

Secondary mitral regurgitation and chronic heart failure

Sekundárna mitrálna regurgitácia a syndróm chronického srdcového zlyhávania

Líška B, Pacák J, Postulka J, Fridrich V, Gonçalvesová E

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Liska B, Pacak J, Postulka J, Fridrich V, Goncalvesova E. **Secondary mitral regurgitation and chronic heart failure.** Cardiology Lett. 2020;29(1):34–43

Abstract. Secondary mitral regurgitation is a frequent finding in chronic heart failure patients. It is an independent prognostic predictor associated with a 50% 5-year mortality. The change in left ventricular geometry caused by local or global wall motion abnormalities is currently considered to be the key mechanism of secondary mitral regurgitation. It results in tethering of mitral valve apparatus, systolic restriction and subsequent leaflet coaptation failure. The guidelines – oriented chronic heart failure drug therapy is the first line treatment in patients with secondary mitral regurgitation which can achieve a significant reduction in regurgitant volume. Due to suboptimal results of cardiac surgery, new, less invasive therapeutic techniques have been sought over the past decade. Interventional treatment of mitral regurgitation with the MitraClip system is, if taking into account specific clinical and echocardiographic criteria, an effective interventional technique with more than 80,000 patients treated worldwide. Fig. 6, Ref. 38, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: secondary mitral regurgitation – chronic heart failure – MitraClip – 3D-transesophageal echocardiography

Líška B, Pacák J, Postulka J, Fridrich V, Gonçalvesová E. **Sekundárna mitrálna regurgitácia a syndróm chronického srdcového zlyhávania.** Cardiology Lett. 2020;29(1):34–43

Abstrakt. Sekundárna mitrálna regurgitácia je častým sprievodným nálezom u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním. Je nezávislým mortalitným prediktorom a spája sa s 50 % päťročnou mortalitou. Za najvýznamnejší mechanizmus sekundárnej mitrálnej regurgitácie sa v súčasnosti považuje zmena geometrie ľavej komory pri lokálnych alebo globálnych poruchách kinetiky, ktorá vedie ku ťahu (tetheringu) za závesný aparát, reštrikcii systolického pohybu a následnej poruche koaptácie cípov chlopne. Odporúčaniami riadená medikamentózna liečba chronického srdcového zlyhávania je u pacientov so sekundárnou mitrálnou regurgitáciou liečbou prvej voľby a možno ňou dosiahnuť významnú redukciu regurgitačného objemu. Zatiaľ čo v prípade závažnej primárnej mitrálnej regurgitácie má kardiochirurgická liečba jednoznačnú oporu v odporúčaníach, údaje pre indikačné kritériá pre operatívne riešenie sekundárnej mitrálnej regurgitácie sú výrazne limitované. Vzhľadom na suboptimálne výsledky kardiochirurgickej liečby sa v poslednej dekáde hľadajú nové, menej invazívne terapeutické metódy, ktoré by mohli pozitívne ovplyvniť symptomatológiu, priebeh a prognózu chronického srdcového zlyhávania u pacientov so sekundárnou mitrálnou regurgitáciou. Intervenčná liečba mitrálnej regurgitácie systémom MitraClip je pri zvážení klinických a echokardiografických indikačných kritérií efektívnou invazívnou technikou, ktorá sa realizovala u vyše 80 000 pacientov na celom svete. Obr. 6, Lit. 38, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: sekundárna mitrálna regurgitácia – chronické srdcové zlyhávanie – MitraClip, 3D-transezofageálna echokardiografia

Sekundárna (funkčná) mitrálna regurgitácia je častým sprievodným nálezom u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním. U každého konkrétného pacienta so srdcovým zlyháváním je však diagnostické rozhodovanie o tom, či je mitrálna regurgitácia len pasívny „bystander“ (angl. nezúčastnený pozorovateľ), prognosticky významný prediktor alebo dokonca primárny etiologický činiteľ, náročné a nie vždy jednoznačné (**obrázok 1**). Zároveň je dôležité klásť si otázku, či je mitrálna regurgitácia v špecifickom klinickom kontexte individuálneho pacienta s chronickým srdcovým zlyháváním aj vhodným terapeutickým cieľom. Sekundárna mitrálna regurgitácia je najkomplexnejšou chlopňovou chybou a jej terapia zostáva kontroverzná (1).

Sekundárna verzus primárna mitrálna regurgitácia

Objemové preťaženie ľavostranných kardiálnych oddielov zvýraznené regurgitačným objemom je základným mechanizmom, ktorý prispieva ku progresii syndrómu chronického srdcového zlyhávania u pacientov so sekundárnou mitrálnou regurgitáciou. Spôsobuje nárast diastolického napätia stien ľavej komory, ktorý stimuluje neurohumorálnu odpoveď vedúcu k cytokínovej aktivácii a up-regulácii pro-remodelačného signálu (2), dilatácii a remodelácii ľavej komory, progresii systolickej i diastolickej dysfunkcie a ďalšiemu zhoršovaniu mitrálny regurgitácie (3).

Primárna (organická) mitrálna regurgitácia je podmienená patologickým procesom, ktorý postihuje samotnú chlopňu a/alebo závesný aparát. Najčastejšie ide o reštriktívny pohyb v systole i diastole s fixovaným postavením jedného alebo

oboch cípov (vekom podmienená degenerácia, anulárne kalifikáty, reumatická choroba), prolaps a kompletný/parciálny flail (M. Barlow, fibroelastická degenerácia) alebo perforáciu cípov (endokarditída).

