



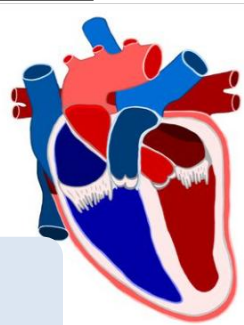
Těžká dysfunkce levé komory a aortální stenóza

Hana Línková
Kardiologická klinika FN Motol

Srdeční selhání a chlopenní vady

Chronické srdeční selhání

Trikuspidální regurgitace



Aortální stenóza

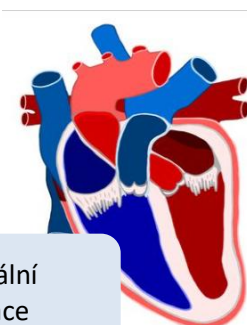
Aortální regurgitace

Mitrální regurgitace

Mitrální stenóza

Akutní srdeční selhání

Trikuspidální regurgitace

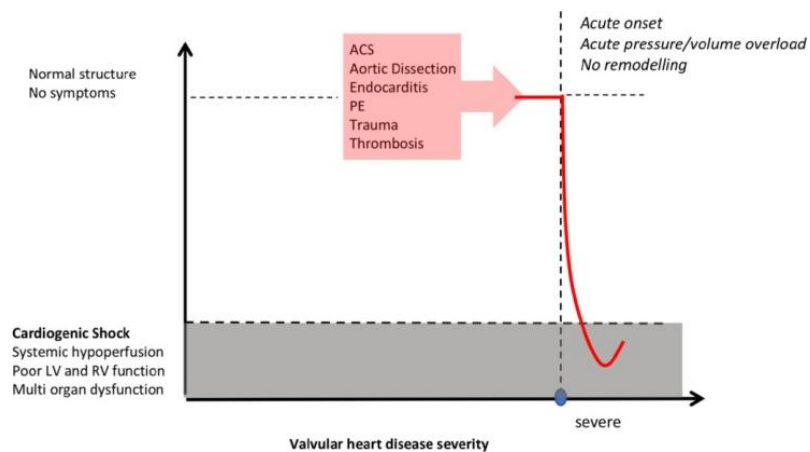
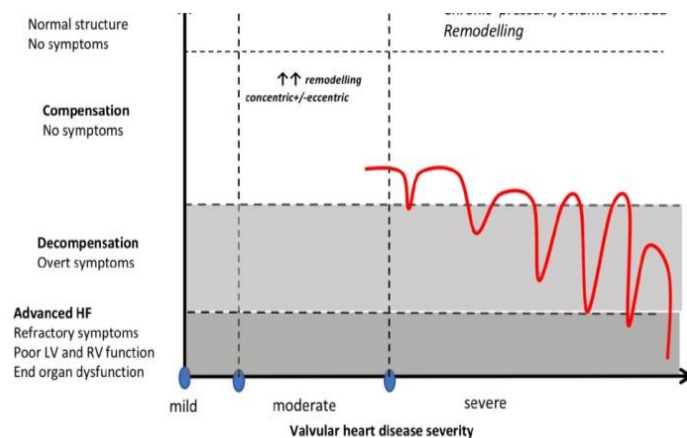


Aortální stenóza

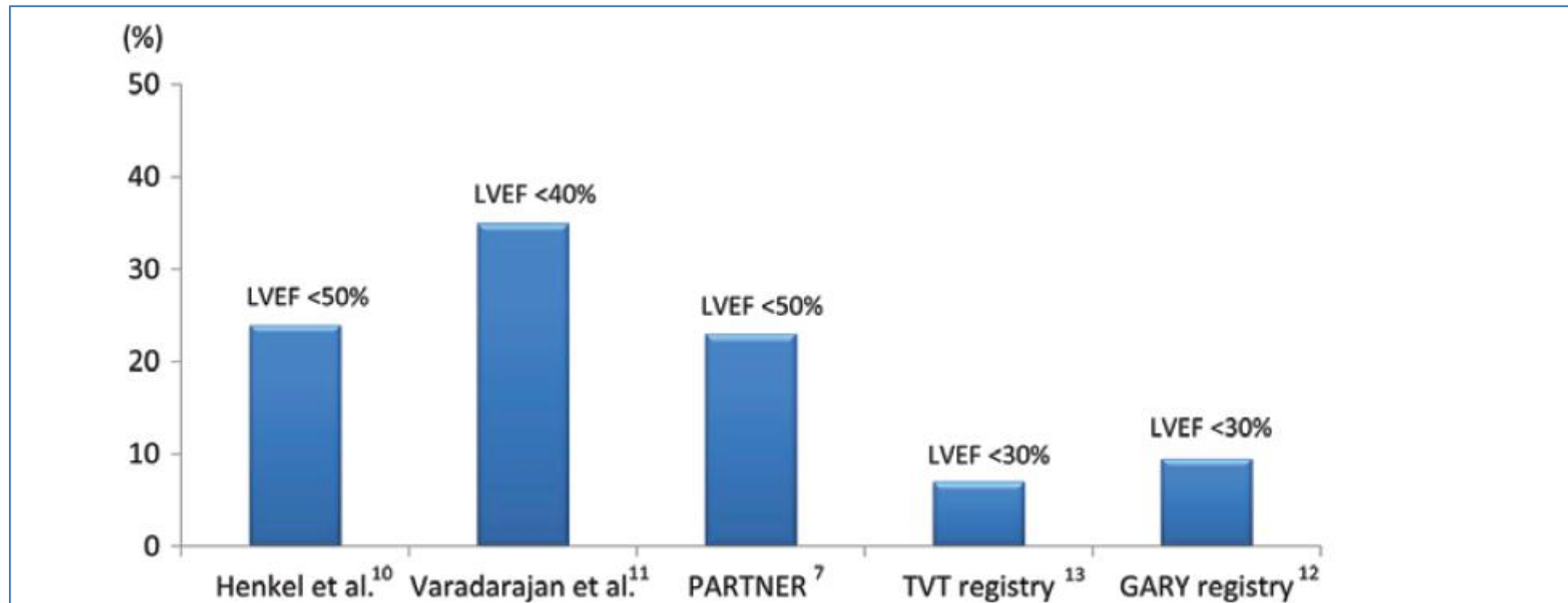
Aortální regurgitace

Mitrální regurgitace

Mitrální stenóza

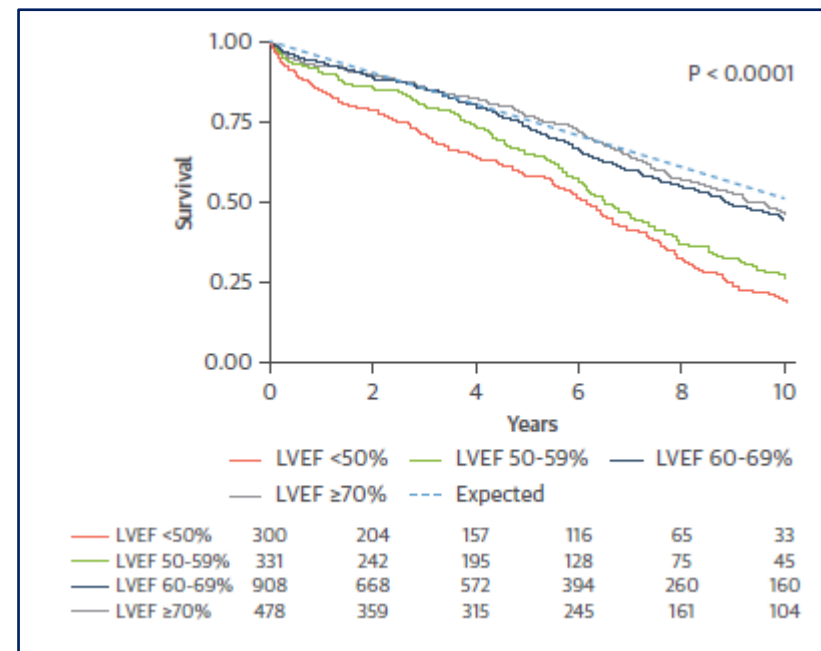
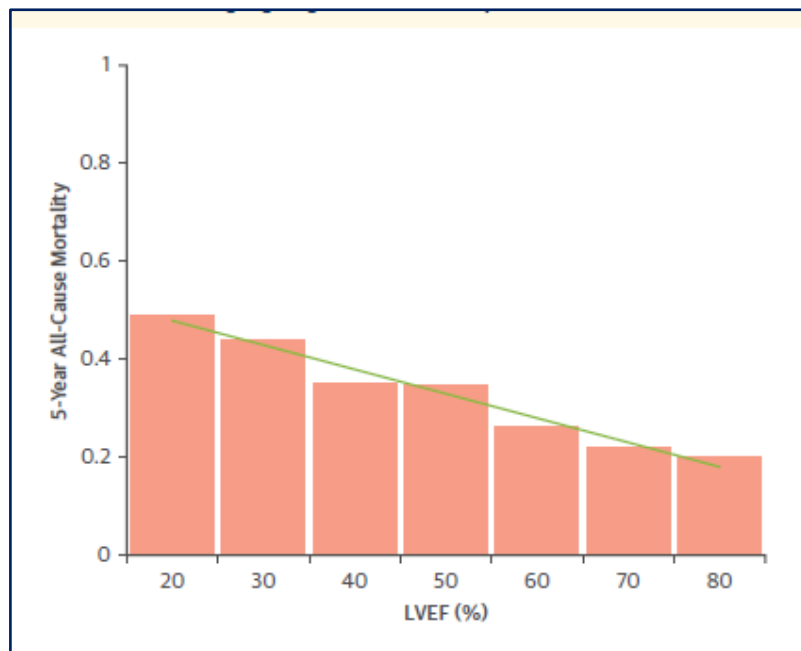


