

Současné postavení MitraClipu v léčbě mitrální regurgitace: co říkají studie a klinická praxe

Michael Želízko, Vladimír Pořízka, Martin Kotrč

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Léčba symptomatické primární mitrální regurgitace zohledňuje symptomy, dilataci a funkci levé komory, fibrilaci síní, závažnost plicní hypertenze a velikost levé síně, s preferencí zachovné plastiky mitrální chlopně, případně náhrady mitrální chlopně u nepříznivé morfolgie. U sekundární mitrální regurgitace nemáme přesvědčivé důkazy o zlepšení přežití po operaci mitrální chlopně. V posledních letech byla klinicky zkoušena řada méně invazivních katetrizačních technik (jejichž přehled je stručně uveden), ale pouze implantace MitraClipu (metoda, která vytváří spojení mezi předním a zadním cípem mitrální chlopně) získala dostatečnou klinickou evidenci. Dvě randomizované klinické studie u pacientů se srdečním selháním a významnou sekundární mitrální regurgitací srovnávaly katetrizační intervenci na mitrální chlopni pomocí MitraClipu s optimální medikamentózní léčbou. Ve studii MITRA-FR se primární sledovaný ukazatel nelišil (úmrtí na všechny příčiny nebo hospitalizace spojená se srdečním selháním v 1 roce: 54,6 % oproti 51,3 %, $p = .53$). Naopak ve studii COAPT bylo dosaženo významného snížení jak mortality (29,1 % vs. 46,1 %, $p < 0,001$), tak hospitalizací pro srdeční selhání (35,8 % vs. 67,9 % na patientský rok, $p < 0,001$) ve skupině MitraClip. Stupeň mitrální regurgitace v kontextu dilatace levé komory rozlišuje tzv. „proporcionální“ a „disproporcionální“ mitrální regurgitaci a může pomoci při výběru optimální léčby.

Klíčová slova: mitrální regurgitace, MitraClip, randomizovaná studie.

The current role of MitraClip in the treatment of mitral regurgitation: what the studies and clinical practice say

The treatment of symptomatic primary mitral regurgitation is guided by symptoms and assessment of ventricular function and size, atrial fibrillation, pulmonary hypertension, and left atrial size, with mitral valve repair being the preferred method and mitral valve replacement being used in the case of unfavorable morphology. In secondary mitral regurgitation, there is no conclusive evidence for survival benefit after mitral valve intervention. Over the last few years, less invasive catheter-based systems have been subjected to clinical trial (whose brief overview is given), but only MitraClip implantation (as a method of creating edge-to-edge mitral valve repair) has sufficient clinical evidence. Two randomized clinical trials compared transcatheter mitral valve repair with optimal medical therapy in heart failure patients with secondary mitral regurgitation. In the MITRA-FR trial, the primary outcome of combined all-cause mortality or heart failure associated hospitalization at one year was not different (54.6 % vs. 51.3 %, $p = .53$). But in contrast, in the COAPT trial significant reduction of mortality (29.1 % vs. 46.1 %, $p < 0.001$) and heart failure hospitalizations (35.8 % vs 67.9 % per patient-year, $p < 0.001$) in the MitraClip group was achieved. The degree of mitral regurgitation in the context of left ventricular dilatation and classification of mitral regurgitation into „proportionate“ and „disproportionate“ can both aid in choosing an optimal treatment.

Key words: mitral regurgitation, MitraClip, randomized study.

Úvod

Mitrální regurgitace (MR) je druhou nejčastěji operovanou chlopní vadou s prevalencí 1,7 %, přičemž ve věku nad 75 let prevalence

stoupá k 10 % (1). Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) rozlišují primární (organickou, degenerativní) a sekundární (funkční či ischemickou) mitrální regurgitaci. Primární MR

je způsobena morfologickými abnormalitami jedné nebo více komponent mitrálního aparátu (postižení cípů chlopně, šlašinek, papilárního svalů či mitrálního anulu), zatímco sekundár-

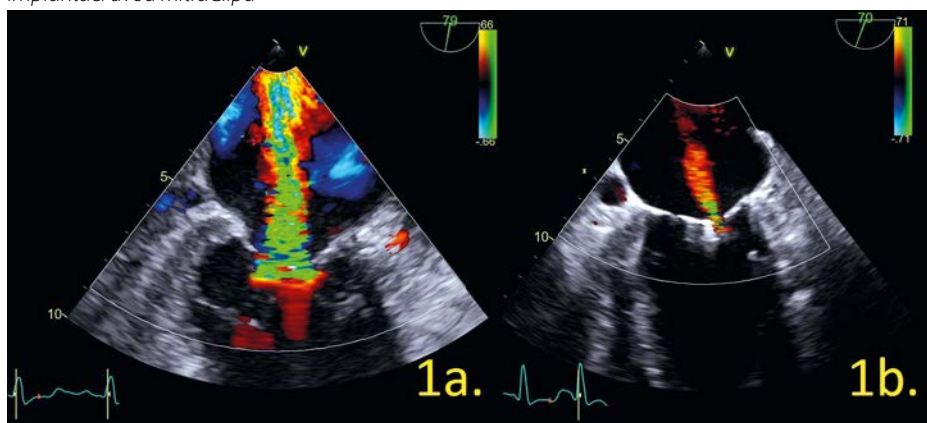
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michael Želízko, CSc., mize@ikem.cz

