

Střednědobé výsledky perkutánní léčby závažné sekundární mitrální insuficience pomocí systému MitraClip u nemocných se srdečním selháním

Michaela Červinková¹, Jiří Hlaváček¹, Petr Vojtíšek², Martin Kvašňák¹, Pavel Červinka^{1,3}

¹Klinika kardiologie, Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Ústí nad Labem

²KAPIM, Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Ústí nad Labem

³Univerzita Jana Evangelisty Purkyně v Ústí nad Labem

Cíl: Autoři prezentují střednědobé výsledky perkutánní léčby mitrální insuficience pomocí systému MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA).

Metodika: Soubor tvoří 59 nemocných se závažnou mitrální regurgitací a srdečním selháním kontraindikovaných ke kardiochirurgickému výkonu (EuroScore II 8,1 %). Průměrný věk souboru byl 71 let (± 13), většinu tvořili muži (56 %). Ejekční frakce levé komory byla $32,5 \pm 6,5$ %, většina (79 %) nemocných byla ve třídě NYHA 3/4.

Výsledky: Výkon byl technicky úspěšný ve 100 % případů. Bezprostředně po výkonu byla průměrná mitrální regurgitace redukována z 3,7 na 1,3 stupně/4 ($p < 0,0001$). Nemocní podstoupili 6 (N = 55), 12 (N = 47) a 24 (N = 28) měsíční klinické sledování s transtorakální echokardiografií (TTE) s celkovou mortalitou 11 %, 12,7 % a 32 % a kardiovaskulární mortalitou 3,6 %, 4,3 % a 10,7 %. Průměrná hodnota mitrální regurgitace během sledování byla podle TTE 1,75, 2,1 a 2,3 stupně ze 4 (pro všechny hodnoty $p < 0,001$ ve srovnání s průměrnou mitrální regurgitací 3,7/4 stupně před výkonem). Průměrná hodnota třída NYHA během sledování byla 1,85, 1,9 a 1,9/4 (pro všechny hodnoty $p < 0,001$ ve srovnání s třídou NYHA před výkonem).

Závěry: Autoři potvrdili účinnost i bezpečnost perkutánní léčby mitrální insuficience systémem MitraClip u pečlivě selektovaného souboru nemocných se závažnou sekundární mitrální regurgitací a srdečním selháváním se systolickou dysfunkcí levé komory.

Klíčová slova: mitrální regurgitace, perkutánní léčba mitrální insuficience, MitraClip.

Mid-term results of percutaneous treatment of severe mitral regurgitation with MitraClip in patients with heart failure

Objective: The authors present mid-term results of percutaneous treatment of mitral insufficiency using the MitraClip system (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA).

Methodology: The group consists of 59 patients with severe mitral regurgitation and heart failure in whom cardiac surgery was contraindicated (EuroScore II 8.1 %). The average age was 71 years (± 13), most of which were male (56 %). The left ventricular ejection fraction was 32.5 ± 6.5 %, the majority (79 %) of patients were NYHA class 3/4.

Results: The procedure was technically successful in 100 % of cases. Immediately after the procedure, the mean mitral regurgitation was reduced from 3.7 to 1.3 degrees/4 ($p < 0.0001$). The patients underwent 6 (N = 55), 12 (N = 47), and 24 (N = 28) months of clinical follow-up with transthoracic echocardiography (TTE) with overall mortality of 11 %, 12.7 %, and 32 % and cardiovascular mortality of 3.6 %, 4.3 %, and 10.7 %, respectively. According to TTE, the mean mitral regurgitation grade during follow-up was 1.75, 2.1, and 2.3 degrees out of 4 (for all $p < 0.001$ values, compared with an average mitral regurgitation of 3.7/4 degrees before the procedure). The average NYHA class score during follow-up was 1.85, 1.9, and 1.9/4 (for all $p < 0.001$ values), compared with the NYHA class before the procedure.

Conclusions: The authors confirmed the efficacy and safety of percutaneous treatment using MitraClip in a carefully selected group of patients with severe secondary mitral regurgitation and heart failure with left ventricular systolic dysfunction.

