**Медицински университет – София**

**УМБАЛ „СВЕТА АННА”**

**Клиника по кардиохирургия**

# Биологични протези за аортна клапа – Сравнителен анализ между аортните протези Sorin Pericarbon Freedom Stentless и SJM Epic Supra Stented Tissue Valve

**Д-р Васил Атанасов Гегусков**

Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор” по специалност 03.01.49 „Сърдечно-съдова хирургия”

**Научен ръководител:**

Проф. Д-р Генчо Начев, д.м.н.
Доцент Dr. h. c. В. Данов, д.м.

**София, 2014 година**

На моето семейство

**Съдържание**


1. Използвани съкращения и абревиатури.....5
   1.1. Съкращения и абревиатури на кирилица.....5
   1.2. Съкращения и абревиатури на латиница.....6
2. Увод.....8
3. Литературен обзор.....10
   3.1. Епидемологични данни.....10
   3.2. Основни заболявания на сърдечните клапи.....10
      3.2.1. Стеноза на аортна клапа.....11
         *а) Дефиниция и етиология*.....11
         *б) Патофизиология*.....11
         *в) Клинична картина*.....12
         *г) Диагностика на аортната стеноза*.....13
         *д) Прогноза на аортната стеноза*.....17
         *е) Показания за оперативно лечение*.....18
      3.2.2. Инсуфициенция на аортна клапа.....19
         *а) Дефиниция и етиология*.....19
         *б) Патофизиология*.....20
         *в) Клинична картина*.....21
         *г) Диагностика на аортната инсуфициенция*.....21
         *д) Прогноза на аортната инсуфициенция*.....25
         *е) Показания за оперативно лечение*.....26
      3.2.3. Инфекциозен ендокардит на аортна клапа.....28
         *а) Дефиниция и етиология*.....28
         *б) Патофизиология*.....28
         *в) Клинична картина*.....29
         *г) Диагностика при инфекциозен ендокардит*.....29
         *д) Показания за оперативно лечение*.....31
4. Цел и задачи на проучването.....33
   4.1. Цел.....33
   4.2. Задачи.....33
5. Материал и методи.....34
   5.1. Дизайн на проучването.....34
   5.2. Критерии за включване и изключване от проучването.....34
   5.3. Демографска характеристика.....34
   5.4. Придружаващи заболявания и рискови фактори.....38
   5.5. Предоперативна диагностика.....40

5.6. Характеристика на клапните протези.....42
*а) Кратки исторически данни*..... 42
*б) „Stentless“ аортна клапа Sorin PericarbonTM Freedom Stentless*....43
*в) Стентирана аортна клапна SJM Tissue Valve EpicTM Supra*……..44
**6.** Оперативен протокол и оперативна техника……45
6.1. Анестезия и мониториране…….. 45
6.2. Оперативен протокол……... 46
6.3. Екстракорпорална циркулация……46
6.4. Протекция на миокарда……47
6.5. Оперативна техника…… 47
*а) Група А*..... 47
*б) Група Б*..... 50
7. Статистически анализ.....53
8. Резултати.....54
8.1. Ранни периоперативни резултати..... 54
*а) Реанимационен период*.....54
*б) Следреанимационен период*.....54
8.2. Смъртност.....55
*а) Ранна постоперативна смъртност*..... 55
*б) Късна постоперативна смъртност*..... 57
8.3. Резултати от проследяването.....57
8.4. Хемодинамични показатели..... 59
9. Обсъждане.....63
9.1. Предоперативни характеристики на пациентите..... 64
9.2. Интраоперативни данни.....65
9.3. Смъртност.....65
9.4. Възникване на следоперативни усложнения..... 67
9.5. Хемодинамични показатели..... 69
9.6. Заключение.....74
10. Изводи..... 75
11. Ограничения и лимитации..... 76
12. Библиография..... 77
13. Научни съобщения и публикации, свързани с дисертационния труд.....82
14. Приноси на дисертационния труд..... 83

# 1. Използвани съкращения и абревиатури

## 1.1. Съкращения и абревиатури на кирилица

| | |
|---|---|
| АХ | Артериална хипертония |
| ДКМП | Дилатативна кардиомиопатия |
| ЕКГ | Електркардиография, електрокардиографски, електрокардиограма |
| ЕКЦ | Екстракорпорална циркулация |
| ИБС | Исхемична болест на сърцето |
| ИЕ | Инфекциозен ендокардит |
| ИКМП | Исхемична кардиомиопатия |
| КАБ | Коронарна артериална болест |
| ЛК | Лява камера |
| ЛКА | Лява коронарна артерия |
| ЛКММ | Левокамерен индекс на мускулната маса |
| ЛП | Ляво предсърдие |
| МИ | Миокарден инфаркт |
| МСО | Минутен сърдечен обем |
| НАП | Нестабилна ангина пекторис |
| ОКС | Остър коронарен синдром |
| ОМИ | Остър миокарден инфаркт |
| ПАХ | Пулмонална артериална хипертония |
| ПКИ | Перкутанна коронарна интервенция |
| ПМКП | Предно митрално клапно платно |
| САП | Стабилна ангина пекторис |
| СКАГ | Селективна коронарна ангиография |
| СН | Сърдечна недостатъчност |
| ССЗ | Сърдечно-съдови заболявания |
| ТИА | Транзиторна исхемична атака |
| ТТЕ | Трансторакална ехокардиография |
| ТЕЕ | Трансезофагеална ехокардиография |
| ФИ | Фракция на изтласкване |
| ФК | Функционален клас |
| ХАНК | Хронична артериална недостатъчност на крайниците |
| ХБН | Хронична бъбречна недостатъчност |
| ХОББ | Хронична обструктивна белодробна болест |
| ЦВН | Централно венозно налягане |

## 1.2. Съкращения и абревиатури на латиница

| | |
|---|---|
| AATS | Американска асоциация по гръдна хирургия |
| ACC | Американски колеж по кардиология |
| ACT | Активирано време на съсирване (Activated Clothin Time) |
| aPTT | Активирано парциално тромбопластиново време |
| AHA | Американска сърдечна асоциация |
| ASE | Американско дружество по ехокардиография |
| AR | Аортна регургитация |
| AVR | Протезиране на аортна клапа (Aortic Valve Replacement) |
| BMI | Индекс на телесната маса (Body-Mass-Index) |
| BSA | Площ на телесната повърхност (Body Surface Area) |
| CABG | Аорто-коронарен байпас |
| CHA | Канадска сърдечна асоциация |
| CVD | Сърдечно-съдови заболявания (Cardiovascular Disease) |
| Cw-Doppler | Доплер с продължителна вълна (Continuous-wave Doppler) |
| EACTS | Европейска асоциация по сърдечна и гръдна хирургия |
| EOA | Ефективна площ на клапния отвор (Effective Orifice Area) |
| $EOA_i$ | Индекс на ефективен клапен отвор |
| ERO | Ефективен регургитационен отвор (Effective Regurgitation Orifice) |
| EROA | Ефективна площ на регургитационния отвор |
| EuroSCORE | European System for Cardiac Operative Risk Evaluation |
| IABP | Интрааортна балонна помпа |
| LVMI | Левокамерен масов индекс (Left Ventricular Mass Index) |
| LVOT | Изходен тракт на лява камера (Left Ventricular Outflow Tract) |
| MACE | Major Adverse Cardiac Events |
| MRSA | Staphylococcus aureus, резистентен на Meticillin |
| NYHA | Ню Йоркска сърдечна асоциация |
| PHT | Време на полуналягане (Pressure Half Time) |
| PISA | Площ на проксималната изоскоростна повърхност (Proximal Isovelocity Surface Area) |
| PPM | Patient Prosthesis Mismatch |
| Pw-Doppler | Доплер с пулсираща вълна (Pulsed-wave Doppler) |
| PWDd | Posteriorer diastolischer Wanddiameter |
| PWDs | Posteriorer systolischer Wanddiameter |
| SF | Стандартна грешка |
| SPF | “Stentless” аортни клапни протези на фирма Sorin Pericarbon™ Freedom |

| | |
|---|---|
| SJM Epic$^{TM}$ Supra | Стентирани аортни клапни протези на фирма St. Jude Medical |
| SPSS | Статистически пакет за социални науки |
| STJ | Сину-тубуларна конекция (Sinotubular Junction) |
| STS | Американско дружество на гръдните хирурзи |
| VRE | Ентерококи, резистентни на Vancomycin |
| Vmax | Максимална скорост на кръвотока през аортна клапа |
| Vmean | Средна скорост на кръвотока през аортна клапа |
| WHO | Световна здравна организация (World Health Organisation) |
| ΔP | Трансклапен градиент |
| ΔPmax | Пиков трансклапен градиент |
| ΔPmean | Среден трансклапен градиент |

## 2. Увод

Сърдечно-съдовите заболявания са една от най-честите причини за смърт в икономически развитите страни в света. Наред с исхемичната болест на сърцето клапните пороци придобиват все по-голяма значимост в кардиохирургията, както при възрастни, така и при по-млади пациенти. По статистически данни популацията от пациенти, нуждаещи се от коронарна хирургия намалява с всяка изминала година[1,2]. Основната причина за това вероятно е заложена в непрекъснатото развитие и усъвършенстване на интервенционалната кардиология и подобреното качество на имплантираните материали. От друга страна средната продължителност на живота на основната популация от хора в икономически развитите страни става все по-голяма, което предполага и нарастване на броя на дегенеративните клапни пороци[3]. Ако разгледаме средната възраст на оперираните кардиохирургични пациенти във Федерална република Германия прави впечатление, че през 1994 броят на пациентите над 70 години възлиза на 23%, докато през 2007 г. той е вече 48%[1]. От същото проучване цифрата на пациентите над 80 години през 1994 е едва 2%, а през 2007 вече надхвърля 10%, като същевременно броят на пациентите под 70-годишна възраст намалява. От тази гледна точка имплантирането на биологични клапни протези става все по-популярно и палитрата от предлаганите биологични клапи (ксенографтове) все по-богата.

Днес съвременната кардиохирургия разполага с многобройни алтернативни възможности при избора на подходящата клапна протеза. Динамичното развитие на медицинската наука и тясната й кооперация с големи индустриални компании предопределят създаването на десетки нови проекти за производство и усъвършенстване на различни видове клапи и клапни протези, тъй като изборът на правилната клапна протеза е от изключително важно значение при оперативното лечение на клапните пороци и за добрите дългосрочни резултати след клапно протезиране. Биологичните протези с включен материал от свинска аортна клапа бяха десетилетия наред средство на първи избор както при аортните, така и при митралните пороци. През последните две декади обаче клапите от говежди или конски материал будят все по-голям интерес в кардиохирургията, тъй като след оптимизиране на фиксацията и детоксификацията на биологичния материал те предлагат по-обещаващи показатели относно издръжливост към дегенеративни промени и калцификация.

В рамките на този научен труд се проследяват ранните (периоперативни) и средно отдалечени (след 6 до 14 месеца) резултати при пациенти след имплантация на два вида биологични клапни протези на аортна позиция. Проучването съчетава данни от две институции по кардиохирургия. Данните за перикардната биопротеза *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless (Sorin Group, Saluggia, Italy)* са придобити през периода 2000 – 2002 г. в Клиниката по сърдечно-съдова хирургия при Inselspital Берн (Швейцария). В тази връзка през 2004 г. е публикуван дисертационен труд на тема „Перикардни биопротези на фирма

„Sorin“ – „stentless“ аортни клапи с отлична хемодинамична характеристика” с научен ръководител професор д-р Т. П. Карел. Въз основа на цялостната научна дейност при това проучване на 04. май 2004 г. е присъдена научната и образователна степен „Doctor”. През 2004 г. декан на Медицинския факултет към Университет Берн (Швейцария) е професор д-р М. Паул.

Данните за втората биологична протеза *St. Jude Medical Stented Porcine Tisuue Valve E-pic$^{TM}$ Supra (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnessota, USA),* включени в настоящия сравнителен анализ, са продобити в Клиниката по кардиохирургия към УМБАЛ „Света Анна”, гр. София за периода 2010 – 2012 г.

## 3. Литературен обзор

### 3.1. Епидемологични данни

В едно от актуалните си официални заявления през м. март 2013 г. Световната здравна организация представи, че сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) все още са водеща причина за смърт в световен мащаб[4]. Например, през 2008 година са регистрирани 17,3 милиона смъртни случая, причинени от ССЗ, което възлиза на около 30% от общата световна смъртност. Около 7,3 милиона (42%) от смъртните случаи са вследствие на ИБС и 6,2 милиона (36%) са причинени от черепно-мозъчни инсулти[5]. Страните с нисък и средно висок годишен доход са засегнати диспропорционално – регистрираните ССЗ са при около 80% от населението, като съотношението мъже / жени е изравнено. Епидемиологичните предвиждания показват, че до 2030 година ССЗ ще продължават да са водещата причина за смърт в световен мащаб, като броят на починалите вследствие на ССЗ се очаква да достигне 23 милиона[6].

В Република България, по данни на Националния статистически институт, за 2011 година е регистрирана обща смъртност от 108258, като само сърдечно-съдоватата смъртност включва 72582 човека (67%). На второ място се подрежда смъртността вследствие на новообразувания (16955, 15%).

### 3.2. Основни заболявания на сърдечните клапи

Клапните пороци обхващат около 10 до 20% от пациентите, класифицирани за кардиохирургични интервенции[7,8]. С въведените и масово прилагани превентивни мерки срещу ревматичните пороци, в икономически развитите страни техният брой намалява прогресивно[7,9-11]. Паралелно с това обаче се увеличава цифрата на дегенеративните пороци, които се регистрират предимно при пациенти над 70-годишна възраст[7,11]. При повечето епидемиологични проучвания при около 30% от пациентите над 65-годишна възраст се наблюдават различни дегенеративни промени по аортна или митрална клапи без данни за стеноза[3,8,10,12].

Заболяванията на аортна клапа са най-честите клапни вициуми в световен мащаб. В настоящото проучване основният фокус пада върху патологичните промени на аортна клапа, които налагат провеждането на оперативно лечение. В зависимост от тяхната етиология и патологоанатомичен механизъм на развитие заболяванията на аортна клапа включват на първа линия:

- Аортна стеноза
- Аортна инсуфициенция
- Ендокардит на аортна клапа

### 3.2.1. Стеноза на аортна клапа

***а) Дефиниция и етиология***

Клапната аортна стеноза е асоциирана с намалена ефективна площ на клапния отвор под 1,5 $cm^2$. При превалентност ≥ 3% тя е най-често срещаният клапен порок в Европа и Северна Америка[7,11,14]. Аортната стеноза може да бъде класифицирана като изолирана клапна стеноза (най-често срещан тип), подклапна аортна стеноза (вследствие на мембранно задебеляване на подклапно ниво или при хипертофична обструктивна кардиомиопатия), както и като надклапна аортна стеноза, която е най-рядката форма и принципно не засяга аортната клапа[14]. В страните с висок годишен доход дегенеративната, калцифицираща форма на клапна аортна стеноза е най-честата етиология, тъй като инцидентността на ревматичните пороци е сведена до минимум[7,11]. Основният механизъм при развитието на дегенеративната клапна стеноза е сходен с този на атеросклерозата[9,10]. В исторически аспект още през 80-те години на XX век се знаеше, че процесът на развитие на атеросклерозата започва с един вид инфламаторна реакция, която предизвиква пробив в ендотелния слой и засилена пролиферация на гладкомускулни клетки[15,16]. Последвалата акумулация на липиди (предимно естери на холестерол), сложни въглехидрати и колаген допълнително ускоряват процеса[17]. Основната и ключова роля за настъпването на необратимите изменения и калцификацията играе инфилтрацията на макрофаги и Т-лимфоцити, както и завишената серумна активност на ангиотензин-конвертиращия ензим[17,18]. Последствията за засегнатата аортна клапа са удебелени плътна с намалена и прогресивно намаляваща подвижност. Процесът на дегенеративните промени до появата на значим аортен вициум е бавен и преминава през няколко десетилетия. В тези случаи необходимостта от оперативно лечение възниква обикновено след 70-годишна възраст[8].

При пациентите с вродени, най-често бикуспидни аортни клапи (2% от общата популация), дегенеративните изменения протичат в значително по-ускорен порядък[14,19]. Променената морфология при моно- и бикуспидните клапи води и до променен профил на преминаващия през клапата кръвоток, което предизвиква пренатоварване на клапните плътна и е асоциирано с ускорена фиброза, калциноза и ригидност на плътната[19-21]. Много от бикуспидните клапни лезии имат също съпътстващи изменения на аортата, изразяващи се с аневризмални промени във на възходяща й част и / или коарктация[19].

***б) Патофизиология***

Нормалната ефективна площ на клапния отвор на аортна клапа е 2,6 – 3,5 $cm^2$. Ако тя спадне под 1 $cm^2$ настъпва дисбаланс в хемодинамиката с хронично тензионно натоварване на ЛК и концентрична хипертрофия[14]. Продължаващото хронично обременяване води до намаляване на разтегливостта *(engl. compliance)* на ЛК, диастолна дисфункция и повишено теледиастолно налягане[10,14]. В тази ситуация от особено важно значение за диастолното

пълнене на ЛК е запазената систола на ляво предсърдие[7,9]. Тази така наречена „усилвателна помпа" *(engl. „booster pump")* предпазва същевременно пулмоналната съдова система от повишаване на пулмонално-венозното и капилярно налягане[7]. Ако в рамките на заболяването тя внезапно изчезне (напр. при тахиаритмия с предсърдно мъждене) настъпва остър спад на минутния сърдечен обем (МСО) и съответно влошаване на основните хемодинамични показатели с вероятна левокамерна декомпенсация[7,9]. На по-късен етап ЛК хипертрофия преминава в дилататива кардиомиопатия с прогресиращ спад на МСО и повишаване на пулмоналното налягане.

На миокардно ниво настъпва един постоянен кислороден дефицит, дори и при липсващо заболяване на коронарните артерии. Причината за това е от една страна повишената кислородна потребност на хипертрофиралия миокард, от друга страна ниското (постстенотично) перфузионно налягане в коронарната система. Като абсолютна стойност коронарният кръвоток е повишен и е право пропорционален на теглото на миокардната маса[22]. По анатомична закономерност коронарният кръвоток перфузира миокарда от вън навътре (от епикарда към ендокарда), така че зоната с най-голям кислороден дефицит е разположена субендокардиално[23].

***в) Клинична картина***

Клиничните симптоми при дегенеративната клапна аортна стеноза се появяват след 70-годишна възраст при трикуспидна и между 50 и 70 години при бикуспидна аортна клапа[24]. Клиничната картина на аортната стеноза влючва на преден план типичната симптомна триада по Braunwald: *задух (диспнеа), световъртеж и ангина*[7].

Механизмът за възникването на диспнеата вероятно е заложен в постепенно задълбочаващата се диастолна дисфункция на лява камера. Повишаването на теледиастолното налягане в ЛК неминуемо създава условия за белодробен венозен застой и конгестия, което смущава нормалния газообмен и причинява усещане за задух[7].

Ангината или още стонокардната гръдна болка се наблюдава при 2/3 от пациентите с аортна стеноза, като само половината от тях имат ИБС[7,20,23]. Тя се дължи на появата на кислороден дефицит в миокарда и не е абсолютно задължителна. Нарушеният кислороден баланс се генерира първо – от повишената кислородна потребност на хипертрофиралия миокард и второ – от ниското (постстенотично) перфузионно налягане в коронарната система и относителната компресия на коронарните съдове по време на коронарната перфузия[20].

