tedy rozdíl v regresi hypertrofie svaloviny levé komory u nemocných s iEOA menší než $0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ oproti nemocným s iEOA větší než $0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$.

10.6 Pooperační mortalita a morbidita

Porucha hojení sternu povrchového typu byla léčena u 10-ti nemocných (3,4 %). Hluboký defekt sternu byl zaznamenán u 4 nemocných (1,4 %). Pro krvácení bylo revidováno 10 nemocných (3,4 %). Těžký psychosyndrom komplikoval pooperační období u 11-ti nemocných (3,8 %). Neurologické komplikace charakteru tranzitorní ischemické ataky či cévní mozkové příhody na podkladě ischemicko-embolizační etiologie byly zaznamenány u 6-ti nemocných (2,1 %). V rámci hospitalizace pro komplikace v souvislosti chlopni byly reoperováni 3 nemocní. U dvou byl nalezen velký paravalvulární leak a chlopeň byla vyměněna. U jedné nemocné byly diagnostikovány vysoké gradienty díky „šikmé“ poloze chlopně. Tato byla vyměněna a současně provedena rozšiřující plastika aortálního anulu. Na pooperační komplikace (30-ti denní mortalita) zemřelo 11 nemocných (3,8 %). Průměrná délka hospitalizace byla $14,7 \pm 7,6$ dní. Před propuštěním do domácí péče byla u všech nemocných zahájena dle protokolu pracoviště v době studie warfarinizace na 3 měsíce, cílové INR bylo 2,5 – 3. Po této době bylo doporučeno převedení na antiagregační léčbu, pokud nebyla indikace k dlouhodobé antikoagulaci.

11 Diskuze

Díky stárnutí populace jsou nemocným s degenerativní aortální stenózou implantovány stále častěji bioprotézy. Poskytují výhodu života bez nutnosti trvalé antikoagulace a s tím souvisejících nežádoucích komplikací (trombózy, krvácení). Na rozdíl od mechanických chlopní mají bioprotézy kratší životnost a horší hemodynamické parametry díky konstrukčně dané menší efektivní ploše ústí. Vývoj nových typů stále pokračuje a poměr velikosti efektivního chlopenního ústí k zevnímu průměru šicího prstence se stále zvětšuje. Jednou z možností zlepšení průtokových parametrů je tzv. supraanulární implantace, při které jsou všechny části chlopně umístěny nad anatomickým aortálním anulem. Vlastní lístky bioprotézy jsou tvořeny xenograftem - prasečí chlopní nebo tkání hovězího perikardu. V současné době neexistuje jednotný názor, která z těchto variant je z průtokového či dlouhodobého hlediska lepší. Pro omezení antigenní aktivity je biologická tkáň

upravena glutaraldehydem. Následkem této chemické úpravy je ale denaturace bílkovin a fosfolipidů na povrchových strukturách chlopně, což vede k postupné degeneraci díky ukládání iontů kalcia. Pro prodloužení životnosti většina výrobců upravuje biologické chlopně některou z antikalcifikačních metod. Studie, posuzující střednědobou funkci jsou založeny na sledování pacientů po implantaci protéz první generace, které ještě nebyly antikalcifikačními metodami upravovány.

Většina kardiochirurgických pracovišť používá spektrum chlopní, se kterými má dobré pooperační zkušenosti. Důležité je proto provést srovnání, na základě kterého je možné z potenciální široké nabídky výrobců chlopní vyselektovat vhodné typy pro implantaci na daném pracovišti.

Optimální bioprotéza by se měla svými hemodynamickými parametry blížit chlopni nativní - v průběhu systoly umožnit objemu krve z výtokového traktu levé komory průtok do ascendentní aorty bez výraznějšího odporu. Tyto parametry lze nepřímo hodnotit in vivo pomocí dopplerometricky změřených gradientů a efektivní plochy ústí, vypočítané dle rovnice kontinuity. Plocha efektivního ústí biologické chlopně je přesnějším kritériem hemodynamiky než gradienty, jelikož je méně závislá na aktuálním srdečním výdeji. Velikosti gradientů a efektivní plochy ústí jednotlivých protéz jsou publikovány ve firemní literatuře. Jedná se ale o laboratorní údaje, měřené metodami in-vitro, při kterých jsou efektivní plochy ústí chlopně obecně větší a tudíž i gradienty menší. Pro klinické srovnání různých bioprotéz je proto nutné mít hodnoty měřené po implantaci in vivo.

V průběhu studie jsme na kardiochirurgické klinice v Olomouci měli možnost implantovat různé typy bioprotéz a provést srovnání jejich gradientů a efektivních ploch ústí. První echokardiografické vyšetření, při kterém byly hemodynamické hodnoty bioprotéz měřeny, bylo provedeno těsně po operaci v rámci hospitalizace. Další měření bylo provedeno při pravidelných ambulantních kontrolách za 3 měsíce, půl roku, rok a dva roky po operaci. Pooperační střední a vrcholové průtokové gradienty změřené při jednotlivých měřeních byly podrobeny statistické analýze. U všech nemocných po implantaci bioprotézy došlo k očekávanému poklesu gradientů z předoperačních patologických hodnot. V rámci měření při dalších ambulantních kontrolách bylo zjištěno, že se střední a vrcholové gradienty na implantovaných bioprotézách s časovým odstupem od implantace již statisticky signifikantně nemění.