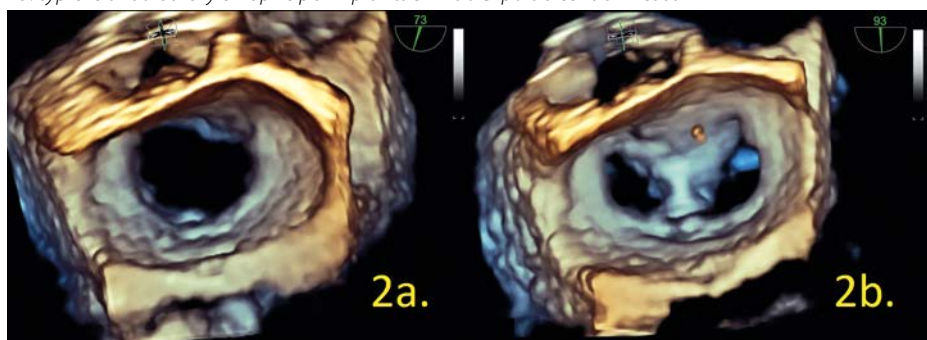
Klinika kardiologie IKEM, Vídeňská 1 958/9, 140 21 Praha

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2019; 18(2): 90–95

Obr. 1. Dvourozměrné zobrazení mitrální chlopně v jícnové bikomisurální projekci, 1a. významná mitrální regurgitace v centrální části chlopně na počátku výkonu, 1b. výrazná redukce regurgitace po implantaci dvou MitraClipů



Obr. 2. Trojrozměrné zobrazení mitrální chlopně ze síňové strany, 2a. před implantací MitraClipu, 2b. typické dvou otvory chlopně po implantaci MitraClipu do centrální části



ní MR je způsobena nekoaptací cípů mitrální chlopně v důsledku dilatace/remodelace levé komory, dilatace anulu mitrální chlopně či tahem papilárního svalu při anatomicky normální chlopní. Bez ohledu na mechanismus MR je významná vada spojena s nepříznivou prognózou.

Primární mitrální regurgitace je indikována k chirurgické léčbě u symptomatických nemocných s významnou vadou a EF LK $\geq 30\%$ (IB), u asymptomatických nemocných pak v přítomnosti dysfunkce LK, pokud je tato důsledkem významné vady (LVESD ≥ 45 mm a/nebo EF LK $\leq 60\%$ – IB), nebo v přítomnosti plicní hypertenze či nově vzniklé fibrilace síní (IIa/B), přičemž upřednostňována je záchovná operace (plastika) chlopně před její náhradou (podrobněji viz Guidelines – 2).

Léčba sekundární MR zahrnuje farmakologickou léčbu dysfunkce levé komory, srdečního selhání, systémové hypertenze, revaskularizaci myokardu, případně resynchronizační léčbu, pokud je indikována. Chirurgická léčba významné sekundární mitrální regurgitace je akceptována u ischemické MR u nemocných podstupujících CABG (I/C pokud je EF LK $> 30\%$, případně IIa/C pokud je EF LK $< 30\%$ za podmínky průkazu viability myokardu), ačkoliv randomizované studie neprokázaly ovlivnění klinického osudu ani mor-

talitý (3, 4), přičemž techniky léčby sekundární mitrální regurgitace preferují plastiku chlopně (anuloplastika pomocní prstence s možnou kombinací s Alfieriho stehem). Pokud není indikována chirurgická revaskularizace, může být operace zvažována u nemocných s významnou sekundární MR, pokud je EF LK $> 30\%$, nemocní jsou symptomatictí navzdory maximální terapii včetně resynchronizační léčby (pokud je tato indikována) a operační riziko není vysoké (IIb/C). Přesto velká část – dle literárních údajů až polovina nemocných – není referována ke kardiochirurgii pro vysoké operační riziko (vysoký věk, komorbiditý, těžká dilatace a dysfunkce levé komory) a nepříznivý osud těchto nemocných stál za postupným vývojem katetrizačních metod v léčbě významné MR.