AS a dysfunkce levé komory srdeční



Převzato a upraveno dle Kamperidis et al. European Journal of Heart Failure (2016)

AS a dysfunkce levé komory srdeční



Převzato a upraveno dle Kamperidis et al. European Journal of Heart Failure (2016)

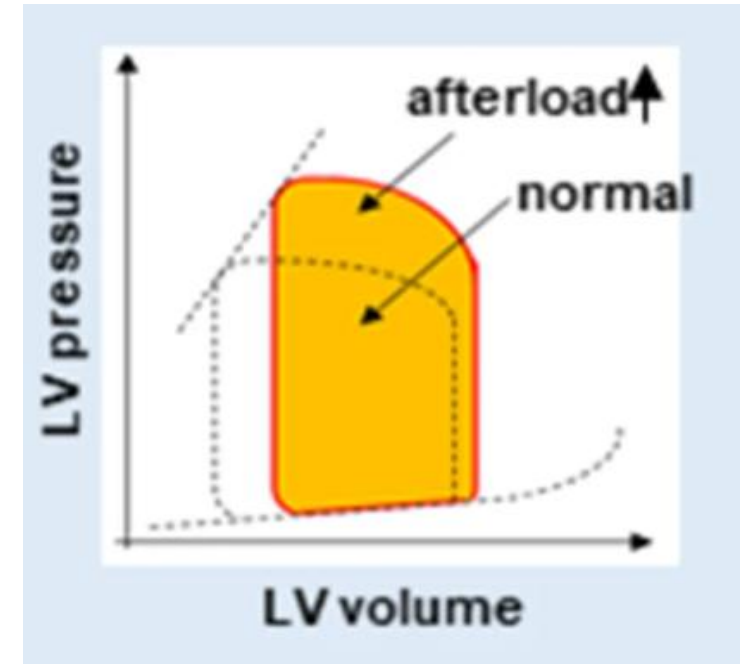
Aortální stenóza a příčiny dysfunkce

- Afterload mismatch při AS
- Ischemie myokardu resp. koronární nemoc
- Arytmie
- Další chlopenní vady (MR)

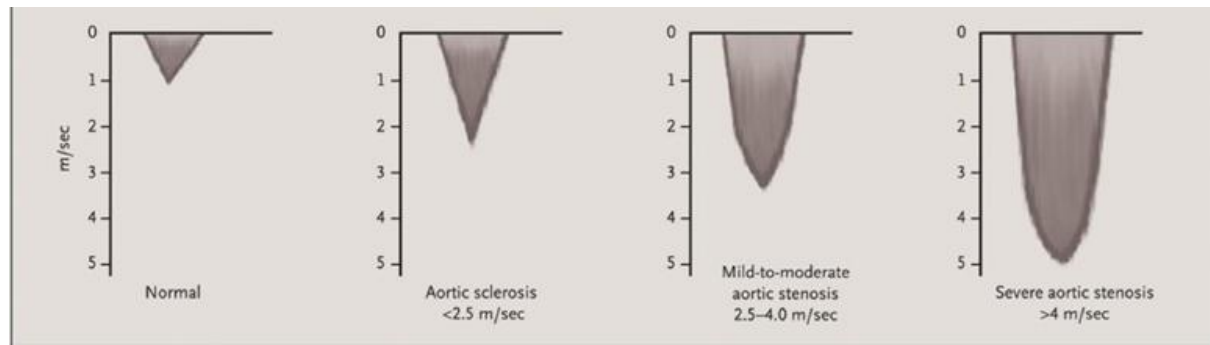
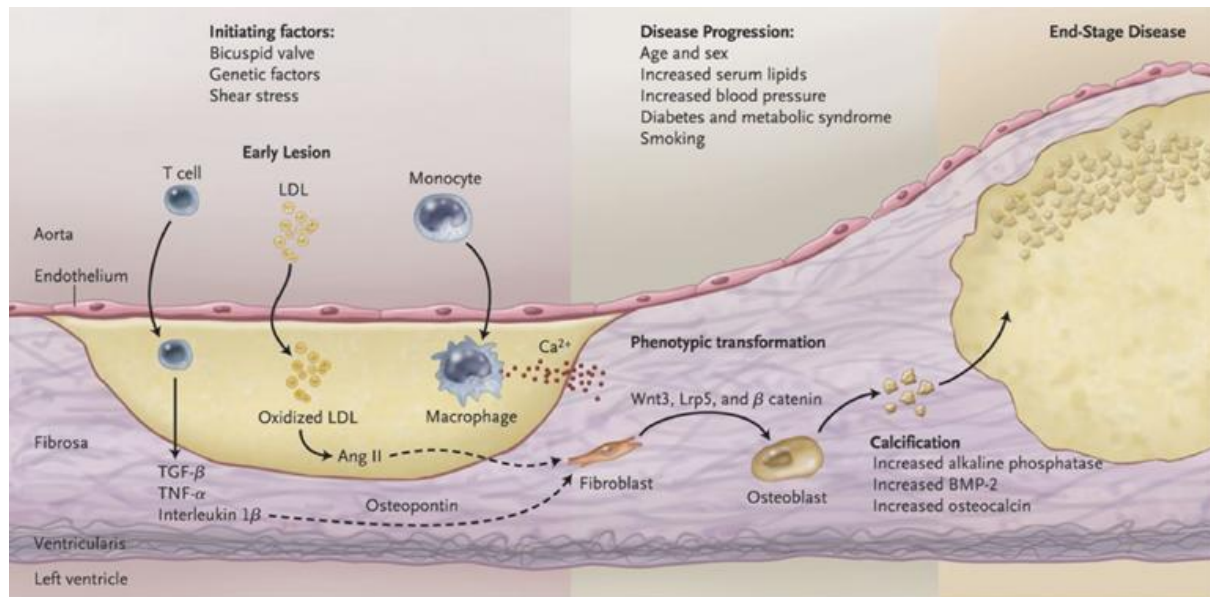
Aortální stenóza - patofyziologie

- **Srdeční výdej** závisí na komplexní souhře mezi srdeční náplní (preload), kontraktilitou a arteriální rezistencí (afterload) a autonomním nervovým systémem
- **Ve zdravých podmínkách** je plnění LK spojeno s malými změnami diastolického tlaku a tedy zachovalou diastolickou funkcí (tj. relaxací myokardu).
- **AS** : LK vystavena zvýšení afterloadu a intrakardiálních tlaků, a tím i napětí stěny myokardu
V souladu s Laplaceovým zákonem ($S = P \times r / 2 \times h$) dochází ke „kompenzační“ hypertrofií, aby se napětí stěny udrželo v normálním rozmezí

Koncepce, že LVH je potřebná k udržení srdečního výdeje, je však předmětem diskuse, protože klinická pozorování odhalují, že ne všichni pacienti s AoS mají LVH



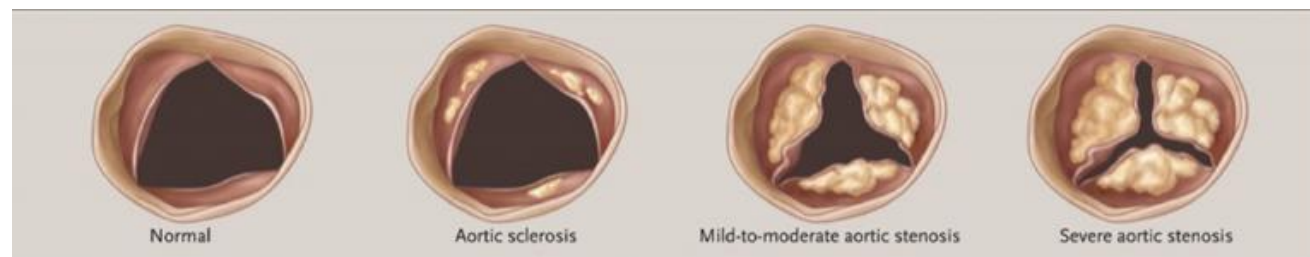
Patofyziologie aortální stenózy



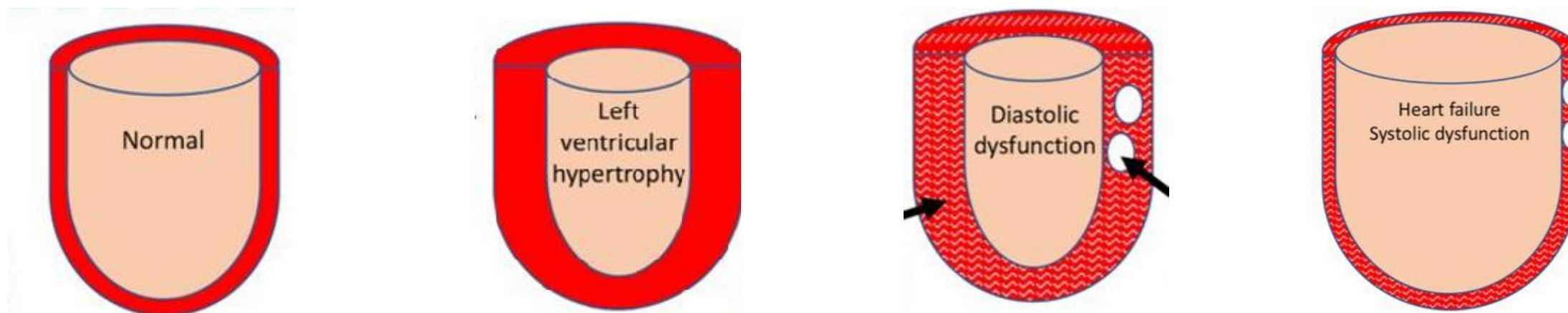
Iniciační fáze - počáteční poškození endotelu vede k infiltraci (LDL) a Lp(a) do chlopně do fibrosy, následně reaktivní formy O₂ modifikují lipidy na oxidované LDL (OxLDL) a ty stimulují extravazaci monocytů do chlopněového intersticia, kde se diferencují na makrofágy. V této fázi se spouští aktivací makrofágů zánětlivá kaskáda. Aktivované makrofágy uvolňují prozánětlivé cytokiny: To rekrutuje T lymfocyty, podporuje remodelaci extracelulární matrix vedoucí k fibróze a aktivuje VIC, propagující CAS.