Bioprotézy byly seřazeny do skupin dle výrobcem udávané velikosti. Srovnáván byl rozdíl změřených vrcholových a středních gradientů. Nejčastější

implantovanou velikostí byly bioprotézy 21, 23 a 25. U bioprotéz velikosti 21 jsme zjistili následující skutečnosti. Sorin More vykazovala signifikantně vyšší hodnoty středního gradientu než ostatní výrobci. Edwards Magna vykazovala signifikantně nižší hodnoty středního gradientu než Sorin More, MH Mosaic a Edwards 2900. Sorin More vykazovala signifikantně vyšší hodnoty vrcholového gradientu než ostatní výrobci (kromě MH Mosaic). Edwards Magna měla signifikantně nižší vrcholové gradienty než Sorin More, MH Mosaic a Edwards 2900. Pro protézy velikosti 23 byly zjištěny následující výsledky. MH Mosaic vykazovala signifikantně vyšší hodnoty středního gradientu než Edwards 2900, Edwards Magna a SJM Epic. Edwards 2900 vykazovala signifikantně nižší hodnoty středního gradientu než MH Mosaic, Sorin More a Edwards 2650. Edwards 2650 měla signifikantně vyšší hodnoty středního gradientu než Edwards Magna a Edwards 2900. MH Mosaic a Edwards 2650 vykazovaly signifikantně vyšší hodnoty vrcholového gradientu než Edwards 2900, Edwards Magna a SJM Epic. Sorin More měla signifikantně vyšší hodnoty vrcholového gradientu než Edwards 2900 a Edwards Magna. U bioprotéz velikostí 25 a 27 nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl pooperačních tlakových gradientů mezi jednotlivými výrobci.

Bioprotézy Sorin Soprano mají číslování sudé, proto nebyly zahrnuty do statistické analýzy. Výsledky jsou porovnané v tabulce 6, dle naměřených údajů mají hodnoty gradientů uspokojivé, srovnatelné s typem Edwards 2900. Pacientům s nejmenší anatomickým anulem byla implantována bioprotéza Edwards 3000 (Magna) velikosti 19.

Průtokovým parametrem chlopně, méně závislým na aktuálním srdečním výdeji je efektivní plocha ústí. Vypočítaná je z dopplerometricky získaných průtokových rychlostí před a za chlopni na podkladě rovnice kontinuity. Efektivní plochy ústí bioprotéz jednotlivých výrobců stejných velikostí z našeho souboru byly statisticky porovnány. Analýza rozptylu hodnot ukázala statisticky signifikantní rozdíl pouze u bioprotéz velikosti 21. Z porovnání vyplývá, že výrobek Sorin More má signifikantně nižší hodnotu EOA než ostatní bioprotézy. U bioprotéz velikostí 23, 25 a 27 nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v námi naměřených hodnotách EOA.

Parametrem, posuzujícím optimální velikost implantované protézy u daného pacienta je hodnota efektivní plochy ústí, indexovaná na tělesný povrch (iEOA). Optimální hodnota iEOA udávaná v literatuře [Pibarot 2000] by měla být větší než $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$. To je ale při daných konstrukčních vlastnostech a možnostech

bioprotéz obtížné dosáhnout. Velikost iEOA menší než $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ je spojena se vznikem „patient-prosthesis mismatch“ (PPM - nesoulad optimální velikosti chlopně a tělesného povrchu daného pacienta) [Rahimtoola 2002], na který ale v rámci dalšího osudu nemocného nejsou v literatuře jednotné názory [Howell 2006, Walther 2006]. Implantací chlopně s malou plochou ústí dochází ke vzniku reziduální stenózy s vysokými transvalvulárními gradienty, které brání ústupu klinických symptomů onemocnění. Je nutno konstatovat, že všechny současné protézy se stentem mají plochu ústí menší než fyziologickou pro daného pacienta [Hanayama 2002]. Je to dáno jejich konstrukcí – rigidním šicím prstencem se stentem, na který jsou lístky chlopně fixovány. Technická konstrukce chlopní třetí generace minimalizuje tyto struktury ve prospěch efektivní plochy ústí. Na důležitost PPM není v současných studiích jednoznačný názor. Publikovány jsou kontroverzní výsledky klinického stavu u nemocných ve vztahu k PPM jak v krátkodobém tak dlouhodobém horizontu. Pibarot a Dumesnil hodnotili výsledky u 1266 nemocných po náhradě aortální chlopně v rámci jedné instituce. Střední hodnotu PPM definovali při iEOA $< 0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ a závažnou PPM jako iEOA $< 0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$. Střední či závažnou PPM v souboru zjistili u 38% nemocných. Dle multivariantské analýzy prokázali dvojnásobnou perioperační mortalitu ve skupině střední PPM a 11-ti násobné zvýšení mortality u skupiny se závažnou formou PPM. Je nutno zmínit, že takto špatné výsledky ve skupině se závažnou formou PPM mělo pouze 27 nemocných, ze kterých 7 exitovalo. Jednalo se o nemocné s podstatně delším časem mimotělního oběhu, kteří současně absolvovali revaskularizační výkon. Rao a spol. retrospektivně hodnotili PPM u dvou skupin nemocných po náhradě aortální chlopně ze dvou velkých center [Rao 2002]. Z celkového počtu 2154 nemocných zjistili PPM u 227. Celková mortalita byla stejná, ale mortalita spojená s patologií chlopně byla v průběhu 10-ti let větší u skupiny s PPM. Mortalita spojená s patologickým stavem implantované chlopně (embolické příhody, endokarditida, krvácení) nebyla často v souvislosti s PPM. Efektivní plocha ústí pro výpočet PPM byla získána z dat publikovaných výrobcem a měřených in vitro.