Появата на световъртеж със или без синкоп е лош прогностичен белег. Най-често той е свързан с влошаване на церебралната перфузия при физическо натоварване. Освен това това той може да бъде асоцииран и с дисфункция на барорецепторите, които модулират церебралната перфузия[7].

Допълнителни клинични показатели могат да бъдат още ниско кръвно налягане с малка амплитуда (pulsus tardus et parvus), блед цвят на кожата, лесна уморяемост, ритъмни нарушения и симптоми на левостранна сърдечна недостатъчност[14].

### *г) Диагностика на аортната стеноза*

Разширената анамнеза, задълбоченият клиничен преглед и детайлирана аускултация играят ключова роля при първоначалното откриване на стенозата на аортна клапа. Водещ критерий при аускултация е вретеновидният грапав систолен шум с punctum maximum на второ междуребрие парастернално вдясно[7,14].

- Електрокардиография (ЕКГ)

Стандартната електрокардиография с 12 канала на отвеждане за съжаление няма съществена информативна стойност при диагностиката на аортната стеноза. Типични находки са белези на левокамерна хипертрофия *(Sokolow-Lyon-Index: $SV_1$ + $RV_5$ > 3,5 mV)* изместване на електрическата сърдечна ос към ляв тип, както и негативиране на Т-вълната, като израз на дифузен кислороден дефицит на миокарда[7,11,14,20,22].

- Рентгенография на сърце и бял дроб

Рентгенографията е също с ниска имформативна стойност и има само ориентировъчен характер. Преди началото на сърдечна декомпенсация сърдечният силует се проектира с нормални размери и с необременен съдов белодробен рисунък[7,9]. При вече напреднала хипертрофия на ЛК миокард се визуализира овална структура на *apex cordis*, постстенотична дилатация на възходяща аорта и калциеви отлагания в зоната на аортна клапа[7,14].

- Ехокардиография (трансторакална и / или транезофагеална)

Ехокардиографията играе ключова роля както при прецизната диагностика на структурата, морфологията и функцията на аортна клапа, така и при оценяване на хемодинамичните показатели[7,9]. Според препоръките на *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* индикациите за провеждането на всяко ехокардиографско изследване при стеноза на аортна клапа трябва да съответстват на следните критерии[7,9,27-31]:

*Табл. 1. Приложна класификация на препоръките и нива на доказателственост.*

| | |
|---|---|
| ***Клас I*** | *Състояния, за които има доказателство и/или общо съгласие, че прилаганата процедура или лечение е полезна(о) и ефективна(о).* |
| ***Клас II*** | *Състояния, за които има противоречиви данни и/или разнопосочни мнения относно ползата и ефективността на прилаганата процедура и/или лечение.* |
| ***Клас IIa*** | *Преобладаващата част от доказателствата или мненията са в подкрепа на прилаганата процедура и/или лечение.* |
| ***Клас IIb*** | *Ползата и ефективността на прилаганата процедура или лечение са недостатъчно подкрепени от наличните доказателства и мнения.* |
| ***Клас III*** | *Състояния, за които има доказателства и/или общо съгласие, че прилаганата процедура или лечение не е полезна(о) и ефективна(о) и при определени случаи може да навреди.* |

*Табл. 2. Препоръки на ACC/AHA за индикациии за провеждане на ехокардиография при пациенти със стеноза на аортна клапа*

| | |
|---|---|
| 1) *Диагноза и оценка на хемодинамичната степен на тежест на аортната стеноза* | *Клас I* |
| 2) *Оценка на размери, функция и контрактилитет на лява и дясна камера* | *Клас I* |
| 3) *Ре-евалуация на пациенти с вече известна аортна стеноза при промяна на клиничните оплаквания* | *Клас I* |
| 4) *Оценка на хемодинамичната ситуация и камерна компенсация при пациенти с вече известна аортна стеноза по време на бременност* | *Клас I* |
| 5) *Ре-евалуация на асимптомни пациенти с тежка аортна стеноза* | *Клас I* |
| 6) *Оценка на хемодинамичната значимост на лекостепенна до умерена аортна стеноза с помощта на Доплерова стрес-ехокардиография* | *Клас IIa* |
| 7) *Ре-евалуация на пациенти с лекостепенна до умерена аортна стеноза с ЛК дисфункция, даже и без клинични оплаквания* | *Клас IIa* |
| 8) *Ре-евалуация на пациенти с лекостепенна до умерена аортна стеноза със стабилни показатели и оплаквания* | *Клас IIb* |
| 9) *Провеждане на стрес-ехокардиография с добутамин за оценка на пациенти с тежка ЛК дисфункция, т. нар."low-gradient aortic stenosis"* | *Клас IIb* |
| 10) *Рутинна ре-евалуация на асимптомни пациенти с умерена аортна стеноза със стабилни показатели и нормални размери и функция на ЛК* | *Клас III* |

Методът на двуразмерната (2D) ехокардиография дава възможност да се оцени анатомията, морфологията и функционалността на аортна клапа, както и поведението на лява камера при хроничното тензионно натоварване[31]. С помощта на Доплеровия сигнал (Доплерова ехокардиография) могат да се изчислят трансклапните градиенти на налягане (пиков и среден) и да се оцени хемодинамичната степен на тежест на аортната стеноза при запазена функция на ЛК[7,27-29] (табл. 1).

*Табл. 3. Критерии за оценка на степента на тежест при стеноза на аортна клапа*

| | **EOA (cm²)** | **$\Delta p_{mean}$.(mmHg)** | **$V_{max}$ (m/s)** |
|---|---|---|---|
| **Нормални стойности** | > 2,5 cm² | 0 – 10 mmHg | < 2,5 m/s |
| **Лекостепенна аортна стеноза** | 1,6 – 2,5 cm² | 11 – 25 mmHg | 2,6 – 3,0 m/s |
| **Умерена аортна стеноза** | 1,0 – 1,5 cm² | 26 – 40 mmHg | 3,1-4,0 m/s |
| **Тежка аортна стеноза** | < 1,0 cm² | > 40 mmHg | > 4,0 m/s |
| **Тежка, критична аортна стеноза** | < 0,75 cm² | > 70 mmHg | > 5,0 m/s |

*EOA (cm²) – Ефективна площ на клапния отвор (Effective Orifice Area); $\Delta p_{mean}$ (mmHg) – среден трансклапен градиент; Vmax (m/s) – Максимална скорост на кръвотока през аортна клапа*

- CT (multislice) с контраст

Тук става въпрос за един съвременен метод за кардиална диагностика с ниско ниво на инвазивност. Първоначално използването на компютърната томография се ограничаваше единстрвено в оценка на нивото на калцификация на стенотичната аортна клапа, измерване на диаметъра на синусите на Valsalva и възходяща аорта[7,9]. През последните години обаче информативната стойност на този метод нараства експоненциално и той придобива все по-голяма популярност[32,33]. С широкото навлизане на съвременната мултидетекторна компютърна томография *(engl. multidetector computed tomography (MDCT))* са възможни прецизни измервания както на коронарния и трансклапния кръвоток, така и на ефективната площ на клапния отвор, независимо от показатели като сърдечен ритъм, сърдечна честота и пол на пациента[7,32,33]. Измерените стойности са абсолютно съпоставими със стойностите, придобити чрез стандартните методи като конвенционална ехокардиография и инвазивната левостранна сърдечна катетеризация[33].

- Ядрено-магнитен резонанс

Подобно на компютърната томография навлизането на ядрено магнитния резонанс в диагностиката на сърдечни заболявания става също все по-популярно. Този метод позволява прецизното измерване на обемите на сърдечните кухини, ЛК маса, ЛК функция, като потвърждава и допълва информацията от конвенционалната ехокардиография[7,9]. Освен това той също се използва за оценка на интрамиокардния кръвоток и промените във функцията на ЛК преди и след интервенции върху аортна клапа[34].

- Сърдечна катетеризация и СКАГ

Сърдечното катетеризиране е един инвазивен диагностичен метод, който все още представлява „златен стандарт" за редица сърдечни заболявания. Неговата информативна стойност е свързана не само с откриването на ИБС и визуализиране на коронарната анатомия, но и с инвазивното измерване на трансклапните градиенти, ефективната площ на клапния отвор и евалуацията на ЛК функция. Въпреки широкото навлизане на горе посочените неинвазивни методи, селективната коронарна ангиография все още е най-сензитивният и подходящ метод за откриване, проследяване или отхвърляне на ИБС[27,28].
Според последните препоръки на *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* от 2006 година, сърдечната катетеризация е показана в следните случаи[27,28]:

Приложната класификация на препоръките и отделните нива на доказателственост са онагледени в табл. 1 на стр. 13.

*Табл. 4. Препоръки на ACC/AHA за индикациии за провеждане на сърдечна катетеризация и селективна коронарна ангиография при пациенти със стеноза на аортна клапа*

| | |
|---|---|
| 1) *Сърдечна катетеризация за хемодинамична оценка на степента на тежест на аортната стеноза е показана при симптомни пациенти, когато неинвазивните методи са недостатъчни или има разминаване на измерените стойности.* | *Клас I* |
| 2) *СКАГ преди клапна хирургия (включително и при ендокардит) е показана при пациенти с гръдна болка, ЛК дисфункция и анамнеза, обективни данни или рискови фактори за ИБС.* | *Клас I* |
| 3) *СКАГ е показана при пациенти с лека до умерена аортна стеноза и прогресиращи стенокардни оплаквания над II ФК по СНА, обективни данни за коронарна исхемия, ЛК дисфункция или ЗСН.* | *Клас I* |
| 4) *При пациенти преди клапна хирургия с възраст над 35 години, които имат рискови фактори за ИБС или жени в менопауза.* | *Клас I* |
| 5) *Ре-евалуация на пациенти с вече известна аортна стеноза при промяна на клиничните оплаквания* | *Клас IIa* |
| 6) *Клапна хирургия без СКАГ е оправдана само в случаи на спешност, при остра аортна регургитация, дисекация на възходяща аорта и/или ендокардит.* | *Клас IIa* |
| 7) *СКАГ може да бъде проведена при пациенти с друга индикация за сърдечна кетеризация преди клапна хирургия, дори и в ненапреднала възраст и без данни или рискови фактори за ИБС.* | *Клас IIb* |
| 8) *СКАГ преди планова клапна хирургия не е показана при пациенти, които нямат анамнеза или рискови фактори за ИБС и нямат обективни данни за коронарна исхемия.* | *Клас IIb* |
| 9) *СКАГ преди планова клапна хирургия не е показана при пациенти с хемодинамична нестабилност.* | *Клас III* |

Измерените инвазивни градиенти на налягане при нормална функция на ЛК съответстват на ефективната площ на клапния отвор и трансклапния кръвоток[35]. При пациенти с влошена ЛК функция и / или ниско-дебитен синдром, измерените градиенти са нереално ниски, дори и при налична високостепенна аортна стеноза[28]. По тази причина препоръчаните от ACC и AHA задължителни показатели за оценка на степента на тежест на аортната стеноза са[27,28]:

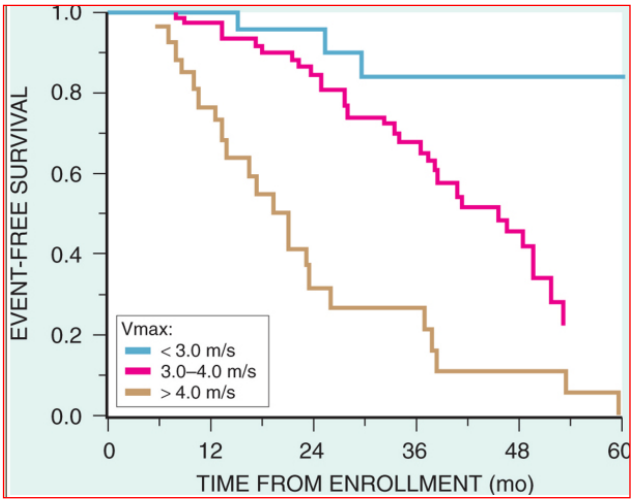
- измерване на трансклапния кръвоток
- определяне на средния трансклапен градиент
- изчисляване на ефективната площ на клапния отвор на аортна клапа

Особено внимание заслужават пациентите с налична високостепенна аортна стеноза, в комбинация с ниско-дебитен синдром и относително ниски средни трансклапни градиенти (напр. < 30 mm Hg). Такива клапни стенози се определят като *Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis* и понякога представляват истинско диагностично предизвикателство. В повечето случаи тези пациенти се сливат с пациентите с лека до умерена стеноза на аортна клапа и ниско-дебитен синдром и трудно могат да бъдат демаскирани[7,28]. Затова, в тези случаи се препоръчват два етапа на измерване на хемодинамичните показатели – първо в състояние на покой и второ при физическо натоварване или в условия на стимулация с добутамин (Клас

IIa). При пациентите с налична, реална високостепенна аортна стеноза, ефективната площ на клапния отвор остава фиксирана и не се променя, дори и при инотропна стимулация с добутамин[27,28].

***д) Прогноза на аортната стеноза***

Принципно прогнозата на аортната стеноза (тензионно натоварване) е по-неблагоприятна в сравнение с тази на аортната инсуфициенция (обемно натоварване)[14]. За периода от време, през който пациентите с високостепенна аортна стеноза са без проява на клинични симптоми, прогнозата на заболяването е отлична[7,9,28]. За този период от време единствена реална опасност представлява настъпването на внезапна сърдечна смърт, която статистически възлиза на около 1% за година[37]. Основен критерий за прогресирането на заболяването е промяната на скоростта на тарнсклапния кръвоток. Ако той е под 3,0 m/s около 84% от асимптомните пациенти са с преживяемост от 2 години. При ускорение от над 4,0 m/s тази цифра спада до 21%[7,36,37,42].




*Фиг. 1. Крива на преживяемост на Kaplan-Meier при пациенти с високостепенна аортна стеноза с различни скорости на трансклапния кръвоток (от библиографични източници 7 и 42)*

Скоростта, с която прогресира аортната стеноза, се определя основно от промяната на следните хемодинамични показатели[38-40]:

- намаляване на ефективната площ на клапния отвор с 0,12 $cm^2$ за година
- увеличаване на скоростта на тарнсклапния кръвоток с 0,32 m/s за година
- увеличаване на средния трансклапен градиент със 7 mm Hg

Според редица проспективни и ретроспективни проучвания и анализи се наблюдава драстичен спад на преживяемостта след появата на първите симптоми[7,9,14].Така например пациентите с ангина преживяват около 5 години след началото на симптомите, тези със синкопи около 3 години, а най-малка преживяемост (около 2 години) имат пациентите със симптоми на сърдечна недостатъчност[40-42].

При асимптомните пациенти с високостепенна аортна стеноза препоръките на ACC и AHA предвиждат годишни ехокардиографски прегледи за проследяване на степента на тежест на аортната стеноза. При пациентите с лека до умерена форма на аортна стеноза ехокардиографски прегледи се предвиждат на интервали от 3 до 5 години[7,27,28] .

***е) Показания за оперативно лечение при пациенти с аортна стеноза***

Препоръките за оптималния подход при пациенти с тежка аортна стеноза претърпяха многократни промени в името на най-добрия избор за пациента. През 1998 година ACC и AHA съветваха да се оперира всеки пациент с тежка аортна стеноза, ЛК хипертрофия и пристъпна камерна тахикадия[27,28]. През 2006 година това становище бе ревизирано и в основата на съвременните препоръки за оперативно лечение е заложена клиничната картина на пациента. При всички асимптомни пациенти се препоръчват периодични ехокардиографски прегледи и показанията за хирургия влизат в сила едва с появата на клинични симптоми. Причината за това е относително високата смъртност след AVR. В база данни от 2005 година STS публикува обща смъртност от 3-4% за изолирани AVR-процедури и 5,5-6,8% за AVR + CABG[43,44]. През 2003 година Goodney et al. публикуват подробен анализ за качеството на работа в общо 684 американски болнични институции, от който прави впечатление, че смъртността след изолирани AVR-процедури възлиза средно на 8,8%[45]. В центровете с голям обем на работа тя е около 6,0%, докато в по-малките клиники тя надхвърля 13%. В заключение става ясно, че дори изолираните AVR-процедури са асоциирани с относително висока смъртност и трябва да се предприемат само тогава, когато съответстват на актуалните критерии за хирургия.

*Табл. 5. Препоръки на ACC/AHA за индикациии за провеждане на клапно протезиране на аортна клапа (AVR)*

| | |
|---|---|
| 1) *AVR е показано при симптомни пациенти с тежка аортна стеноза* | *Клас I* |
| 2) *AVR е показано при пациенти с тежка аортна стеноза, на които им предстои оперативна миокардна реваскуларизация (CABG)* | *Клас I* |
| 3) *AVR е показано при пациенти с тежка аортна стеноза, на които им предстои хирургия на аортата или други сърдечни клапи* | *Клас I* |
| 4) *AVR се препоръчва при пациенти с тежка аортна стеноза и систолна ЛК дисфункция (ФИ < 50%)* | *Клас I* |
| 5) *AVR може да бъде направено при пациенти с умерена аортна стеноза, на които им предстои CABG или хирургия на други сърдечни клапи* | *Клас IIa* |
| 6) *AVR може да бъде препоръчано на асимптомни пациенти с тежка аортна стеноза с нетипични реакции при физически натоварвания (напр. поява на симптоми или асимптомна хипотония)* | *Клас IIb* |
| 7) *AVR може да бъде препоръчано на пациенти с лека до умерена стеноза, на които им предстои CABG и имат данни за тежка калциноза на аортна клапа и опасност от бързо развитие на стенозата.* | *Клас IIb* |
| 8) *AVR може да бъде препоръчано на асимптомни пациенти с много тежка аортна стеноза (EOA < 0,6 $cm^2$, среден градиент > 60 mm Hg и $V_{max}$ > 5,0 m/s) ако очакваната периоперативна смъртност е по-малка от 1%.* | *Клас IIb* |
| 9) *AVR при асимптомни пациенти с налична аортна стеноза не е показана за превенция на внезапна сърдечна смърт ако няма други показания за хирургия.* | *Клас III* |

### 3.2.2. Инсуфициенция на аортна клапа

***а) Дефиниция и етиология***

Инсуфициенцията на аортна клапа е асоциирана с диастолен рефлукс на кръв от възходяща аорта към ЛК вследствие на недостатъчна коаптация на платната на аортна клапа. В зависимост от нейната етиология тя може да бъде с остра или хронична форма и инсуфициенция, която да е вследствие на първични клапни промени или вторично причинена от патологични промени в LVOT или възходяща аорта.

През 70-те и 80-те години на XX век най-честата и основна причина бе ревматичният ендокардит (около 70% от случаите)[7,14,46]. Сходно с процеса на атеролерозата финните и нежни платна на аортна клапа бавно се инфилтрират с фиброзна тъкан и вследствие на възпалителната реакция се стига до фузиониране на платната в зоната на комисурите, с нарушена подвижност и проява на дискоаптация с централен регургитационен джет[7]. При около 75% от пациентите с налична калциноза (или стеноза) на аортна клапа и възраст над 60 години, аортната инсуфициенция може да бъде съпътсваща находка, като последствие от настъпилите дегенеративни промени на клапата[7,9]. Въпреки че при пациентите с вродена бикуспидна клапа обикновено доминира стенотичната компонента, те също могат да имат пролапс или дискоаптация с резултираща високостепенна аортна инсуфициенция[19]. Други по-редки форми на аортна инсуфициенция се наблюдават при уникуспидни или квадрикуспидни клапи, VSD, мембранозна субаортна стеноза или прогресираща миксоматозна пролиферация на аортна клапа[7].