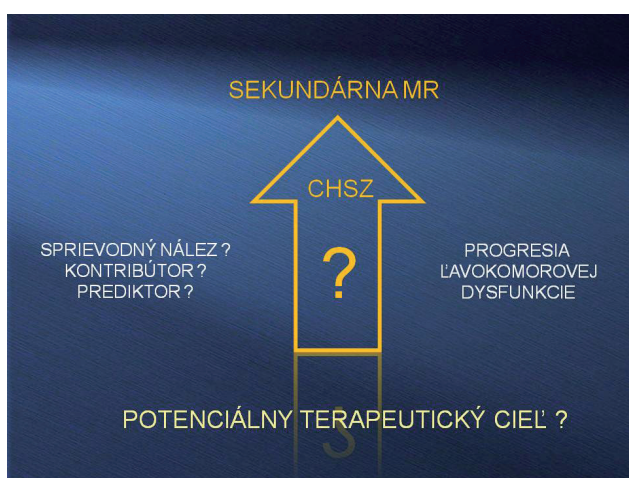
Sekundárna mitrálna regurgitácia je definovaná prítomnosťou intaktných cípov. Za najvýznamnejšiu príčinu sekundárnej mitrálny regurgitácie sa v súčasnosti považujú lokálne/globálne poruchy kinetiky a zmena geometrie ľavej komory, ktorá vedie ku ťahu (tetheringu) za závesný aparát, reštrikcii systolického pohybu oboch cípov a následnej poruche koaptácie a vzniku mitrálny regurgitácie. Možno teda povedať, že sekundárna mitrálna regurgitácia je skôr ochorením ľavej komory než chlopňovou chybou. Je len časťou klinického problému, ktorý je determinovaný priebehom a prognózou základného ochorenia podmieňujúceho srdcové zlyhávanie. U približne 60 % pacientov so sekundárnou mitrálnou regurgitáciou ide o neischemickú etiológiu (podmienenú najčastejšie dilatačnou kardiomyopatiou a zlyhaným hypertenzným srdcom, ďalej hypertrofickou alebo reštriktívnou kardiomyopatiou) a u 40 % pacientov ide o ischemickú etiológiu (4).

Prevalencia

V populácii pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním sa udáva prevalencia mitrálny regurgitácie 25 – 29 % (5). Platí orientačné pravidlo, že približne polovica pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním má chronické srdcové zlyhávanie s redukovanou systolickou funkciou a z týchto pacientov opäť polovica má stredne významnú alebo závažnú mitrálnu regurgitáciu (6). U každého piateho pacienta s hemodynamicky nevýznamnou sekundárnou mitrálnou regurgitáciou sa vyvinie hemodynamicky významná mitrálna regurgitácia do troch rokov. Mitrálna regurgitácia má vysokú prevalenciu tak u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním ischemickej etiológie (50 – 55 %), ako aj u pacientov s neischemickou etiológiou (56 – 65 %) (7).

Sekundárna mitrálna regurgitácia ako prognostický prediktor

Závažná symptomatická mitrálna regurgitácia sa spája s 50 % päťročnou mortalitou. U asymptomatických pacientov so závažnou mitrálnou regurgitáciou sa udáva päťročná mortalita 22 % (8). V sledovaní 2 057 pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním s redukovanou systolickou funkciou bola päťročná mortalita pacientov s mitrálnou regurgitáciou 3. alebo 4. stupňa 60 % oproti 46 % mortalite pacientov bez mitrálny regurgitácie a v multivariačnej analýze bola mitrálna regurgitácia identifikovaná ako nezávislý mortalitný prediktor (HR 1,23, 95 % CI 1,13 – 1,34, $p = 0,0001$), bez zreteľa na etiológiu srdcového zlyhávania (ischemickú vs.



Obrázok 1 Schéma základného uvažovania pri náleze mitrálny regurgitácie u pacienta s chronickým srdcovým zlyháváním na podklade redukovanej ejekčnej frakcie ľavej komory. Sekundárna mitrálna regurgitácia je len časťou patofyziologickej a klinickej problematiky syndrómu chronického srdcového zlyhávania

neischemickú) (9). V sledovaní talianskych autorov Rossi et al. sa u 1 256 pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním na podklade dilatačnej kardiomyopatie alebo ischemickej etiológie potvrdila sekundárna mitrálna regurgitácia ako významný prediktor celkovej mortality spolu s EFEK < 30 % a funkčnou triedou NYHA III. a IV (10). Niektoré sledovania uvádzajú zvýšenie rizika mortality až v rozmedzí 1,5 – 2,0x. Pre pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním však platí, že najsilnejším mortalitným prediktorom je systolická dysfunkcia ľavej komory a funkčné štádium NYHA (11). Sekundárna mitrálna regurgitácia sa vyskytuje častejšie pri srdcovom zlyháváním s redukovanou systolickou funkciou (HFrEF), ale môže sa vyskytovať aj pri srdcovom zlyháváním so zachovanou systolickou funkciou (HFpEF). Je to predovšetkým v prípadoch, kedy je súčasne prítomná chronická fibrilácia predsieni a významná dilatácia ľavej predsieni s následnou dilatáciou anulu mitrálnej chlopne (12).

Mechanizmus vzniku sekundárnej mitrálnej regurgitácie

Sekundárna mitrálna regurgitácia per se je charakterizovaná prítomnosťou nezmenených cípov. Na jej vzniku sa podieľa viacero mechanizmov:

- a) Závažná lokálna alebo globálna porucha kinetiky a z nej vyplývajúca zmena geometrie ľavej komory s laterálnym $\pm$ apikálnym posunom papilárnych svalov vedie ku tetheringu (z angl. priviazanie, ťah) pôsobiacemu na cípy chlopne. Tethering považujeme v súčasnosti za hlavný mechanizmus sekundárnej mitrálnej regurgitácie.
- b) Dilatácia a oploštenie anulu.
- c) Znížená anulárna kontraktilita spôsobuje nedostatočnú redukciu anulárneho diametra a prispieva ku skráteniu dĺžky koaptácie.
- d) Znížená myokardiálna kontraktilita a/alebo intraventrikulárna asynchronia vedie ku zníženiu zatváracích síl.
- e) Dysfunkcia papilárnych svalov, najčastejšie skrátenie podmienené poinfarktovou fibrózou.

Paradigma ischemického papilárneho svalu

Historicky sa ako mechanizmus vzniku ischemickej mitrálnej regurgitácie často uvádzala ischemia papilárneho svalu (13). V experimentálnych modeloch sa však ani pri použití nových zobrazovacích metód znížená kontraktilita papilárneho svalu (ktorá by viedla k obrazu prolapsu príslušného segmentu) ako hlavná príčina vzniku mitrálnej regurgitácie nepotvrdila. Za najvýznamnejší mechanizmus sekundárnej MR sa považuje tethering a/alebo dilatácia mitrálného anulu pri závažnej regionálnej/globálnej poruche kinetiky a z neho vyplývajúceho porušenia ľavokomorovej geometrie a zmene vektorov síl pôsobiacich v následnosti akinéza/dyskinéza/aneuryzma $\rightarrow$ papilárny sval $\rightarrow$ chordy $\rightarrow$ cípy mitrálnej chlopne.