Ruel a spol. studovali skupinu 1563 nemocných po náhradě aortální chlopně mechanickou nebo biologickou protézou [Ruel 2006]. PPM definovaný jako iEOA $< 0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ nebyl spojen s výskytem častější krátkodobé či dlouhodobé mortality. Zjistili horší celkové přežití a pomalejší regresi hypertrofie svaloviny u nemocných s PPM a dysfunkcí levé komory. Nemocní s PPM a dysfunkcí levé komory byli

celkově starší a měli více přidružených onemocnění, což je stav nezávisle spojený s vyšší mortalitou a horší regresí hypertrofie svaloviny. Mohty-Echahidi a spol. popsali ve své studii vyšší dlouhodobou mortalitu u skupiny pacientů s PPM definovaným jako $iEOA < 0,60 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$. Moon a spol. ve své studii prokázali efekt PPM na dlouhodobou mortalitu pouze u nemocných mladších 60-ti let [Moon 2006].

Jiné práce neprokázaly klinický vliv PPM. Medalion a spol. ve studii na 892 nemocných po náhradě aortální chlopně zjistil u 25% nemocných PPM, který ale v 15-ti letém sledování neměl klinický dopad [Medalion 2000]. Hanayama a spol. publikovali studii 1129 nemocných sledovaných v průběhu 10-ti let po operaci. Hodnota PPM byla definována jako $iEOA < 0,6 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$. Ve své práci neprokázali žádný dlouhodobý rozdíl v přežívání u nemocných ve skupině s a bez PPM. Menší efektivní ústí chlopně pouze korelovalo s vyššími gradienty což souvisí s principem měření dle rovnice kontinuity [Hanayama 2002]. Howell NJ a spol. neprokázali ve své studii na 1481 nemocných vliv PPM na hospitalizační mortalitu a střednědobé výsledky. PPM definovali jako $iEOA < 0,6 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$, aktivní plochu ústí ale počítali z hodnot publikovaných in vitro [Howel 2006]. Walther T a spol. publikovali ve své práci výsledky u 2275 nemocných po náhradě aortální chlopně bioprotézou se stentem. Závažnou formu PPM definovali jako $iEOA < 0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$, střední v intervalu $0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2} - 0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$. Indexovanou plochu ústí ovšem počítali taktéž z výrobcem udávané hodnoty EOA (in vitro). Závažnou formu PPM mělo 2,4 % nemocných, střední 26,7 %. Střední forma PPM byla nezávislým prediktorem střednědobé a dlouhodobé mortality současně s věkem nemocných nad 70 roků, akutní operací a přidružených výkonů [Walther 2006].

Při srovnávání publikovaných hodnot indexované efektivní plochy ústí (iEOA) v různých studiích je důležité vzít v úvahu, jakým způsobem byla tato hodnota vypočítána. Mnoho autorů do vzorce pro výpočet EOA používá výrobcem udávanou velikost chlopně. Výrobcem uvedená hodnota u většiny bioprotéz odpovídá velikosti tzv. tissue anulus diameter (TAD), což je zevní průměr kostry (stentu) chlopně, na který jsou lístky fixovány. Vlastní geometrický průměr efektivní plochy ústí je menší, je to vnitřní průměr stentu bioprotézy. Stent chlopně je „obalen“ implantačním prstencem, jehož zevní průměr je větší než výrobcem udaná velikost. Tento rozměr je důležitý při implantaci, jelikož určuje, jak velkou chlopně lze do dekalifikovaného aortálního anulu umístit. Pouze u výrobcu Sorino (Sorin Biomedica) výrobcem definovaná velikost bioprotézy odpovídá geometrickému

průměru efektivního ústí, tedy vnitřnímu průměru implantačního prstence. Číslování je ale v sudých číslech. Pro pooperační výpočet efektivní plochy ústí in-vivo pomocí dopplerometrie a rovnice kontinuity proto nelze ve většině případů výrobcem udávanou velikost chlopně použít. Optimální by bylo sjednocení způsobu číslování bioprotéz u všech výrobců tak, aby velikost bioprotézy vyjadřovala vnitřní průměr stentu. Peroperačně získané velikosti vnitřního průměru stentu chlopně a zevního průměru implantačního prstence bioprotéz použitých ve studii jsou uvedeny v tabulce 5.