Key words: mitral regurgitation, percutaneous treatment of mitral regurgitation, MitraClip.

Úvod

Sekundární (dříve nazývaná také funkční) mitrální regurgitace (MR) je charakterizována přítomností významné regurgitace při strukturně normálních cípech mitrální chlopně i závěsném aparátu. Regurgitace je způsobena omezenou koaptací cípů mitrální chlopně při dilataci mitrálního anulu nebo změněným postavením papilárních svalů u remodelované levé komory (LK) a je prediktorem mortality u nemocných se srdečním selháním a sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční (1, 2, 3). Základem léčby sekundární mitrální regurgitace u nemocných se srdečním selháním je optimální farmakoterapie, resynchronizační léčba u nemocných s dyssynchronií či revaskularizační zákrok v případě ischemické choroby srdeční. Taková léčba může zabránit/zlepšit remodelaci či dilataci LK, a tím i zmenšit tíži MR (4).

Ačkoliv má chirurgická léčba význam u primární (degenerativní) MR, nebyl prokázán příznivý efekt ať již chirurgické plastiky nebo náhrady mitrální chlopně na mortalitu nebo redukci hospitalizací v případě izolované sekundární MR (5, 6). V nedávné době byly publikovány výsledky randomizovaných studií prokazujících příznivý efekt léčby sekundární MR u nemocných se srdečním selháváním a systolickou dysfunkcí LK pomocí implantace

MitraClipu (7). Princip metody spočívá ve spojení obou cípů („edge-to-edge“) za pomoci speciální svorky/svorek (klipů) zavedených perkutánně s využitím transseptální punkce. V typickém případě tak dochází k vytvoření dvou menších mitrálních ústí s redukcí významnosti MR (Obr. 1). Ve srovnání s chirurgickým zákrokem je tento výkon minimálně invazivní s nízkým rizikem závažných komplikací (7, 8).

Cílem této práce je zhodnocení bezpečnosti a účinnosti této léčby u vlastní kohorty nemocných během střednědobého sledování (až 24 měsíců).

Soubor nemocných

V období 4/2015–12/2020 bylo na Klinice kardiologie, Krajské zdravotní, a.s., Masarykově nemocnici v Ústí nad Labem, o.z., na základě rozhodnutí „heart“ týmu léčeno 59 nemocných se sekundární MR pomocí systému MitraClip® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). Všichni pacienti měli před výkonem dobře titrovanou terapii srdečního selhání (22% nemocných s resynchronizační léčbou). Vstupní charakteristiky souboru uvádí podrobně tabulka 1. Průměrný věk souboru byl 71 let (± 13), většinu tvořili muži (56%). U převážné části nemocných se jednalo o ischemickou kardiomyopatii (72%), dilatační kardiomyopatie byla zjištěna u 28%. Průměrná ejekční frakce levé komory byla $32,5 \pm 6,5\%$.

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru

Základní charakteristiky souboru	N=59
Věk (roky)	71 \pm 13
Muži (%)	56
Etiologie SS (%)	
■ ICHS	72
■ dilatační KMP	28
Ejekční frakce LK (%)	32,5 \pm 6,5
Třída NYHA ≤ 2 (%)	21
Třída NYHA ≥ 3 (%)	79
Průměrná hodnota MR před výkonem	3,7/4 stupňů
Resynchronizační léčba (%)	21
ICD (%)	26
EuroScore II (%)	8,1
Fibrilace síní (%) (paroxysmální či permanentní)	63
Diabetes mellitus (%) (na PAD či inzulinu)	24
Chronická renální insuficience (%)	12