Perkutánní katetrizační výkony v léčbě mitrální regurgitace

Perkutánní mitrální anuloplastika

Výkon kopíruje princip chirurgické mitrální anuloplastiky, kdy anuloplastický prstenec zmenší obvod mitrálního prstence a tlakem na zadní cíp mitrální chlopně zlepší koaptaci cípů. Katetrizační léčba využívá anatomicke blízkosti

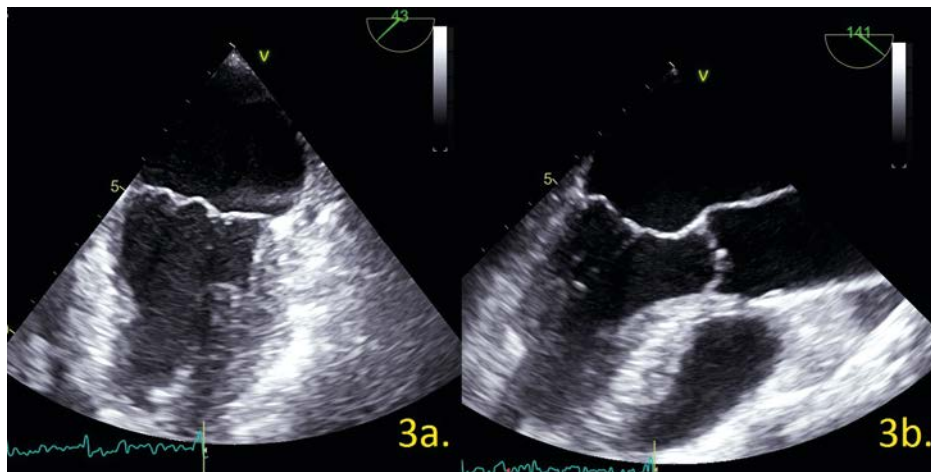
koronárního sinu k mitrálnímu anulu, kdy zavedení jakési „kotvy“ do koronárního sinu vede k tlaku na mitrální prstenec. Z metod tzv. **ne-přímé anuloplastiky** je v současnosti dostupná pouze implantace systému Carillon (CE značka, dvě kotvy spojené můstkem, systém je zaváděn do koronárního sinu jugulární žilou), ostatní systémy byly staženy (MONARC, Viacor). Hlavní komplikací nepřímé anuloplastiky je komprese ramus circumflexus. Vzhledem k řadě omezení (daných anatomii koronárního sinu a průběhem ramus circumflexus) je tento systém využíván velmi vzácně a je předmětem dalšího výzkumu.

Přímá anuloplastika nemá omezení daná anatomii koronárního sinu, vyžaduje však retrográdní či transeptální přístup. Systém Cardioband (Edwards, CE značka v r. 2016) je nejvíce podobný svým principem chirurgickému výkonu, kdy transeptálně je zaveden 25F řiditelný sheath a postupně je do prstence mitrální chlopně implantováno cca 12–17 kotev (každá má délku 6 mm a je doslova zašroubována do tkáně prstence) pod TEE a skiaskopickou kontrolou, kotvy jsou vzájemně propojeny stahovacím systémem, kterým lze regulovat míru stažení prstence a tím i přímo kontrolovat efekt na mitrální regurgitaci. Ostatní systémy přímé anuloplastiky mají malé klinické zkušenosti (MitrAlign) nebo byly zcela opuštěny (ReCor, QuantumCor, Guided Delivery System).

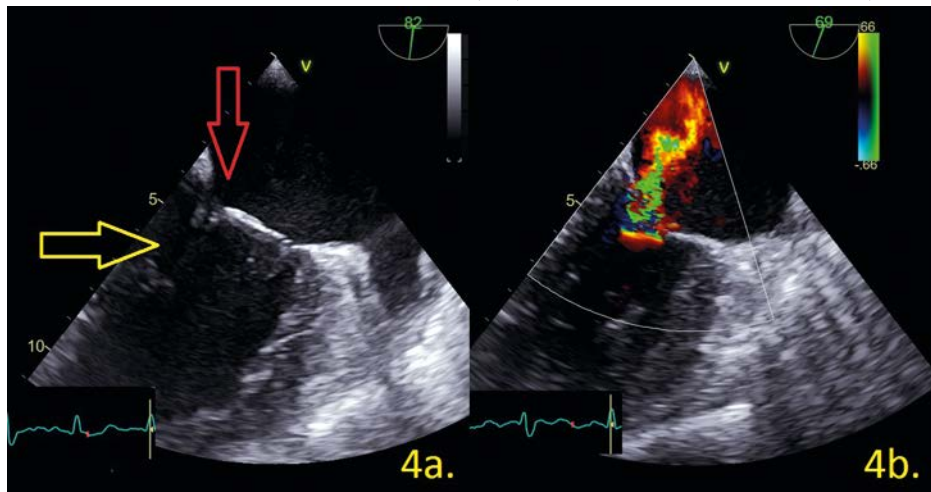
Mezi **další testované koncepty** patří remodelační výkony (systém iCoapsys – pár epikardiálních kotev na povrchu levé komory propojených stahovacím kabelem s cílem zmenšení rozměru levé komory, další vývoj byl opuštěn) nebo systém Neochord (umělá šlašinka zavedená přes hrot levé komory zachycující cíp mitrální chlopně a ukotvená v hrotu LK).