Remodelácia mitrálnej chlopne

U pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním sa ako kompenzačný mechanizmus popisuje remodelácia cípov a závesného aparátu mitrálnej chlopne. Na histologickej úrovni boli pri mitrálnej regurgitácii popísané rozdiely medzi obsahom glykózaminoglykánov a v koncentrácii kolagénu (14). V roku 2009 na experimentálnom modeli popísal Dal-Bianco adaptáciu cípov mitrálnej chlopne na zvýšený mechanický stres podmienený tetheringom. Po operačnej retrakcii papilárnych svalov u oviec bez vyvolania arteficiálnej mitrálnej regurgitácie došlo v priebehu dvoch mesiacov ku zhrubnutiu a predĺženiu cípov a zväčšeniu plochy mitrálnej chlopne. Na histologickej a histochemickej úrovni došlo ku endotelovo-mezenchymálnej transdiferenciácii a zvýšenej expresii α -SMA (alfa-smooth muscle actin) a zvýšeniu obsahu kolagénu. Uvedené zmeny dávajú autori do súvislosti s reaktiváciou embryonálnych vývojových zmien. V konečnom dôsledku tieto zmeny vedú ku zväčšeniu plochy mitrálnej chlopne a predĺženiu dĺžky koaptácie (15).

Echokardiografia

Kým primárna mitrálna regurgitácia sa diagnostikuje vo väčšine prípadov vo včasnejších štádiách ochorenia ešte u oligosymptomatických pacientov a indikáciou ku echokardiografickému vyšetreniu býva prítomnosť systolického šelestu v auskultačnom náleze, diagnóza sekundárnej mitrálnej regurgitácie sa stanovuje najčastejšie v rámci diagnostického procesu pacienta so srdcovým zlyháváním. Typicky ide už o symptomatického pacienta s anamnézou predchádzajúceho iného základného kardiálneho ochorenia. Môže sa stať, že u konkrétneho pacienta sa nedá jednoznačne zodpovedať otázka príčiny a následku, teda či závažná primárna mitrálna regurgitácia viedla ku ľavokomorovej dysfunkcii, alebo ľavokomorová dysfunkcia ku závažnej sekundárnej mitrálnej regurgitácii. Predchádzajúca anamnéza prekonaného infarktu myokardu, pokročilej koronárnej artériovej choroby, zlyhaného hypertenzného srdca, dilatačnej kardiomyopatie alebo iného valvulárneho alebo vrodeného srdcového ochorenia môžu pomôcť pri identifikácii primárnej príčiny.

V echokardiografickom obraze v prípade sekundárnej mitrálnej regurgitácie nachádzame nezhrubnuté cípy bez kalcifikátov s posunom zóny koaptácie ventrikulárnym smerom a reštriktívnym postavením cípov v systole. Súčasne býva prítomný určitý stupeň dilatácie anulu mitrálnej chlopne, ktorý ale nemusí byť základnou patológiou.

U pacientov so závažnými globálnymi poruchami kinetiky (napríklad pri dilatačnej kardiomyopatii, stav po opakovaných infarktoch myokardu, po rozsiahlom prednom infarkte) sa môže uplatniť tzv. symetrický tethering, spôsobený apikálnym ťahom globálne remodelovanej ľavej komory za zadný cíp a za primárne chordy predného cípu, ktorý sa

prejaví symetrickou reštrikciou oboch cípov a najčastejšie centrálnym jetom (16).

U pacientov s lokálnou poruchou kinetiky, najmä akinézou/dyskinézou v inferoposteriornej oblasti ľavej komory dochádza ku tzv. asymetrickému tetheringu, ktorý sa prejavuje systolickým reštriktívnym postavením zadného cípu. Vzhľadom na to, že chordae tendinae posteromedialného papilárneho svalu sa upínajú na zodpovedajúce segmenty aj predného cípu, dochádza ku tetheringu predominantne sekundárnych chórd a obrazu zalomenia na prednom cípe – tzv. hockey-stick konfigurácii alebo tzv. pseudoprolapsu a vzniká excentrický jet popod zadný cíp. V niektorých prípadoch veľkosť infarktového ložiska alebo ischemickej zóny nemusí byť veľká, ale anatomický vzťah zóny s poruchou kinetiky ku závesnému aparátu môže predisponovať ku vzniku závažnej mitrálnej regurgitácie (17) (**obrázok 2**).

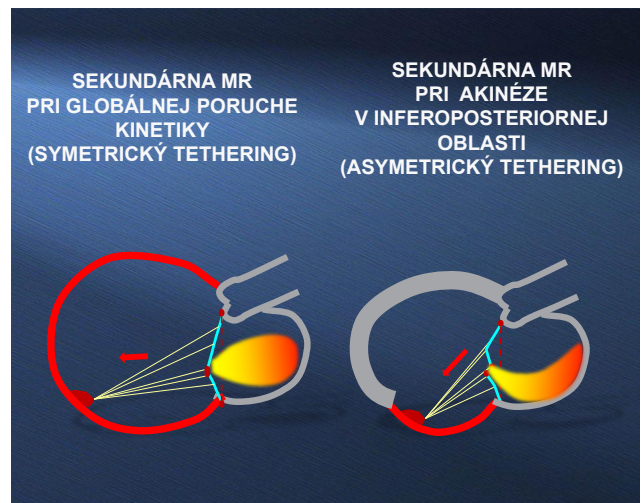
Pri echokardiografickom posudzovaní mechanizmu vzniku mitrálnej regurgitácie je vhodné zamerať sa najskôr na hrúbku, prítomnosť kalcifikátov a pohyblivosť cípov. V prípade nezhrubnutých cípov, bez prítomnosti kalcifikátov a pri posune zóny koaptácie ventrikulárnym smerom a dilatovanom anule mitrálnej chlopne môžeme predpokladať sekundárnu (funkčnú etiológiu). V prípade zhrubnutých cípov, prítomnosti kalcifikátov, reštriktívnom postavení cípov nielen v systole, ale i v diastole, prítomnosti mitrálnej stenózy, obraze prolapsu alebo parciálneho či kompletného flailu pôjde o primárnu (organickú) etiológiu.