Tlakové a objemové přetížení levé komory srdeční způsobené aortální vadou vede ke kompenzatorní hypertrofii svaloviny levé komory. Těžká aortální stenóza způsobuje koncentrickou hypertrofii komory bez zvyšování enddiastolického objemu. Závažná regurgitace vede k objemovému přetížení, zvyšování enddiastolického objemu a excentrické hypertrofii. Četné studie týkající se arteriální hypertenze popisují negativní prognostický vliv hypertrofické svaloviny levé komory. Dle Framinghamské studie byla hypertrofie svaloviny levé komory prediktorem četných kardiálních příhod a náhlého úmrtí [Haider 1998]. U nemocných s léčenou arteriální hypertenzí měla skupina s patrnou redukcí hypertrofické svaloviny levé komory méně náhlých srdečních příhod [Verdecchia 2002]. Náhrada aortální chlopně by měla vést k postupné remodelaci a regresi svaloviny levé komory [Christakis 1996]. V současné době ale nejsou k dispozici žádné studie prokazující lepší pooperační výsledky u nemocných s výraznější regresi hypertrofie svaloviny po implantaci protézy. U většiny pacientů s izolovanou těžkou aortální stenózou dochází po náhradě chlopně k regresi hypertrofie v průběhu prvních 18-ti měsíců [Kuhl 2002]. Dle některých autorů [Rahimtoola 2002] může k postupné regresi svaloviny docházet ještě 5 let po operaci. Hypertrofie levé komory byla u nemocných z našeho souboru hodnocena echokardiograficky – měřena byla tloušťka septa a zadní stěny v diastole. U všech pacientů došlo po operaci k regresi hypertrofie svaloviny.

Naším cílem bylo zjistit, jestli má dosažená pooperační iEOA vliv na regresi hypertrofie svaloviny levé komory. Většina nemocných (88,4 %) v našem souboru měla pooperační indexované plochy ústí (iEOA) menší než $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$. Hodnota iEOA menší než $0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ byla změřena u 56 nemocných (19 %), iEOA větší než $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ byla změřena u 34 (11,6 %) pacientů. Soubor pacientů byl v první fázi rozdělen dle kritéria $0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ na dvě skupiny. Při statistickém zhodnocení rozdílu pooperační regrese hypertrofie svaloviny septa a zadní stěny nebyl mezi

těmito skupinami zjištěn signifikantní rozdíl. Pro dělicí kritérium iEOA $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ jsme taktéž žádný signifikantní rozdíl v regresi hypertrofie svaloviny mezi skupinami nemocných neprokázali. Velikost iEOA se tedy v našem souboru neprojevila jako signifikantní faktor regrese hypertrofie svaloviny levé komory srdeční. Dále se dle získaných údajů tloušťka svaloviny septa a zadní stěny v diastole v jednotlivých intervalech (půl roku, rok a dva roky po operaci) již signifikantně neměnila.

Pokud považujeme ústup hypertrofie svaloviny levé komory za faktor, uplatňující se na vzniku PPM, přikláníme se k názoru, že kritérium $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ je pro vznik „patient prosthesis mismatch“ velmi tvrdé a mělo by být předmětem další diskuze.

Mnoho autorů se shodne na obavě o pooperační průběh u nemocných s úzkým aortálním kořenem po implantaci malých protéz (19 mm a menších). I v těchto případech ale není jednotný názor. Adams a spol. publikoval horší pooperační výsledky u nemocných mužského pohlaví po implantaci protézy velikosti 19 mm [Adams 1999]. Práce DePaulise a spol. neprokázala rozdíl v regresi hypertrofie svaloviny u nemocných po implantaci malých protéz (19mm a 21mm) oproti nemocným s protézami velikosti 23mm a 25mm [DePaulis 1997]. Khan a spol. ve své studii s perikardiálními chlopněmi ukázal regresi hypertrofické svaloviny u chlopní všech velikostí [Khan 2000], což odpovídá námi zjištěným výsledkům. Nemocným s malým aortálním anulem jsme v 11 případech implantovali chlopně velikosti 19. Jednalo se o pacientky ženského pohlaví s výškou pod 160 cm.

Chirurgickou metodou implantace větší protézy do malého aortálního kořene jsou plastiky anulu, které jsou ale obecně spojené s větší operační náročností a vyšší mortalitou. Sommers a David publikovali dvojnásobnou mortalitu u nemocných po implantaci aortální chlopně společně s rozšiřující plastikou [Sommers 1997]. Jiní autoři [Castro 2002] vyšší mortalitu těchto výkonů neprokázali, poukázali ale na velké rozdíly ve výsledcích různých chirurgů a institucí. V případě rizika vzniku závažného PPM ($iEOA < 0,6 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$) je proto vhodné uvažovat o rozšiřující plastice aortálního anulu. V ostatních případech je dle četných publikovaných výsledků standardní náhrada aortální chlopně protézou preferovanou metodou. Rozšiřující plastiku jsme provedli u nemocných s těžce stenotickým anulem, který neumožňoval implantaci ani nejmenší protézy velikosti 19. Ve všech případech byla použita modifikace dle Nickse a Manugiana. U starších nemocných je všeobecně dáována přednost kratšímu a jednoduššímu výkonu pro minimalizaci pooperačních

komplikací i na úkor vyšších gradientů a menší efektivní plochy ústí na chlopenní náhradě při budoucí omezené fyzické aktivitě nemocného.

Na klinický dopad PPM nejsou jednotné názory. Je nicméně zřejmé, že zvláště u mladších fyzicky aktivnějších nemocných jsou optimální hemodynamické parametry důležité. Moderní biologické chlopně jsou implantovány stále častěji a přelomový věk jejich indikace se posouvá k mladším ročníkům [Puvimanasinghe 2004]. Je to dáno předpokladem dlouhodobější funkce bioprotézy, chemicky upravené pro zpomalení degenerativně kalcifikačního procesu.