Вторичната поява на аортната инсуфициенция вследствие на патологични промени на LVOT или възходяща аорта е по-често срещана от изолираната първична АИ[47,48]. Заболяванията на възходяща аорта, които са асоциирани с АИ са дегенеративна аортна дилатация с ануло-аортална ектазия, последствия от гръдни травми, синдром на Marfan, синдром на Ehlers-Danlos, дисекираща аневризма, различни форми на артрит и артропатии, артериити (напр. болест на Takayasu, Mesaortitis luetica) и т.н.

Острите форми на АИ са най-често причинени от новопоявили се промени по клапната структура вследствие на ендокардит.

***б) Патофизиология***

Патофизиологичните промени, които настъпват при аортната регургитация са резултат на хроничното обемно натоварване на ЛК. За да се справи с това състояние сърдечно-съдовата система активира различни компенсаторни механизми като повишаване на теледиастолния обем и разтегливостта *(engl. compliance)* на ЛК, хипертрофия на миокарда, периферна вазодилатация и т.н[7,9,28].

В съответствие с уравнението на Лаплас обемното натоварване предизвиква нарастване на вместимостта на ЛК и съответно на нейния теледиастолен обем. Компенсаторно това води до ексцентрична хипертрофия на миокарда като съотношението между хипертрофиралата стена на ЛК и нейния кухинен обем се запазва константно и теледиастолното налягане нараства само незначително[49]. При тези пациенти тоталният МСО е многократно повишен, докато ефективният МСО остава за дълъг период от време непроменен[7]. В напредналата фаза на заболяването тоталният МСО може да надхвърли 20 l/min. Границите на теледиастолните обеми на ЛК могат също да надвишават 500 ml при кореспондиращ compliance. Принципно, при пациентите с тежки форми на АИ се наблюдават най-големи обеми на ЛК, по-големи от всички други форми на ЗСН[7].

Друг компенсаторен механизъм при тежките форми на АИ е високата сърдечна честота и периферната вазодилатация[9]. Чрез стимулирането на различни симпатикови рецептори се постига повишването на сърдечната честота и понижаване на периферното съдово съпротивление. Крайният резултат от двата механизма е скъсяване на времетраенето на диастолната фаза, съответно намаляване на регургитационния обем и един по-голям ефективен МСО[7,9,14].

Хипертрофията на миокарда е неминуемо свързана с настъпването на диастолна ЛК дисфункция поради недостатъчната диастолна релаксация. Това и ниското диастолно налягане при АИ обуславят и появата на миокардна исхемия и бързо изчерпване на коронарните резерви[50].

### *в) Клинична картина*

Благодарение на многобройните и ефективни компенсаторни механизми клиничните оплаквания при пациенти с АИ се появяват сравнително късно, когато заболяването е вече в по-напреднал стадий. На този етап кардиомегалията и систолната дисфункция на ЛК са вече факт. Основни клинични оплаквания са задъхване при умерени физически усилия, нощна диспнеа и ортопнеа[7]. Изчерпването на коронарния резерв и кореспондиращата Angina pectoris се появяват сравнително късно, преди кардиална декомпенсация[9,14]. При голяма част от пациентите водещ симптом е голямата амплитуда на кръвното налягане и пулс като „хидравличен чук" *(Pulsus celer et altus)*[14]. Последствия от тази голяма амплитуда на кръвното налягане са синхронно с пулса кимане с глава *(признак на Musset)*, видим капилярен пулс *(признак на Quincke)*, видими пулсации на uvula-та *(Müller)* каротидите[7,9,14,51].

Допълнителни клинични показатели могат да бъдат още сърцебиене, блед цвят на кожата, лесна уморяемост, ритъмни нарушения и симптоми на левостранна сърдечна недостатъчност[14].

### *г) Диагностика на аортната инсуфициенция*

Разширената анамнеза, задълбоченият клиничен преглед и детайлирана аускултация играят ключова роля при първоначалното откриване на аортната инсуфициенция. Водещ критерий при аускултация е „духащ" декресчендо диастолен шум с punctum maximum на второ междуребрие парастернално вдясно и върху точката на Erb (3. междуребрие парастернално вляво)[7,14].

- Електрокардиография (ЕКГ)

Подобно на аортната стеноза стандартната електрокардиография с 12 канала на отвеждане няма съществена информативна стойност при диагностиката на аортната инсуфициенция. При нея също се наблюдават белези на левокамерна хипертрофия *(Sokolow-Lyon-Index: $SV_1$ + $RV_5$ > 3,5 mV)* изместване на електрическата сърдечна ос към ляв тип. За разлика от концентричната хипертрофия (аортна стеноза) при ексцентричната хипертрофия е характерна появата на Q-зъбци[14]. Негативните Т-вълни (кислороден дефицит на миокарда) са характерни за по-късните стадии на заболяването[7,11].

- Рентгенография на сърце и бял дроб

Рентгенографията е също с ниска имформативна стойност и има само ориентировъчен характер. За аортната инсуфициенция е характерна типичната аортна конфигурация на сърдечния силует (сърце с форма на обувка). Тя съчетава голяма, изпъкваща наляво лява камера, елонгирана възходяща аорта с проминираща крива (копче) вляво[7,14].

- Ехокардиография (трансторакална и / или транезофагеална)

Ехокардиографията играе ключова роля както при прецизната диагностика на структурата, морфологията и функцията на аортна клапа, така и при оценяване на хемодинамичните показатели[7,9]. Според препоръките на *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* индикациите за провеждането на всяко ехокардиографско изследване при инсуфициенция на аортна клапа трябва да съответстват на следните критерии[7,9,27-31,51]: Приложната класификация на препоръките и отделните нива на доказателственост са онагледени в табл. 1 на стр. 13.

*Табл. 6. Препоръки на ACC/AHA за индикациии за провеждане на ехокардиография при пациенти с инсуфициенция на аортна клапа*

| | |
|---|---|
| *1) Диагноза и оценка на хемодинамичната степен на тежест на аортната инсуф.* | *Клас I* |
| *2) Първоначалнаоценка и/или ре-евалуация на размери, функция и контрактилитет на лява и дясна камера.* | *Клас I* |
| *3) Ре-евалуация на пациенти с лека към умерена аортна инсуфициенция при промяна на клиничните оплаквания* | *Клас I* |
| *4) Ре-евалуация на асимптомни пациенти с тежка аортна инсуфициенция* | *Клас I* |
| *5) Оценка на хемодинамичната ситуация и камерна компенсация при пациенти с вече известна аортна инсуфициенция по време на бременност* | *Клас I* |
| *6) Ре-евалуация на пациенти с лека към умерена аортна инсуфициенция и ЛК дилатация без клинични оплаквания* | *Клас I* |
| *7) Оценка на ефективността на прилаганата лекарствена терапия върху степента на тежест на клапната инсуфициенция, размерите и фунцията на ЛК* | *Клас I* |
| *8) Оценка на клапната морфология и функционалност при симптомни пациенти с анамнеза за провеждано лечение на анорексия или друг вид медикаментозно лечение, за което е известно, че е асоциирано с клапни дефекти* | *Клас I* |
| *9) Ре-евалуация на пациенти с умерена аортна инсуфициенция без дилатация на ЛК и без клинични оплаквания* | *Клас IIb* |
| *10) Рутинна ре-евалуация на асимптомни пациенти с лекостепенна аортна инсуфициенция със стабилни клинични показатели и размери и функция на ЛК* | *Клас III* |
| *11) Рутинна ре-евалуация при пациенти с тривиална клапна инсуфициенция, които имат анамнеза за провеждано лечение на анорексия* | *Клас III* |

Методът на двуразмерната (2D) ехокардиография дава възможност да се оцени анатомията, морфологията и функционалността на аортна клапа, както и да се проследи причината за поява на аортна регургитация[27,28,31]. Използването на цветния Доплеров сигнал (Доплерова ехокардиография) дава възможност само за една ориентировъчна оценка за степента на тежест на заболяването[31]. За по-прецизното и обективно оценяване на вициума ACC и AHA препоръчват измерването на следните показатели[28,30,31]:

- Структура на регургитационния джет в съотношение с размерите на ЛК и LVOT
- Vena contracta
- PISA (Площ на проксималната изоскоростна повърхност)
- Изчисляване на ERO и EROA

- Измерване на време на полуналягане *(engl. Pressure Half Time)*
- Геометрия и функция на ЛК

Оценката на структурата на регургитационния джет и начинът, по който той изпълва ЛК е един добър начален ориентир за това, в кой стадий на заболяването се намира пациентът. Vena contracta е образно казано най-малката площ, през която минава трансклапния кръвоток. Измерването на нейната ширина е един по-обективен показател за тежестта на аортната инсуфициенция, но той е приложим само при подходяща експозиция и добър ехокардиографски прозорец и е нереален при ексцентрични джетове[52,53]. Един от най-препоръчваните и показателни ехокардиографски методи е PISA *(engl.proximal isovelocity surface area).* Чрез него се изчислява обемът на регургитационния кръвоток и ефективната повърхност на регургитационния отвор (ERO)[30,31,52]. Въз основа на изчислената повърхност на регургитационния отвор (ERO) може да бъде калкулирана и площта на ефективния регургитационния отвор (EROA). Измерването на времето на полуналягане *(engl. Pressure Half Time)* се извършва с помощта на Доплер с продължителна вълна *(engl. Continuous-wave Doppler или Cw-Doppler)* през аортната клапа. Той допълнително допринася за прецизната хемодинамична оценка на аортната инсуфициенция и дава един обективен завършек на цялостната ехокардиографска оценка на степента на тежест на заболяването.

Освен квантифицирането на аортната регургитация при цялостната хемодинамична оценка на вициума съществена роля играе и оценката на геометрия и функция на ЛК. Това, освен всичко останало, е най-ключовият показател при поставянето на индикация за хирургично лечение[27,28].

*Табл. 7. Критерии за оценка на степента на тежест при инсуфициенция на аортна клапа[52,53]*

| Степен на тежест | RV (%) | Vena contracta (mm) | EROA ($cm^2$) | PHT (msec) |
|---|---|---|---|---|
| **I** | > 15 | < 3 | < 0,1 | > 500 |
| **II** | 15 – 29 | 3 – 5 | 0,1 – 0,19 | 400 – 500 |
| **III** | 30 – 49 | 5 – 6 | 0,2 – 0,29 | 200 – 400 |
| **IV** | < 50 | > 6 | > 0,3 | < 200 |

*RV (%) – Регургитационен обем (Regurgitant volume) в проценти от ударния сърдечен обем; EROA (cm2) – площ на ефективния регургитационния отвор; PHT (msec) – Време на полуналягане*

- CT (multislice) с контраст

Подобно на аортната стеноза това е един все по-широко използван метод за кардиална диагностика с ниско ниво на инвазивност. През последните години той предобива все по-голяма популярност при оценката на LVOT, аортния корен и възходяща аорта. Измерените с него показатели като коронарен и трансклапен кръвоток, морфология на клапни платна, ефективна площ на клапния отвор и т.н. са абсолютно реални и съответсващи на стойностите, придобити чрез стандартните методи като конвенционална ехокардиография и инвазивната левостранна сърдечна катетеризация[32,33].

- Ядрено-магнитен резонанс

При диагностиката на аортната инсуфициенция ядрено-магнитният резонанс е метод на първи избор при субоптимален или недостатъчен ехокардиографски резултат[7,54]. Той позволява прецизно измерване на теледиастолния и телесистолен обем на ЛК, на антеградния и ретрограден кръвоток през аортна клапа и изчисляване на регургитационния обем. При цялостната оценка на степента на тежест на аортната регургитация той е с по-висока информативна стойност от компютърната томография[55].

- Сърдечна катетеризация и СКАГ

Сърдечното катетеризиране е един инвазивен диагностичен метод, който все още представлява „златен стандарт" за редица сърдечни заболявания. Неговата информативна стойност е свързана не само с откриването на ИБС и визуализиране на коронарната анатомия, но и с инвазивното измерване на трансклапния кръвоток, изчисляване на регургитационния обем и оценка на ЛК геометрия и функция.

*Табл 8. Оценка на степента на тежест на аортната инсифициенция в зависимост от диастолния рефлукс на контраст при аортография[14]*

| Степен на тежест | Диастолен рефлукс на контраст | RV (%) |
|---|---|---|
| **I** | • Минимален диастолен рефлукс на контраст към ЛК с почти мигновено очистване | < 20 % |
| **II** | • ЛК се изпълва вяло с контраст с по-ниска плътност от тази в аортния корен | 20 – 39% |
| **III** | • Целият кавум на ЛК се изпълва с контраст с плътност като тази в аортния корен. | 40 – 60% |
| **IV** | • ЛК се изпълва бързо с контраст още в началото на диастолата.<br>• Плътността на контраста в ЛК е по-висока от тази в аортния корен. | > 60% |

*RV (%) – Регургитационен обем (Regurgitant volume) в проценти от ударния сърдечен обем;*

Въпреки широкото навлизане на горе посочените неинвазивни методи, селективната коронарна ангиография все още е най-сензитивният и подходящ метод за откриване, проследяване или отхвърляне на ИБС[27,28]. Според последните препоръки на *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* от 2006 година, сърдечната катетеризация е показана в следните случаи[27,28]:

Приложната класификация на препоръките и отделните нива на доказателственост са онагледени в табл. 1 на стр. 13.

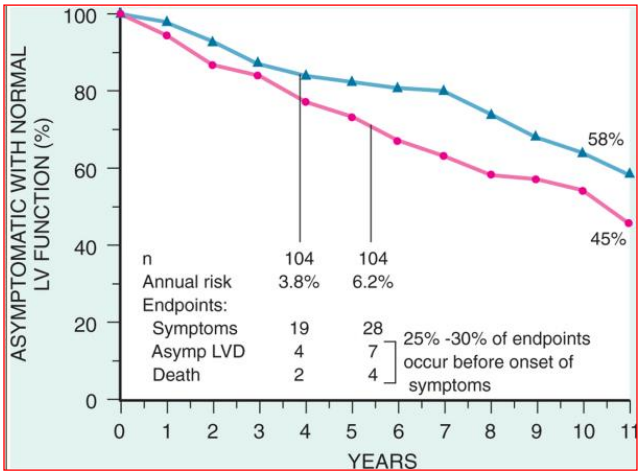
*Табл. 9. Препоръки на ACC/AHA за индикациии за провеждане на сърдечна катетеризация и селективна коронарна ангиография при пациенти с инсуфициенция на аортна клапа*

| | |
|---|---|
| 1) *Сърдечна катетеризация с аортография и инвазивно измерване на налягането в ЛК за оценка на степента на тежест на аортната инсуфициенция, функцията на ЛК и диаметъра на възходяща аорта е показана, когато неинвазивните методи са недостатъчни или има разминаване на измерените стойности.* | *Клас I* |
| 2) *СКАГ е показана при пациенти преди планова операция на аортна клапа и рискови фактори за ИБС* | *Клас I* |
| 3) *Сърдечна катетеризация с аортография и инвазивно измерване на налягането в ЛК за оценка на степента на тежест на аортната инсуфициенция, функцията на ЛК и диаметъра на възходяща аорта не е показана ако неинвазивните методи за диагностика са адекватни и съответсват на останалите клинични показатели и ако няма друга друга индикация за СКАГ* | *Клас III* |
| 4) *Сърдечна катетеризация с аортография и инвазивно измерване на налягането в ЛК за оценка на степента на тежест на аортната инсуфициенция и функцията на ЛК при асимптомни пациенти не е показана ако неинвазивните методи за диагностика са адекватни* | *Клас III* |

Инвазивното хемодинамично измерване на наляганията в ЛК и ДК по време на физическо натоварване може при някои гранични пациенти да е с висока информативна стойност при оценката на ефекта от аортната инсуфициенция върху функцията на ЛК и да е меродавно при вземането на решение, дали пациентът е показан за консервативно или оперативно лечение[28].

***д) Прогноза на аортната инсуфициенция***

Принципно аортната инсуфициенция (обемно натоварване на ЛК) се толерира от засегнатите пациенти по-добре в сравнение с аортната стеноза (тензионно натоварване на ЛК)[14]. Затова 45-58% от пациентите със запазена ЛК функция остават без проява на клинични симптоми в рамките на 10 години[7,56,57]. Появата на първите клинични оплаквания или влошаване на ЛК функция възлиза статистически на около 4-6% годишно[7,27,28].




*Фиг. 2. Крива на преживяемост на Kaplan-Meier при пациенти с хронична високостепенна аортна инсуфициенция с нормална ЛК функция (от библиографични източници 7, 56 и 57)*

Подобно на развитието при аортната стеноза появата на първите симптоми е асоциирано с прогресивно влошаване на кардиалното и общото състояние на засегнатите пациенти, както и на тяхната прогноза. Вероятността от настъпването на внезапна сърдечна смърт се изчислява на около 0,5% за година[7]. Ключова роля за прогнозата на заболяването играе скоростта, с която се влошава ЛК функция. Редица литературни източници показват, че дилатацията на ЛК и прогресивното намаляване на ФИ започват още преди появата на клинични симптоми[47,58,59]. Ако тези пациенти се открият навреме и се подложат на съответното оперативно лечение, ЛК дилатация и дисфункция са обратими. При серии от пациенти без опция за оперативно лечение е документирано, че тези пациенти загиват след около 4 години след появата на Angina pectoris и около 2 години след първите прояви на сърдечна недостатъчност[60-62]. Преживяемостта на пациентите с аортна регургитация в III-IV функционален клас по NYHA възлиза на около 30% (фиг. 2).

***е) Показания за оперативно лечение при пациенти с аортна инсуфициенция***

Изборът на правилния момент за хирургия на аортна клапа при аортна инсуфициенция продължава да е честа тема за продължителни дебати и дискусии. Причината за това най-вероятно е заложена в добрата прогноза на аортната регургитация за кратки и по-отдалечени периоди от време[7]. Принципно клапна хирургия се препоръчва на всички симптомни пациенти с тежка хронична аортна инсуфициенция и на тези, които са асимптомни, но пък имат влошаване на ЛК функция (ФИ < 55%), доближаване на теледиастолния диаметър на ЛК до 75 mm и на телесистолния до 55 mm[9, 27,28]. В сивата зона между тези две крайности се намират множество пациенти, за които вземането на окончателно решение „за" или „против" хирургия е истинско предизвикателство. Например всички асимптомни пациенти с тежка аортна инсуфициенция и ФИ > 50% имат отлична прогноза, която не оправдава провеждането на „профилактично" аортно клапно протезиране[7,28]. Тъй като

патофизиологичните промени при тежката аортна инсуфициенция влияят както върху преднатоварването *(engl. preload)*, така и върху следнатоварването *(engl. afterload)* на сърцето серии от ехокардиографски изследвания са необходими, за да може да се направи една реална и обективна оценка на цялостната хемодинамична ситуация при тези пациенти. В случайте с ниска информационна стойност или разминаване на показателите се препоръчва инвазивно оценяване както в състояние на покой, така и при физическо натоварване[28]. Основен независим индикатор при оценката на степента на тежест на аортната инсуфициенция е геометрията и фукцията на ЛК[7,9]. Затова при асимптомни пациенти с тенденция на влошаване на ЛК функция AHA и ACC препоръчват минимум две независими изследвания (ехокардиография, аортография или радиоизотопна вентрикулография) преди да бъде взето решение за хирургия[27,28].

При пациенти с първична дилатация на LVOT и аортния корен и вторична регургитация на аортна клапа, водещ критерий при препоръките за хирургия е степента на дилатация на аортата, независимо от степента на тежест на аортната инсуфициенция. Ако диаметърът на възходяща аорта е ≥ 55 mm за трикуспидна и ≥ 50 mm при бикуспидна аортна клапа, на засегнатите пациенти се препоръчва хирургия на възходяща аорта ± аортна клапа[7,28].