Propagační fáze CAS je charakterizována opakovanou fibrózou a kalcifikací.

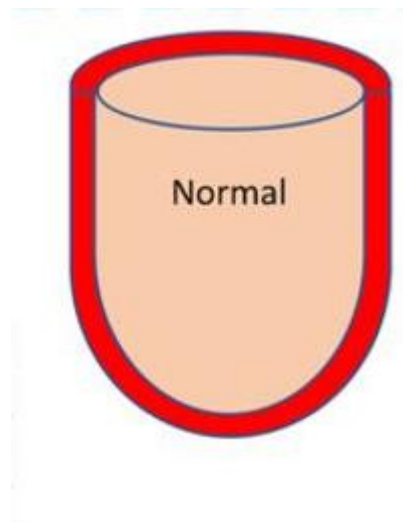
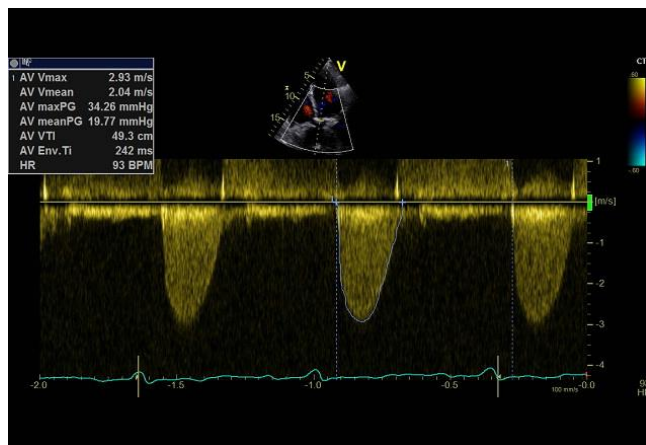
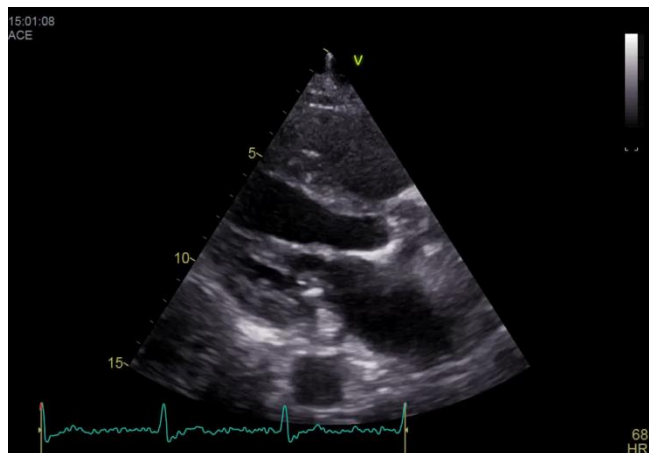
Aortální stenóza a levá komora



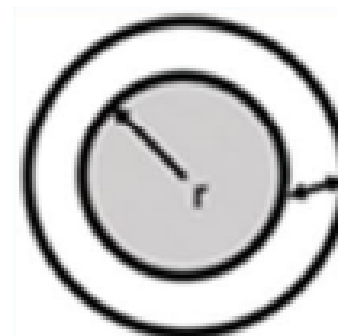
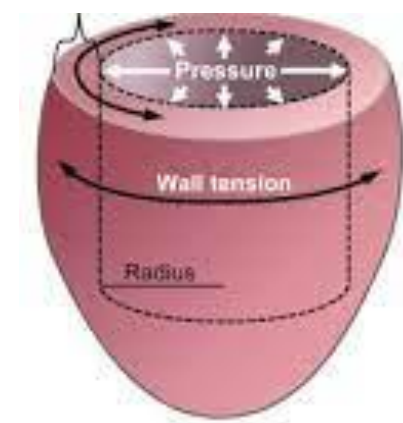
Progresivní hemodynamická obstrukce



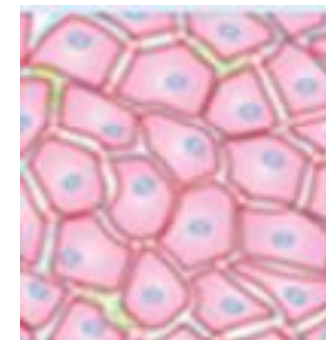
Patofyziologie srdečního selhání u pacientů s AS



zvýšený afterload
zvýšený wall stress



h: tloušťka stěny
r: poloměr



Normální nález

Patofyziologie srdečního selhání u pacientů s AS

koncentrická remodelace

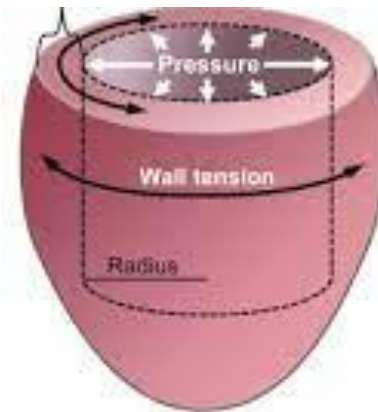
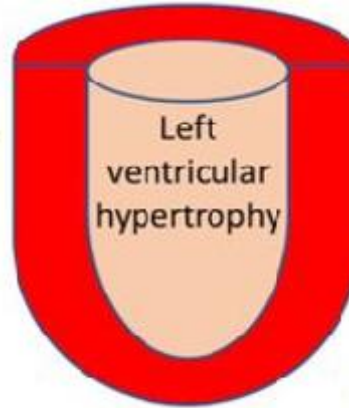
zvýšením relativní tloušťky stěn s normální srdeční hmotností (g/m^2)

koncentrická hypertrofie

zvýšením relativní tloušťky stěny a srdeční hmoty s malou nebo žádnou změnou objemu LK.

Excentrická hypertrofie

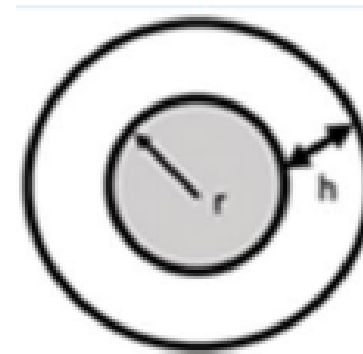
zvýšením srdeční hmoty se zvýšeným objemem LV (s normální, sníženou nebo zvýšenou relativní tloušťkou stěny)