Perkutánní náhrada mitrální chlopně představuje atraktivní koncept jak pro primární, tak sekundární MR, nicméně vývoj těchto zařízení je velmi komplikovaný jak z důvodu anatomickeho (fixace v levé síni, paravalvulární leaky a trombózy, obstrukce výtokového traktu levé komory), tak z hlediska procedurálního (transapikální systémy, případně transeptální přístupy, velký kalibr instrumentaria – až 34F = 11,3 mm). Většina konceptů prošla prvními klinickými testy (Medtronic Twelve, Edwards CardiAQ či Fortis, Abbott Tendyne, Neovasc Taira), nicméně řada z nich byla pro komplikace stažena či modifikována.

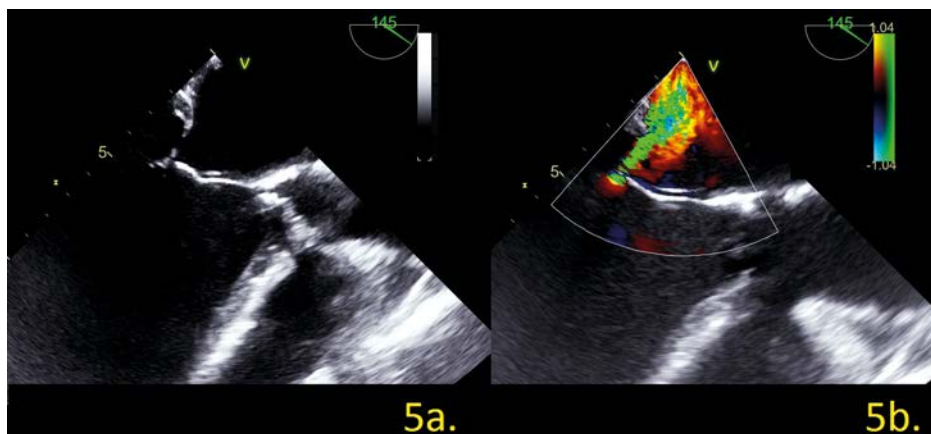
Obr. 3. Méně vhodná morfologie pro implantaci MitraClipu: nedostatečná koaptace cípů při dilataci prstence, a. v bikomisurální projekci, b. v anteroposteriorní projekci



Obr. 4. Nevhodná morfologie pro implantaci MitraClipu: nonkoaptace u mediální komisury, a. v místě šlašinek / závěsného aparátu (žlutá šipka), b. s excentrickým typem regurgitace mezi mitrálními scallopy A3/P3



Obr. 5. Nevhodná morfologie pro implantaci MitraClipu: centrální nonkoaptace cípů při úplném vytažení zadního cípu do komory, a. T-konfigurace cípů, b. excentrický jet podél zadní stěny levé síně



vána. Některé očekávané systémy by mohly být dostupné v letech 2021–2022.

Perkutánní implantace mitrální svorky – MitraClip

Princip výkonu kopíruje chirurgickou techniku tzv. „Alfieriho stehu“, kdy je stehem sešit

přední a zadní cíp mitrální chlopně ve středních scalopech (A2/P2), což vytvoří dvojité ústí mitrální chlopně (5). Výkon je dle svého principu označován jako „edge-to-edge repair“, probíhá v celkové anestezii pod TEE a skiaskopickou kontrolou. Systém MitraClipu se sestává z říditelného zaváděcího pouzdra 24 F (zaváděného femorální

žilou transseptálně do levé síně), zaváděcího katétru clipu a vlastního clipu. Clip má dvě hlavní raménka (arms – 8 mm délka, 4 mm šířka) a dvě uchycovací raménka (grippers), je dostupný i v prodloužené variantě (XTR). Jakmile jsou oba cípy mitrální chlopně umístěny na hlavní raménka MitraClipu, jsou pevně zachyceny pomocí uchycovacích ramének (což vede ke stabilizaci cípů a již částečné eliminaci mitrální regurgitace) a po ověření správného umístění svorky v místě největšího jetu mitrální regurgitace je clip uzavřen, čímž dojde k dalšímu přiblížení cípů mitrální chlopně a další redukci mitrální regurgitace. Clip je pokryt polyesterovou tkaninou, která během tří měsíců přeroste tkání. S ohledem na skutečnost, že MitraClip je jedinou katetrizační metodou v léčbě významné MR s dostatečnou klinickou evidencí, se další text dotýká pouze této technologie.