Kvantifikácia mitrálnej regurgitácie

V súčasnosti vládne zhoda týkajúca sa echokardiografických kritérií pre hemodynamickú významnosť primárnej mitrálnej regurgitácie. Európske (ESC/EACTS) (18) aj americké (ACC/AHA, 2017) (19) odporúčania určujú EROA (plocha efektívneho regurgitačného orificia $> 40 \text{ mm}^2$ a RV (regurgitačný objem) $> 60 \text{ ml}$ ako hranicu pre závažnú primárnu MR. Kritérium hemodynamickej významnosti pre sekundárnu MR je však stále predmetom diskusie. Kým odporúčania ESC/EACTS definujú $\text{EROA} > 20 \text{ mm}^2$ a $\text{RV} > 30 \text{ ml}$, v amerických odporúčaníach došlo ku zjednoteniu pre primárnu i sekundárnu mitrálnu regurgitáciu na $\text{EROA} > 40 \text{ mm}^2$ a $\text{RV} > 60 \text{ ml}$. **Obrázok 3** uvádza semikvantitívne a kvantitatívne kritériá pre závažnú mitrálnu regurgitáciu podľa ACC 2017 (20).

Farmakologická liečba

Odporúčaniami riadená medikamentózna liečba chronického srdcového zlyhávania je u pacientov so sekundárnou mitrálnou regurgitáciou liečbou prvej voľby a možno ňou dosiahnuť významnú redukciu regurgitačného objemu. Dôkazy o efekte farmakoterapie na pozitívne ovplyvnenie mitrálnej regurgitácie vychádzajú predovšetkým zo štúdií



Obrázok 2 Symetrický a asymetrický tethering ako základný mechanizmus sekundárnej mitrálnej regurgitácie

u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním, u ktorých sa mitrálna regurgitácia hodnotila ako surogátny parameter (21).

Betablokátory

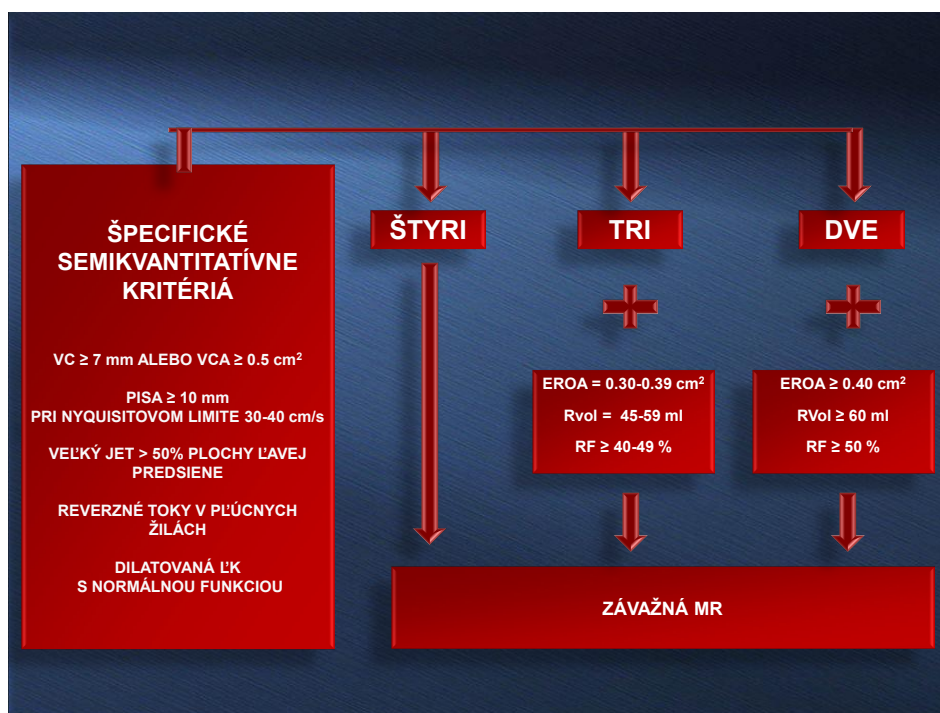
V sledovaniach sa uvádza pozitívny efekt betablokátorov na zníženie stupňa mitrálnej regurgitácie a prevenciu deteriorácie ľavokomorovej ejekčnej frakcie (22). V randomizovanom sledovaní pacientov s dilatačnou kardiomyopatiou terapia metoprololom viedla ku signifikantnému zníženiu end-diastolického a end-systolického objemu ľavej komory a zníženiu stupňa mitrálnej regurgitácie (23).

Inhibitory renín-angiotenzín-aldosterónového systému

Efekt vazodilatácie na mitrálnu regurgitáciu popísal už v roku 1922 Wiggers a Feely (24). Terapia ACEI a antagonistami AT_1 receptora dokázateľne redukuje end-diastolický a end-systolický objem ľavej komory, regurgitačný objem a regurgitačnú frakciu mitrálnej regurgitácie. Pozitívny efekt ACEI na redukciu mitrálnej regurgitácie sa popisuje u 40 % pacientov (25). V jednoročnom sledovaní 118 pacientov randomizovaných do skupín inhibitor neprilyzínu + valsartan vs valsartan sa dokumentovalo signifikantné zníženie ERO a RV u pacientov v kombináčnej terapii sacubitril + valsartan ($-0,06 \pm 0,1$ versus $-0,02 \pm 0,11 \text{ cm}^2$; $P = 0,032$; respektíve $-7,3 \text{ ml}$; 95 % CI, $-12,6 - -1,9$; $P = 0,009$) v porovnaní s monoterapiou valsartanom (26).

Nitráty

Pozitívny efekt nitrátov na LVEDV, LVESV, redukciu rozmeru mitrálného anulu a mitrálnej regurgitácie bol popísaný v prípade intravenózneho podávania u pacientov s akútnu



Obrázok 3 Semikvantitatívne a kvantitatívne kritériá pre hemodynamicky významnú mitrálnu regurgitáciu

VC – vena contracta, VCA – plocha v. contracta, EROA – plocha regurgitačného orificia, RVol – regurgitačný objem, RF – regurgitačná frakcia

dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním a sekundárnou mitrálnoú regurgitáciou (27).

Resynchronizačná liečba (CRT)

Efekt resynchronizačnej liečby na redukciiu mitrálnej regurgitácie nie je konštantný. V klinickom sledovaní MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním a EF ≤ 35 % a QRS ≥ 130 ms sa dosiahla použitím resynchronizačnej liečby významná redukcia end-diastolického, end-systolického objemu ľavej komory a mitrálnej regurgitácie, avšak ku redukcii závažnej mitrálnej regurgitácie na stredne závažnú došlo len približne v 50 % prípadov (28, 29). Resynchronizačná liečba má pozitívny efekt na redukciiu mitrálnej regurgitácie u 43 % pacientov po šiestich mesiacoch od implantácie (30).