Časová délka naší studie a ambulantního sledování nemocných zatím nepostačuje k posouzení dlouhodobé životnosti implantovaných bioprotéz, mortalitě a morbiditě ve vztahu k PPM. Vyhodnocení, zda se horší hemodynamické parametry (vyšší gradienty, menší EOA a iEOA) uplatňují na rychlejší degeneraci biologické tkáně chlopní, či mají vliv na střednědobou a dlouhodobou prognózu u pacientů by mělo být předmětem dalšího studia.

Dle získaných výsledků se spektrum bioprotéz na kardiochirurgické klinice v Olomouci částečně změnilo. Nemocným s velmi malým anulem je obvykle implantována bioprotéza Edwards 3000 (Magna). Dále používáme celé spektrum velikostí Sorin Soprano. Používané jsou také perikardiální bioprotézy Edwards 2900. Pro vyšší pooperační gradienty jsme přestali implantovat bioprotézy Sorin More a Medtronic Mosaic.

12 Závěr

S postupným prodlužováním délky života ve vyspělých zemích souvisí i nárůst počtu degenerativních chlopenních onemocnění, indikovaných k operaci. Záchovné výkony na aortální chlopni jsou ojedinělé, většinou je indikována náhrada chlopně protézou. Stále častěji jsou implantovány bioprotézy, jelikož poskytují dlouhodobou funkci bez nutnosti doživotní antikoagulační léčby spojené s tromboembolickým rizikem. Tato výhoda je vyvážena omezenou životností a horšími hemodynamickými parametry, chemicky upravená biologická tkáň postupně podléhá degeneraci a kalcifikaci. Poměr implantace mechanických chlopní a bioprotéz na kardiologických pracovištích souvisí s věkovým spektrem operovaných nemocných, „přelomový věk“ je obvykle 65 let. Cílem naší studie bylo porovnání hemodynamických parametrů u bioprotéz Edwards Lifesciences, Irvine, U.S.A. (typy 2650, 2900, 3000), Sorin Biomedica, Saluggia, Italy (typy More, Soprano), St. Jude Medical, St. Paul, U.S.A. (typ Epic) a Medtronic, Minneapolis, U.S.A. (typ Mosaic).

Do studie bylo zařazeno celkem 296 bioprotéz. U všech byl před implantací peroperačně změřen vnitřní průměr ústí chlopně a průměr implantačního prstence. Zjistili jsme, že tovární číslování velikostí není jednotné, výrobcem udávaná velikost bioprotézy odpovídá tzv. tissue anulus diameter (TAD), což je zevní velikost stentu – kostry chlopně, který je zapouzdřený v implantačním prstenci. Bioprotézy stejné výrobcem uvedené velikosti se liší jak v průměru efektivního ústí, tak v externím průměru implantačního prstence. Při výpočtu efektivní plochy ústí dopplerometricky je proto chybné používat výrobcem danou velikost bioprotézy.

Cílem studie bylo porovnání pooperačních středních a vrcholových gradientů. Zjistili jsme statisticky signifikantní rozdíly mezi bioprotézami různých výrobců. Pro porovnání hemodynamických parametrů byla použita také efektivní plocha ústí bioprotézy, vypočtená dopplerometricky in-vivo. Pro tento parametr jsme nezjistili statisticky signifikantní rozdíly mezi použitými bioprotézami.

Nemocní byli po operaci pravidelně sledováni v intervalech 3 měsíce, půl roku, rok a dva roky po operaci. Zjistili jsme, že se pooperační střední a vrcholové gradienty při jednotlivých kontrolách již statisticky signifikantně nemění.

Aortální stenóza je spojena s hypertrofií svaloviny levé komory, která by měla po náhradě chlopně protézou postupně regresovat. Pro posouzení hypertrofie

byla sonograficky hodnocena diastolická tloušťka septa a zadní stěny levé komory. U všech pacientů po implantaci bioprotézy došlo k signifikantní redukci těchto parametrů.

Součástí studie bylo posoudit, zda má na regresi svaloviny levé komory vliv indexovaná plocha ústí (iEOA) bioprotézy. Soubor nemocných byl rozdělen podle kritéria iEOA $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$. Nejistili jsme statisticky signifikantní rozdíl v pooperační redukci svaloviny septa a zadní stěny levé komory. Při rozdělení souboru nemocných podle kritéria iEOA 0,65 (dle literatury již výrazný „patient-prosthesis mismatch“) jsme také ne zjistili žádný statisticky signifikantní rozdíl. K redukci hypertrofie levé komory došlo dle našich výsledků již půl roku po operaci, v intervalech dalšího sledování se již statisticky signifikantně neměnila.