Výsledky studií s MitraClipem

Studie EVEREST, EVEREST II

První výsledky pocházejí ze studie EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) zahrnující 55 nemocných plus dalších 52 nemocných ve fázi „roll-in“ studie EVEREST II. Do studie byli zahrnuti nemocní s degenerativní (převažovali) i funkční mitrální regurgitací, kteří splňovali předem stanovená kritéria (nemocní byli kandidáty chirurgické léčby mitrální regurgitace, měli významnou mitrální regurgitaci centrálním jetem a níže uvedená morfologická kritéria), jako technicky úspěšný výkon byla hodnocena implantace clipu s redukcí mitrální regurgitace nejméně o dva stupně. Akutní technická úspěšnost výkonu byla 74 % (70 ze 107 nemocných). Za 12 měsíců po úspěšném výkonu 66 % (50 ze 76 neoperovaných nemocných) mělo reziduální mitrální regurgitaci do 2. stupně. Celkem 32 nemocných po implantaci MitraClipu bylo následně řešeno operačně, přičemž u 84 % z nich bylo možné provést chirurgickou plastiku chlopně (6).

Studie EVEREST II byla již randomizovanou studií: 279 nemocných bylo 2 : 1 randomizováno k MitraClipu (n = 184) nebo chirurgické plastice mitrální chlopně (n = 95). Dominovali nemocní s primární-degenerativní mitrální regurgitací (73 % v obou skupinách). Primární endpoint (absence úmrtí, operace mitrální chlopně nebo mitrální regurgitace větší jak 2. stupně za jeden

rok) byl dosažen ve skupině MitraClipu v 55 %, a ve skupině chirurgie v 73 % (po dvou letech to bylo 52 % vs. 66 %), přičemž ve skupině MC bylo do jednoho roku pro recidivu významné MR operováno 20 % nemocných, zatímco reoperace v chirurgické větvi byla pouze ve 2,2 %. Bezpečnostní endpoint ke 30. dni prokázal nízký výskyt klinicky nežádoucích příhod v obou skupinách (7). Subanalýza podskupin pak poukázala na nemocné, kde výsledky katetrizační techniky byly srovnatelné s kardiologickým výkonem: jednalo se o nemocné s funkční mitrální regurgitací, věk nad 70 let a EF LK pod 60 %.

MitraClip byl po „schválení“ v roce 2008 do roku 2014 použit u více jak 20 000 nemocných s vysokým operačním rizikem (8, 9, 10), nicméně v indikacích postupně převažovali nemocní se sekundární mitrální regurgitací s rozšířením původních striktních anatomických i klinických indikací na nemocné se srdečním selháním a dysfunkcí levé komory srdeční, což dokumentují i publikované registry ACCESS-EUROPE (11) a německý registr TRAMI (12).

Studie MITRA-FR (13)

Studie randomizovala nemocné s významnou sekundární mitrální regurgitací a dysfunkcí levé srdeční komory (EF LK 15–40 %) a s projevy srdečního selhání (NYHA II, III, IVa) k medikamentózní léčbě (OMT) nebo implantaci MitraClipu (do 21 dnů od randomizace); jednalo se vždy o nemocné kontraindikované ke kardiologickému výkonu. Primární endpoint byl sdružený výskyt úmrtí nebo neplánované hospitalizace za 12 měsíců od randomizace. Randomizováno bylo 307 nemocných (152 MC, 157 OMT) průměrného věku 70 let, ve skupině MC bylo 62,5 % nemocných s ischemickou dysfunkcí, průměrná EF LK byla 33 % a EDV kolem 135 ml/m², BNP 765 (MC), resp. 835 ng/l (OMT). Primární endpoint dosáhl 54,6 % ve skupině MC vs. 51,3 % ve skupině OMT (ns), přičemž výskyt úmrtí (24,3 % vs. 22,4 %, naprostá většina z kardiální příčiny) ani rehospitalizací (48,7 % vs. 47,4 %, MC vs. OMT) se nelišil. Na rozdíl od dříve publikovaných dat byl relativně vyšší počet procedurálních komplikací (celkem 14,6 % – zahrnoval např. krvácení, defekt septa síní, kardiogenní šok, embolizace, tamponáda). Studie má řadu omezení: sami autoři uvádějí, že chybí významné množství dat z echokardiografie, funkčního hodnocení, hodnot natriuretických peptidů,

hodnocení kvality života, „pouze“ 76,4 % nemocných mělo optimální výsledek po implantaci MC (regurgitace 0+ až 1+), přičemž za jeden rok nejméně 48 nemocných s úspěšnou implantací klipu mělo regurgitaci 2+ nebo vyššího stupně, 9,2 % nemocných randomizovaných k MC nemělo výkon proveden nebo byl neúspěšný, poměrně vysoký počet nemocných byl vyloučen z analýz (ve skupině MC 152 nemocných „intention-to-treat“, ale pouze 109 „per protokol“). Přesto je nutné závěry studie hodnotit jako negativní, v tomto kontextu je možné na sekundární mitrální regurgitaci pohlížet jako na parametr závažnosti onemocnění, kdy tím klíčovým prognosticky negativním ukazatelem je závažnost kardiomyopatie.