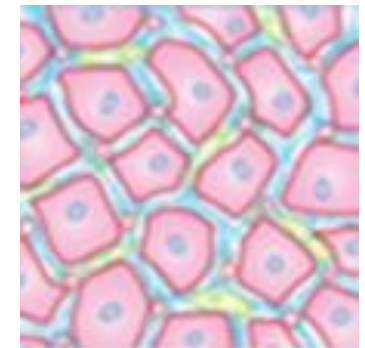
Apoptóza
Reaktivní fibróza



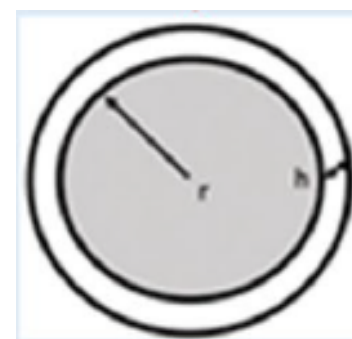
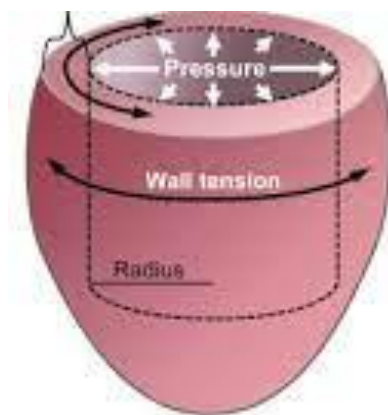
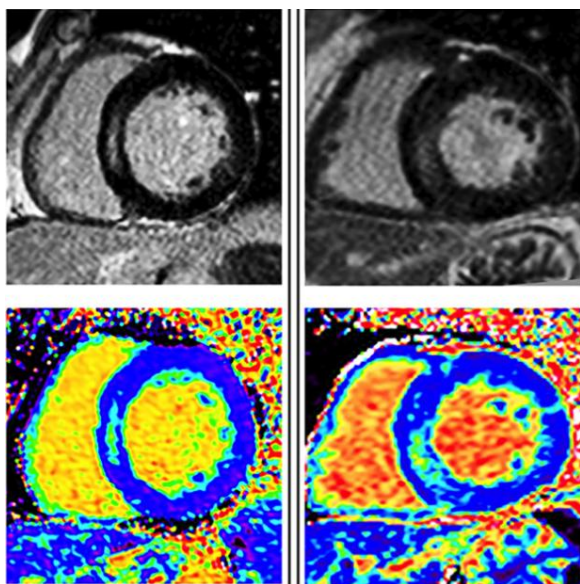
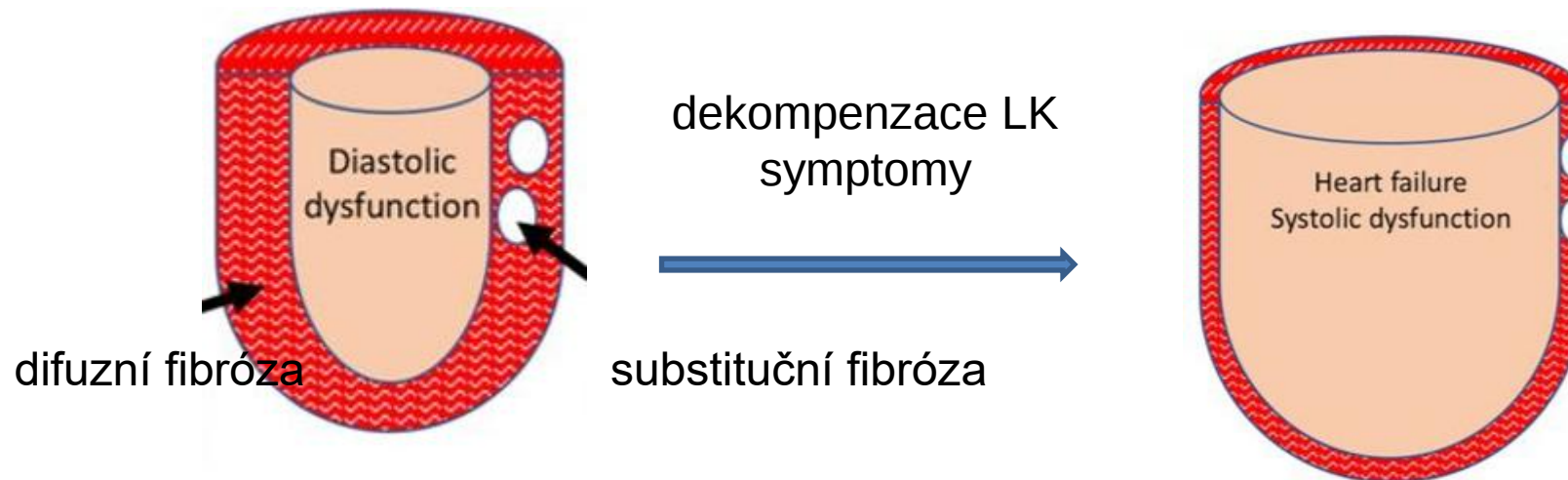
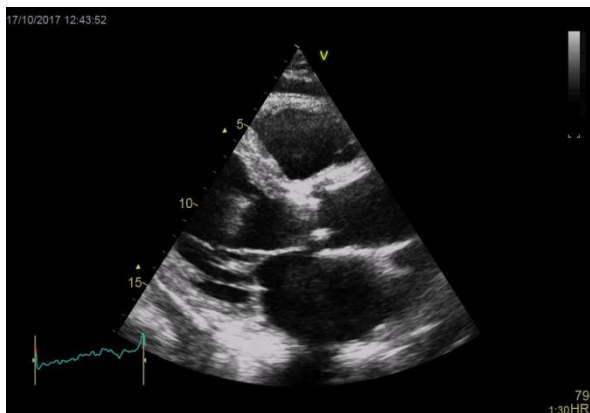
TNF a
Cytokiny
ANG II



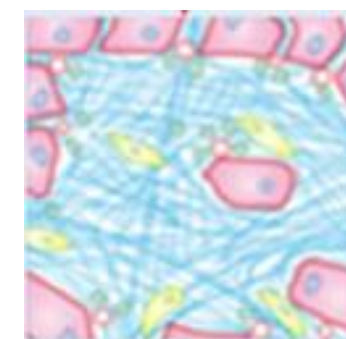
Koncentrická
hypertrofie



Patofyziologie srdečního selhání u pacientů s AS



Excentrická hypertrofie



Substituční fibróza

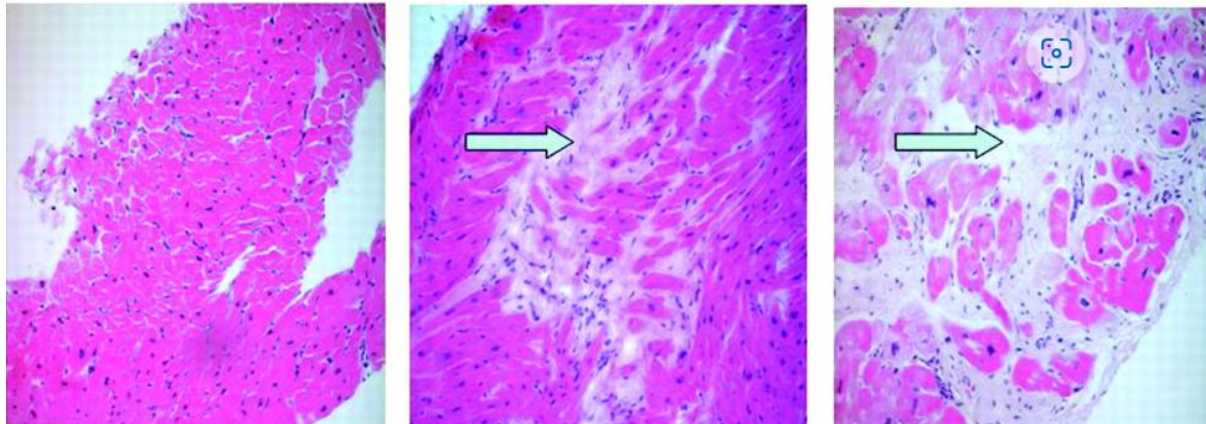
Apoptóza

- **přímo** jako reakce na biomechanický stres sekundární ke zvýšenému afterloadu
- **nepřímo** v důsledku ischemie myokardu v důsledku hypertrofie, fibrózy a snížené hustoty kapilár, což vede ke zhoršené rezervě koronárního průtoku.
- **zvýšené hladiny cirkulujících cytokinů**, tj. tumor nekrotizující faktor-A a jeho rozpustné receptory

Fibróza myokardu

Patologický stress – fibroblasty v ECM

se mění na secernující fibroblasty produkující nadměrné množství kolagenu v ECM – tj. vzniká fibróza myokardu



difuzní fibróza myokardu

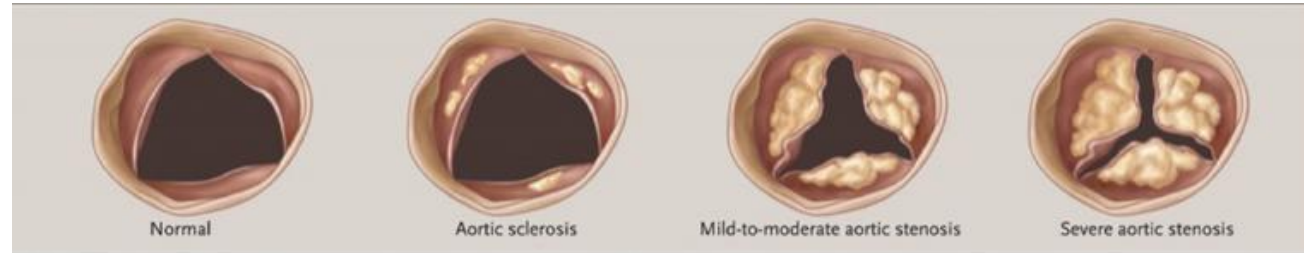
časnější fáze onemocnění, zpočátku reverzibilní

MRI T1 mapping (stanovením ECV %)
echokardiografie - funkční důsledky fibrózy (diastolická dysfunkce a GLS)

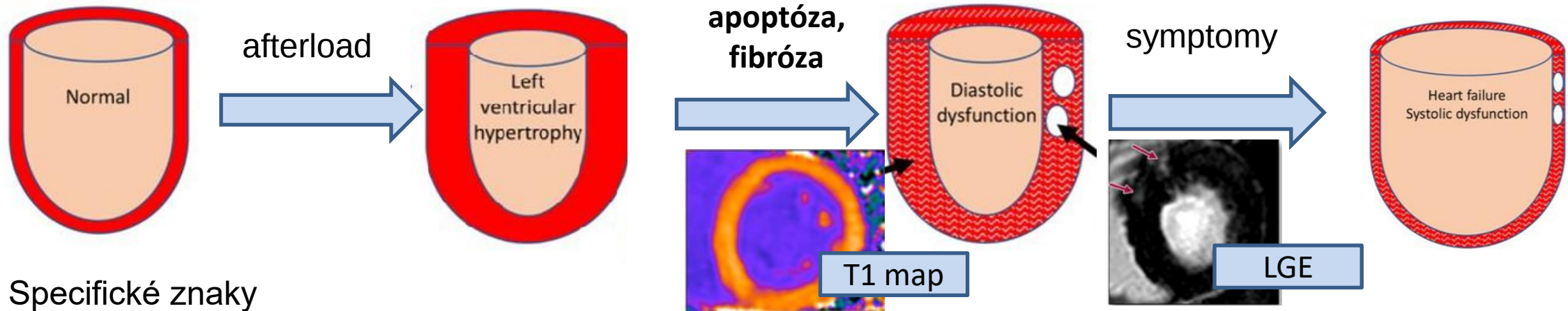
fokální fibróza myokardu

expanze ECM vede ke ztrátě myocytů a stimuluje náhradní fibrózu
pokročilé stadium onemocnění, ECM
MRI - LGE ve středních částech