*Табл. 10. Препоръки на ACC/AHA за индикациии за провеждане на клапно протезиране на аортна клапа (AVR) при налична аортна инсуфициенция*

| | |
|---|---|
| 1) *AVR е показано при симптомни пациенти с тежка аортна инсуфициенция, независимо от функцията на ЛК.* | *Клас I* |
| 2) *AVR е показано при асимптомни пациенти с тежка, хронична аортна инсуфициенция и ЛК дисфункция (ФИ ≤ 50%) в състояние на покой* | *Клас I* |
| 3) *AVR е показано при пациенти с тежка, хронична аортна инсуфициенция, на които им предстои оперативна миокардна реваскуларизация (CABG) или хирургия на възходяща аорта, или на други сърдечни клапи.* | *Клас I* |
| 4) *AVR може да бъде препоръчано на пациенти с тежка аортна инсуфициенция и нормална ЛК функция (ФИ ≥ 50%), но стежка ЛК дилатация (теледиастолен диаметър на ЛК > 75 mm и телесистолен диаметър на ЛК > 55 mm)* | *Клас IIa* |
| 5) *AVR може да бъде препоръчано на пациенти с умерена аортна инсуфициенция, на които им предстои хирургия на възходяща аорта* | *Клас IIb* |
| 6) *AVR може да бъде препоръчано на пациенти с умерена аортна инсуфициенция, на които им предстои оперативна миокардна реваскуларизация (CABG)* | *Клас IIb* |
| 7) *AVR може да бъде препоръчано на асимптомни пациенти с тежка аортна инсуфициенция и нормална ЛК функция (ФИ ≥ 50%) при покой, когато теледиастолния диаметър на ЛК е над 75 mm и телесистолния над 55 mm и има доказателства за прогресивна ЛК дилатация и нисък толеранс при физическо натоварване.* | *Клас IIb* |
| 8) *AVR не е показано при асимптомни пациенти с лека, умерена или тежка аортна инсуфициенция и нормална ЛК функция (ФИ ≥ 50%) при покой, когато степента на ЛК дилатация не е умерена или тежка (теледиастолен диаметър на ЛК < 75 mm и телесистолен диаметър на ЛК < 55 mm)* | *Клас III* |

### 3.2.3. Инфекциозен ендокардит на аортна клапа

***а) Дефиниция и етиология***

Инфекциозниият ендокардит (ИЕ) е септично заболяване, което се характеризира с появата на лезии или вегетации в областта на ендокарда, вследствие на дисеминация на инфекциозно огнище. Водещи критерии при заболяването са: бактериемия (рядко фунгемия), фебрилитет, сърдечен шум, спленомегалия, емболии и пр.

В зависимост от скоростта на развитие се различават три основни форми: остра, подостра и хронична. По литературни данни инциденцията на ИЕ на нативната аортна клапа в Северна Америка се запазва от 1950 до 2000 година относително стабилна – 3,6 до 7% на 100 000 пациенти годишно[7,63,64]. Честотата на протезния ендокардит на аортна позиция варира в зависимост от типа на клапната протеза[9]. Различните литературни източници документират около 0,2 – 1,5% на 100 пациенти годишно[65,66], като 1,0% от пациентите с аортно клапно протезиране развиват протезен ендокардит през първата година от операцията[67].

Микробиологичната експертиза показва, че за над 60% от случаите алфа-хемолитичните стрептококи *(lat. Streptococcus viridans)* са основните причинители на ИЕ[7,14]. Стафилококите *(lat. Staphylococcus aureus и Staphylococcus epidermidis)* са вторият по значимост причинител (честота около 20%), особено при фудроянтно развиваща се инфекция. Други, по-редки причинители като ентерококи, грам-отрицателни бактерии и гъбички се подреждат на 3-то място като вероятни причинители на ИЕ, в около 10% от случаите[7,9]. По принцип не съществува микроорганизъм, който да не е бил доказван при ИЕ, като в около 10% от случаите причинителят не може да бъде изолиран[14].

***б) Патофизиология***

Инфекциозният ендокардит обикновено се развива върху вече налични, предшестващи увреждания на сърдечния ендотел и най-вече на сърдечните клапи. Предшестващи клапни пороци или един вече дефектен клапен апарат са отлична предпоставка за ИЕ[14,68,69]. Конгенитални вициуми, синтетичен материал (напр. венозни катетри, пейсмейкъри, ендопротези и др.), налични диабет, бъбречна недостатъчност, венозен прием на наркотици, имунна недостатъчност са фактори, които благоприятстват развитието на ИЕ[68-70]. Всички предшестващи ендотелни лезии представляват отлично убежище за разритие на бактериемия. Защитени от бактерицидната функция на имунната система те образуват бактериално огнище с постоянна дисеминация в кръвоносната система. Това активира локални и системни имунологични процеси с адхезия на тромбоцити, левкоцити, макрофаги, цитокини и други имунологични фактори, което генерира разрастване на лезията и образуване на вегетации с опасност от емболизиране[7,69,70]. Крайният резултат е деструкция на клапата и околоклапната тъкан, остра клапна дисфункция, която неминуемо води до

конгестивна сърдечна недостатъчност и сепсис. Сериозни усложнения при ИЕ е както диструкцията на клапата и перианулярния абсцес, така и появата на интра- и / или екстракардиални фистули и също възможността от коронарно или системно емболизиране на вегетационен материал[9]. По литературни данни около 11 до 43% от пациентите имат данни за артериални емболии[7,71].

***в) Клинична картина***

Клиничната картина на ИЕ на аортна клапа може да бъде изключително разнообразна. Обикновено появата на първите клинични симптоми е след по-малко от 2 семици след бактериемията[7,14]. Високи телесни температури с или без втрисане съпътстват над 80% от пациентите[68,70,71]. Общи оплаквания като склонност към изпотяване, слабост, безапетитие и загуба на телесна маса присъстват при 30 до 75% от пациентите[7]. Появата на нов сърдечен шум (в над 80% от случаите) вследствие на остра клапна дисфункция играе ключова роля при диференциране на диагнозата. Типични кожни признаци са т. нар възли на *Osler* (10%)[7]. Това са болезнени, червеникави възелчета по пръстите на ръцете и краката, които се появяват вследствие на васкулит на базата на гамаглобулинови имунни комплекси[14]. Петехии (30%), дисеминирани микроинфаркти на пръстите (10%), хеморагични лезии на ретината (петна на *Roth* < 10%) са също типични кожни находки при ендокардит, но нито те, нито възлите на *Osler* имат някаква патогномонична стойност при ИЕ[7].

При около 30 до 40% от пациентите са документирани бактериални емболии. В зависимост от зоната на емболизиране те се проявяват като периферни абсцеси със спленомегалия (> 50%), неврологични отклонения (30%), бъбречни инфаркти с или без гломерулонефрит, инфркти на костната система, дисеминирани, мултифокални белодробни инфаркти (предимно при десностранен ИЕ) и други[71].

***г) Диагностика при инфекциозен ендокардит***

Разширената анамнеза, задълбоченият клиничен преглед и детайлирана аускултация играят ключова роля при първоначалното откриване на ИЕ. При всеки пациент с температура, левкоцитоза и ускорена СУЕ трябва ИЕ да бъде водеща предполагаема диагноза[9]. Водещ критерий при аускултация е наличието на новопоявил се сърдечен шум. Ехокардиографията и микробиологичният анализ на кръвни култури (най-малко 3 двойки – анаеробни и аеробни) дават окончателната сигурност за поставяне на диагнозата[14,71]. Дори при минимални съмнения или при потвърден ИЕ антибиотичната терапия трябва да започне веднага след кръвните култури. Целта е да се избегне възникването на тежка форма на сепсис, полиорганна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт и да се ограничи възможността от емболизиране. Първоначалната терапия е емпирична, след което се модифицира в зависимост от резултатите на микробиологичния анализ[67,69,70]. Въпреки

ранната и адекватна антибиотична терапия смъртността при ИЕ, дори и в съвременни условия е от 30 до 40%[68].

През 1994 Durack и сътрудници от Университета Duke от Durham (Северна Каролина, САЩ) разработват т. нар. *Duke-критерии* за диагноза на инфекциозен ендокардит[72]. През 2000 г. те биват актуализирани и модифицирани да служат за окончателно потвърждаване или отхвърляне на диагнозата ИЕ[73].

*Табл. 11. Модифицирани Duke-критерии за диагноза на инфекциозен ендокардит[9,73]:*

| **Duke-критерии за диагноза на инфекциозен ендокардит** |
|---|
| **Големи (или основни) критерии:**<br>1. Положителни хемокултури - типичен микроорганизъм от две отделни хемокултури.<br>• *Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, HACEK група (Aggregatibacter aphrophilus (преди Haemophilus), Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae)*<br>• *Staphylococcus aureus или Enterococcus при отсъствие на първично огнище*<br>2. Персистиращи положителни хемокултури, определящи възстановяване на микроорганизменото присъствие<br>• *хемокултури, взети на интервал по-голям от 12 часа*<br>• *3 или повече, от най-малко 4 отделни проби, при което първата и последната са с най-малко едночасава отдалеченост*<br>3. Морфологични доказателства за засягане на ендокарда<br>• *положителна Ехо КГ за ИЕ (осцилираща интракардиална маса, ангажираща клапа или подклапен апарат, в посока на регургитационния джет и липса на алтернативно анатомично обяснение за това (напр. електрод за пейсмейкър)*<br>• *интракардиален абсцес*<br>• *новопоявила се дехисценция на клапна протеза*<br>• *новопоявила се клапна инсуфициенция* |
| **Малки (или допълнителни) критерии:**<br>1. Наличие на предразполагащо развитието на ИЕ сърдечно заболяване или установена венозна употреба на наркотици<br>2. Температура над 38 градуса по Целзий<br>3. Съдови прояви:<br>• *артериални емболии, септични белодробни инфаркти, микотични аневризми, мозъчни кръвоизливи, конюнктивални хеморагии и Janeway лезии*<br>4. Имунологични прояви:<br>• *гломерулонефрит, възли на Ослер, петна на Roth, ревматоиден фактор*<br>5. Микробиологични доказателства<br>• *положителна хемокултура, непокриваща изискванията за основен критерий или положителна серодиагностика за активна инфекция с микроорганизъм, причиняващ ИЕ*<br>6. ЕхоКГ - критерии насочващи за ИЕ, извън основните |

*Сигурен ИЕ: 2 основни критерия, или 1 основен и 3 допълнителни критерии, или 5 допълнителни критерия.*
*Вероятен ИЕ: 1 основен и 1 допълнителен критерий*
*Изключване на ИЕ: при потвърдена алтернативна диагноза или при изчезване на клиничните и морфолични белези в рамките на 4 и по-малко дни след началото на антибиотичната терапия*

### *д) Показания за оперативно лечение на инфекциозен ендокардит*

Ролята на кардиохирургията в условията на ИЕ на нативни сърдечни клапи или клапни протези нараства прогресивно през последните десетилетия[74-76]. По съвременни данни от редица европейски клиники при около 50% от пациентите с ИЕ се поставя индикация за хирургично лечение. Най-честите причини са ЗСН (60%), рефрактерен сепсис (40%), артериални емболии (18%) или голям размер на вегетацията (48%)[74]. Общата преживяемост на тези пациенти възлиза на над 70%, като между отделните клиники смъртността варира между 6 и 25%[76].

Освен потвърдена диагноза за ИЕ предоперативната подготовка включва прецизна оценка на морфологичните промени на засегнатите кардиални структури с трансезофагеална ехокардиография и сърдечна катетеризация. Тъй като при сърдечната катетеризация съществува реална опасност от емболизиране на вегетациите, се препоръчва само СКАГ при мъже над 40-годишна възраст, жени в менопауза и анамнеза, обективни данни или рискови фактори за ИБС[69,70,76].

Оперативните процедури при пациентите с активна орална антикоагулация са асоциирани със значително по-висок периоперативен риск. Освен опасността от масивна кръвозагуба артериалнто емболизиране при тях е значително по-често, особено в ранната фаза на инфекцията[77]. При пациенти с механични клапни протези се препоръчва смяна на оралната антикоагулация с венозна терапия с нефракциониран хепарин[76].

Две са основните предимства на хирургичното лечение – контрол върху инфекцията и възстановяване на кардиалната морфология[70]. Повечето литературни данни показват идентична преживяемост при реконструкция или клапно протезиране, независимо от типа протеза (механична или биологична)[78]. Единствено при ИЕ на митрална клапа реконструктивната хирургия предлага дългосрочно по-висока резистентност към рецидив на ИЕ и спестява на пациента нуждата от доживотна орална антикоагулация със Синтром[79].

Относно критериите и принципите при поставянето на индикация за хирургично лечение при ИЕ е важно да се знае, че до момента няма направени проспективни рандомизирани и контролирани проучвания, които да диктуват подхода и начина на поведение при съответните пациенти[76]. Затова изборът на правилната стратегия е все още предизвикателство както за хирургичния екип, така и за екипите на кардиология, анестезиология и микробиология[7,9,74,76].

*Табл. 12. Хирургично лечение на ИЕ е препоръчително при следните условия*[76]

1) ***Конгестивна сърдечна недостатъчност (декомпенсация):***
   - *тежка аортна или митрална регургитация или (по-рядко) обструкция, вследсвие на голяма вегетация*
   - *тежка аортна или митрална регургитация с ехокардиографски данни за повишено теледиастолно налягане на ЛК и сигнификантна пулмонална хипертония*
   - *дехисценция или обструкция на клапна протеза*
2) ***Перианулярен абсцес***
3) ***Системно емболизиране:***
   - *рецидивиращи емболизми, въпреки целенасочената антибиотична терапия*
   - *големи вегетации (> 10 mm) и един или няколко епизода на емболизиране*
   - *много големи вегетации (> 15 mm), дори и без епизод на системно емболизиране*
4) ***Цереброваскуларни компликации:***
   - *тихи неврологични компликации или ТИА*
   - *исхемичен инсулт без интракраниална хеморагия и без тежки неврологични увреждания (напр. кома)*
5) ***Персистиращ сепсис:***
   - *фебрилитет или положителни кръвни култури, персистиращи повече от 5-7 дни, въпреки целенасочената антибиотична терапия и липсващо екстракардиално инфекциозно огнище*
   - *рецидивиращ ИЕ, особено когато е причинен от микроорганизъм, различен от стрептококи или при пациенти с клапни протези*
6) ***Трудни микроорганизми:***
   - *ИЕ на клапна протеза или на левостранна нативна клапа със Staphylococcus aureus*
   - *ИЕ причинен от други агресивни микроорганизми (Brucella, Staph. lugdunensis)*
   - *ИЕ причинен от мулти-резистентни микроорганизми (MRSA или VRE) и/или редки инфекции, причинени от грам-негативни микроорганизми*
   - *ИЕ, причинен от Pseudomonas aeruginosa*
   - *ИЕ, причинен от гъбички*
   - *ИЕ, вследствие на Q-треска*
7) ***ИЕ на клапни протези:***
   - *всички случаи на ранни протезни ендокардити (в рамките на 1 г. от операцията)*
   - *всички случаи на ИЕ, причинени от Staphylococcus aureus*
   - *късен протезен ендокардит със сърдечна декомпенсация, вследствие на дехисценция или обструкция на клапата*

## 4. Цел и задачи на проучването

### 4.1. Цел

Целта на дисертационния труд е да се сравнят хемодинамичните и клинични характеристики на две биологични клапни протези и да се демонстрират ранните и средно отдалечени резултати след имплантиране за перикардната биопротеза *Sorin Pericarbon$^{TM}$ Freedom Stentless (Sorin Group, Saluggia, Italy)*и стентирани аортни клапни протези *St. Jude Medical Porcine Tissue Valve Epic$^{TM}$ Supra (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnessota, USA)* при възрастни пациенти.

### 4.2. Задачи

(1) Анализ на демографски, клинични и лабораторни характеристики на пациентите, насочени за оперативно протезиране на аортна клапа

(2) Анализ на различните техники за имплантация на клапните протези и сравнителна оценка на интраоперативните данни

(3) Анализ на ранните периоперативните усложнения и тяхното влияние върху продължителността на апаратната вентилация, престоя в реанимационно отделение и цялостния болничен престой.

(4) Анализ на ранната и по-късна периоперативна смъртност

(5) Стандартизирана пред- и постоперативна (ранна и по-късна) ехокардиографска оценка на морфологията и хемодинамичните показатели на нативната аортна клапа и на имплантираните клапни протези.

(6) Оценка на честотата на появяване на несъответствие пациент-протеза *(engl. „Patient-prosthesis-mismatch“)* при малките клапни пръстени на двата вида протези и тяхното влияние върху хемодинамичните показатели и ремоделирането на ЛК.

(7) Анализ на късните оперативни усложнения и причините за тяхното възникване

## 5. Материал и методи

### 5.1. Дизайн на проучването

Настоящото изследване представлява един ретроспективен анализ на ранните и средно отдалечени резултати след имплантация на два вида биологични клапни протези на аортна позиция. То съчетава данни от две институции по кардиохирургия.

Данните за перикардната биопротеза *Sorin Pericarbon$^{TM}$ Freedom Stentless (Sorin Group, Saluggia, Italy*) са придобити през периода 2000 – 2002 г. в Клиниката по сърдечно-съдова хирургия при Inselspital Берн (Швейцария), докато данните за втората биологична протеза *St. Jude Medical Porcine Tissue Valve Epic$^{TM}$ Supra (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnessota, USA)* са продобити в Клиниката по кардиохирургия към УМБАЛ „Света Анна", гр. София за периода 2010 – 2012 г.

### 5.2. Критерии за включване и изключване от проучването

В проучването са включени всички пациенти, които през този период са били с индикация за аортно клапно протезиране с биологична протеза. Пациенти с комбинирани кардиохирургични операции, както и ре-операции бяха класифицирани като подходящи за включване в изследването.

Като основни изключващи критерии определихме:

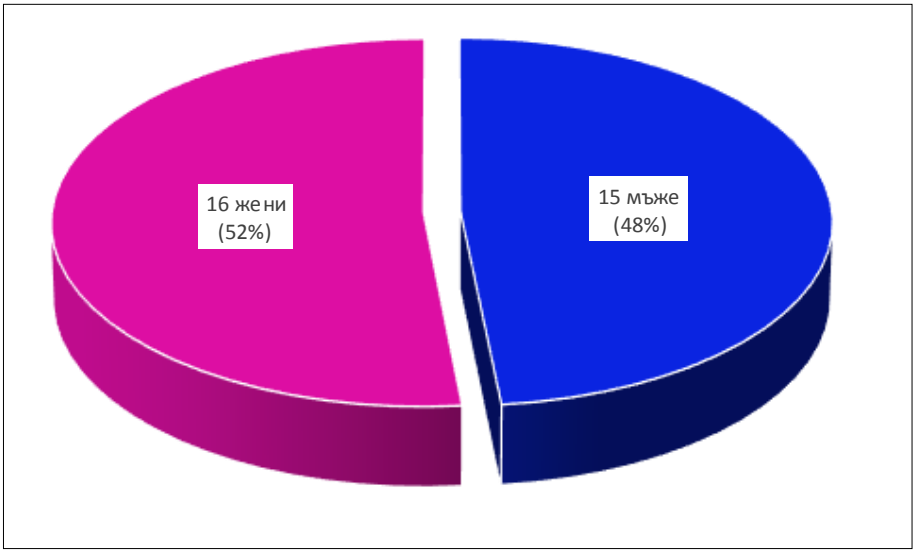
- Пациенти на възраст под 18 години.
- Отказ на пациента да му бъде имплантирана една от горе посочените клапни протези.
- Пациенти със съмнение за бременност или при доказана такава.
- Пациенти в шоково състояние, независимо от неговата етиология.
- Пациенти с тежки неврологични заболявания (трайни последствия от инсулти, данни за тежка церебро-васкуларна патология, вродени малформации и т.н.)
- Пациенти в стадий на терминална бъбречна недостатъчност и необходимост от хемодиализа.
- Пациенти с терминална чернодробна недостатъчност.
- Пациенти с нарушена имунна система или с персистираща имуносупресивна терапия.
- Пациенти с тежка калциноза на аортния корен и/или възходяща аорта (т. нар. "порцеланова" аорта )

### 5.3. Демографска характеристика

В настоящото проучване са включени общо 65 пациенти, класифицирани за протезиране на аортна клапа с биологична клапна протеза, които се разпределят в две основни групи:

**а) <u>Група А:</u>** 31 пациенти с имплантация на аортна клапна протеза *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless (Sorin Group, Saluggia, Italy*).