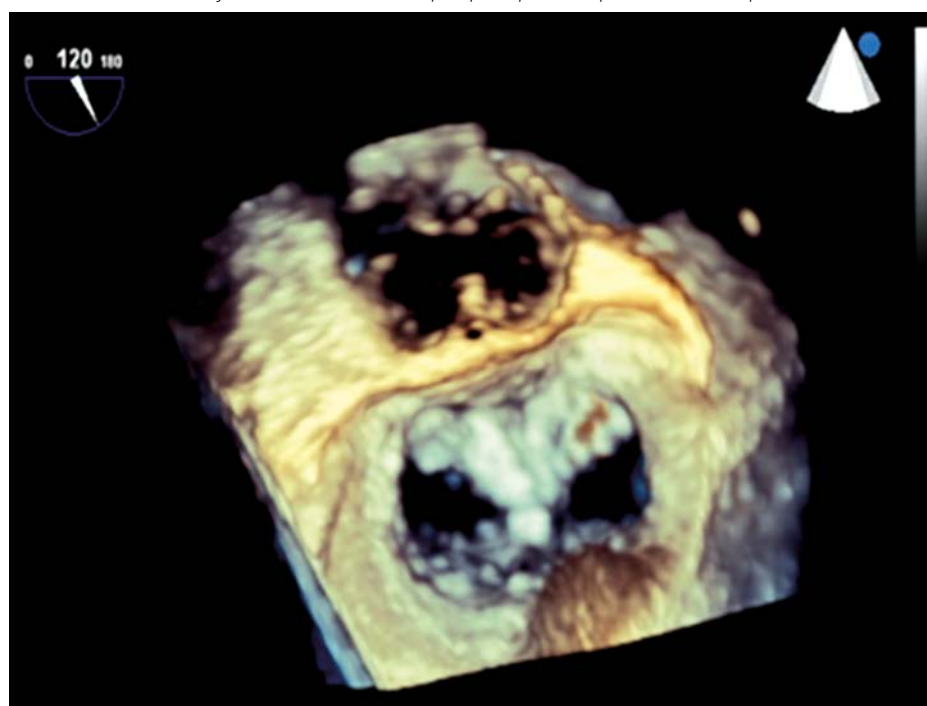
SS – srdeční selhání; ICHS – ischemická choroba srdeční; KMP – kardiomyopatie; NYHA – New York Heart Association; MR – mitrální regurgitace; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; PAD – perorální antidiabetika

Většina nemocných (79%) se nacházela ve 3. či 4. třídě funkční klasifikace NYHA s průměrnou mitrální regurgitací 3,7/4 stupně. Vysoký rizikový profil byl charakterizován hodnotou EuroScore II 8,1%. Resynchronizační léčbu/implantaci ICD podstoupilo před výkonem 28% nemocných.

Metodika

Všechny výkony proběhly v celkové anestezii pod kontrolou jícnové echokardiografie a rtg. MitraClipy byly zaváděny perkutánně přes pravostrannou femorální žílu s využitím transseptální punkce a 24 F zaváděcího katétru. Bylo implantováno průměrně 1,4 klipu/pacienta, nejčastěji do segmentů A2–P2 mitrální chlopně. Výkon byl technicky úspěšný ve 100% případů. Bezprostředně po výkonu byla průměrná mitrální regurgitace redukována z 3,7 na 1,3 stupně/4 ($p < 0,0001$). Ke vzniku iatrogenní mitrální stenózy nedošlo. Průměrný gradient po výkonu byl 2,8 mmHg. Místo vpichu v pravé stehenní žíle bylo u prvních 30 nemocných ošetřeno pomocí „Z“ stehu, u zbylých 29 nemocných bylo použito k uzávěru žíly dvou zařízení dedikovaných k perkutánnímu uzávěru cév (Perclose ProGlide™ Suture-Mediated Closure System, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). V souvislosti s výkonem žádný nemocný nezemřel. Vyskytla se celkem tři závažná krvácení

Obr. 1. 3D obraz „dvojitého ústí“ mitrální chlopně po úspěšné implantaci MitraClipu



3D – trojrozměrný

Tab. 2. Výsledky po výkonu

Výsledky po výkonu	N=59
Úspěch (%)	100
Průměrný počet implantovaných klipů na pacienta	1,4
Průměrná MR bezprostředně po výkonu	1,3/4 stupňů
Komplikace (%)	7
■ závažné krvácení vyžadující chirurgickou revizi	3 nemocní
■ hemoperikard vyžadující punkci	1 nemocný
Průměrný gradient na mitrální chlopni po výkonu (mmHg)	2,8
Uvolnění klipu	0
Urgentní konverze na kardiokirurgii	0
Periprocedurální úmrtí	0