Kardiochirurgická liečba

Kým v prípade závažnej primárnej mitrálnej regurgitácie má kardiochirurgická liečba jednoznačnú oporu v odporúčaní (pri EFLK > 30 % v triede I a pri EFLK < 30 % v triede IIa) pre plastiku mitrálnej chlopne, údaje

pre jednoznačné indikačné kritériá pre operatívne riešenie sekundárnej mitrálnej regurgitácie sú výrazne limitované. V súčasnosti platí, že plastika/náhrada mitrálnej chlopne sa má realizovať u pacientov so závažnou mitrálnoú regurgitáciou, ktorí podstupujú CABG a majú EFLK > 30 % (trieda I). Chirurgické riešenie treba zvážiť aj v prípadoch CABG a EFLK < 30 % a dôkaze viability v revaskularizovateľnej zóne (trieda IIa).

Doposiaľ neboli realizované randomizované klinické sledovania, ktoré porovnávajú medikamentóznú liečbu s chirurgickým výkonom na mitrálnej chlopni pri FMR. Údaje z observačných štúdií a registrov však nepreukázali benefit kardiochirurgickej terapie a upozorňujú na vysokú frekvenciu recidívy mitrálnej regurgitácie (31). Izolovaná chirurgia sekundárnej mitrálnej regurgitácie bez revaskularizácie sa v súčasnosti nepovažuje za štandardnú liečbu a možno ju v individuálnych prípadoch zvážiť na základe diskusie v rámci Heart Teamu za predpokladu EFLK > 30 % a nízkeho operačného rizika (podľa najnovších odporúčaní už bez silnej preferencie pre plastiku chlopne) (18, 19).

Princípom reštriktívnej anuloplastiky je našitie undersizovaného anuloplastického ringu do posteriórnej oblasti mitrálneho anulu. V prípade funkčnej mitrálnej regurgitácie sa však ťah ringu môže prenášať na posteromediálny závesný aparát, čím sa ešte viac zvýrazní tethering a reštriktívne postavenie zadného cípu. Tento efekt sa považuje za základný mecha-

nizmus vysokého percenta recidív anuloplastiky u pacientov s funkčnou mitrálnou regurgitáciou. Morfológické parametre, ktoré sa považujú za prediktory včasnej recidívy mitrálny regurgitácie po reštriktívnej anuloplastike, sú výška tentingu (hlbka koaptácie) > 10 mm, plocha tentingu > 2,5 cm², uhol zadného cípu > 45°, uhol predného cípu > 25° a asymetrický tethering (32).

Predpokladá sa, že indikačné kritériá pre reštriktívnu anuloplastiku sa budú ďalej spresňovať, a to predovšetkým na základe hlbšej analýzy ľavokomorových rozmerov/objemov, anulárneho diametra, viability segmentov plánovaných na našitie graftov a parametrov tetheringu (33). Vzhľadom na neuspokojivé výsledky reštriktívnej anuloplastiky pri sekundárnej mitrálny regurgitácii sa hľadajú ďalšie kardiologické postupy, od ktorých sa očakáva nižšie riziko recidív: ide o výkony spojené s relokáciou papilárnych svalov, augmentáciou cípov alebo prerušením sekundárnej, tzv. strut chordy. Náhrada mitrálny chlopne so zachovaním chord predstavuje sľubnú techniku s predpokladaným dlhším pretrvávaním dobrého efektu, avšak zatiaľ tiež bez jednoznačne dokázaného prognostického benefitu.

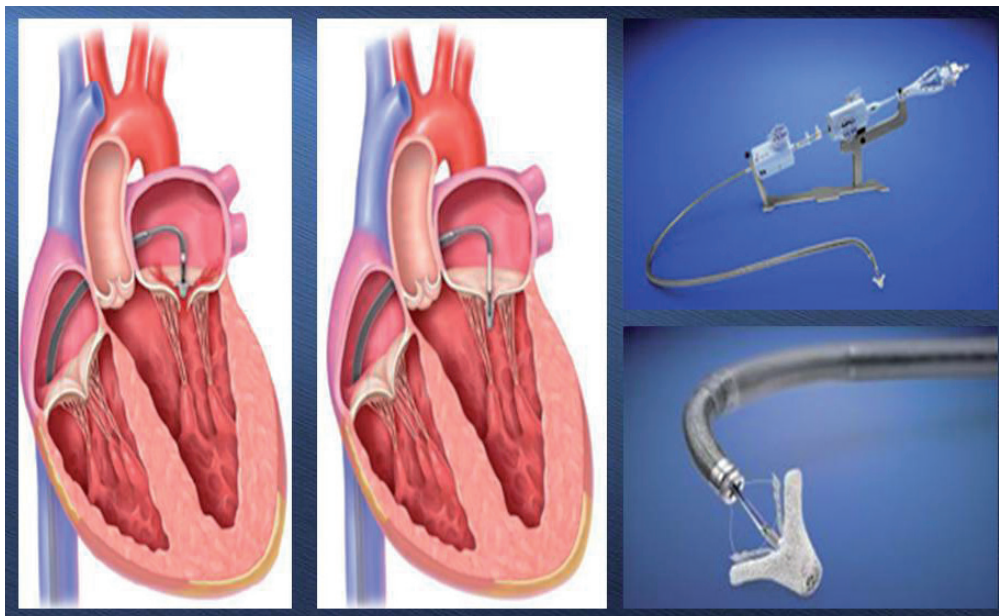
Intervenčná kardiologická terapia

Vzhľadom na suboptimálne výsledky kardiologického liečby sa v poslednej dekáde hľadajú nové, menej invazívne terapeutické metódy, ktoré by potenciálne mohli pozitívne ovplyvniť symptomatológiu, priebeh a prognózu chronického srdcového zlyhávania u pacientov so sekundárnou mitrálnou regurgitáciou. Aktuálne prebieha veľké množstvo klinických

sledovaní zameraných na intervenčné ovplyvnenie mitrálny regurgitácie zacielených na perkutánnu implantáciu klipov do oblasti regurgitácie, implantáciu anuloplastických ringov, neochord alebo chlopňovej protézy.