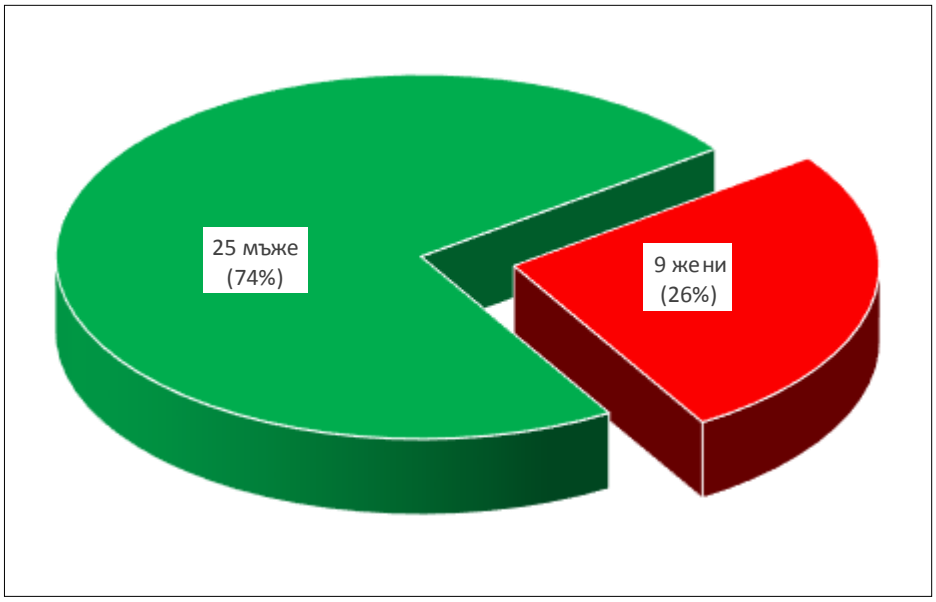
За периода от 2000 до 2002 година в Клиниката по сърдечно-съдова хирургия при Inselspital, гр. Берн (Швейцария) при общо 31 пациенти (15 мъже и 16 жени) са имплантирани горе посочените аортни биопротези. Средната им възраст възлиза на 64 ± 17 години. При 21 (68%) от тези пациенти предоперативно е диагностицирана изолирана стеноза на аортна клапа, при трима (10%) изолирана аортна инсуфициенция. При трима пациенти (10%) е документирана значима митрална регургитация II-III степен, а при един пациент (3%) митрална стеноза Допълнителни кардиални заболявания включват още ИБС (14 пациенти, 45%), коарктация на аорта, комбинирана с междукамерен дефект (1 пациент, 3%). Трима пациенти са с ехографски диагностициран и микробиологично потвърден ендокардит, единият от които 17 години след имплантация на механична аортна протеза. Седемнадесет пациенти (55%) имат симптоми, които съответстват на функционален клас III-IV по NYHA. Четири (13%) пациенти са с тежка левокамерна дисфункция (ФИ < 30%), докато при 19 пациенти (61%) се наблюдава нормална функция на ЛК (ФИ > 50%). Осемнадесет пациенти (58%) бяха класифицирани като високо рискови (EuroSCORE 9 ± 2). При 4 пациенти (13%) е документирано хронично предсърдно мъждене. При 22 пациенти (71%) се регистрира неврологична симптоматика – синкопи (5 пациенти, 16%), транзиторни исхемични атаки (3 пациенти, 10%) или инсулти (2 пациенти, 6%). При проведената предоперативна диагностика при никой от тези пациенти не се установи релевантна стеноза на екстракраниалните мозъчни артерии.



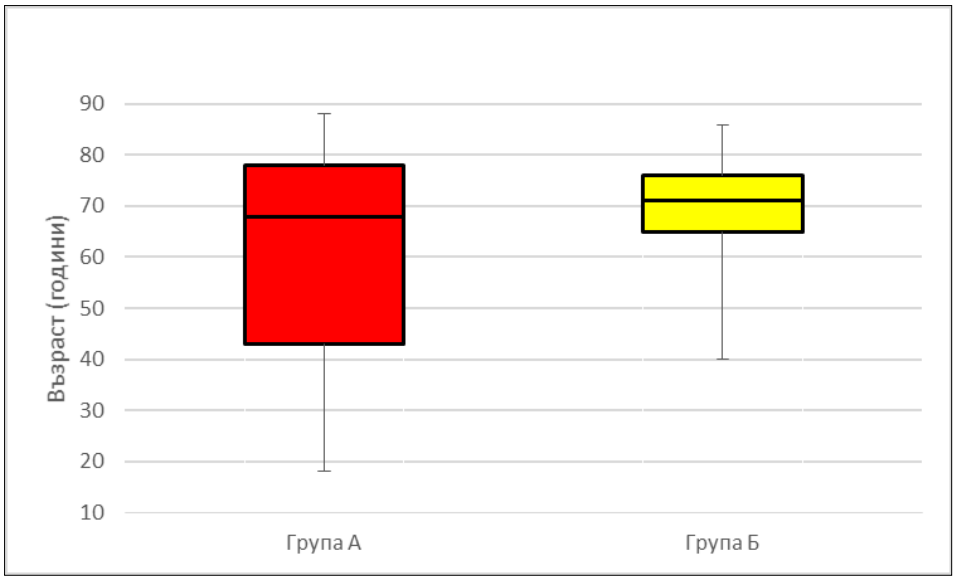

*Фиг. 3. Съотношение мъже/жени в Група А (p > 0,05)*

**б) <u>Група Б:</u>** 34 пациенти с имплантация на аортна клапна протеза *St. Jude Medical Porcine Tissue Valve Epic™ Supra (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnessota, USA)*

В тази група данните са придобити в Клиниката по кардиохирургия при УМБАЛ „Света Анна", гр. София. През периода 2010 – 2012 г. общо 34 пациенти (25 мъже и 9 жени) са получили имплантация на биологичната аортна протеза *SJM Epic™ Supra*. Средната им възраст възлиза на 68 ± 14 години. При 14 (41%) от тези пациенти предоперативно е диагностицирана изолирана стеноза на аортна клапа, при шест (18%) изолирана аортна инсуфициенция. Общо 12 (35%) пациенти са с аортен вициум от смесен тип. Двама пациенти (6%) са приети с ехографска диагноза инфекциозен ендокардит. Като допълнителни кардиални заболявания при 14 пациенти (41%) е документирана значима митрална регургитация II-III степен, а при 4 пациенти (11%) митрална стеноза. Общо 11 пациенти (32%) са със съпътстваща ИБС. Двадесет и шест пациенти (76%) имат симптоми, които съответстват на функционален клас III-IV по NYHA. Двадесет и двама пациенти (65%) бяха класифицирани като високо рискови (EuroSCORE 14 ± 3). При 9 пациенти (26%) е документирано хронично предсърдно мъждене. При 14 пациенти (41%) се регистрира неврологична симптоматика – синкопи (5 пациенти, 15%), транзиторни исхемични атаки (4 пациенти, 11%) или инсулти (6 пациенти, 18%).




*Фиг. 4. Съотношение мъже/жени в Група Б (p < 0,05)*




*Фиг. 5. Разпределение на пациентите по възраст в Група А и Група Б ($p > 0,05$)*

*Табл. 13. Предоперативни характеристики*

| **Характеристики** | **Група А** | **Група Б** | ***p*** |
|---|---|---|---|
| Брой пациенти | 31 | 34 | н.с. |
| Мъже/жени | 15/16 | 25/9 | $p < 0,05$ |
| Възраст (години) | | | |
| Средна | 64±17 | 68±14 | н.с. |
| Медиана | 68 | 71 | н.с. |
| Диапазон | 18-87 | 58-81 | н.с. |
| Диагноза | | | |
| Стеноза на АК | 21 | 14 | н.с. |
| Инсуфициенция на АК | 3 | 6 | н.с. |
| Аортен вициум от смесен тип | 4 | 12 | $p < 0,05$ |
| Ендокардит на АК | 3 | 2 | н.с. |
| Вродени малформации | 1 | – | н.с. |
| Клапни показатели | | | |
| Пиков трансклапен градиент (mm Hg) | 62±27 | 68±26 | н.с. |
| Среден трансклапен градиент (mm Hg) | 42±21 | 57±17 | н.с. |
| Ефективна площ на клапния отвор ($cm^2$) | 0,7±0,18 | 0,56±0,22 | н.с. |
| Обструктивен индекс ($cm^2/m^2$) | 0,39±0,26 | 0,43±0,19 | н.с. |
| Съпътстващи кардиални заболявания | | | |
| ИБС | 14 | 11 | н.с. |
| Преживян инфаркт на миокарда | 6 | 8 | н.с. |
| Митрална инсуфициенция | 3 | 14 | н.с. |
| Митрална стеноза | 1 | 4 | $p < 0,05$ |
| ПАХТ (> 60 mm Hg систолно) | 7 | 13 | н.с. |
| Хронично предсърдно мъждене | 4 | 9 | н.с. |
| Предходна сърдечна операция | 1 | 2 | н.с. |
| Фракция на изтласкване (%) | 52±15 | 48±18 | н.с. |
| < 30% | 4 (13%) | 5 (15%) | н.с. |
| 30/50% | 8 (26%) | 21 (61 %) | н.с. |
| > 50% | 19 (61%) | 8 (24%) | н.с. |

### 5.4. Придружаващи заболявания и рискови фактори

Данните за придружаващите заболявания и рисковите фактори са придобити от анамнезата, физикалния статус и от перипоративната документация. Като основни рискови фактори са дефинирани артериалната хипертония, тютюнопушенето, диабетът, хиперлипидемията и наднорменото тегло. Придружаващите заболявания се отразяват детайлирано с всички диагнози, които присъстват в анамнезата и болничната документация.

*Табл. 14. Придружаващи заболявания и рискови фактори*

| **Заболявания & рискови фактори** | **Група А** | **Група Б** | ***p*** |
|---|---|---|---|
| Артериална хипертония | 23 (74%) | 27 (79%) | н.с. |
| Тютюнопушене | 11 (35%) | 27 (79%) | н.с. |
| Захарен диабет | 14 (45%) | 18 (53%) | н.с. |
| Хиперлипидемия / дислипидемия | 17 (55%) | 21 (62%) | н.с. |
| Затлъстяване<br>Индекс на телесната маса (BMI, kg/m$^2$)<br>Площ на телесната повърхност (BSA, m$^2$) | 7 (23%)<br>25,4±2,2<br>1,83±0,23 | 22<br>28,2±1,4<br>1,94±1,1 | н.с.<br>н.с.<br>н.с. |
| Неврологични заболявания<br>Мозъчно-съдова болест<br>Синкопи<br>Транзиторна исхемична атака<br>Преживян мозъчен инсулт | <br>–<br>5 (16%)<br>3 (10%)<br>2 (6%) | <br>11 (32%)<br>5 (15%)<br>4 (11%)<br>6 (18%) | <br>–<br>н.с.<br>н.с.<br>н.с. |
| ХАНК | 6 (19%) | 3 (1%) | н.с. |
| ХБН | 2 (6%) | 13 (38%) | $p < 0,05$ |
| ХОББ | 4 (13%) | 11 (32%) | н.с. |
| Онкологично заболяване | 2 (6%) | 1 (3%) | н.с. |
| ГЕРБ | 7 (23%) | 4 (11%) | н.с. |
| EuroSCORE<br>Адитивен EuroSCORE<br>Логистичен EuroSCORE (%) | <br>9±2<br>14,7±4,2 | <br>14±4<br>42,8±11,4 | <br>н.с.<br>$p < 0,05$ |
| NYHA класификация<br>I<br>II<br>III<br>IV | <br>–<br>14 (45%)<br>12 (39%)<br>5 (16%) | <br>–<br>6 (18%)<br>24 (71%)<br>4 (11%) | <br>–<br>н.с.<br>н.с.<br>н.с. |

За всеки пациент индивидуално бе изчислен Индекс на телесната маса, площ на телесната повърхност (Body Surface Area) и логистичен и адитивен EuroSCORE.

***Индекса на телесната маса (BMI, Body-Mass-Index)*** се калкулира въз основа на телесното тегло на пациента и неговата височина, използвайки формулата[80,81]:

**BMI** [$kg/m^2$] = **телесна маса** [kg] / **височина²** [$m^2$]

За да изчислим ***площта на телесната повърхност (BSA, Body Surface Area)*** използвахме данните за телесна маса и височина на пациентите и ги калкулирахме по следната формула[82]:

**BSA** [$m^2$] = √**(височина** [cm] *** телесна маса** [kg]**) / √3600**

За оценката на периоперативния риск и на прогнозата за ранна смъртност се използва рисковият модел ***EuroSCORE***. Благодарение на неговата обективност и опростеност той се прилага успешно вече над едно десетилетие в почти всички институции по кардиохирургия в световен мащаб[83]. В нашето проучване се използва предимно адитивната *EuroSCORE*-формула като златен стандарт. За точното калкулиране на риска системата анализира и сумира с различен коефициент редица фактори, които съответстват на актуалното предоперативно състояние на пациента[84].

*Табл. 15. Прилагане на рисковия модел EuroSCORE[84]*

| EuroSCORE | Очакван риск от ранна периоперативна смърт |
|---|---|
| От 0 до 3 точки | **Нисък** риск от ранна периоперативна смърт |
| От 3 до 5 точки | **Умерен** риск от ранна периоперативна смърт |
| Над 6 точки | **Висок** риск от ранна периоперативна смърт |

При вискорискови пациенти системата на адитивната формула достига своите граници и губи част от своята точност и обективност, и реално подценява истинския периоперативния риск[85]. В тези случаи, съгласно препоръките за прилагане на *EuroSCORE*-модела, е редно да се използва мултивариантния анализ на логистичната *EuroSCORE*-формула[85,86].

Въз основа на наличните предоперативни данни за всеки пациент се документира съответният функционален клас на СН по ***NYHA***. В Група А седемнадесет пациенти (55%) имат симптоми, които съответстват на функционален клас III-IV по NYHA. За сравнение, в Група Б пациентите със симптоми, характерни за III-IV ФК по NYHA са 26 (76%), ($p > 0,05$).

*Табл.16. Стадии на сърдечната недостатъчност по NYHA[7,87]*

| | |
|---|---|
| **NYHA I** | Без ограничения на физическата активност. Обичайните физически усилия не предизвикват умора, задух или сърцебиене. |
| **NYHA II** | Леко ограничена физическа активност. Няма оплаквания в покой, но обичайната активност предизвиква умора, задух и/или сърцебиене |
| **NYHA III** | Силно ограничена физическа активност. Пациентите се чувстват комфортно в покой, но физическа активност по- малка от обичайната води до появата на умора, задух и/или сърцебиене |
| **NYHA IV** | Невъзможност да се извършва каквато и да е физическа активност без оплаквания. Симптоми на сърдечна недостатъчност са налице дори в покой и се засилват при всяка физическа активност. |

### 5.5. Предоперативна диагностика

В рамките на предоперативната подготовка при всеки пациент се провеждат множество стандартни инвазивни и неинвазивни изследвания. Към тях спадат разширената анамнеза, задълбоченият клиничен преглед, лабораторни изследвания, ЕКГ, Rö-графия на сърце и бял дроб, ехокардиография, СКАГ и при индивидуална необходимост КТ с контраст.

- Електрокардиография (ЕКГ)

Стандартната електрокардиография с 12 канала на отвеждане за съжаление няма съществена информативна стойност при диагностика на заболявания на аортна клапа. Тя се провежда преди всичко за документация на предоперативния основен сърдечен ритъм, предразположеност към по-тежки ритъмни и проводни нарушения, смущения на миокардната реполаризация и т.н. При данни за преживян инфаркт на миокарда, находката се съпоставя със съответната ехокардиография и интраоперативна даденост.

- Рентгенография на сърце и бял дроб

Рентгенографията е също с ниска имформативна стойност и има само ориентировъчен характер. Тя се провежда при всеки пациент от двете групи, предимно за визуализиране на сърдечния силует, съдовия белодробен рисунък, налични плеврални изливи и/или пневмоторакс, калциеви отлагания във възходяща аорта и аортна дъга, оценка на транспарентността на белодробния паренхим. И в двете групи не се установяват сигнификантни различия при направените рентгенографии.

- Лабораторни изследвания

Стандартни лабораторни изследвания се извършват при всеки пациент от двете групи. Те включват разширена кръвна картина, биохимични маркери за некроза на миокарда (обща СРК, МВ-фракция, Тропонит Т), електролити ($K^+$, $Ca^{2+}$, $Na^+$, $Mg^{2+}$), бъбречни стойности (креатинин, урея, креатининов клирънс), чернодробни показатели (ASAT, ALAT, Gamma-GT, билирубин), хемостаза (протромбиново време, INR, aPTT, фибриноген), разширен липиден статус (общ холестерол, LDL, VLDL, HDL, триглицериди), кръвна захар и С-реактивен протеин. И в двете групи от проучването лабораторните показатели са без сигнификантни различия.

- Ехокардиография (трансторакална и / или транезофагеална)

Ехокардиографията играе ключова роля както при прецизната диагностика на структурата, морфологията и функцията на аортна клапа, така и при глобалната оценка на функцията и сегментната кинетика на ЛК. При всички пациенти, включени в проучването се провежда стандартна трансторакална ехокардиография предоперативно, при необходимост интра-оперативно, при дехоспитализация и в последствие при проследяването. Документират се следните параметри: морфология и функция на аортна клапа, пиков и среден трансклапен градиент, ефективна площ на клапния отвор, индекс, систолна и диастолна функция на ЛК, ЛК масов индекс, функция на останалите сърдечни клапи. Трансезофагеална ехокардиография бе наложителна само в единични случаи, при необходимост по-прецизна оценка на клапния апарат и хемодинамичните показатели.

- Сърдечна катетеризация и СКАГ

Сърдечното катетеризиране е един инвазивен диагностичен метод, който все още представлява „златен стандарт” за редица сърдечни заболявания. Неговата информативна стойност е свързана не само с откриването на ИБС и визуализиране на коронарната анатомия, но и с инвазивното измерване на трансклапния кръвоток, трансклапните градиенти, ефективната площ на клапния отвор и евалуацията на ЛК функция. При всички 65 пациенти е проведена предоперативна катетеризазия със селективна коронарография с цел откриване или проследяване на ИБС, измерване на горе посочените показатели и планиране на оперативната интервенция. В нито една от двете групи не се откриват сигнификантни различия в находките от коронарографията или несъответствия между инвазивните и неинвазивните данни от ехокардиографията.