MR – mitrální regurgitace; mmHg – milimetry rtuti

z místa vpichu vyžadující chirurgickou revizi. Jeden nemocný s touto komplikací zemřel 28. den po výkonu na multiorgánové selhání. U jednoho nemocného vznikl 2. den po výkonu hemodynamicky závažný hemoperikard, který byl úspěšně zvládnut jednorázovou perikardiální punkcí. Hospitalizační (30denní) mortalita byla tedy 1,6% (1 pacient). Průměrná doba hospitalizace dosáhla 4,2 dne. Duální antitrombotická terapie, event. kombinace warfarinu s clopidogrelem u nemocných s fibrilací síní, byla zpravidla doporučena na šest měsíců s případným zkrácením při zvýšeném krvácivém riziku.

Nemocní byli indikováni k 6, 12 a 24měsíčnímu klinickému sledování s transtorakální echokardiografií (TTE). Významnost mitrální regurgitace byla stanovována semikvantitativně na přístroji Phillips iE33. Hodnocení klinického stavu bylo hodnoceno funkčními třídami NYHA klasifikace.

Statistická analýza byla provedena pomocí specializovaného softwaru (NCSS & PASS, Kaysville, UT, USA). Spojité proměnné jsou vyjádřeny jako průměr ± SD. Kategorické proměnné jsou vyjádřeny v procentech. Spojité proměnné jsou porovnávány pomocí Studentova testu. Kategorické proměnné byly porovnány pomocí testu chí-kvadrát. Za statisticky významnou byla považována dvoustranná hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

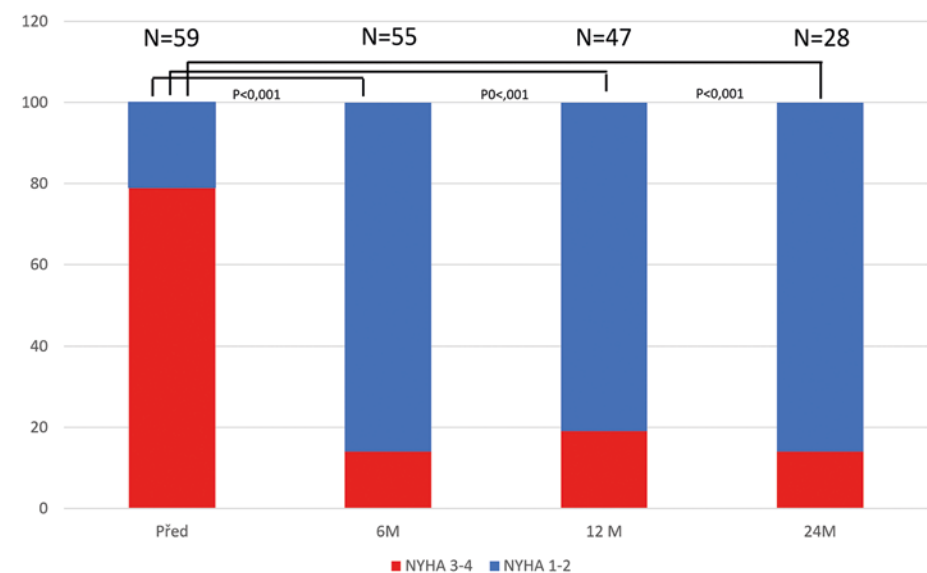
Celkem 55 nemocných podstoupilo 6měsíční, 47 nemocných 12měsíční a 28 nemocných 24měsíční sledování. Během dvouletého sledování zemřelo celkem 9 pacientů. Celková