V súčasnosti najviac akceptovanou a v klinickom použití už celosvetovo používanou je implantácia systému MitraClip. MitraClip je minimálne invazívna transkatérová rekonštrukcia mitrálny chlopne. Ide o natívnu chlopňu zachovávajúcu intervenciu, ktorá sa vykonáva bez nevyhnutnosti sternotómie a použitia mimotelového obehu. Realizuje sa punkčným transvenóznym prístupom cez pravostrannú stehennú žilu, ďalším krokom je transeptálna punkcia v mid-posteriornej oblasti fossa ovalis. Pod kontrolou trojdimenzionálnej transezofageálnej echokardiografie a pomocou live-3D-navigácie sa implantuje klip do oblasti regurgitačného ostia, ktorý približuje k sebe predný a zadný cíp mitrálny chlopne, čím sa predĺži dĺžka koaptácie a podstatne sa zníži až eliminuje závažnosť mitrálny regurgitácie (**obrázok 4**).

Výkon prebieha v celkovej inhalačnej anestézii a trvá 2 – 4 hodiny, po odoznení anestézie je pacient extubovaný a preložený na monitorované lôžko. V prípade nekomplikovaného priebehu sa pacient večer v deň výkonu mobilizuje a od prvého postprocedurálneho dňa rehabilituje. Doposiaľ bol tento typ liečby možný iba v zahraničí, kam boli naši pacienti odosielaní. Od 09/2017 realizujeme implantáciu mitrálny klipov v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb v úzkej multidisciplinárnej spolupráci s Oddeleniami anestéziológie a intenzívnej medicíny, akútnej kardiológie,



Obrázok 4 Zavedenie MitraClip-u do oblasti regurgitácie – uzatvorenie klipu a testovanie efektu na regurgitáciu – zavádzací systém a MitraClip

všeobecnej a neinvazívnej a intervenčnej kardiológie. Metóda je takisto dostupná v SÚSCCH v Banskej Bystrici.

Doménou terapie MitraClipom bola spočiatku terapia primárnej mitrálnej regurgitácie, predovšetkým intervencia u pacientov s parciálnym flailom, pri ktorej sa klip umiestňuje priamo do regurgitačného orifícia. Mechanizmus účinku MitraClipu pri sekundárnej mitrálnej regurgitácii je odlišný, je založený na priblížení reštringovaných cípov a predĺžení dĺžky koaptácie. V súčasnosti sa MitraClip implantuje vo vyššom percente u pacientov so sekundárnou mitrálnou regurgitáciou ako u pacientov s primárnou mitrálnou regurgitáciou (34).

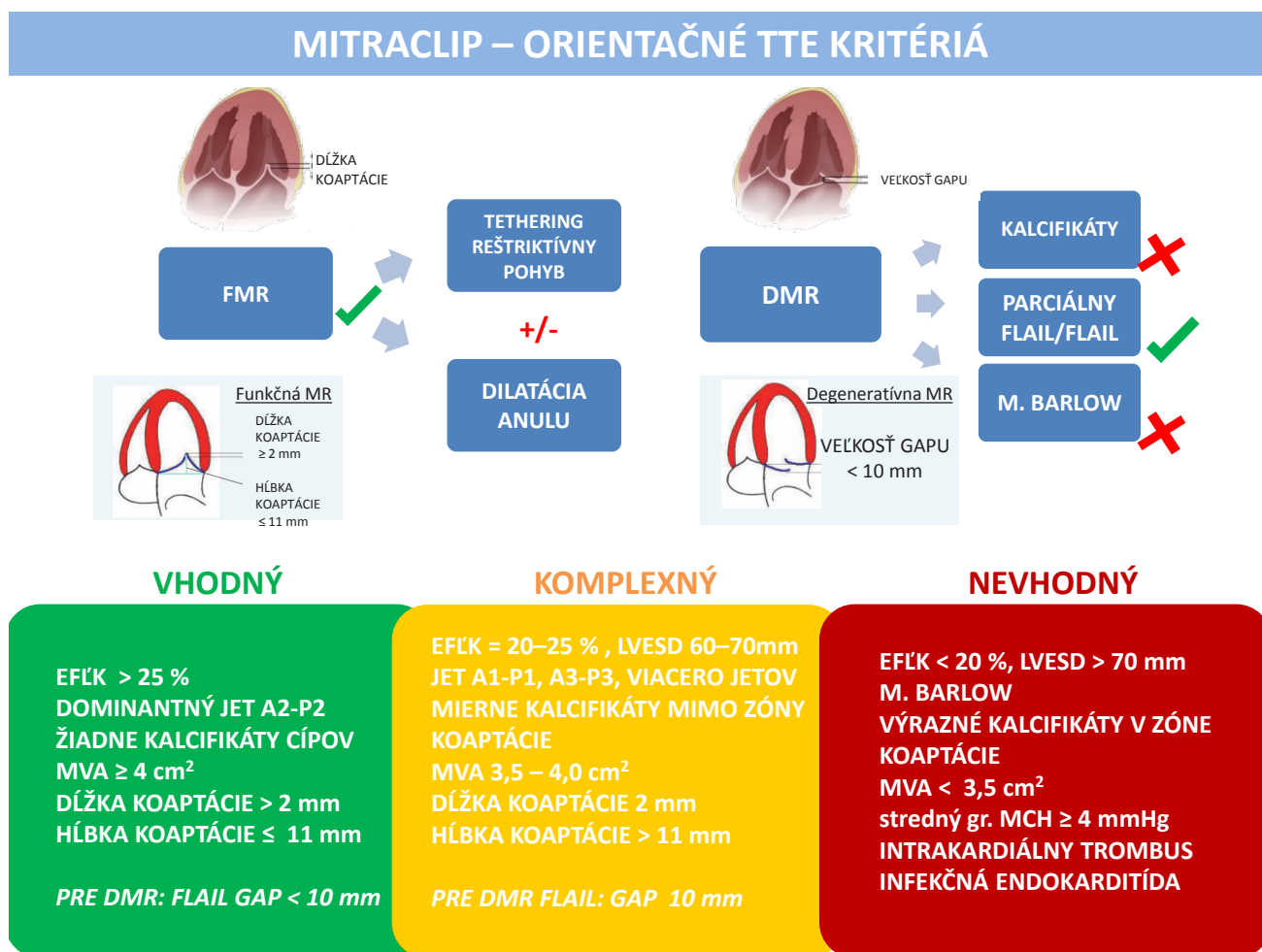
Obrázok 5 uvádza orientačné kritériá používané na posúdenie vhodnosti implantácie MitraClip-u na našom pracovisku.