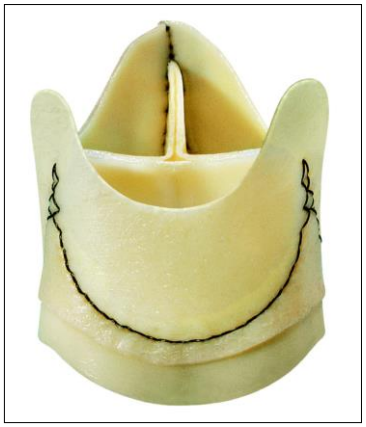
## 5.6. Характеристика на клапните протези

### а) Кратки исторически данни

Идеята за имплантация на изкуствена сърдечна клапа е реализирана за първи път от ***Charles Hufnagel*** през 1952 година[88]. В специален скелет от изкуствен материал той поставя едно акрилно топче, което извършва възвратно-постъпателно движение и пропуска кръвотока само в една посока. Поради непрактичната си форма и големия размер тази клапа може да се имплантира единствено в Aorta descendens, което не решава клапния проблем, а само облекчава симптомите. През следващите години този модел многократно се модифицира и през 1960 година се ражда класическата ***Starr-Edwards*** протеза, която вече може да бъде имплантирана интракардиално. Пластинковите клапни протези се появяват в края на 60-те години[89]. Въпреки отличните им хемодинамични характеристики и дългия живот, хирурзи и изследователи не спират да търсят алтернативен вариант за клапни протези от биологичен материал. През 1965 година ***Barrat-Boyes*** в Нова Зенландия първи използва алогенен клапен материал за аортна клапа[90]. През 1965 Binet, а през 1966 O'Brien и сътрудници за първи път публикуват имплантация на хетерогенен клапен материал, използвайки свинска аортна клапа[91,92]. На по-късен етап, за по-лесна имплантация свинската аортна клапа се позиционира в специален клапен скелет и така се ражда концепцията за класическата биологична клапна протеза[93]. През 1967 ***David Ross*** публикува първите си резултати от т.нар. *Ross-операция* (имплантация на пулмонална клапа на аортна позиция и поставяне на хомографт *(engl. Homograft)* на мястото на Truncus pulmonalis)[94]. Говеждият перикард като биологичен материал се документира след единични първи опити през 1972 година[95]. Близо 10 години по-късно (1981) FDA публикува официалното си одобрение за използване на говежди перикард при производството на стентирани биопротези.

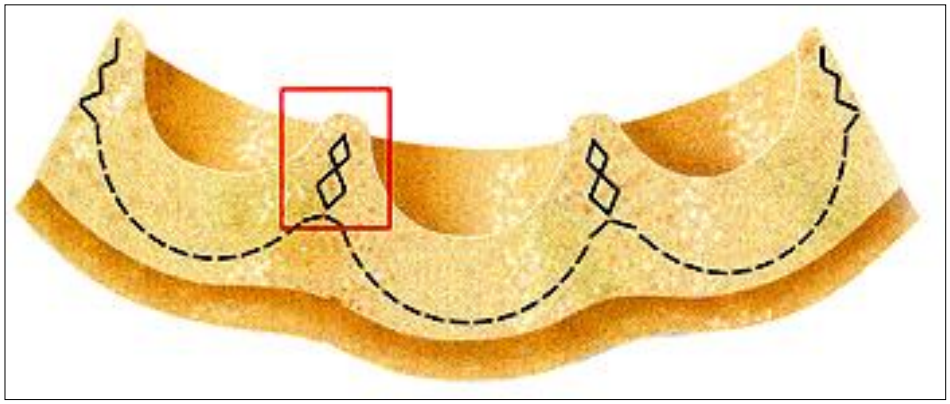
„Stentless" клапите или клапите с елиминиран скелет навлизат в кардиохирургията към края на 80-те години на миналия век[96]. Техните представители от 1-во и 2-ро поколение са изцяло от свински материал[97]. Първите „stentless" перикардни биопротези демострират отлични хемодинамични показатели и относително добра издръжливост[98,99]. При по-дългосрочно проследяване обаче става ясно, че тези протези имат изразена склонност към калцифициране и съответно по-ускорен процес на дегенериране. Това налага допълнително оптимизиране на прозводствените условия и методологията за детоксифициране на „stentless" перикардните биопротези до получаване на съвременния продукт.

**б) „Stentless“ аортна клапа Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless (Sorin Group, Saluggia, Italy).**



*Фиг. 6. „Stentless“ аортна клапа Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless*

Италианската фирма *Sorin Group* официално стартира доставката на „stentless“ перикардни биопротези *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless* през 1994 година[100]. Тя е гъвкава биологична протеза, произведена от говежди перикард, която освен шевната линия не съдържа синтетичен материал[101]. Морфологичният й строеж се състои от два листа перикард с форма на клапен цилиндър, към който от вътрешна страна със специален кръстосан, ромбоиден шев от карбонови конци са прикрепени клапните платна (фиг. 7). По този начин се постига оптимално резпределяне на механичното напрежение върху клапната тъкан.



*Фиг. 7. Морфологичен строеж на аортна клапа Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless*

След производство клапата първоначално се фиксира с разтвор на глутаралдехид и впоследствие се детоксифицира с хомоцистеинова киселина. По такъв начин се намалява минерализацията и се неутрализират свободните алдехидни групи, които са основна предпоставка за бързата калцификация, дегенерация и деструкция на клапната тъкан[102]. Крайният продукт е с изключително мека и гъвкава структура и без никакви синтетични примеси. Не се изисква изплакване на продукта преди имплантация.

**в) Стентирана аортна клапна St. Jude Medical Porcine Tissue Valve Epic™ Supra (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnessota, USA)**



*Фиг. 8.Биологична протеза от свинска аортна клапа St. Jude Medical Porcine Tissue Epic™ Supra*

Биологичните протези *St. Jude Medical Porcine Tissue Valve Epic™ Supra* съчетават оптимизирания дизайн на *Biocor*™ фамилията с над 25-годишна клинична използваемост и близо 20-годишна издръжливост *in vivo*[103,104]. През 2003 г. започва използването на протезата в Европа, а през 2007 в САЩ[105,106]. Те предсатвляват стентирани ендопротези от избрани платна на свински аортни клапи. Платната са внимателно съчетани с цел оптимална коаптация и минимално тъканно напрежение. Първоначалната химична обработка включва фиксиране с глутаралдехид при ниско налягане с цел запазване на колагенната структура и еластичност. След това клапата преминава през т. нар. *Linx*™ *AC* процес за профилактика срещу ранно калцификациране. Тази патентована обработка неутрализира свободните алдехидни радикали, елиминира липидните остатъци и блокира локалното усвояване на холестерол[108,109]. След фиксация платната се монтират върху гъвкав, кополимерен стент *FlexFit™*, чийто нископрофилен дизайн и фестонирана форма осигуряват отлична експозиция на коронарните остиуми[105,106]. Тази кострукция е предпоставка за по-добро съотношение между клапния стент и клапния пръстен (в сравнение с останалите Epic™ аортни клапи), обещавайки по-ниски трансклапни градиенти и подобрени хемодинамични показатели. Откъм отточния край на клапата е прикрепена ивица от говежди перикард. Тази ивица предпазва платната от механично триене при отваряне и затваряне и удължава издръжливостта на протезата[105]. Маншетът за зашиване съдържа рентгеноконтрастна нишка от неръждаема стомана и силиконов пълнеж за осигуряване на супрааануларна имплантация[105,106]. Преди употреба производителят препоръчва 2x10 сек. изплакване на клапата в изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Клапната протеза се доставя само в размери 19, 21 и 23 mm. За по-големи размери фирмата-производител препоръчва да се използва протезата *St. Jude Medical Porcine Tissue Valve Epic™* за супра- или интрааануларна имплантация.

## 6. Оперативен протокол и оперативна техника

### 6.1. Анестезия и мониториране

Всеки пациент от двете групи се визитира и консултира от анестезиолог минимум един ден преди операцията при плановите интервенции. В разговор с анестезиолога се обхваща отново цялата анамнеза, концентрирайки се върху основния сърдечен проблем и придружаващите кардиални заболявания. Уточняват се още алергична предразположеност, непоносимост към медикаменти, затруднения при предишни наркози. Всички пациенти се подготвят за обща анестезия. По протокол всички антиагреганти и антикоагуланти се спират 4-7 дни преди хоспитализацията. При пациенти с неотложна спешност или НАП венозното вливане на нефракциониран хепарин се продължава до началото на анестезията. Предоперативната медикаментозна терапия се ревизира индивидуално и се продължава до деня на оперативната интервенция. Ако е наложително мониторирането на пациента се започва още от предишния ден, като се контролират главно АН, сърдечен ритъм и честота, диуреза и кислородна сатурация.

В Група А вечерта преди предстоящата операция всички пациенти получават премедикация с 10-20 mg калиев хлоразепат и спират прием на храна и течности в 0:00 часа. Сутринта, 1 час преди анестезията, всички пациенти получават втората част на премедикацията, която включва 7,5 mg мидазолам. За анестезиологичния увод и се използва специална подготвителна предзала. Там мониторирането започва първоначално с ЕКГ, неинвазивно АН и кислородна сатурация. Поставят се най-малко два периферни венозни катетри. Уводът се стартира с 0,5 – 2,0 μg/kg суфентанил за аналгезия, 0,15 – 0,3 mg/kg етомидат за упояване и миорелаксация с панкуроний 0,08 – 0,1 mg/kg. След това пациентът се интубира и се поставят артериален катетър за инвазивно АН, централен венозен катетър и уретрален катетър, епифарингеален и ректален термометър. За продължаване и поддържане на анестезията се включва севофлоран (0,5-3,0 Vol% при чист кислород) и интермитентно се апликира суфентанил (0,15-0,7μg/kg). След началото на операцията, по назначение на опериращия хирург, се инжектира венозно нефракциониран хепарин 300-400 E/kg, така че измереното след това АСТ > 400 секунди. Средното време за анестезиологичната подготовка на пациента е 26±18 минути.

В Група Б премедикацията включва по 7,5 mg мидазолам вечерта и сутринта, в комбинация с 40 mg есомепразол. В операционната пациентът се свързва към системата за мониториране и се поставя един перифен венозен катетър. Уводът започва 15 mg мидазолам, 0,2 mg фентанил и рокуроний 1,0 mg/kg за миорелаксация. За продължаване и поддържане на анестезията се включва севофлоран с интермитентна апликация на фентанил. В зависимост от хемодинамичното състояние напациента като алтернативен вариант се назначава пропофол, в

комбинация с кетамин. Дозирането на всички седиращи и релаксиращи медикаменти се титрират така, че действието им да се изчерпа до 4 часа след операцията. Хепаринът се инжектира с подобен маниер и дозировка, както в Група А

Между двете групи не се установяват статистически сигнификантни различия в увода, продължаването и поддържането на анестезията.

### 6.2. Оперативен протокол

На операционната маса пациентът е поставен в позиция „по гръб“. Всички операции се извършват от един водещ хирург и двама асистиращи хирурзи. Оперативният достъп е стандартен при всички 65 пациенти и се осъществява чрез срединна стернотомия. Обикновено, в зависимост от принципите на хирурга, венозното инжектиране на хепарин се прави непосредствено след стернотомията. След частична резекция на остатъци от тимуса се отваря перикарда и всяка страна се хваща на два или повече укрепващи конеца, тип *„държалки“*. След проверка на АСТ се стартира свързването към машина за ЕКЦ, тип *„сърце-бял дроб“*.

### 6.3. Екстракорпорална циркулация

Свързването към машината за екстракорпорален циркулация се извършва след поставяне на два шева от типа *„кесия за тютюн“*. Първо се канюлира възходяща аорта, а след това и дясно предсърдие, използвайки стандартна венозна канюла от тип *„Two stage“*. Ако предстои отваряне на ляво или дясно предсърдие, горна и долна празна вена се канюлират поотделно. При необходимост в горна дясна белодробна вена се поставя отбременяващ катетър *„Vent“* към ЛК. Всички операции в двете групи се извършват с машина за ЕКЦ на фирма *Stöckert SIII (Stöckert Instrumente GmbH, Lindberghstr. 25, 80939 Munich, Germany)* с мембранен оксигенатор.

При пациентите от Група А машината се подготвя с разтвор за прайминг 1300 ml, който включва 500 ml електролитен разтвор *(напр. Ringer),* 500 ml Хидроксиетил нишесте 6%, 50 ml натриев бикарбонат 8,4%, манитол 20% (3 ml/kg телесно тегло).

В Група Б разтворът за прайминг е с минимални различия от другата група. Той съдържа 500 ml електролитен разтвор *(напр. PlasmaLyte A),* 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид 0,9% и 500 ml манитол 10% (5 ml/kg телесно тегло).

При стойности на АСТ > 400 секунди след системното хепаринизиране се стартира ЕКЦ с минимален дебит 2,6l/min/$m^2$, средно артериално налягане 60-80 mmHg и температура на тялото около 34-36°C, в съответсвие с международните препоръки и стандарти.

### 6.4. Протекция на миокарда

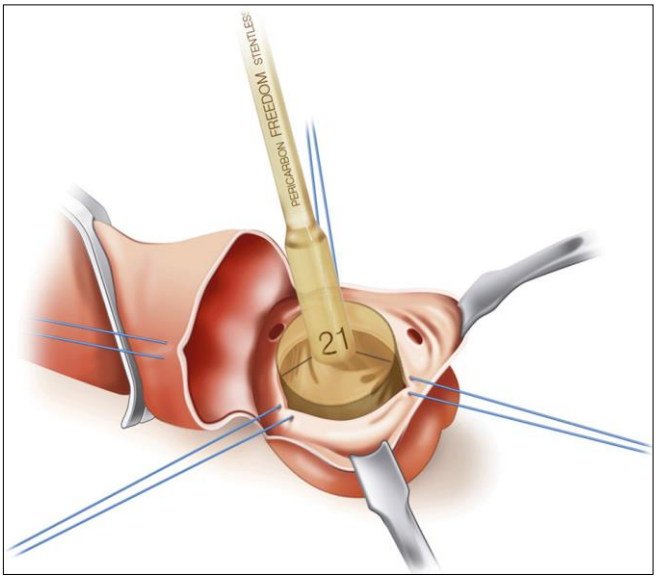
При пациентите от Група А протекцията на миокарда се осъществи със студен (8-12°C) кръвен кардиоплегичен разтвор тип *„Calafiore“*, антеградно в корена на аортата и ретроградно през коронарния синус[110]. След клампиране на възходяща аорта кардиоплегичният разтвор *(калиев хлорид 20 mmol/l)* се влива в продължение на 2-4 минути антеградно със скорост 200ml/min. При изразена хипертрофия на миокарда скоростта на вливане е 300ml/min. Допълнителна ретроградна кардиоплегия се прави в зависимост от предпочитанията на хирурга. Всяко следващо подаване на кардиоплегичен разтвор се извършва на всеки 20 минути с времетраене 1 минута. Преди деклампиране се подава топъл, богат на глутамат и аспартат кръвен разтвор за около 1 минута *(„Hot Shot“)*, тогава се отстранява аортната клампа.

В група Б кардиоплегичният сърдечен арест се осъществява с кристалоиден кардиоплегичен разтвор. Един литър от този разтвор се влива еднократно в аортния корен. При изразена хипертрофия или по-продължителни операции се вливат евентуално 2 литра разтвор.

### 6.5. Оперативна техника

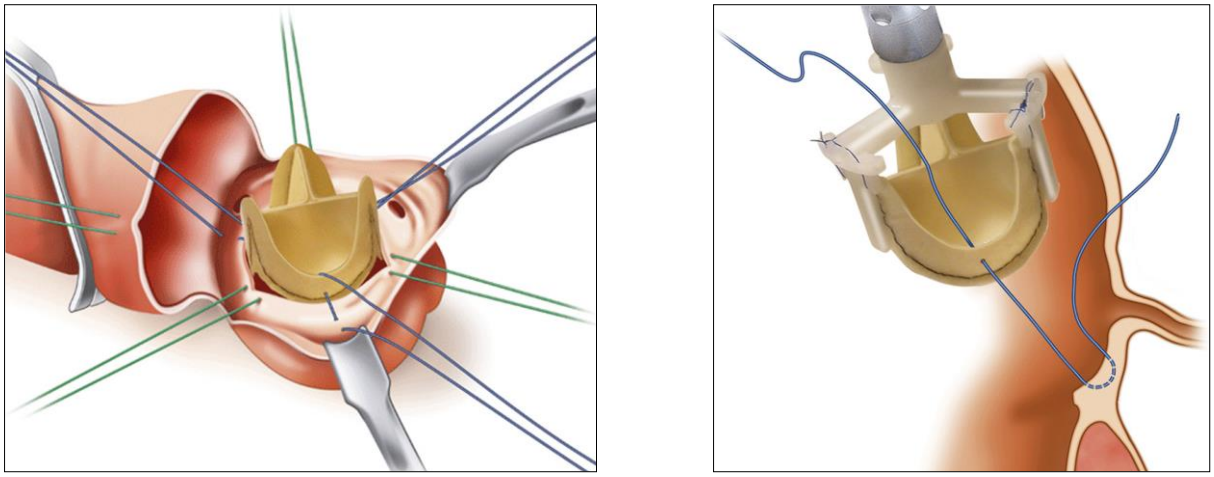
**а) Група А**

При пациентите от Група А 26 операции (84%) се провеждат в планов порядък, останалите 5 (16%) са спешни. След стартиране на ЕКЦ и спиране на сърцето достъпът до аортна клапа се осъществява чрез напречна аортотомия, 2-3 cm над остиума на дясна коронарна артерия. След радикална резекция на нативната аортна клапа, клапният пръстен внимателно се почиства и декалцифицира, след което със специални клапни оразмерители *(engl. Sizer)* се измерва точния диаметър на анулуса.



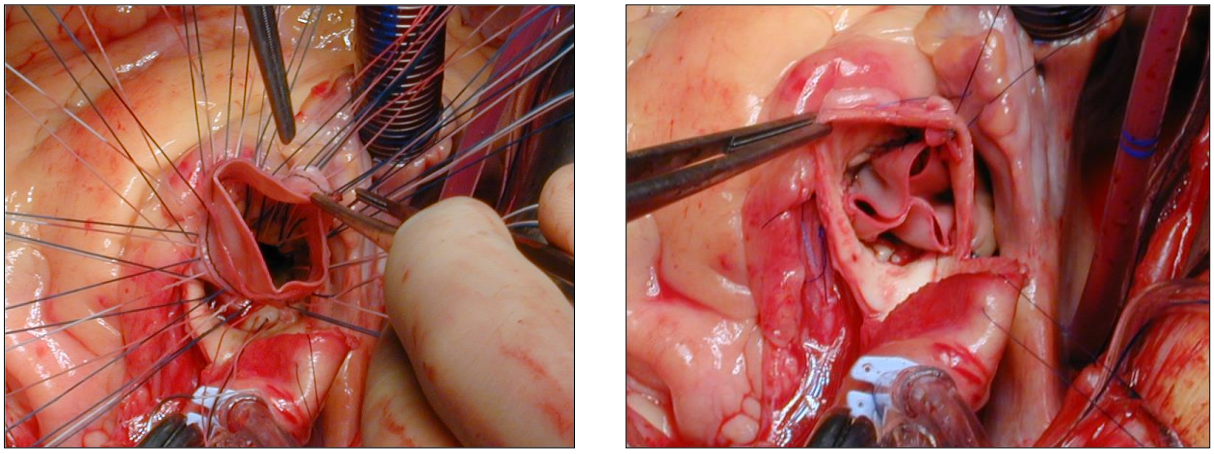

*Фиг. 9. Напречна аортотомия и оразмеряване на клапния пръстен*[112]

Принципно винаги се имплантира с 2 mm по-голяма протеза от диаметъра на нативния клапен пръстен[111]. Клапните протези *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless* се имплантират супрааануларно, като се използват единични конци *(2/0 Ethibond®, Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Germany)* без филц. Поставят се 4-5 конеца за всяко междукомисурално пространство, като първо се започва от комисурите. След това всеки конец минава и през клапния цилиндър (около 1-2 mm от клапния ръб), като се спазва геометрия, подобна на тази на клапния анулус[111].