Tab. 3. Celková a kardiovaskulární mortalita v 6, 12 a 24 měsících

Mortalita	6M (n=55)	12 M (N=47)	24 M (N=28)
Celková mortalita (%)	11 (6/55 nemocných)	12,7 (6/47 nemocných)	32 (9/28 nemocných)
Kardiovaskulární mortalita (%)	4 (2/55 nemocných)	4,3 (2/47 nemocných)	10,7 (3/28 nemocných)

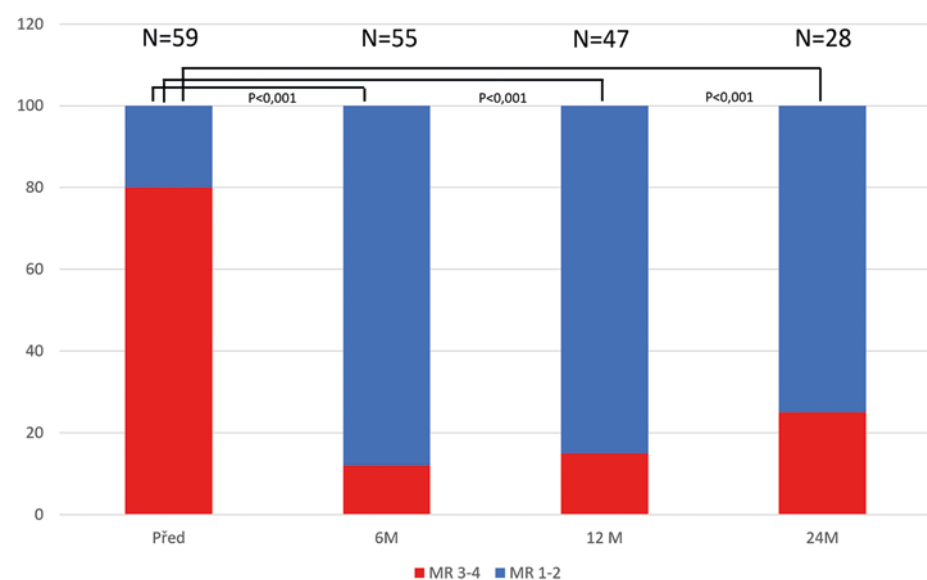
M – měsíce

Graf 1. NYHA třída před výkonem a za 6, 12 a 24 měsíců po výkonu



NYHA – New York Heart Association; M – měsíce

Graf 2. Mitrální regurgitace před výkonem a za 6, 12 a 24 měsíců po výkonu



M – měsíce

mortalita byla v 6, 12 a 24 měsících 11 %, 12,7 % a 32 % a kardiovaskulární mortalita 3,6 %, 4,3 % a 10,7 %. Z kardiovaskulárních příčin zemřeli pouze tři nemocní (2× srdeční selhání, 1× akutní infarkt myokardu), šest nemocných zemřelo z nekardiálních příčin (3× infekční komplikace, 2× karcinom plic, 1× multiorgánové selhání). Průměrná hodnota mitrální regurgitace bě-

hem sledování byla podle TTE 1,75, 2,1 a 2,3 stupně ze 4 (pro všechny hodnoty $p < 0,001$ ve srovnání s průměrnou mitrální regurgitací 3,7/4 stupně před výkonem). Průměrná hodnota třída NYHA během sledování byla 1,85, 1,9 a 1,9/4 (pro všechny hodnoty $p < 0,001$ ve srovnání s třídou NYHA před výkonem. 24 nemocných z 28 (85 %), kteří dokončili 24měsíční

sledování, je po výkonu ve funkční třídě NYHA I–II s přetrvávajícím dobrým efektem zákroku. Mitrální regurgitace 1.–2. stupně/4 byla prokázána podle TTE u 75 % nemocných. Během sledování nedošlo k uvolnění klipu u žádného nemocného, žádný nemocný nemusel podstoupit chirurgický zákrok pro významnou stenózu nebo MR a žádný nemocný nebyl indikován k transplantaci srdce či ke krátko nebo dlouhodobé mechanické podpoře oběhu.