Literatura

ADAMS, DH., CHEN, RH., et al. Impact of small prosthetic valve size on operative mortality in elderly patients after aortic valve replacement for aortic stenosis: does gender matter?. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118 (5), p. 815-22

ARANKI, SF., RIZZO, RJ., COUPER, GS., et al. Aortic valve replacement in the elderly. Effect of gender and coronary artery disease on operative mortality. *Circulation*, 2002, 88(5 Pt 2):II17-23

AUPART, M., NEVILLE, P., DREYFUS, X., et al. The Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: intermediate results in 420 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1994, 8 (5), p. 277-80

BLOODWELL, RD., OKIES, JE., HALLMAN, GL., COOLEY, DA. Aortic valve replacement. Long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1969, 58, p. 457-62

BLOOMSTEIN, LZ., GIELCHINSKY, I., BERNSTEIN, AD., et al. Aortic valve replacement in geriatric patients: determinants of in-hospital mortality. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71 (2), 597-600

BONOW, RO., CARABELLO, BA., CHATTERJEE, K., et al. 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) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48, e1-148

BRAUNWALD, E. Valvular heart disease, Braunwald E (ed): Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. New York, WB Saunders, 2001, p 1643

CASTRO, LJ., ARCIDI, JM., FISHER, AL., GAUDIANI, VA. Routine enlargement of the small aortic root: a preventive strategy to minimize mismatch. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74, p. 31-6

COWELL, SJ., NEWBY, DE., PRESCOTT, RJ., et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2005, 352 (23), p. 2389-97

CRIBIER, A., ELTCHANINOFF, H., BASH, A., et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002, 106 (24), p. 3006-8

CRIBIER, A., ELTCHANINOFF, H., TRON, C., et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(6), p. 1214-23

CUNANAN, CM., CABILING, CM., DINH, TT., et al. Tissue characterization and calcification potential of commercial bioprosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71 (5 Suppl), p. 417-21

DE PAULIS, R., SOMMARIVA, L., COLAGRANDE, L., et al. Regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic stenosis with different valve substitutes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998, 116 (4), p. 590-8

DEARANI, JA., ORSZULAK, TA., SCHAFF, HV., et al. Results of allograft aortic valve replacement for complex endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 113(2), p. 285-91

DELLGREN, G., DAVID, TE., RAANANI, E., et al. Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124, p.146-54

DOMINIK, J. Patient-prosthesis mismatch. *Interv Akut Kardiol*, 2005, 4, p. 229-232

Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu nemocných s chlopenní vadou v dospělosti. *Cor Vasa* 2007, 49(7-8), K195–K234

EDMUNDS, LH., JR., CLARK, RE., COHN, LH., et al. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1996, 10(9), p. 812-6

EDMUNDS, LH., JR., CLARK, RE., COHN, LH., et al. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of The American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112, 708-20

EDWARDS, FH., PETERSON, ED., COOMBS, LP., et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(3), p. 885-92

GHARAGOZLOO, F., MULLANY, CJ., ORSZULAK, TA. Early thrombotic stenosis of aortic bioprosthetic valves: report of two cases. *Mayo Clin Proc*, 2002, 68(7), p. 703-5

GOLDSMITH, I., LIP, GY., MUKUNDAN, S., ROSIN, MD. Experience with low-dose aspirin as thromboprophylaxis for the Tissuemed porcine aortic bioprosthesis: a survey of five years' experience. *J Heart Valve Dis*, 1998, 7(5), p. 574-9

GONZALEZ-LAVIN, L., GONZALEZ-LAVIN, J., MCGRATH, LB., et al. Factors determining in-hospital or late survival after aortic valve replacement. *Chest*, 2002, 95, p. 38-45

GOTT, JP., GIRARDOT, M., GIRARDOT, J., et al. Refinement of the alpha amino oleic acid bioprosthetic valve anticalcification technique. *Ann Thorac Surg*, 1997, 64, p. 50-8

GRUNKEMEIER, GL., WU, Y. Actual versus actuarial event-free percentages. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72, p. 677-71

HAIDER, AW., LARSON, MG., BENJAMIN, EJ., LEVY, D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32 (5), p. 1454-9

HAMMERMEISTER, KE., SETHI, GK., HENDERSON, WG., et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(4), p. 1152-8

HAMMERMEISTER, KE., SETHI, GK., HENDERSON, WG., et al. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med*, 1993, 328(18), p. 1289-96

HANAYAMA, N., CHRISTAKIS, GT., MALLIDI, HR., et al. Patient prosthesis mismatch is rare after aortic valve replacement: valve size may be irrelevant. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(6), p. 1822-9

HERAS, M., CHESEBRO, JH., FUSTER, V., et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 25(5), p. 1111-9

HILBERT, SL., BARRICK, MK., FERRANS, VJ. Porcine aortic valve bioprostheses: a morphologic comparison of the effects of fixation pressure. *J Biomed Mater Res*, 1990, 24(6), p. 773-87

HOWELL, NJ., KEOGH, BE., BARNET, V., BONSER, RS., GRAHAM, TR., et al. Patient-prosthesis mismatch does not affect survival following aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30, p. 10-14

CHRISTAKIS, GT., JOYNER, CD., MORGAN, CD., et al. Left ventricular mass regression early after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62 (4), p.1084-9

CHRISTIE, GW., GROSS, JF., EBERHARDT, CE. Fatigue-induced changes to the biaxial mechanical properties of glutaraldehyde-fixed porcine aortic valve leaflets. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 11(4 Suppl 1), p. 201-5

IUNG, B., GOHLKE-BÄRWOLF, C., TORNOS, P., et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2002, 23, p. 1253-66

IVERT, TS., DISMUKES, WE., COBBS, CG., et al. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation*, 2002, 69, p. 223-8

JAMIESON, WR., FRADET, GJ., MACNAB, JS., et al. Medtronic mosaic porcine bioprosthesis: investigational center experience to six years. *J Heart Valve Dis*, 2005, 14(1), p. 54-63