Zároveň je dôležité uviesť i niektoré úskalia a limitácie terapie MitraClipom. Ide o technologicky náročnú, v porovnaní s kardiochirurgickou plastikou mitrálnej chlopne ešte hrubo zjednodušenú techniku/založenú na dnes už historickej

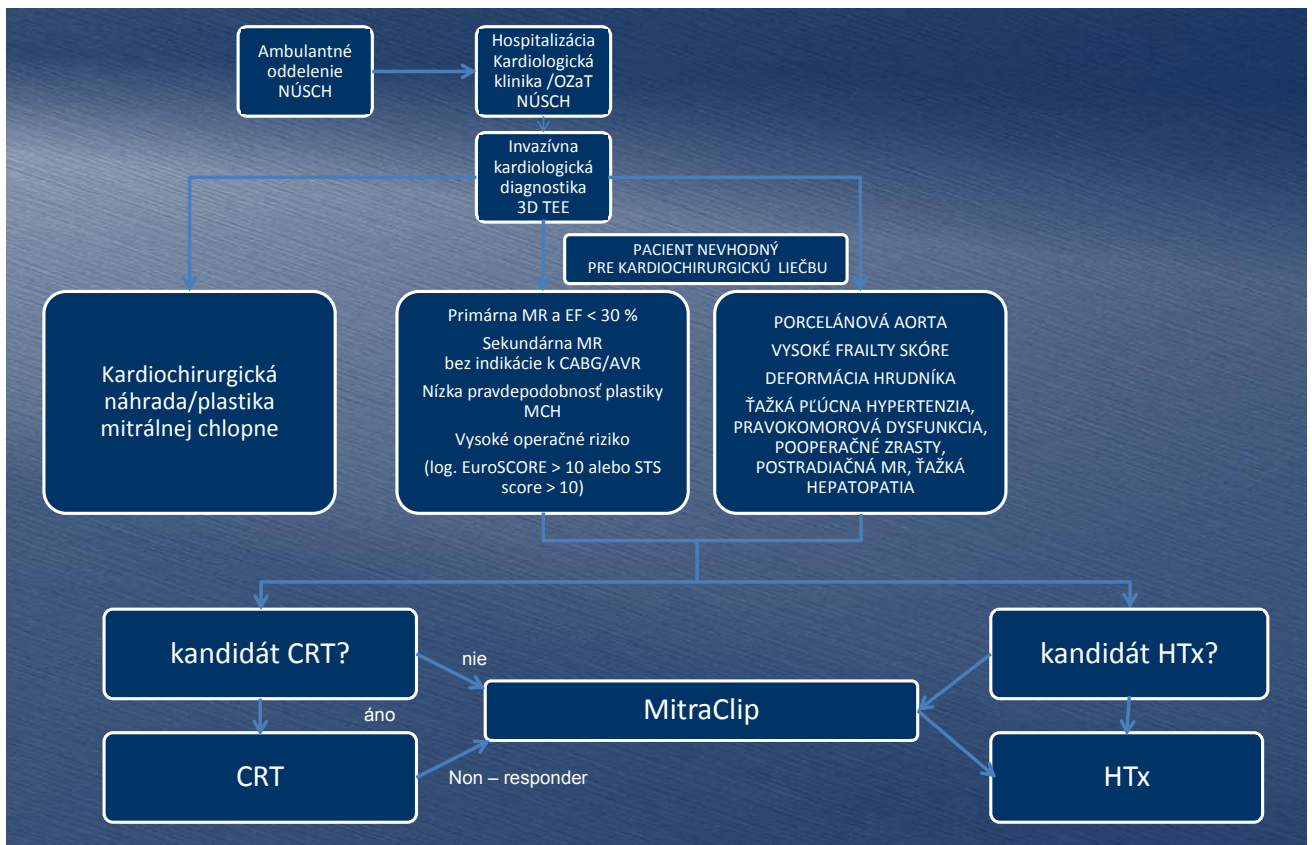
Alfieriho metóde (35). Napriek tomu nižšia invazivita výkonu, jej dobrá reprodukovateľnosť, vysoký počet pacientov, ktorí nie sú vhodní na kardiochirurgickú liečbu a súčasná situácia medicíny dôkazov predurčuje intervenčnú liečbu mitrálnej regurgitácie pre ďalší technologický vývoj a zlepšovanie (**obrázok 6**).

Medicína dôkazov pre MitraClip pri sekundárnej mitrálnej regurgitácii

V roku 2018 boli prezentované výsledky doposiaľ najdôležitejších klinických sledovaní zameraných na efektivitu implantácie MitraClipu u pacientov so sekundárnou mitrálnou regurgitáciou. Do klinického sledovania COAPT bolo zaradených 614 pacientov v 78 centrách v USA a Kanade. Inklúznymi kritériami boli závažná sekundárna mitrálna regurgitácia u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním,



Obrázok 5 Orientačné TTE kritériá na posúdenie vhodnosti implantácie MitraClip-u



Obrázok 6 Organizačný algoritmus starostlivosti o pacienta s mitrálnou regurgitáciou

ktorí boli symptomatický napriek maximálnym tolerovaným dávkam odporúčanej medikamentózne liečby. Pacienti boli randomizovaní do skupín MitraClip + optimálna medikamentózna liečba vs. optimálna medikamentózna liečba. Štúdia COAPT ukázala 17 % redukciu absolútneho mortalitného rizika (NNT = 6) u pacientov po implantácii MitraClip-u na medikamentózne terapii v porovnaní s medikamentóznou liečbou samotnou (36).