Aortální stenóza a levá komora



Progresivní hemodynamická obstrukce



Specifické znaky

Nespecifické znaky

Mitrální vtok a TDI

GLS

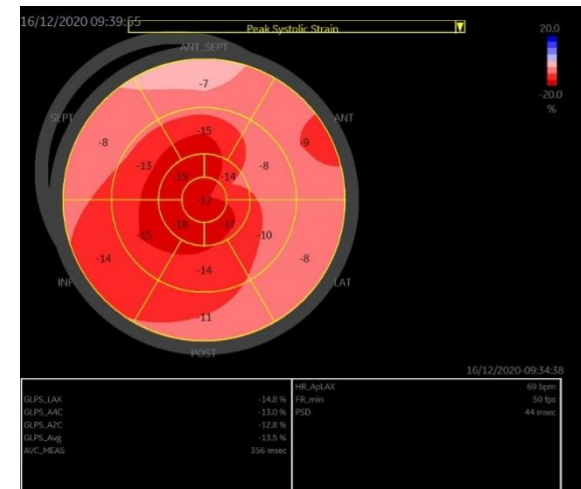
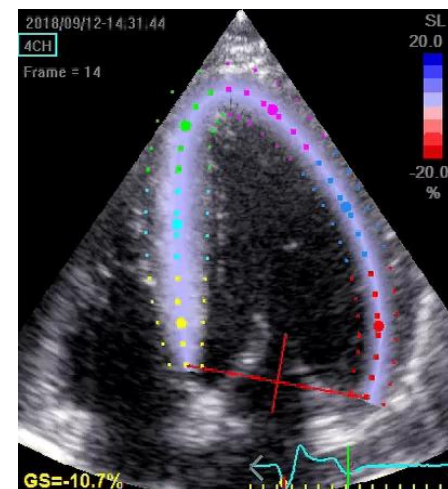
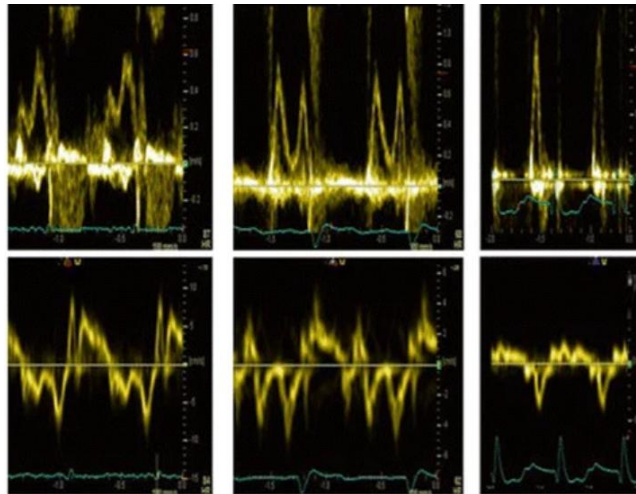
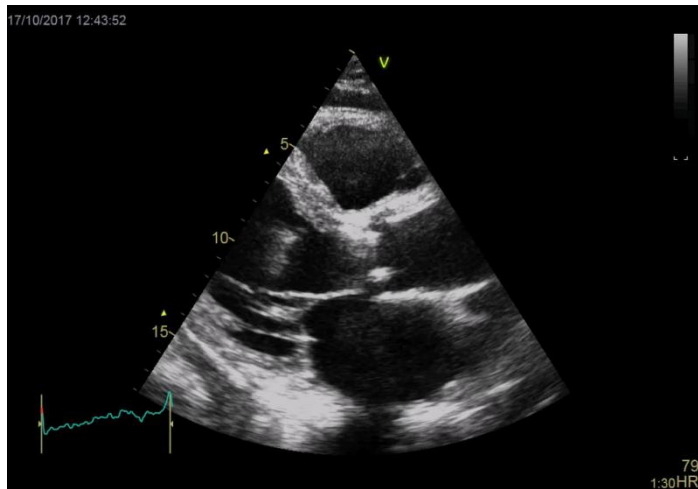
MRI long. funkce

Ejekční frakce

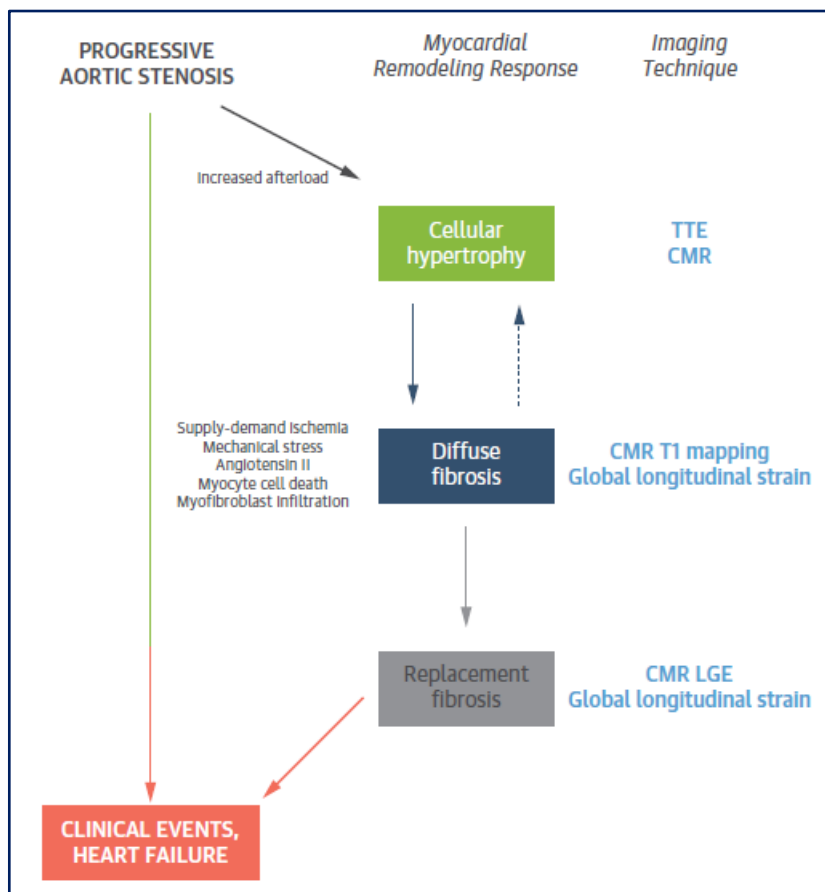
Hodnocení systolické funkce LV a prediktory zotavení po AVR

Echokardiografie

- hodnocení LVEF
- markery diastolické dysfunkce
- regionální tloušťka stěny a hmoty LK
- klasifikace geometrie LK na normální, koncentrickou remodelaci, koncentrickou hypertrofii a excentrickou hypertrofii
- globální longitudinální strain (GLS)

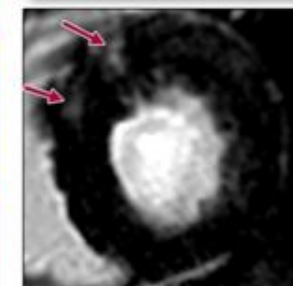
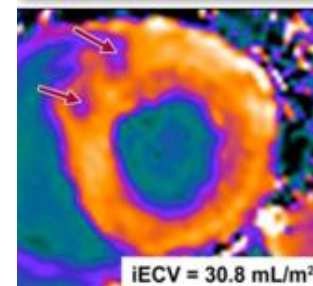
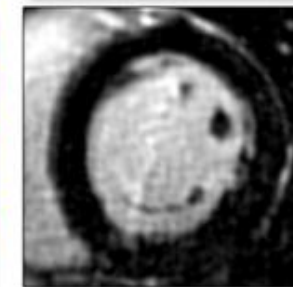
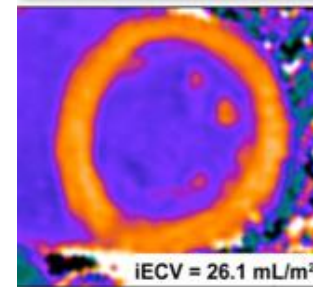
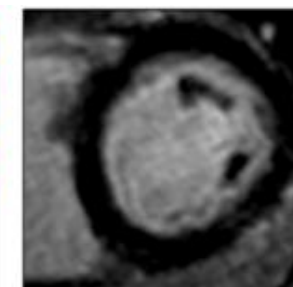
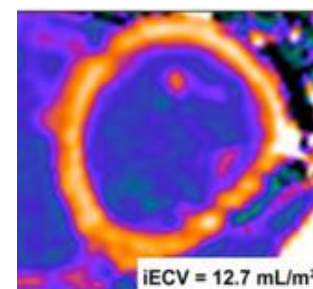


Detekce myokardiální fibrózy



T1 mapping

LGE



Další markery detekce dysfunkce levé komory

Krevní biomarkery fibrózy

natriuretické peptidy

vysoce citlivý troponin-I (hsTnI) spojený s LGE

biomarkery galektinu-3 (Gal-3) a kolagenu

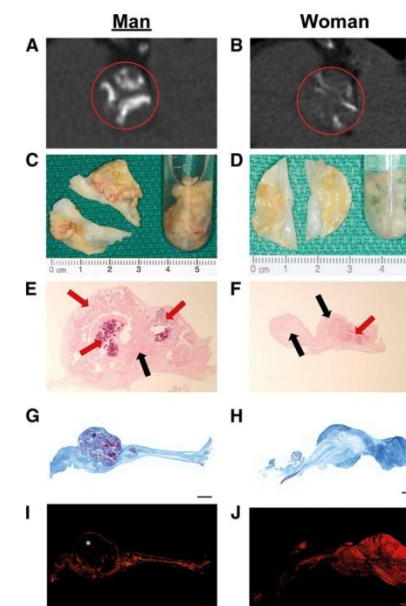
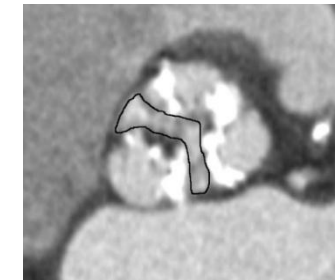
(aminoterminální peptid prokolagenu typu III)

C-reaktivního proteinu (CRP)