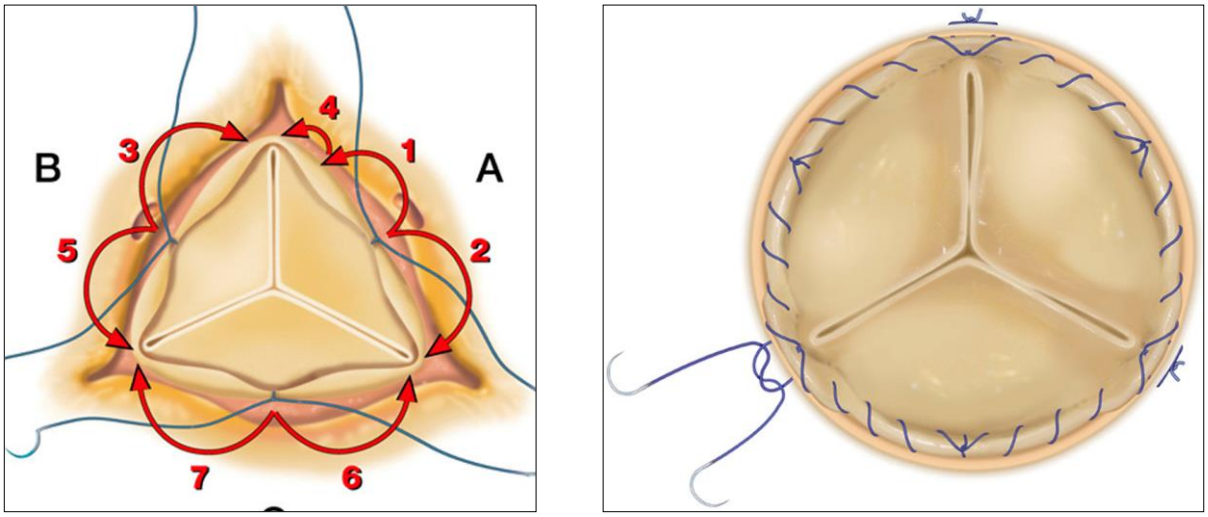
*Фиг. 10. Супрааануларна имплантация на клапните протези Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless с единични конци 2/0 Ethibond®[112]*

При ориентацията на клапата задължително се избира позиция, при която коронарните остеуми да са в средата между съответните комисури. Преди възрзването на отделните конци клапата се инвертира в изходния тракт на ЛК (LVOT). Това осигурява по-добър контрол върху коректното позициониране на протезата и елиминирането на възможност за парапротезна регургитация[111].



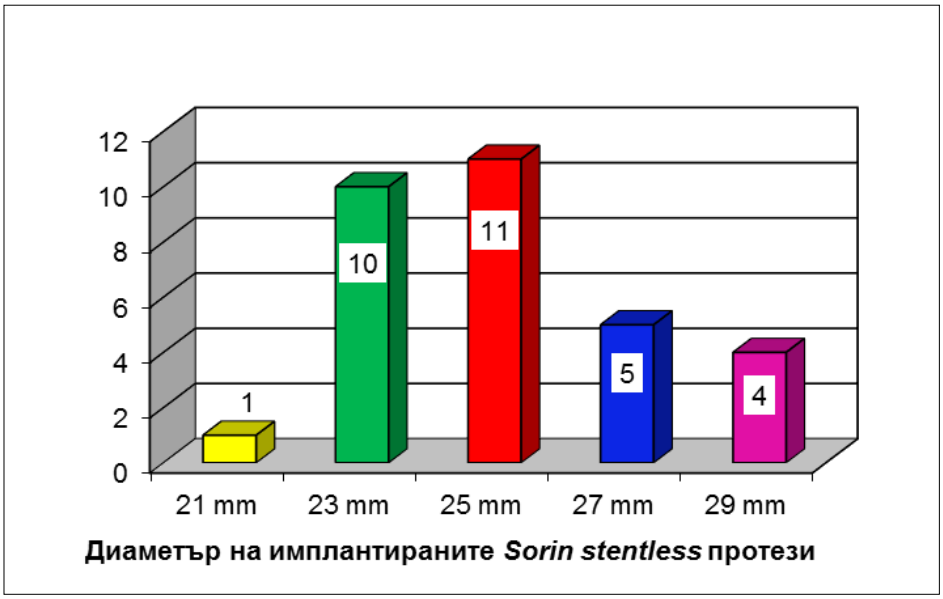
*Фиг. 11. Коректна позиция на клапната протеза и инвертиране в LVOT*

След връзването на конците, клапният цилиндър се изтегля отново във възходяща аорта, изрязва се част от външната му част с цел осигуряване на безпрепятствена коронарна циркулация. На следващ етап остатъкаът от клапния цилиндър се фиксира субкоронарно към аортната стена отвътре, посредством продължителен шев *(4/0 Prolene Ethicon®, Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Germany)*.




*Фиг. 12. Фиксиране на клапния цилиндър към аортната стена с продължителен шев 4/0 Prolene®*[112]

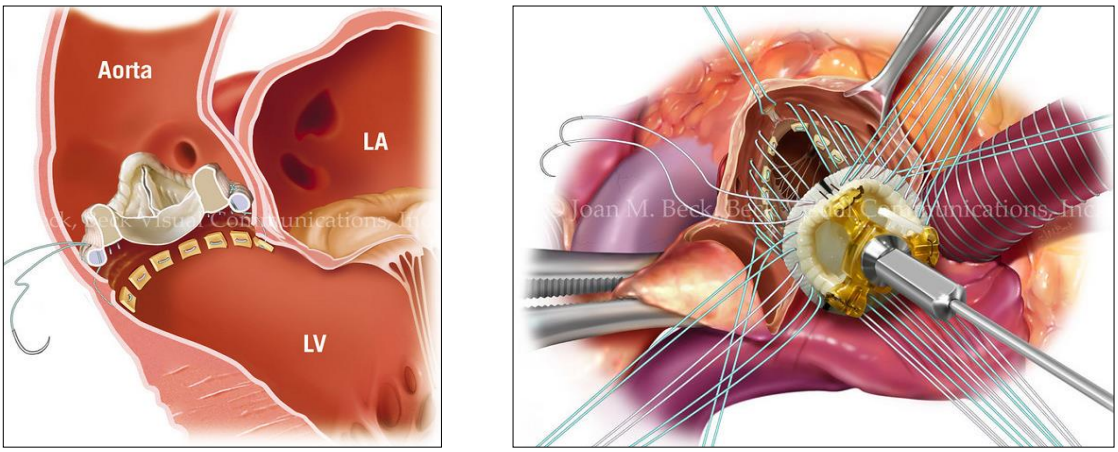
Аортотомията се затваря посредством двоен шев 4/0 Prolene Ethicon® При пациентите с комбинирани операции, придружаващите процедури се извършват преди имплантацията на аортната протеза. След щателно обезвъздушаване на сърдечните кухини, отстраняване на аортната клампа и възстановяване на коронарната циркулация. Ако е необходимо се дефибрилира с цел възстановяване на ритъмна сърдечна активност. Времето за реперфузия е около 1/3 от клампажното време, но се определя индивидуално за всеки пациент, в зависимост от клампажното време, неговата сърдечна функция и придружаващите го заболявания.. След излизане от ЕКЦ хепаринът се антагонизира с протамин, прави се хемостаза, поставят се дренове и се извършва метална остеосинтеза на стернума.




*Фиг. 13. Диаметър на имплантираните Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless протези*

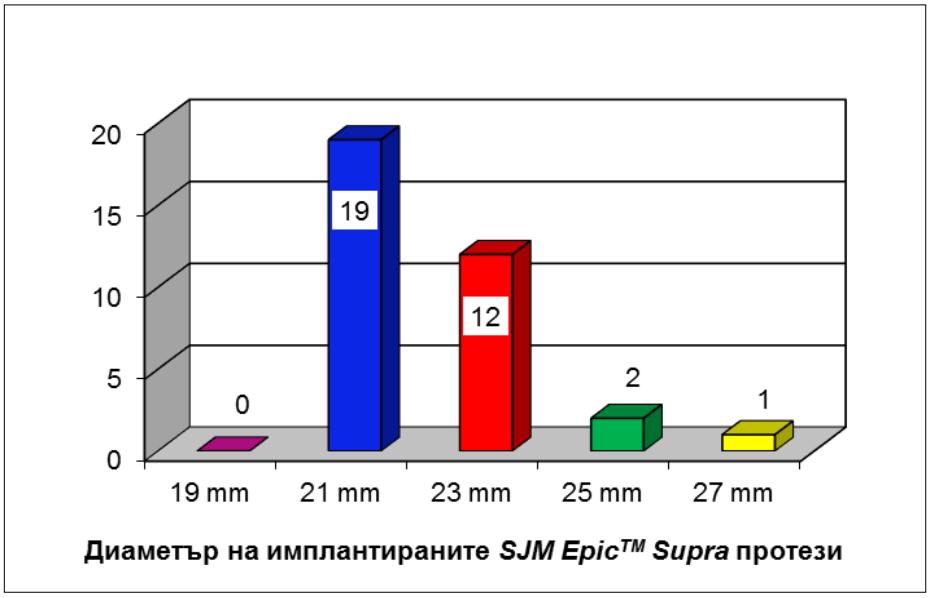
**а) Група Б**

В Група Б при 30 пациенти (88%) оперативните интервенции се провеждат в планов порядък. Останалите 4 пациенти (12%) се оперират по спешност. При всеки пациент от Група Б се имплантира протезата *St. Jude Medical Porcine Tissue Valve Epic™ Supra* на аортна позиция. Тази клапа също е предвидена за супрааануларна имплантация. След стартиране на ЕКЦ по идентичен начин, както в Група А, се клампира възходяща аорта и след спиране на сърцето се извършва аортотомията 2-3 cm над остиума на дясна коронарна артерия. Нативната аортна клапа се изрязва по стандартен начин и размерът на клапната протеза се избира след оразмеряване на аортния пръстен със специален оразмерител, предоставен от фирмата-производител. Поставят се 12-15 двойни клапни конеца *2/0 Ethibond® (Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Germany),* усилени с пресовани филцове.




*Фиг. 14. Супрааануларна имплантация на клапните протези St. Jude Medical Tissue Valve Epic™ Supra[113]*

След връзването на конците се проверява позицията на клапната протеза спрямо коронарните остиуми, изключва се възможността за създаване на условия за парапротезна регургитация и на следващ етап се затваря аортотомията посредством двоен шев *4/0 Prolene Ethicon® (Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Germany)*. Подобно на Група А, при пациентите с комбинирани операции, придружаващите процедури се извършват преди имплантацията на аортната протеза. Излизането от ЕКЦ, хемостазата и завършването на операцията е идентично с пациентите от Група А.




*Фиг. 15. Диаметър на имплантираните St. Jude Medical Tissue Valve Epic™ Supra протези*

При нашите пациенти от Група Б не се наложи имплантиране на клапни протези с диаметър 19 mm. При малък диаметър на LVOT се предприема разширяваща пластика на изходния тракт по *Nicks* или *Manouguian*, след което се имплантира биологична протеза с диаметър 21 mm. Пациентите с индикации за подобни процедури бяха изключени от проучването. При пациентите, нуждаещи се от протези с диаметър 25 и 27 mm се имплантираха конвенционалните протези *St. Jude Medical Porcine Tissue Valve Epic™* по стандартния, горе описан начин.

*Табл.17. Интраоперативни данни*

| Характеристики | Група А | Група Б | *p* |
|---|---|---|---|
| Брой пациенти | 31 | 34 | н.с. |
| Оперативни интервенции<br>Изолирано протезиране на АК<br>Комбинирани операции | <br>17 (55%)<br>14 (45%) | <br>14 (41%)<br>20 (59%) | <br>н.с.<br>н.с. |
| Продължителност на ЕКЦ при:<br>Изолирано протезиране на АК (мин.)<br>Комбинирани операции (мин.) | <br>127±56<br>167±54 | <br>83±19<br>113±26 | <br>н.с.<br>н.с. |
| Клампаж на аортата (мин.) при:<br>Изолирано протезиране на АК (мин.)<br>Комбинирани операции (мин.) | <br>93±22<br>123±44 | <br>43±18<br>81±23 | <br>$p < 0,05$<br>н.с. |
| Съпътстващи оперативни процедури<br>Пластика на МК<br>Протезиране на МК<br>Пластика на ТК<br>Аорто-коронарен байпас<br>Дебридман на аортна стена<br>Миектомия на междукамерен септум<br>Затваряне на VSD<br>Пластика на коарктация на аортата | <br>3 (10%)<br>–<br>–<br>12 (39%)<br>3 (10%)<br>4 (13%)<br>1 (3%)<br>1 (3%) | <br>15 (44%)<br>4 (12%)<br>4 (12%)<br>8 (24%)<br>2 (6%)<br>7 (21%)<br>–<br>– | <br>$p < 0,05$<br>–<br>–<br>н.с.<br>н.с.<br>н.с.<br>–<br>– |
| Имплантирани клапни протези:<br>21 mm<br>23 mm<br>25 mm<br>27 mm<br>29 mm | <br>1 (3%)<br>10 (32%)<br>11 (35%)<br>5 (16%)<br>4 (13%) | <br>19 (56%)<br>12 (35%)<br>2 (6%)<br>1 (3%)<br>– | <br>$p < 0,05$<br>н.с.<br>н.с.<br>н.с.<br>– |
| Индекс на телесната маса (BMI, $kg/m^2$)<br>Площ на телесната повърхност (BSA, $m^2$) | 25,4±2,2<br>1,83±0,23 | 28,2±1,4<br>1,94±1,1 | н.с.<br>н.с. |
| Телесна повърхност, в зависимост от диаметъра на имплантираните протези ($m^2$):<br>21 mm<br>23 mm<br>25 mm<br>27 mm<br>29 mm | <br>1,79±0<br>1,72±0,11<br>1,81±0,29<br>1,91±0,23<br>2,01±0,11 | <br>1,96±0,14<br>1,98±0,13<br>1,91±0,2<br>1,96±0<br>– | <br>н.с.<br>н.с.<br>н.с.<br>н.с.<br>– |

## 7. Статистически анализ

Всички величини и данни, използвани при проучването, се документират хронологично и първоначално се въвеждат в електронна таблица *Microsoft® Office Profesional EXCEL© 2010 (Microsoft® Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA, USA)*. След прецизна проверка на коректността и истинността на данните, се провежда статистически анализ с помощта на статистически софтуерен пакет *SPSS 11.0.1, Version 11 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).*

Първоначално всички количествени данни се проверяват за нормалност на разпределението, като за целта се използва непараметричният метод на *Kolmogorow-Smirnow*. За анализ на количествени променливи се изчислява *средна стойност ± стандартно отклонение* или в *проценти* (при качествени (категориални) променливи). При параметрите с липсваща нормалност на разпределението се прилага т. нар. *Mann-Whitney-U-Test*. Освен това се определят *медиана, минимум и максимум*.

За проверка на достоверността на хипотези се използват редица допълнителни статистически методи. *Fisher's Exact Test* и $\chi^2$*-Test (Chi-square test)* се прилагат при търсене на връзка между две категориални променливи. При непълни или нехомогенно разпределени данни се прилага *T-тест на Student* за две независими извадки.

Статистическите резултати се приемат за достоверни (приемане на работната хипотеза), когато *p*-стойността *(engl. p-value)* е по-малка от 0,05 ($p < 0{,}05$). В случаите, когато тази стойност е по-висока ($p \geq 0{,}05$) резултатите са без сигнификантни различия помежду си и тогава се приема нулевата хипотеза.

За графично онагледяване на статистическия анализ се изработват сравнителни таблици, различни видове диаграми, боксплотове *(engl. Boxplots)*.

Преживяемостта на пациентите в двете групи се изобразява като се използва непараметричният метод на *Kaplan-Meier*[114]. При него математическата функция се изобрази като стъпаловидна крива с понижаващи се стойности в течение на времето.

## 8. Резултати

При документацията и статистическия анализ на резултатите, се акцентува главно на следоперативните събития и на продобитите през този период клинични и инструментални данни. Обхващат се предимно усложненията от реанимационния и следреанимационния период от болничния престой, събития и усложнения, документирани при по-дългосрочното проследяване на пациентите. Особено внимание се отделя на постоперативната смъртност, като се диференцира между ранна и по-късна смъртност.

### 8.1. Ранни периоперативни резултати

#### а) Реанимационен период

Всички пациенти и при двете групи се извеждат интубирани в отделение по анестезиология и интензивно лечение (ОАИЛ). Там продължава мониторирането на пациентите, като почасово се документират сърдечна честота, ритъм, кръвно налягане, диуреза, кръвозагуба и стойностите от артериалния кръвно-газов анализ.

Средният престой в реанимация при пациентите от Група А възлиза на 32±9 часа. За Група Б той е средно 29±7 часа. В Група А пациентите остават средно 17±4 часа на апаратна вентилация, а в Група Б 14±8 часа. През първите 24 часа кръвозагубата и в двете групи е без сигнификантни разлики – 680±76 ml в Група А и 440±84 ml в Група Б, като в Група А се преливат средно 3,2±1,4 единици еритроцитна маса, а в Група Б 1,6±0,6 единици. В нито една от групите в рамките на първоначалния болничен престой не се налага ре-торакомия вследствие на кръвозагуба или по други причини. В Група А при 4 пациенти (13%) се наложи въвеждането на IABP, вследствие на нискодебитен синдром.

Остра бъбречна недостатъчност с ограничаване на диурезата и завишаване на уреята и креатинина се развива общо при двама пациенти (6%) в Група А и осем пациенти (24%) в Група Б. Само при двама пациенти (по един от всяка група) се налага включването на продължителна вено-венозна хемодиафилтрация *(engl. CVVHDF).*

#### б) Следреанимационен период

От ОАИЛ всички пациенти и в двете групи се извеждат в едно от отделенията на съответната Клиника по кардиохирургия, където при необходимост мониторирането се продължава. В Група А (n=31) при двама пациенти (6%) се документира блокиране на атрио-вентрикуларното провеждане, което наложи имплантацията на постоянен пейсмейкър. Четирима пациенти (13%) развиват високочестотно предсърдно мъждене без хемодинамична значимост. При изписване при 25 пациенти (89%) е документиран стабилен нормофреквентен синусов ритъм. Седем пациенти (24%) се изписват на терапия със Синтром, останалите 22 пациенти (76%) получават само антиагрегантно лечение с Аспирин 100 mg дневно.

При пациентите от Група Б (n=34) имплантацията на постоянен пейсмейкър се наложи при един пациент (1%), вследствие на пълен AV блок. Предсърдно мъждене се регистрира при 17 пациенти (50%), което се третира медикаментозно, без да се налага извършването на електрокардиоверзио. По протокол при 25 пациенти (78%) след протезиране на АК с биологична протеза се започва антикоагулация със Синтром за 3 месеца. При останалите 7 пациенти (22%) се взе решение да се третират единствено с Аспирин 100 mg дневно, поради висок хеморагичен риск и/или недостатъчен комплайънс на пациента.