Studie COAPT (14)

Studie randomizovala 614 nemocných se srdečním selháním a maximální farmakologickou léčbou (NYHA II, III, IVa) a závažnou mitrální regurgitací, přičemž primární cílový ukazatel byl výskyt hospitalizací pro srdeční selhání během 24 měsíců sledování. Celkem 302 nemocných bylo randomizováno do skupiny s implantací MitraClipu (MC) a 312 nemocných do skupiny konzervativní léčby (OMT). Průměrný věk byl 72 let, 61 % nemocných mělo ischemickou kardiomyopatii, průměrná EF LK byla 31 % a hodnoty BNP byly kolem 1 000 pg/ml. Ve skupině MC byl výkon proveden v 97 % s úspěšností implantace alespoň jednoho klipu v 98 %, průměrně bylo implantováno 1,7 klipu/pacienta, pouze u 5 % nemocných přetrvávala i po výkonu významná mitrální regurgitace, 30denní mortalita byla 2,3 %, u žádného nemocného nebyla potřeba konverze na kardiologický výkon. Primární endpoint – hospitalizace pro srdeční selhání vztážený na jeden rok byl 35,8 % vs. 67,9 % ve skupině MC vs. OMT ($p < 0,001$), přičemž rozdíly jsou patrné již od prvního dne. Bezpečnostní ukazatel – absence komplikací způsobených

implantací klipu do jednoho roku – byl 96,6 % (předdefinovaný limit 88,0 %). Mortalita za dva roky byla významně nižší ve skupině MC oproti OMT (29,1 % vs. 46,1 %, $p < 0,001$), přičemž křivky přežívání se významněji rozcházejí od šestého měsíce. Ve skupině MC oproti OMT bylo dále zjištěno významné zlepšení v kategoriích kvality života (NYHA třída), funkční kapacity (6minutový test chůze), závažnosti mitrální regurgitace či enddiastolického objemu levé komory (-3,7 ml vs. +17,1 ml). Z limitací studie autoři uvádějí: nemožnost zaslepení studie (viditelnost MitraClipu při zobrazovacích metodách), potřebu dlouhodobějšího sledování (v rámci studie je plánována na dobu pěti let). Přesto závěr této studie vyznívá jednoznačně: u nemocných se srdečním selháním a významnou mitrální regurgitací je implantace MitraClipu spojena se zlepšením prognózy, snížením počtu hospitalizací pro srdeční selhání a zlepšením kvality života ve srovnání s OMT.

Které nemocné indikovat k implantaci MitraClipu?

Selekce nemocných je založena na posouzení klinických ukazatelů (závažnost symptomů, posouzení kardiálního rizika operace, posouzení komorbidit a prognózy). Klíčovou roli hraje morfolgie chlopně z hlediska posouzení mechanismu regurgitace, její závažnosti a anatomických poměrů.

Klinické posouzení: symptomy nemocných – námahová dušnost NYHA II, III, IVa – musí být způsobeny mitrální regurgitací, musí být splněn předpoklad, že redukcí mitrální regurgitace (implantací MitraClipu) dojde ke zmírnění symptomů. U asymptomatických nemocných s významnou mitrální regurgitací nemáme pro implantaci MitraClipu žádná data. U nemocných s primární mitrální regurgitací je primárně zvažovanou strategií kardiologická (náhrada nebo záchranná operace chlopně) a MitraClip může být zvážen u inoperabilních nemocných,

Tab. 1. Efekt implantace MitraClipu u 30 nemocných s pokročilým srdečním selháním a významnou sekundární mitrální regurgitací po 12 měsících (párový t-test, $p < 0,05$)

Parametr	Vstupní hodnota	12 měsíců	p
NYHA třída	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,2	< 0,05
KCCQ overall summary	57 ± 28	71 ± 26	< 0,05
MLHFQ skóre	37 ± 23	29 ± 21	< 0,05
Stupeň MR	3,6 ± 0,4	2,3 ± 0,4	< 0,05
LV mass (g/m ²)	139 ± 35	129 ± 28	< 0,05

KCCQ – The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, celkové skóre (23 položek); MLHFQ skóre – The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

jako jakási paliativní metoda s nižší technikou úspěšností, ale přesto s dostupnými daty pro vysoce selektované nemocné. Nemocní s funkční mitrální regurgitací, zejména nemocní s těžkou dysfunkcí levé komory (dilatační kardiomyopatie, ischemická dysfunkce bez indikace CABG), byli předmětem výše uvedených studií. Implantace MitraClipu představuje u takto vybraných nemocných jednu z možností stabilizace klinického stavu, další možnosti představují implantace mechanické srdeční podpory, případně transplantace srdce v terminální fázi chronického srdečního selhání. Indikace k těmto výkonům již patří do kompetence transplantačního centra.