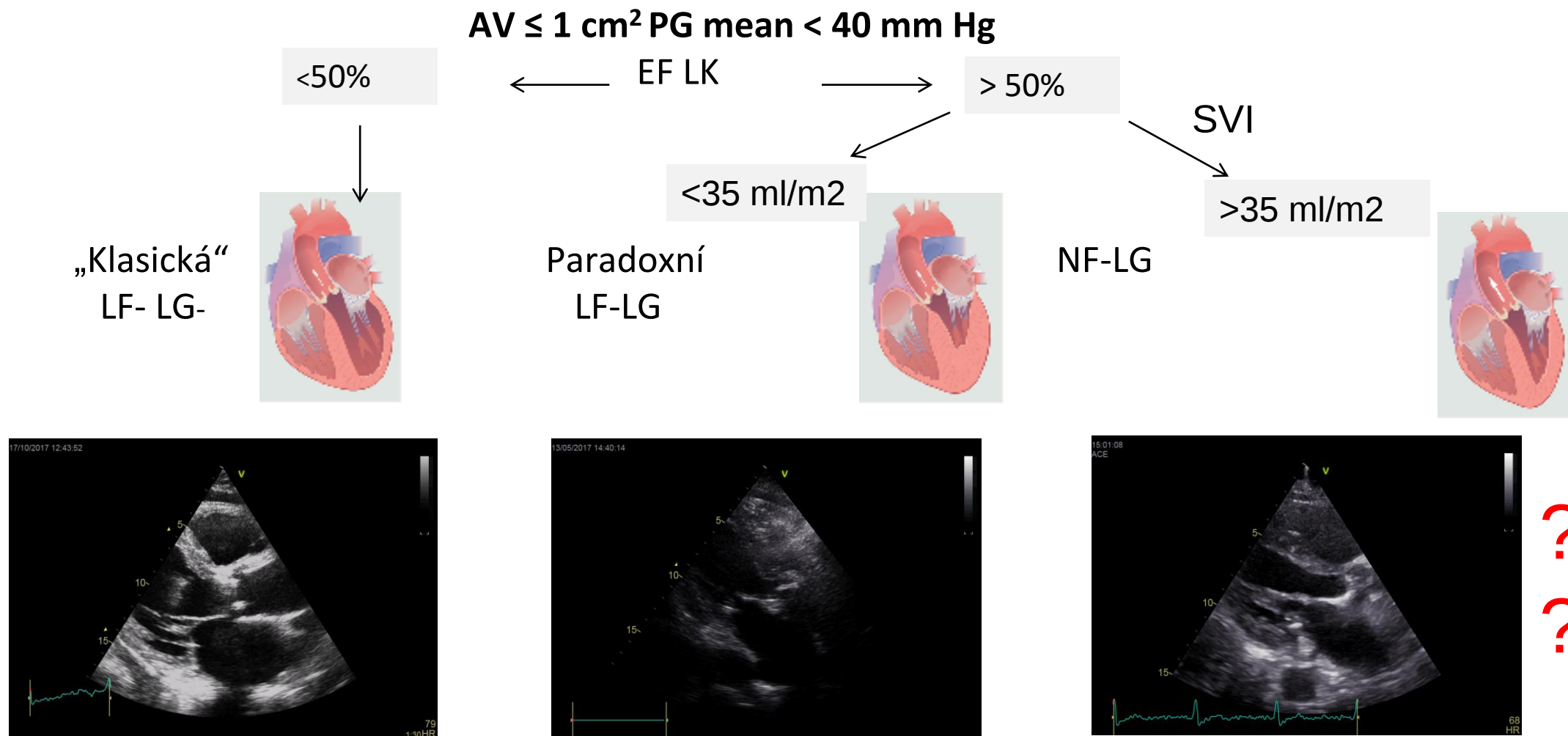
růstový diferenciační faktor-15 (GDF-15)

CT

DPD scan 9-15 % starších pacientů má amyloidózu:



Aortální stenóza s nízkým gradientem



Heterogenní populace zahrnující pacienty s významnou i středně významnou AS, chyby v měření, nekonzistence měření AVA a gradientů jsou hlavními zdroji špatné klasifikace (nahodnocení AS). Zhodnocení zůstává výzvou

Low flow - low gradient AS

LVEF <50%, AVA $\leq 1.0 \text{ cm}^2$, PG mean <40 mm Hg, SV < 35 ml/m²
(CI < 3,0 l/min/m²)

- ✓ 5 % to 10% populace s AS, častěji muži, často asociována s ICHS
- ✓ **Příčina:** afterload mismatch při AS a/nebo současné onemocnění myokardu (ICHS)
- ✓ **Prognóza:**
 - < 50% přežívá 3 roky při konzervativním postupu
 - operační riziko 6- 33% (46-79% má současně CHS, která má negativní dopad bez ohledu na významnost vady)

Kruciální je rozlišení mezi stenózou a pseudovýznamnou stenózou

Low flow - low gradient AS

Pravá stenóza

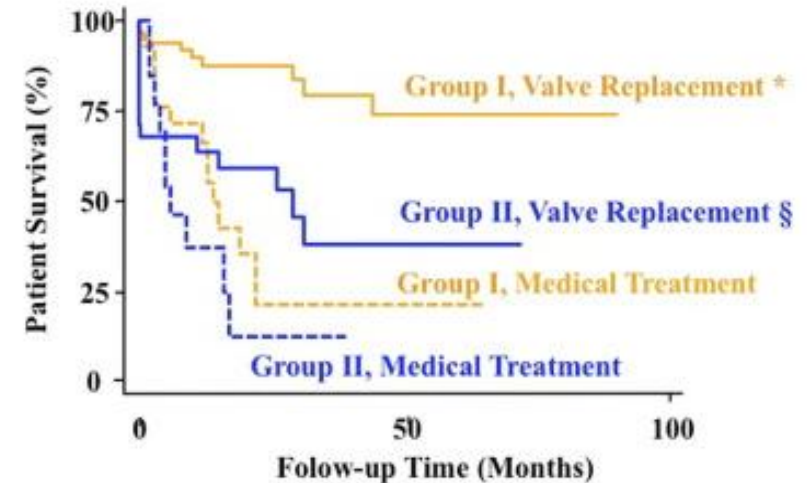
- primárně postižení chlopně, LV dysfunkce je sekundární nebo konkomitantní.

Pravá stenóza - benefit z operace, operační mortalita je ale mezi 6-33% závislá na přítomnosti / absenci kontraktilní rezervy a dalších komorbidit

SV > 20% při DSE či katetrizaci – operační riziko 5-8%

SV < 20% při DSE či katetrizaci - operační riziko 22- 33%,

Pseudovýznamná stenóza - postižení myokardu
významnost vady je nadhodnocena v důsledku
inkompletního otevírání chlopně při dysfunkci LK



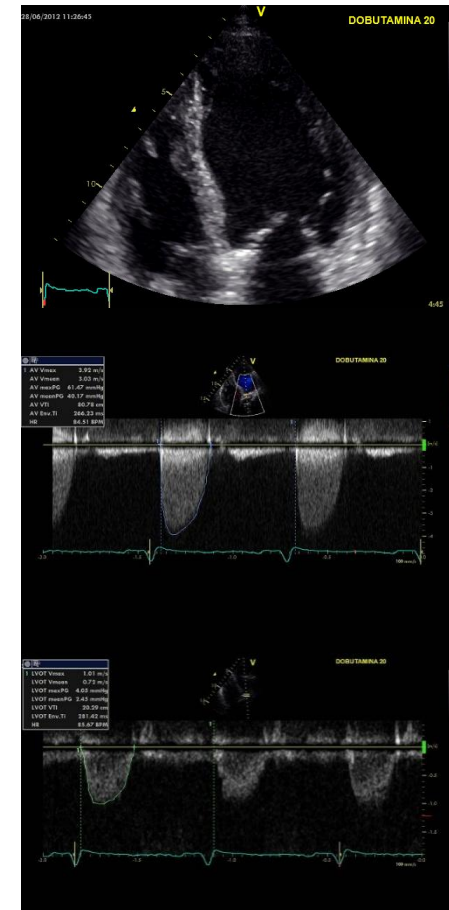
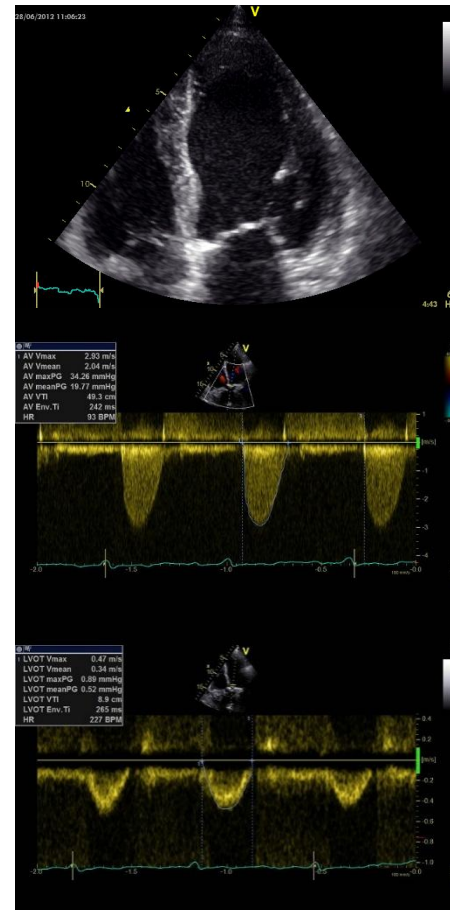
Low flow - low gradient AS