KHAN, SS., SIEGEL, RJ., DEROBERTIS, MA., et al. Regression of hypertrophy after Carpentier-Edwards pericardial aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(2), p. 531-5

KONNO, S., IMAI, Y., IIDA, Y., et al. A new method for prosthetic valve replacement in congenital aortic stenosis associated with hypoplasia of the aortic valve ring. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975, 70(5), p. 909-17

KUHL, HP., FRANKE, A., PUSCHMANN, D., et al. Regression of left ventricular mass one year after aortic valve replacement for pure severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 2002, 89(4), p. 408-13

LOKE, YK., DERRY, S., PRITCHARD-COPLEY, A. Appetite suppressants and valvular heart disease - a systematic review. *BMC Clin Pharmacol*, 2002, 23, 2:6

LUND, O., NIELSEN, TT., EMMERTSEN, K., et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 44(6), p. 289-95

MANOUGUIAN, S., SEYBOLD-EPTING, W. Patch enlargement of the aortic valve ring by extending the aortic incision into the anterior mitral leaflet. New operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1979, 78(3), p. 402-12

MAYUMI, H., TOSHIMA, Y., KAWACHI, Y., et al. Simplified Manouguian's aortic annular enlargement for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60, p. 701-5

MEDALION, B., BLACKSTONE, EH., LYTLE, BW., et al. Aortic valve replacement: is valve size important? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 119(5), p. 963-74

MEURIS, B., PHILLIPS, R., MOORE, MA., et al. Porcine stentless bioprostheses: Prevention of aortic wall calcification by dye-mediated photooxidation. *Artif Organs*, 2003, 27, p. 537-40

MEURS, AA., GRUNDEMANN, AM., BEZEMER, PD., et al. Early and 8 year results of aortic valve replacement: a clinical study of 232 patients. *Eur Heart J*, 1985, 6(10), p. 870-81

MOON, MR., PASQUE, MK., MUNFAKH, NA., et al. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement: impact of age and body size on late survival. *Ann Thorac Surg*, 2006; 81(2), p. 481-8

NICKS, R., CARTMILL, T., BERNSTEIN, L. Hypoplasia of the aortic root. The problem of aortic valve replacement. *Thorax*, 1970, 25(3), p. 339-46

- OTTO, CM., BURWASH, IG., LEGGET, ME., et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*, 1997, 95(9), p. 2262-70
- PELTIER, M., TROJETTE, F., ENRIQUEZ-SARANO, M., et al. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol*, 2003, 91(1), p. 97-9
- PIBAROT, P., DUMESNIL, J. Hemodynamic and Clinical Impact of Prosthesis-Patient Mismatch in the Aortic Valve Position and Its Prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(4), p. 1131-412
- PUVIMANASINGHE, JPA., TAKKENBERG, JJM., EDWARDS, MB., et al. Comparison of outcomes after aortic valve replacement with a mechanical valve or a bioprosthesis using microsimulation. *Heart*, 2004, 90, p. 1172-1178
- RAHIMTOOLA, SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation*, 2002, 58(1), p. 20-4
- RAO, V., JAMIESON, WR., IVANOV, J., et al. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation*, 2002, 102(19 Suppl 3):III5-9
- ROSENHEK, R., BINDER, T., PORENTA, G., et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2000, 343(9), p. 611-4
- RUEL, M., AL-FALEH, H., KULIK, A., et al. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(5), p. 1036-5
- SCOTT, WC., MILLER, DC., HAVERICH, A., et al. Determinants of operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement. Discriminant analysis of 1,479 operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985, 89(3), p. 400-13
- SELZER A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med*, 1987, 317(2), p. 91-8
- SCHOEN, FJ., LEVY, RJ. Founder's Award, 25th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, perspectives. Providence, RI, April 28–May 2, 1999. Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res*, 1999, 47, p. 439-50
- SOMMERS, KE., DAVID, TE. Aortic valve replacement with patch enlargement of the aortic annulus. *Ann Thorac Surg*, 1997, 63(6), p. 1608-12
- STARLING, MR., KIRSH, MM., MONTGOMERY, DG., GROSS, MD. Mechanisms for left ventricular systolic dysfunction in aortic regurgitation: importance for predicting the functional response to aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 17(4), p. 887-97

VAHANIAN, A., ALFIERI, OR., AL-ATTAR, N., et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(1), p. 1-8

VERDECCHIA, P., SCHILLACI, G., BORGIONI, C., et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*, 1998, 97(1), 48-54

VILLARI, B., VASSALLI, G., MONRAD, ES., et al. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation* 1995; 91(9), p. 2353-8

VONGPATANASIN, W., HILLIS, LD., LANGE, RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*, 1996, 335, p. 407-11

WALTHER, T., RASTAN, A., FALK, V., LEHMANN, S., GARBADE, J. et al. Patient prosthesis mismatch affect short- and long- term outcomes after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30, p. 15-19

Seznam zkratk

AR	aortální regurgitace
AS	aortální stenóza
ASA	kyselina acetylsalicylová
AVA	plocha ústí nativní chlopně
AVR	náhrada aortální chlopně
BSA	tělesný povrch nemocného
EDD	end-diastolický rozměr levé komory
EF	ejekční frakce
EOA	efektivní plocha ústí chlopně
ESD	end-systolický rozměr levé komory
GOA	geometrická plocha ústí chlopně
iEOA	indexovaná efektivní plocha ústí chlopně (na tělesný povrch)
NYHA Association	definice dušnosti dle New York Heart
PGmax	maximální systolický gradient
PGmean	střední systolický gradient
PPM	patient-prosthesis mismatch
Vmax	vrcholová systolická rychlost

Souhrn:

Se stárnutím populace přibývá nemocných s aortální stenózou indikovaných k náhradě chlopně. Stále častěji jsou implantovány bioprotézy. Dlouhodobá funkce bez nutnosti antikoagulační léčby, vyvážená kratší životností je výhodná zvláště pro nemocné starší 65 let.