Podobne silný prognostický benefit terapeutickú intervencie v skupine pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a redukovanou EF nebýva častý a naposledy bol zaznamenaný napríklad v štúdiách s ACEI. Štúdia COAPT bola hodnotená ako jeden z najzásadnejších výsledkov klinického kardiovaskulárneho výskumu v roku 2018. Je však zrejme, že pozitívne výsledky štúdie COAPT musíme v súčasnosti interpretovať stále opatrne. Základným dôvodom je, že ani intervenčná, ani chirurgická liečba sekundárnej MR nie sú terapiou kauzálnou a ovplyvňujú len jeden z etiopatogenetických mechanizmov komplexného spektra faktorov, ktoré prispievajú ku progresii syndrómu chronického srdcového zlyhávania. Okrem toho ani dôkazová situácia nie je v súčasnosti jednoznačná. Krátko pred zverejnením štúdie COAPT

boli diskutované výsledky klinického sledovania MITRA-FR, kde mortalitný benefit nebol jednoznačne dokázaný (37). Porovnaním dizajnu a spektra pacientov zaradených do oboch štúdií sa ponúka príležitosť lepšie zdefinovať podskupinu pacientov, ktorá môže z implantácie MitraClipu profitovať. Z publikovaných údajov sa dá extrapolovať, že pacienti vo funkčnej triede NYHA IV a/alebo so signifikantne zväčšeným LVESD > 70 mm neprofitujú z implantácie MitraClipu. Zároveň prebiehajú ďalšie sledovania, napríklad RESHAPE-HF2, ktorých výsledky budú publikované v blízkej budúcnosti (38).

Záver

Sekundárna mitrálna regurgitácia je časťou zložitej patofyziologickej a klinickej mozaiky syndrómu chronického srdcového zlyhávania. V súčasnosti sa hľadajú nové invazívne terapeutické prístupy, ktoré by mohli prispieť k pozitívnemu ovplyvneniu symptómov, priebehu a prognóze chronického srdcového zlyhávania. Intervenčná liečba mitrálnej regurgitácie systémom MitraClip je pri zvážení klinických a echo-

kardiografických indikačných kritérií efektívnou invazívnou technikou, ktorá sa realizovala u vyše 80 000 pacientov v celosvetovom rozsahu.

Literatúra

1. Magne J, Sénéchal M, Dumesnil JG, et al. Ischemic mitral regurgitation: a complex multifaceted disease. *Cardiology*. 2009;112:244–259.
2. Urabe Y, Mann DL, Kent RL, et al. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. *Circ Res*. 1992 Jan;70:131–147.
3. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2018 Jan 1;39:39–46.
4. Nappi F, Avatar Singh SS, Santana O, et al. Functional mitral regurgitation: an overview for surgical management framework. *J Thorac Dis*. 2018 Jul;10:4540–4555.
5. Varadarajan P, Sharma S, Heywood JT, et al. High prevalence of clinically silent severe mitral regurgitation in patients with heart failure: role for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Dec;19:1458–1461.
6. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Oct;14:591–602.
7. Bartko PE, Pavo N, Pérez-Serradilla A, et al. Evolution of secondary mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun;19:622–629.
8. Prakash R, Horsfall M, Markwick A, et al. Prognostic impact of moderate or severe mitral regurgitation (MR) irrespective of concomitant comorbidities: a retrospective matched cohort study. *BMJ Open*. 2014 Jul 17;e004984.
9. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. 2003 Mar 1;91:538–543.
10. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011 Oct;97:1675–1680.
11. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail*. 2010 Apr;12:382–388.
12. Ennezat PV, Maréchaux S, Pibarot P, et al. Secondary mitral regurgitation in heart failure with reduced or preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiology*. 2013;125:110–117.
13. Burch GE, De Pasquale NP, Phillips JH. Clinical manifestations of papillary muscle dysfunction. *Arch Intern Med* 1963;112:112–117.
14. Grande-Allen KJ, Borowski AG, Troughton RW, et al. Apparently normal mitral valves in patients with heart failure demonstrate biochemical and structural derangements: an extracellular matrix and echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 4;45:54–61.
15. Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, et al. Active adaptation of the tethered mitral valve: insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2009 Jul 28;120:334–342.
16. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, et al. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:207–221.
17. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, et al. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:207–221.
18. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38:2739–2791.
19. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Jun 20;135:e1159–e1195.
20. O’Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70:2421–2449.
21. Borer JS, Sharma A. Drug therapy for heart valve diseases. *Circulation*. 2015 Sep 15;132:1038–1045.
22. Varadarajan P, Joshi N, Appel D, et al. Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe mitral regurgitation and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2008 Sep 1;102:611–615.
23. Waagstein F, Strömblad O, Andersson B, et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2003 Oct;5:679–691.
24. Wiggers CJ, Feely H. The cardiodynamics of mitral insufficiency. *Heart Bull* 1922;9:149–183.
25. Tischler MD, Rowan M, LeWinter MM. Effect of enalapril therapy on left ventricular mass and volumes in asymptomatic chronic, severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1998 Jul 15;82:242–245.
26. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2019 Mar 12;139:1354–1365.
27. Roth A, Shotan A, Elkayam U. A randomized comparison between the hemodynamic effects of hydralazine and nitroglycerin alone and in combination at rest and during isometric exercise in patients with chronic mitral regurgitation. *Am Heart J*. 1993 Jan;125:155–163.
28. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003 Apr 22;107:1985–1990.
29. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with

- moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation*. 2011 Aug 23;124:912-919.
30. van der Bijl P, Khidir M, Ajmone Marsan N, et al. Effect of functional mitral regurgitation on outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Am J Cardiol*. 2019 Jan 1;123:75-83.
31. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *An STS/ACC TVT Registry Report*, 2017;70:2315-2327.
32. Silbiger JJ. Mechanistic insights into ischemic mitral regurgitation: echocardiographic and surgical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Jul;24:707-719.
33. Blossier JD, Bouchard D, Michler RE, et al. Identifying patients who benefit from restrictive annuloplasty in ischemic mitral regurgitation: An elusive yet essential quest! Toward a patient-tailored approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Apr;151:906-908.
34. Arora G, Patel N, Arora P. Futile MITRA-FR and a positive COAPT trial: Where does the evidence leave the clinicians?. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018;22:18-19.
35. Alfieri O, De Bonis M. The role of the edge-to-edge repair in the surgical treatment of mitral regurgitation. *J Card Surg*. 2010 Sep;25:536-541.
36. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;Dec 13;379:2297-2306.
37. Orban M, Hausleiter J. Transcatheter treatment of functional mitral regurgitation after MITRA-FR and COAPT – Patient selection is most important. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 24. S0167-5273:36104-36107.
38. Lavall D, Hagendorff A, Schirmer SH, et al. Mitral valve interventions in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2018;5:552-561.