Muž, 57 let, dušnost NYHA III, CCS , NT- pro BPN 3000
pg/ml

Rest:
EF 25 %
EDD 65 mm, PG
mean 15 mm Hg
SV 29 ml, AVA 0.9
cm²

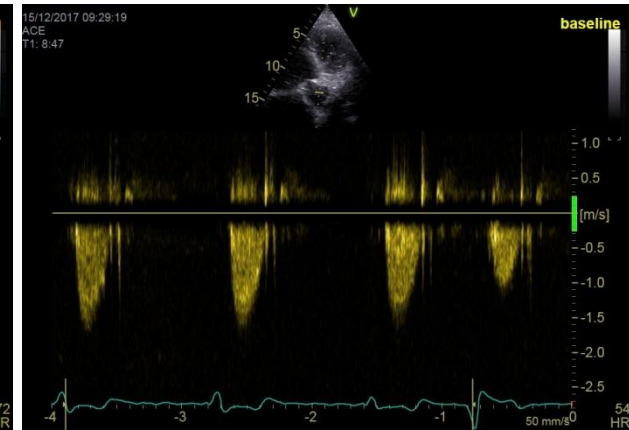
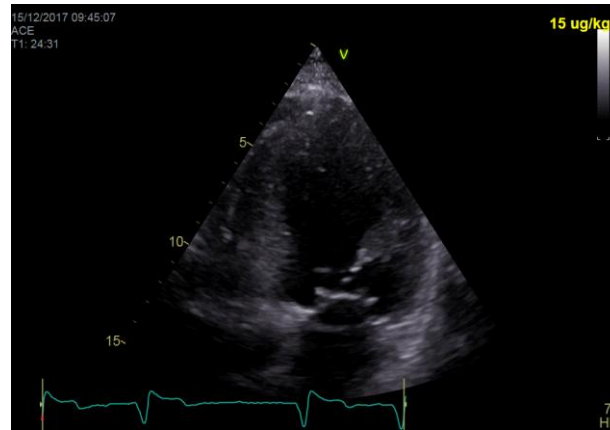
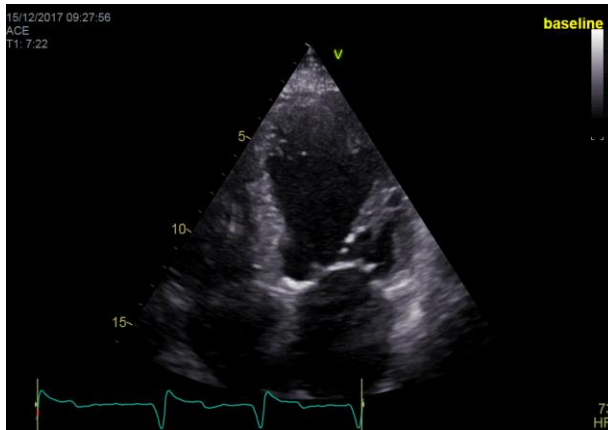


Rest:
EF 45 %
EDD 65 mm, PG
mean 41 mm Hg
SV 63 ml, AVA 0.8
cm²



Low flow - low gradient AS

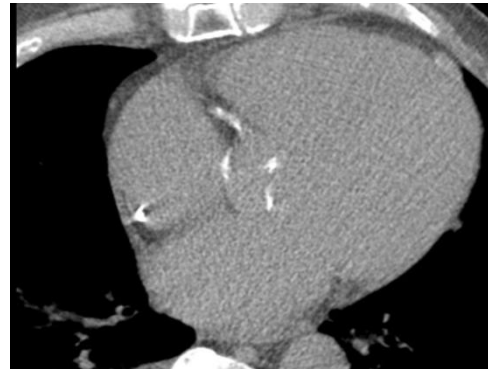
Muž, 57 let, dušnost NYHA III



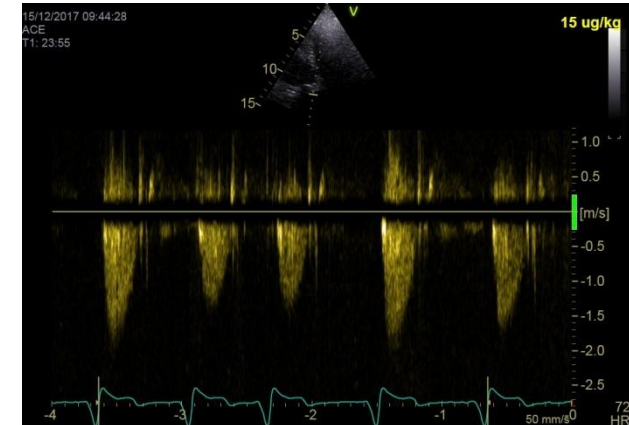
Rest:
EF 25 % EDD 66 mm,
PG mean 10 mm Hg
SV 28 ml, AVA 1.1 cm²



Peak:
EF 30-35 %
PG mean 17 mm Hg
SV 34 ml, AVA 1.1 cm²



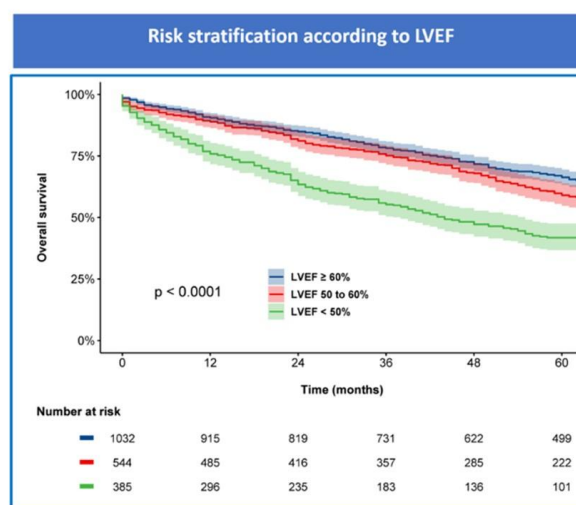
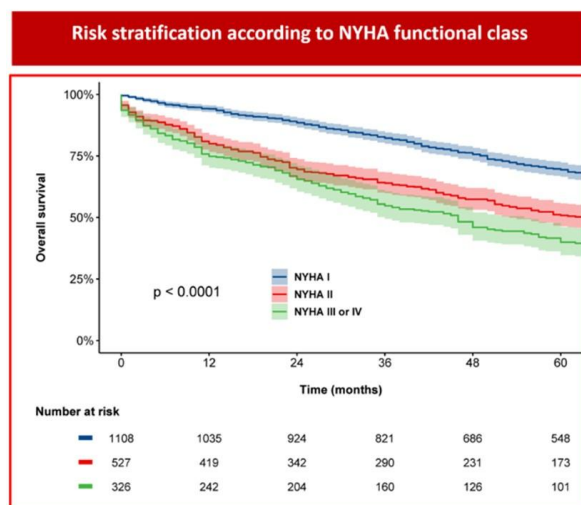
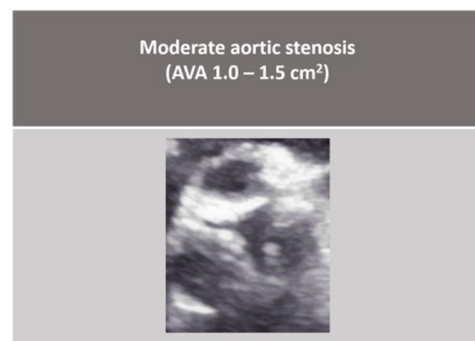
AVA proj.: 1.5 cm²
CT skore 700



Náhrada aortální chlopně- prediktory zlepšení funkce

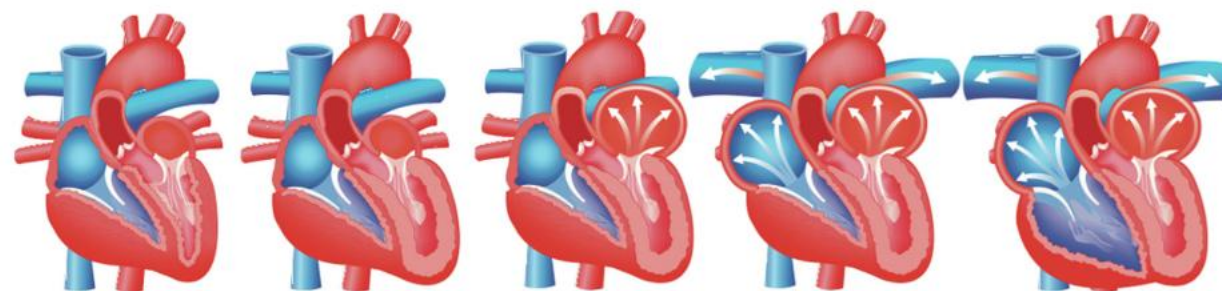
Predictors of LV recovery after AVR		
Modality	Predicts recovery	Predicts lack of recovery
ECG	• Left ventricular hypertrophy	• Left bundle brunch block
Echo	• AV gradient ≥ 40 mm Hg • GLS $< 13.3\%$	• LVEF $< 35\%$ • Regional wall motion abnormalities suggesting prior myocardial infarction • RV dysfunction • Bicuspid valve morphology • Moderate/severe AR or new mild AR
CMR	• T2 relaxation time (highest quartile)	• Late gadolinium enhancement • T2 relaxation time (lowest quartile)
CT		• Expanded extracellular volume
Nonimaging modalities	• BNP reduction	• Cytokines (hepatocyte growth factor)

Středně významná aortální stenóza a dysfunkce levé komory

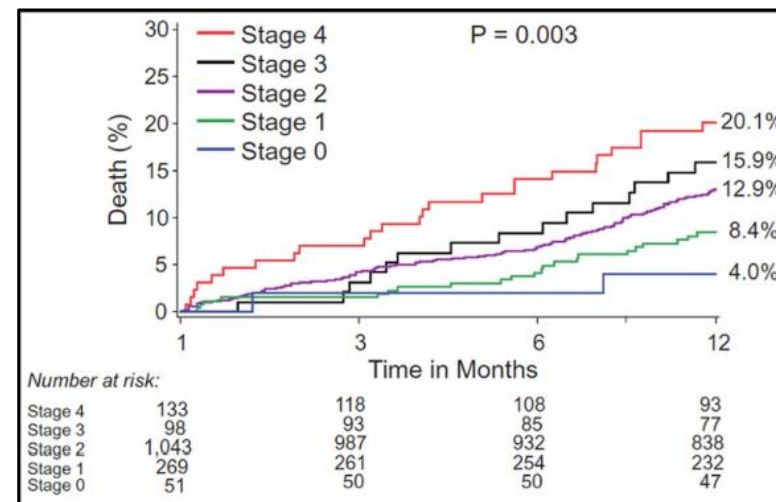


Probíhající studie [TAVR UNLOAD (NCT 02661451), PROGRESS (NCT04889872) a EXPAND TAVR II (NCT05149755)].