Od března 2002 do prosince 2006 bylo na Kardiochirurgické klinice v Olomouci implantováno celkem 296 bioprotéz. Cílem studie bylo srovnání jejich hemodynamických parametrů. Implantovány byly bioprotézy výrobců Edwards Lifesciences, Irvine, U.S.A. (typy 2650, 2900, 3000), Sorin Biomedica, Saluggia, Italy (typy More, Soprano), St. Jude Medical, St. Paul, U.S.A. (typ Epic) a Medtronic, Minneapolis, U.S.A. (typ Mosaic). Před operací byly u všech nemocných dopplerometricky změřeny gradienty na aortální chlopni a změřena diastolická tloušťka septa a zadní stěny levé komory. Hodnocení bioprotéz probíhalo nejprve peroperačně, posuvným měřítkem byl změřen vnitřní průměr stentu – efektivního ústí bioprotézy. V pooperačním období byly dopplerometricky měřeny střední a vrcholové gradienty implantovaných bioprotéz, efektivní plocha ústí a tloušťka septa a zadní stěny levé komory. Vyšetření byla provedena před propuštěním domů a poté v termínech 3 měsíce, půl roku, rok a dva roky po operaci.

Bioprotézy stejné výrobcem uvedené velikosti se dle našich měření liší jak v průměru efektivního ústí, tak v externím průměru implantačního prstence. Při výpočtu efektivní plochy ústí dopplerometricky nelze proto výrobcem danou velikost bioprotézy použít. Pouze u bioprotézy Sorin Soprano odpovídá výrobní velikost vnitřnímu průměru stentu chlopně, u toho výrobku je číslování v sudých číslech.

Při porovnání středních a vrcholových gradientů byly zjištěny signifikantní rozdíly u bioprotéz nejčastěji implantovaných velikostí 21 a 23. Protézy Sorin More a Medtronic Mosaic dle našich výsledků měly gradienty signifikantně vyšší. U velikostí 25 a 27 nebyly rozdíly v gradientech signifikantní. V jednotlivých sledovaných pooperačních intervalech se již gradienty na bioprotézách signifikantně neměnily. Při porovnání bioprotéz dle efektivní plochy ústí nebyly zjištěny signifikantní rozdíly.

U všech nemocných došlo po operaci k ústupu hypertrofie svaloviny levé komory. Při rozdělení souboru dle kritéria iEOA $0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ a $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ nebyl mezi jednotlivými skupinami zjištěn statisticky signifikantní rozdíl

v pooperační redukci tloušťky septa a zadní stěny levé komory. K redukci hypertrofie levé komory došlo dle našich výsledků již půl roku po operaci, v intervalech dalšího sledování se již statisticky významně neměnila.

Summary:

The number of patients indicated for aortic valve replacement increases as the population ages. Also the number of bioprostheses used is increasing. The main advantage of bioprostheses is long term function without anticoagulation treatment. Between March 2002 and December 2006, a total of 296 bioprostheses were implanted at our institution. Bioprostheses used were as follows: Edwards Lifesciences, Irvine, U.S.A. (type 2650, 2900, 3000), Sorin Biomedica, Saluggia, Italy (type More, Soprano), St. Jude Medical, St. Paul, U.S.A. (type Epic) and Medtronic, Minneapolis, U.S.A. (type Mosaic). We measured flow gradients through native valve and diastolic thickness of septum and back wall of left ventricle before surgery. During surgery before valve implantation we measured the inner and outer diameter of the bioprostheses ring. Later on we measured flow gradients, effective orifice area and left ventricle wall thickness postoperatively. Examinations were done before patient discharge and then on outpatient basis three months, six months, one year and two years postoperatively.

The size of bioprostheses supplied by manufacturers were found to be different from what we measured: there appeared to be a little correspondence to either inner or outer valve diameter. Size of bioprosthesis supplied by manufacturer cannot be used at continuity equation for effective orifice area calculation. Sorin (Soprano) alone showed the closest approximation of manufacturer size and inner valve diameter.

There appeared statistically significant differences between mean and peak gradients at different bioprostheses of size 21 and 23. Sorin More and Medtronic Mosaic showed higher flow gradients. Differences between gradients on bioprostheses 25 and 27 did not show significant. Postoperatively, flow gradients on same bioprosthesis during follow up did not showed statistically different. Effective orifice areas measured by doppler analysis did not showed statistical difference among different bioprostheses.

We have found regression of left ventricle hypertrophy in all patients studied. According to iEOA parameter set to $0,65 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ and $0,85 \text{ cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ for patient group division we did not find statistically significant difference in left ventricle hypertrophy reduction. We have shown reduction of left ventricle hypertrophy six months after surgery. During later follow up thickness of septum and back wall of left ventricle did not change significantly.