Posouzení závažnosti vady: základní metodou je jícnová echokardiografie, která určí závažnost mitrální regurgitace (platí zde odlišná kritéria pro definici významné primární a sekundární MR: EROA 0,4 cm² a regurgitační objem 60 ml vs. EROA 0,2 cm² a regurgitační objem 30 ml), mechanismus mitrální regurgitace a dopad objemového přetížení na velikost levé síně a levé komory srdeční, přítomnost a stupeň plicní hypertenze a přidružené vady (zejména trikuspidální regurgitace, která, pokud je významná, vyžaduje chirurgickou korekci). U nemocných se sekundární MR je pak klíčovým parametrem stupeň dilatace a dysfunkce levé komory a její funkční rezerva: u nemocných s terminální dysfunkcí (EF LK < 20 %, těžká dilatace a remodelace LK, absence funkční rezervy) implantace MitraClipu již nemůže zvrátit nepříznivou prognózu onemocnění.

Posouzení morfologie chlopně ve vztahu k implantaci MitraClipu: klasická indikační kritéria vycházejí z definic studie EVEREST: centrálně uložený jet mitrální regurgitace (scalop A2/P2), plocha mitrálního ústí > 4 cm² (při menším ústí je riziko vzniku mitrální stenózy po výkonu), u funkční mitrální regurgitace koaptace cípů alespoň 2 mm, hloubka koaptace < 11 mm; u primární mitrální regurgitace pak tzv. „flail gap“ < 10 mm a tzv. „flail width“ < 15 mm. Pro zachycení obou cípů chlopně je důležitá dostatečná délka zadního cípu mitrální chlopně (> 8 mm) a absence kalcifikací. Řada těchto původních kritérií je dnes relativních, při použití určitých technik (implantace více klipů, technika tzv. „zipu“) lze výkon provést i u rozsáhlejšího poškození. Komplexnější poškození chlopně – porevmatické změny, endokarditida, perforace cípů, vícečetné významné jety i mimo centrální scalopy, roz-

štěp chlopně, hluboký prolaps a ruptura šlašiněk zpravidla představují kontraindikaci výkonu (15).

Primární mitrální regurgitace: podle současných Guidelines může být zvážena implantace MitraClipu u závažné primární mitrální regurgitace pouze u nemocných, kteří splní echokardiografická kritéria k tomuto výkonu a současně se jedná o nemocné inoperabilní nebo s vysokým operačním rizikem, za předpokladu životní prognózy delší jak jeden rok (IIb/C).

Sekundární mitrální regurgitace: implantace MitraClipu může být zvážena u symptomatických nemocných s významnou mitrální regurgitací, kteří mají maximální farmakologickou léčbu (včetně resynchronizační terapie, pokud je indikována), kteří splní echokardiografická kritéria k tomuto výkonu a současně se jedná o nemocné inoperabilní nebo s vysokým operačním rizikem, za předpokladu životní prognózy delší jak jeden rok (IIb/C).

Definice „vysokého operačního rizika“ je však často kontroverzní, posouzení musí zahrnovat individuální charakteristiky nemocného, přičemž klíčovou roli hraje posouzení tzv. „heart-tým“. Klasické rizikové kalkulátory nezohledňují řadu faktorů (frailty, soběstačnost, mentální stav, interní komorbididy), přesto hodnoty logistického EuroSCORE ≥ 20 % nebo STS score > 10 % identifikují nemocného s velmi vysokým rizikem.

Závěry

Z perkutánních katetrizačních výkonů pro mitrální regurgitaci je v současné době v praxi používán prakticky výhradně MitraClip. U nemocných s primární MR může být výkon zvážen u inoperabilních nemocných jako jakási paliativní metoda. U nemocných se sekundární MR představuje implantace MitraClipu jednu z možností stabilizace progresu onemocnění. Z klinických zkušeností i řady registrů je zřejmé, že u správně indikovaných výkonů dochází k významné redukci mitrální regurgitace s příznivým klinickým dopadem. Naše vlastní zkušenosti u 30 pacientů s významnou sekundární MR a systolickou dysfunkcí LK a pokročilým srdečním selháním (věk 59 let, DKMP 60 %, ICHS 26 %, EF LK 30 ± 8 %, NYHA ≥ 3 84 %, ICD 70 %, CRT 33 %) prokazují příznivý klinický efekt (tabulka 1), při technické úspěšnosti výkonu v 97 % případů s nulovou periprocédurální i 90denní mortalitou, roční mortalita byla 10 %, rehospitalizací pro

srdeční selhání 30 % a k srdeční transplantaci byli indikováni dva pacienti (16).