Aortální stenóza- stupně srdečního postižení

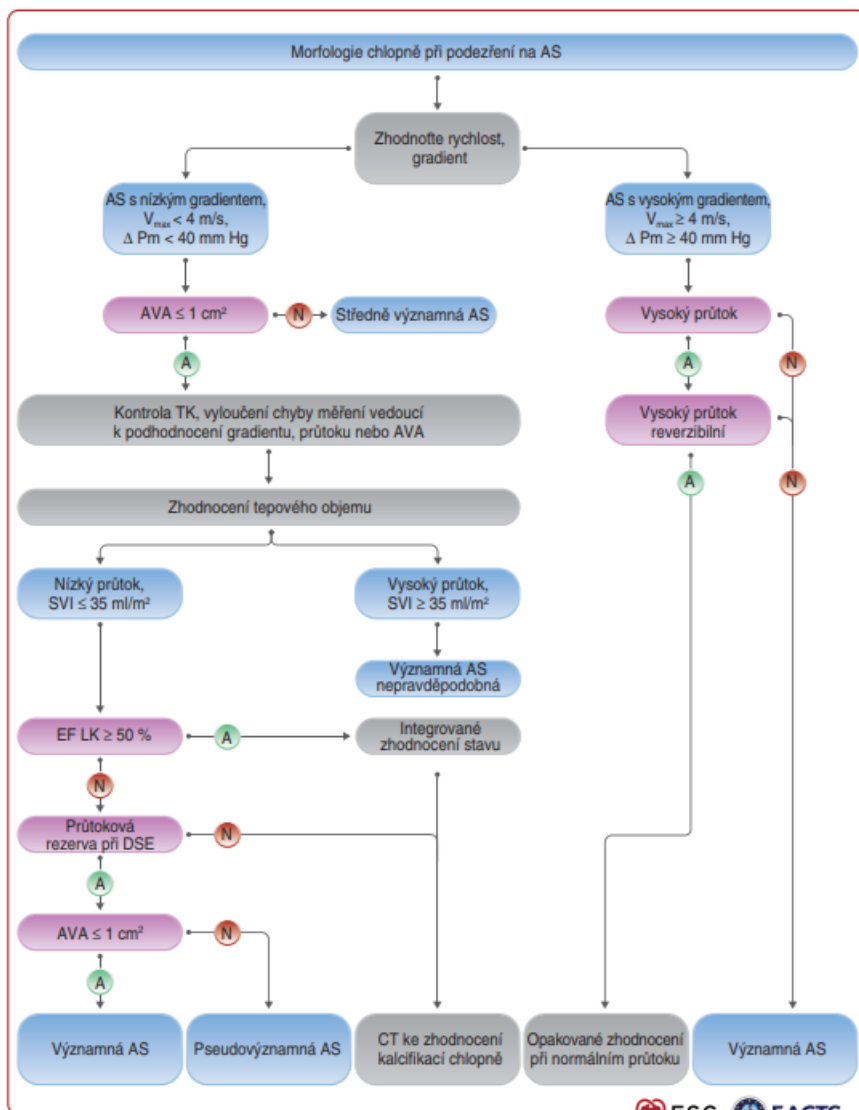


Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
No Cardiac Damage	LV Damage	LA or Mitral Damage	Pulmonary Vasculature or Tricuspid Damage	RV Damage
	Increased LV Mass Index >115 g/m ² (Male) >95 g/m ² (Female)	Indexed left atrial volume >34mL/m ²	Systolic Pulmonary hypertension ≥60 mmHg	Moderate-Severe right ventricular dysfunction
	E/e' >14	Moderate-Severe mitral regurgitation	Moderate-Severe tricuspid regurgitation	
	LV Ejection Fraction <50%	Atrial Fibrillation		



P. Genereux, et al., European Heart Journal, 2017. 38 (45); 3351-3358,

Aortální stenóza, současná doporučení



A) Symptomatická aortální stenóza	Trída doporučení	Úroveň důkazů
Intervence je doporučena u symptomatických nemocných s těžkou aortální stenózou s vysokým gradientem (střední gradient ≥ 40 mm Hg nebo vrcholová rychlost ≥ 4 m/s a plocha aortálního ústí ≤ 1 cm ² nebo $\leq 0,6$ cm ² /m ² .	I	B
Intervence je doporučena u symptomatických nemocných s těžkou aortální stenózou s nízkým průtokem SVI ≤ 35 ml/m ² , nízkým gradientem < 40 mm Hg a se sníženou ejekční frakcí levé komory (< 50 %) při průkazu průtokové (kontraktilní) rezervy.	I	B
Intervence by měla být zvážena u symptomatických nemocných s těžkou aortální stenózou s nízkým průtokem a nízkým gradientem < 40 mm Hg s normální ejekční frakcí po pečlivém posouzení významnosti vady* (viz obr. 3).	IIa	C
Intervence by měla být zvážena u symptomatické aortální stenózy s nízkým průtokem, nízkým gradientem a systolickou dysfunkcí levé komory bez kontraktilní rezervy, zejména pokud CT kalciové skóre potvrdí těžkou aortální stenózu.	IIa	C
Intervence se nedoporučuje u nemocných se závažným přidruženým onemocněním, pokud se nepředpokládá, že by intervence zlepšila kvalitu života nebo délku života > 1 rok.	III	C
B) Asymptomatická aortální stenóza		
Intervence je doporučena u asymptomatických pacientů s těžkou aortální stenózou a systolickou dysfunkcí levé komory (EF LK < 50 %), pokud dysfunkce není způsobena jinou příčinou.	I	B
Intervence je doporučena u asymptomatických pacientů s těžkou aortální stenózou s prokazatelnými symptomy při zátěžovém testu.	I	C
Intervence by měla být zvážena u asymptomatických pacientů s těžkou aortální stenózou a systolickou dysfunkcí levé komory (EF LK < 55 %), pokud dysfunkce není způsobena jinou příčinou.	IIa	B
Intervence by měla být zvážena u pacientů s těžkou aortální stenózou a trvalým snížením krevního tlaku > 20 mm Hg během zátěžového testu.	IIa	C
Intervence by měla být zvážena u asymptomatických pacientů s těžkou aortální stenózou s EF LK > 55 % a normálním zátěžovým testem, pokud je procedurální riziko nízké a je přítomen alespoň jeden z následujících parametrů: • těsná aortální stenóza (střední gradient ≥ 60 mm Hg a nebo $V_{max} > 5$ m/s) • těžké kalcifikace aortální chlopně (ideálně stanovené CT) a zvyšování $V_{max} \geq 0,3$ m/s/rok • významně zvýšený BNP ($>$ trojnásobné zvýšení oproti normální hodnotě pro daný věk a pohlaví) potvrzené opakovaným měřením, bez jiné vysvětlující příčiny	IIa	B
C) Typy intervence		
Intervence na aortální chlopní musejí být prováděny pouze v centrech, která deklarují své odborné znalosti a výsledky, mají aktivní intervenční a chirurgické programy a disponují strukturovaným spolupracujícím kardiologickým týmem.	I	C
Výběr intervence se má zakládat na individuálním pečlivém posouzení klinických, anatomických a technických aspektů kardiologickým týmem, zvážení poměru rizik a přínosů daného výkonu. Doporučení kardiologického týmu by mělo být prodiskutováno s pacientem, který může následně udělat informované rozhodnutí.	I	C
SAVR je doporučena mladším pacientům (< 75 let a STS-PROM/EuroSCORE II < 4 %) ⁴⁻⁶ anebo pacientům, kteří jsou operabilní a nevhodní pro TAVI.	I	B
TAVI je doporučena starším pacientům (> 75 let) anebo pacientům, kteří mají vysoké operační riziko (STS-PROM/EuroSCORE II ⁴ > 8 %) anebo nejsou vhodní pro SAVR.	I	A
U zbývajících pacientů se doporučuje TAVI nebo SAVR podle individuálních klinických, anatomických a technických aspektů. ⁴⁻⁶	I	B
Netransfemorální TAVI může být zvážena u inoperabilních pacientů nevhodných pro TAVI z femorálního přístupu.	IIb	C
Balonková aortální valvuloplastika může být zvážena jako přemostění k SAVR nebo TAVI u hemodynamicky nestabilních pacientů a (je-li proveditelná) u pacientů s těžkou aortální stenózou, kteří podstupují nekardiální operaci s vysokým rizikem (obr. 11).	IIb	C
D) Současné operace aortální chlopně při jiné operaci srdce či ascendentní aorty		
SAVR je indikována u pacientů s těžkou aortální stenózou podstupujících CABG, kardiologický výkon na ascendentní aortě nebo na jiné chlopní.	I	C
SAVR by měla být zvážena u pacientů se středně těžkou aortální stenózou podstupujících CABG, kardiologický výkon na ascendentní aortě nebo na jiné chlopní po posouzení kardiologickým týmem.	IIa	C

Závěr

Přibližně jedna třetina pacientů s těžkou AS má sníženou systolickou funkci LK.

Systolická dysfunkce LK přináší horší prognózu i po náhradě chlopně.

Apoptóza myocytů a intersticiální fibróza jsou klíčovými patofyziologickými mechanismy myokardiální dysfunkce.

Pokročilé echokardiografické a CMR zobrazovací metody mohou odhalit časnou dysfunkci LK.

Časná intervence chlopně u určitých skupin pacientů s AS je v současné době předmětem zkoumání.

Děkuji za pozornost