Diskuze

Perkutánní léčba systémem MitraClip představuje novou možnost léčby závažné sekundární MR u nemocných s pokročilým srdečním selháním se systolickou dysfunkcí levé komory a optimálně zavedenou standardní léčbou (včetně resynchronizace, pokud je indikována). Pro svou nízkou periprocedurální zátěž představuje cennou alternativu tradičním kardiokirurgickým výkonům u vysoce rizikových pacientů.

V nedávné době byly publikovány výsledky randomizovaných studií hodnotících efekt MitraClipu u této kohorty nemocných. Zatímco Stone a kolektiv (7) prokázali statisticky významný efekt léčby sekundární MR ve skupině nemocných léčených pomocí MitraClipu 24 měsíců po výkonu (srdeční

selhání 35,8 % vs. 67,9 %, $p < 0,001$; celková mortalita 29,1 % vs. 46,1 %, $p < 0,001$), Obadia a spoluautoři žádný statisticky významný rozdíl v primárním sledovaném end-pointu (smrt z srdečního selhání) či celkové mortalitě ve 12 i 24 měsících mezi skupinou léčenou MitraClipem a skupinou léčenou konzervativně nepozorovali. Rozdíly ve výsledcích obou studií jsou nejspíše dány pokročilejším stavem systolické dysfunkce levé komory srdeční v souboru nemocných v Obaidově studii. Nemocní zahrnutí do této studie vykazovali v průměru větší rozměr levé komory na konci diastoly nebo měli v anamnéze více hospitalizačních epizod pro srdeční selhání. Titrace optimální léčby byla pravděpodobně preciznější ve studii Stonea (více nemocných s resynchronizační léčbou v obou větvích studie). Je také možné, že rozdíly byly dány i vyšší úspěšností MitraClipu v práci Stonea a kol. (méně nemocných s MR > 2 stupně/IV bezprostředně po výkonu i po 12 měsících sledování). Naproti tomu, výsledky obou studií potvrdily bezpečnost MitraClipu i u nemocných s velmi pokročilou systolickou funkcí. Nicméně se zdá, že pokud je nemocný již ve velmi pokročilé fázi srdečního selhání, nemá korekce sekundární MR příznivý vliv na další osud nemocného. Indikace nemocných

k tomuto zákroku je proto možná pouze po velmi podrobném zhodnocení stavu expertní skupinou („heart-team“) složenou z neinvazivních kardiologů, intervenčních kardiologů, kardiokirurgů i specialistů na srdeční selhávání.

V prezentovaném souboru byla celková/kardiovaskulární mortalita ve 12 i 24 měsících sledování srovnatelná či nižší než ve výše zmíněných randomizovaných studiích. Během střednědobého sledování přetrvává příznivý klinický i UZ efekt léčby u většiny nemocných (NYHA I–II > 80 %). Tyto příznivé výsledky v naší kohortě pacientů jsou dány především pečlivým výběrem nemocných k implantaci MitraClipu, s vyloučením nemocných ve velmi pokročilém stavu srdečního selhávání.

Závěr

Na vlastním souboru nemocných jsme potvrdili účinnost i bezpečnost perkutánní léčby mitrální insuficience systémem MitraClip u pečlivě selektovaného souboru nemocných se závažnou sekundární mitrální regurgitací a srdečním selháváním se systolickou dysfunkcí levé komory. Během střednědobého sledování přetrvává příznivý klinický i UZ efekt léčby u většiny nemocných (NYHA I–II > 80 %) a zlepšuje se kvalita života nemocných.

LITERATURA

1. Goliásch G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2018; 39: 39–46.
2. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759–64.
3. 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; 97: 1675–1680.
4. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, et al. Clinical trial design

- principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: Part 1: clinical trial design principles – a consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 278–307.
5. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 185–186.
6. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Kolling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventri-

- cular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 381–7.
7. Stone GW, Lindefeldt JA, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* [online]. 2018; 379(24): 2307–2318. ISSN 0028–4793. Dostupné z: doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
8. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1395–1406.
9. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine* [online]. 2018; 379(24): 2297–2306. ISSN 0028–4793. Dostupné z: doi: 10.1056/NEJMoa1805374.