Randomizované studie tak předpokládaly jasný efekt na klinické endpointy. Překvapením proto byly zcela negativní výsledky studie MITRA-FR a druhým překvapením nedlouho poté byly pozitivní výsledky studie COAPT a až neuvěřitelnou 17% absolutní redukcí mortality za dva roky. Studie COAPT a MITRA-FR měly lehce odlišná vstupní kritéria, nicméně obě studie zařazovaly nemocné s těžkou dysfunkcí levé komory, významnou sekundární (převážně ischemickou) MR. Jednalo se o velmi pokročilá onemocnění, o čemž svědčí jednorozměrná mortalita v rameni OMT 22 % resp. 23 % (MITRA-FR, resp. COAPT). Mortalita ve studii MITRA-FR byla hodnocena po jednom roce a nelišila se (24,3 % vs. 22,4 %), ve studii COAPT pak za jeden rok také nebyl rozdíl významný (19,1 % vs. 23,2 %, p = ns), nicméně za dva roky byl již rozdíl v mortalitě vysoce významný (29,1 % vs. 46,1 %, p < 0,001) – ovlivnění mortality tedy bylo poměrně pozdní. Při následném srovnání obou studií jsou patrné rozdíly zejména ve vstupních kritériích. Ve studii COAPT byli zařazováni nemocní s významnější mitrální regurgitací – dle US guidelines EROA > 30 mm² (průměr 41 ± 15 mm²), regurgitační objem > 45 ml/stah, zatímco ve studii MITRA-FR dle EU guidelines EROA > 20 mm² (průměr 31 ± 10 mm²), regurgitační objem > 30 ml/stah. Naopak, stupeň dilatace levé komory srdeční byl větší u nemocných ve studii MITRA FR (135 ± 35 ml/m²) oproti studii COAPT (101 ± 34 ml/m²). Lze tedy říci, že ve studii COAPT byli nemocní s menší dilatací levé komory, ale významnější mitrální regurgitací (což může svědčit o větším stupni funkční rezervy LK), zatímco ve studii MITRA-FR měli nemocní pokročilejší dysfunkci levé komory s její dilatací a méně těžkou mitrální regurgitací (jejíž ovlivnění již nemělo efekt na terminální dysfunkci levé komory s vyčerpanou funkční rezervou). V této souvislosti se hovoří o tzv. přiměřené neboli úměrné („proportionate MR“, EROA 20–30 mm², LVEDV > 200 ml) mitrální regurgitací, kdy stupeň mitrální regurgitace je úměrný stupni dilatace levé komory a postupy vedoucí primárně ke snížení objemu levé komory (maximálně tolerovaná farmakologická léčba, resynchronizační terapie) vedou i ke zmenšení MR. Naopak v situaci, kdy levá komora není příliš dilatována a mitrální regurgitace je významnější než by odpovídalo pouze stupni dilatace

a dysfunkce levé komory (tzv. „disproportionate MR“, EROA > 30 mm², LVEDV < 200 ml), je patrný benefit z intervence na mitrální chlopni.

Jaké jsou tedy závěry pro běžnou klinickou praxi:

- u nemocných s primární MR může být implantace MitraClipu zvážena pouze u inoperabilních nemocných jako paliativní metoda
- nemocní se sekundární významnou MR a projevy srdečního selhání a mají špatnou prognózu i při maximální terapii včetně CRT

(roční mortalita 20–25%, hospitalizace pro srdeční selhání u 2/3 nemocných v průběhu jednoho roku):

- implantace MitraClipu vede k významné redukci mitrální regurgitace (až u 90% po jednom roce je eliminována významná MR)
- významná redukce mitrální regurgitace snižuje mortalitu a nutnost opakovaných hospitalizací v situaci, kdy levá komora není příliš dilatována a mit-

rální regurgitace je významnější než by odpovídalo pouze stupni dilatace a dysfunkce levé komory (tzv. „disproportionate MR“, EROA > 30 mm², LVEDV < 200 ml)

- implantace Mitra Clipu není indikována u nemocných s terminální fází srdečního selhání s irreverzibilní dysfunkcí a těžkou dilatací levé komory (tzv. „proportionate MR“, EROA 20–30 mm², LVEDV > 200 ml, EF LK < 20% bez funkční rezervy)

LITERATURA

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro-Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231–1243.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739–2791.
3. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2178–2188.
4. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014; 370: 23–32.
5. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 674–681.
6. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 686–694.
7. Feldman T, Mauri L, Kar S, et al. EVEREST II Randomized Clinical Trial: a Critical Assessment of the Safety Data In Patients Treated with the MitraClip. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(Suppl. 1): B23.
8. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2010; 31: 1373–1381.
9. Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. *Eur Heart J* 2010; 31: 1382–1389.
10. Feldman T, Foster E, Glower DG, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1395–1406.
11. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized postapproval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1052–1061.
12. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016; 37(8): 703–712.
13. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al.; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2297–2306.
14. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2307–2318.
15. Zamorano JL, Gonzales-Gomez A, Lancellotti P. Mitral valve anatomy: implications for transcatheter mitral valve interventions. *Eurointervention* 2014; 10: U106–U111.
16. Benák A, Skalická B, Hašková J, a spol. Mitra Clip in patients with functional mitral regurgitation and advanced heart failure – Single centre experience. *CorVasa* 2019; 61(1): 8–14.
17. Grayburn P, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovascular Imaging*, 2019; 12(2): 353–362.