Неврологични усложнения се документират при общо трима пациенти (10%) в Група А и четерима (12%) в Група Б. В Група А при всички пациенти се касае за леки неврологични симптоми, в рамките на пролонгиран неврологичен дефицит *(engl. PRIND)*, от който те се възстановяват без последствия. В Група Б при двама пациенти (6%) неврологичните симптоми също са леки и изчезват напълно в рамките на болничния престой. Другите двама (6%) запазват обаче значителен неврологичен дифицит с едностранна хемипареза и афазия и след изписването.

В Група А не се документират пневмония, медиастинит или сепсис при нито един от пациентите. В Група Б е документиран сепсис при един пациент (3%) с предоперативна диагноза – остър ендокардит. В същата група се описва и повърхностна инфекция на оперативната рана с нестабилност на стернума при двама пациенти (6%). След изписване, в рамките на 30 дни, при тях се наложи ре-хоспитализация за рефиксация на стернум и възстановяване на гръдна стена. Гастроинтестинални усложнения и/или хеморагии не се откриват в нито една от групите.

При всички пациенти и в двете групи мобилизацията и рехабилитационната терапия започват още на първия следоперативен ден. Средният болничен престой при пациентите от Група А възлиза на 8,6 ± 3,4 дни. За Група Б той е средно 9,8±3,3 дни.

Сравнителен анализ на следоперативните резултати и усложнения за всяка група пациенти е представен в Табл. 18.

### 8.2. Смъртност

#### а) Ранна постоперативна смъртност

Следвайки препоръките за дефиниция на морбидността и смъртността след сърдечни клапни операции определяме ранната оперативна смъртност като 30-дневна смъртност *(синоним оперативна смъртност)*[115]. Тя включва всички болни с фатален изход до 30-ти следоперативен ден, независимо от актуалното местонахождение на пациента. Това са болните, починали на операционната маса, в ОАИЛ и в кардиохирургично отделение. Пациент, който е преместен в друга клиника или друго болнично заведение не се брои като изписан. Пациент, който загине в хоспис или в институция за рехабилитация вследствие на проведената сърдечна операция, също се смята към оперативната смъртност.

*Табл.18. Следоперативни резултати и усложнения*

| Характеристики | Група А | Група Б | *p* |
|---|---|---|---|
| Смъртност | | | |
| 30-дневна смъртност | 2 (6,45%) | 2 (5,88%) | н.с. |
| Късна следоперативна смъртност | 2 (6,45%) | 3 (9%) | н.с. |
| Реанимационен период: | | | |
| Апаратна вентилация (часа) | 17±4 | 14±8 | н.с. |
| Кръвозагуба за 24 часа (ml) | 680±76 | 440±84 | н.с. |
| Прелята еритроцитна маса (единици) | 3,2±1,4 | 1,6±0,6 | н.с. |
| Нискодебитен синдром | 4 (13%) | – | – |
| IABP | 4 (13%) | – | – |
| Остра бъбречна недостатъчност | 2 (6,45%) | 8 (24%) | $p < 0,05$ |
| CVVHDF | 1 (3%) | 1 (3%) | н.с. |
| Престой в ОАИЛ (часа) | 32±9 | 29±7 | н.с. |
| Ритъмни нарушения | | | |
| Пълен AV блок | 2 (6,45%) | 1 (3%) | н.с. |
| Пейсмейкър | 2 (6,45%) | 1 (3%) | н.с. |
| Временно предсърдно мъждене | 4 (13%) | 17 (50%) | $p < 0,05$ |
| Синусов ритъм при изписване | 25 (89%) | 27 (84%) | н.с. |
| Неврологични усложнения | 3 (10%) | 4 (12%) | н.с. |
| PRIND | 3 (10%) | 3 (9%) | н.с. |
| Траен неврологичен дефицит | – | 1 (3%) | – |
| Инфекции | | | |
| Белодробни инфекции / пневмония | – | – | – |
| Медиастинит | – | – | – |
| Сепсис | – | 1 (3%) | н.с. |
| Повърхностни инфекции | – | 2 (5,88%) | н.с. |
| Антикоагулация при изписването | | | |
| Синтром по схема | 7 (24%) | 25 (78%) | $p < 0,05$ |
| Аспирин 100 mg дневно | 22 (76%) | 7 (22%) | $p < 0,05$ |
| Среден болничен престой | 8,6 ± 3,4 | 9,8 ± 3,3 | н.с. |

В Група А следоперативната ранна смъртност (до 30-ти следоперативен ден) възлиза на 6,45% (2 пациенти). При никой от тези пациенти смъртта не е свързана с имплантираната клапна протеза. Като причина за смъртта и в двата случая е документирана полиорганна недостатъчност на фона на нискодебитна глобална сърдечна инсуфициенция (предоперативна ФИ < 30%). В сравнение с Група Б няма съществени различия по отношение на ранната следоперативна смъртност. Там фатален изход е документиран при 2 пациенти (5,88%), където отново не се установява зависимост с имплантираната клапна протеза. Единият от тях (♂, 64 г.) загива вследствие на генерализиран сепсис и полиорганна недостатъчност при остър ендокардит преди операцията. При втория пациент (♀, 71 г.) се касае за комплексен триклапен

порок с тежка пулмонална хипертония. В ранния следоперативен период той развива деснокамерна сърдечна недостатъчност с високо ЦВН, чернодробна дисфункция, асцит, анурия, необходимост от CVVHDF, дихателна недостатъчност.

**б) Късна постоперативна смъртност**

При контролните прегледи до 30 дни след изписването няма регистриран смъртен случай в нито една от групите. При късното проследяване в Група А (общо 194 пациенто-месеци) се установява *Exitus letalis* при двама пациенти (6,45%, n=31). В Група Б (при общо 272 пациенто-месеци) има документиран фатален изход при трима пациенти (9%, n=34). И в двете групи при късното проследяване оживелите пациенти са ≥ 85%. При никой от тези пациенти смъртта не е свързана с имплантираната клапна протеза. Различни са причините за смърт в отделните групи.

Най-честата причина за смърт са големи неврологични инциденти (по един във всяка група). От информацията, с която разполагаме не става ясно, дали настъпилите черепно-мозъчни инсулти са вследствие на исхемия или на остро настъпила хеморагия.

Втора по честота причина за смърт е настъпването на внезапна сърдечна смърт, най-вероятно вследствие на ритъмно-проводни нарушения (по един пациент във всяка група). На трето място се подрежда миокардният инфаркт (един пациент в Група Б). Причината за острия инцидент не се изяснява. Той може да се дължи на емболизиране на тромботична маса в някоя от коронарните артерии или на оклузия на графт.

Допълнителни фактори, които допринасят за късната следоперативна смъртност са придружаващите заболявания:

- Кардиомиопатия с ниска ФИ, водеща до тежка сърдечна недостатъчност
- ХОББ
- ХБН
- Генерализирана артериална болест и ХАНК

Възрастта на пациентите не представлява самостоятелен рисков фактор със статистически значимо влияние върху преживяемостта в двете групи.

### 8.3. Резултати от проследяването

При проследяването се обхващат главно три етапа при колекцията на клинични данни и документиране на хемодинамични показатели. Първият етап е непосредствено преди изписването на пациента след аортно клапно протезиране. Вторият етап включва данни от контролните прегледи, проведени в рамките на 30 дни след изписването. Третият етап включва данни от по-късното проследяване. Най-пълночислени са данните, документирани при изписването. На контролните прегледи до 30-ти ден след изписването в Група А се явяват 29 пациенти (100%, n=29), а в Група Б съответно 30 пациенти (94%, n=32). За останалите двама

пациенти от Група Б се знае, че са живи, но поради географски причини желаят да проведат контролните си прегледи по местоживеене, а не в гр. София. На този етап се прави оценка на общото състояние на пациента и неговата физическа дееспособност и се провежда контролна ехокардиография.

При късното проследяване от трети етап първоначално се осъществява телефонен контакт с пациента или в краен случай с неговите близки. В Група А, 6 до 11 месеца след операцията, се осъществява контакт с 27 пациенти (93%), при които се провежда и късна контролна ехокардиогрфия. По този начин в Група А се проследяват общо 194 пациенто-месеци. В Група Б обаче късни следоперативни резултати се получават само за 26 пациенти (82%) в рамките на 6 до 14 месеца след операцията. По този начин в Група Б се проследяват общо 272 пациенто-месеци. Останалите 6 пациенти от тази група, включително и техните близки, се оказват неоткриваеми. Общо 17 пациенти (60%) от Група Б се явяват в клиниката за провеждане на късна контролна ехокардиография. При останалите 9 пациенти се получава устна информация за актуалното им състояние, физическа дееспособност, както и за междувременни инциденти, настъпили след изписването.

Основните акценти при проследяването са евалуацията на промени в общото състояние на пациентите, документацията на малки и/или големи неблагоприятни събития и динамика при проследяването на хемодинамичните показатели и функционалния клас по NYHA.

Схемата за обхващане на големи неблагоприятни събития и инциденти *(MACE, Major Adverse Cardiac Events)* следва препоръките за дефиниция на морбидността и смъртността след сърдечни клапни операции[114]. Те включват:

- *Структурна клапна дисфункция* (калцифициране, прокъсване на платно, фрактура на клапния скелет и т.н.)
- *Неструктурна клапна дисфункция* (образуване на панус, парапротезна регургитация, неподходящо оразмеряване или позициониране и др.)
- *Тромбоза на клапата* (поява на тромботична маса без данни за инфекция, с обременяване на трансклапния кръвоток и обструкция на протезата)
- *Емболизъм* без данни за инфекция
- *Неврологични инциденти от всякакъв тип*
- *Остър хеморагичен инцидент и кървене* (вследствие на антикоагулацията)
- *Протезен ендокардит*

Освен обхващането на MACE, за проследените пациенти се получава допълнителна информация за следните основни показатели:

- Общо физическо състояние, витален статус
- Функционален клас по NYHA
- Ритъмни нарушения
- Актуална антикоагулационна и/или антиагрегантна терапия

При провеждането на ехокардиографските изследвания се прави анализ на функцията на клапната протеза и се изчисляват и докуметират следните хемодинамични показатели:

- *ΔPmax* Пиков трансклапен градиент (mm Hg)
- *ΔPmean* Среден трансклапен градиент (mm Hg)
- *EOA* Ефективна площ на клапния отвор ($cm^2$)
- *EOAi* Индекс на ефективен клапен отвор ($cm^2/m^2$) *(синоним обструктивен индекс)*
- *LVMI* Левокамерен масов индекс ($g/m^2$)

### 8.4. Хемодинамични показатели

*Табл.19. Хемодинамични характеристики на клапните протези Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless*

| Характеристики | При изписване | 30-ти следоп. ден | Follow-up |
|---|---|---|---|
| Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless 21 mm | | | |
| Пиков градиент (PPG) | 21 | – | – |
| Среден градиент (MPG) | 9,6 | – | – |
| Ефективна площ на кл. отвор (EOA) | 1,34 | – | – |
| Индекс на ефективен кл. отвор (EOAi) | 0,72 | – | – |
| Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless 23 mm | | | |
| Пиков градиент (PPG) | 25,4±7,6 | 26,7±4,4 | 20,3±4,4 |
| Среден градиент (MPG) | 16,3±4,2 | 16,4±3,1 | 9,7±3,9 |
| Ефективна площ на кл. отвор (EOA) | 1,44±0,1 | 1,44±0,1 | 1,45±0,1 |
| Индекс на ефективен кл. отвор (EOAi) | 0,81±0,2 | 0,81±0,1 | 0,82±0,1 |
| Левокамерен масов индекс (LVMI) | 190±27 | 174±24 | 131±23 |
| Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless 25 mm | | | |
| Пиков градиент (PPG) | 13,8±5,9 | 14,9±3,9 | 14,1±4,1 |
| Среден градиент (MPG) | 8,9±3,4 | 9,2±3,3 | 8,4±4,4 |
| Ефективна площ на кл. отвор (EOA) | 1,78±0,3 | 1,77±0,2 | 1,78±0,2 |
| Индекс на ефективен кл. отвор (EOAi) | 0,86±0,3 | 0,88±0,2 | 0,88±0,3 |
| Левокамерен масов индекс (LVMI) | 189±45 | 167±27 | 126±27 |
| Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless 27 mm | | | |
| Пиков градиент (PPG) | 14,4±4,7 | 15,1±4,1 | 14,6±3,1 |
| Среден градиент (MPG) | 8,2±3,6 | 8,8±3,9 | 8,3±3,3 |
| Ефективна площ на кл. отвор (EOA) | 1,81±0,2 | 1,81±0,1 | 1,80±0,2 |
| Индекс на ефективен кл. отвор (EOAi) | 0,89±0,2 | 0,88±0,3 | 0,88±0,3 |
| Левокамерен масов индекс (LVMI) | 168±34 | 161±28 | 119±21 |
| Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless 29 mm | | | |
| Пиков градиент (PPG) | 12,7±3,7 | 13,4±3,1 | 11,6±4,6 |
| Среден градиент (MPG) | 5,5±3,4 | 6,1±2,9 | 5,9±3,1 |
| Ефективна площ на кл. отвор (EOA) | 1,86±0,4 | 1,84±0,4 | 1,84±0,2 |
| Индекс на ефективен кл. отвор (EOAi) | 0,91±0,2 | 0,91±0,1 | 0,92±0,2 |
| Левокамерен масов индекс (LVMI) | 209±37 | 167±34 | 126±28 |

*Табл.20. Хемодинамични характеристики на клапните протези SJM Porcine Tissue Valve Epic™ Supra*

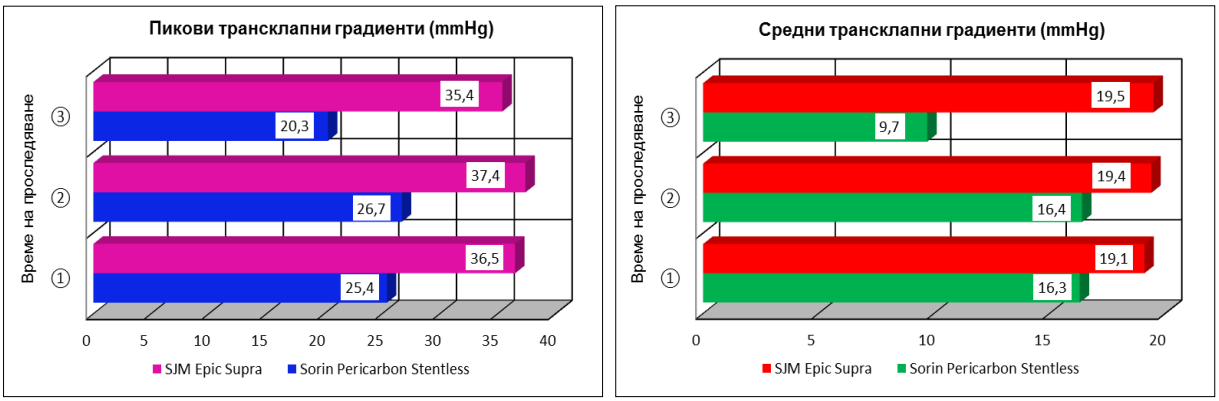
| Характеристики | При изписване | 30-ти следоп. ден | Follow-up |
|---|---|---|---|
| SJM Epic™ Supra 21 mm | | | |
| Пиков градиент (PPG) | 36,5±4,4 | 37,4±3,4 | 35,4±2,2 |
| Среден градиент (MPG) | 19,1±6,1 | 19,4±5,7 | 19,5±1,5 |
| Ефективна площ на кл. отвор (EOA) | 1,4±0,3 | 1,4±0,2 | 1,4±0,5 |
| Индекс на ефективен кл. отвор (EOAi) | 0,78±0,2 | – | – |
| SJM Epic™ Supra 23 mm | | | |
| Пиков градиент (PPG) | 31,8±4,8 | 32,2±5,6 | 31,5±1,5 |
| Среден градиент (MPG) | 16,1±3,9 | 16,1±4,3 | 15,5±1,0 |
| Ефективна площ на кл. отвор (EOA) | 1,7±0,5 | 1,7±0,5 | 1,7±0,5 |
| Индекс на ефективен кл. отвор (EOAi) | 0,85±0,8 | – | – |
| SJM Epic™ Supra 25 mm | | | |
| Пиков градиент (PPG) | 29,1±3,8 | 28,7±4,4 | 25 |
| Среден градиент (MPG) | 19,0±2,1 | 18,8±1,8 | 16 |
| Ефективна площ на кл. отвор (EOA) | 1,7±0,7 | 1,7±0,8 | 1,8 |
| Индекс на ефективен кл. отвор (EOAi) | 0,89±0,1 | – | – |
| SJM Epic™ Supra 27 mm | | | – |
| Пиков градиент (PPG) | 25,4 | 23,8 | – |
| Среден градиент (MPG) | 13,1 | 13,5 | – |
| Ефективна площ на кл. отвор (EOA) | 1,7 | 1,7 | – |
| Индекс на ефективен кл. отвор (EOAi) | 0,88 | – | – |

Директното съпоставяне и сравнение на хемодинамичните показатели на имплантираните клапни протези се извършва според диаметъра на интраоперативно измерения клапен пръстен, а не според етикетния диаметър *(engl. labeled size)* на протезата. Според препоръките на производителя *Sorin Group (Saluggia, Italy)* след оразмеряване на нативния клапен пръстен, по протокол се имплантират *"stentless"* протези с 2 mm по голям диаметър от този на нативния клапен анулус[111]. По тази причина директното съпоставяне на хемодинамичните показатели на двете протези се извършва по следната схема:

*Табл.21. Схема за директно съпоставяне и сравнение на хемодинамичните показатели между съответните диаметри на имплантираните клапни протези*

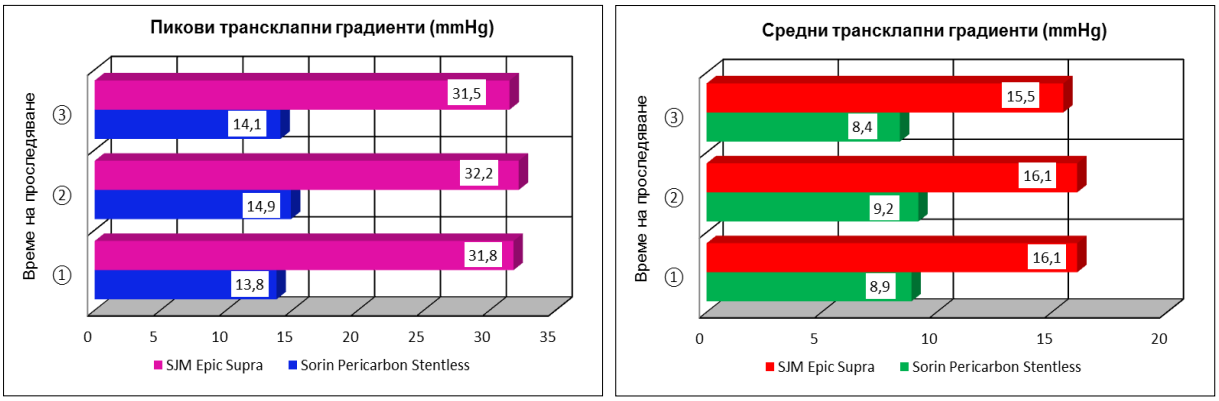
| | | |
|---|---|---|
| Sorin Stentless **23 mm** | се сравнява с | **21 mm** SJM Epic™ Supra |
| Sorin Stentless **25 mm** | се сравнява с | **23 mm** SJM Epic™ Supra |
| Sorin Stentless **27 mm** | се сравнява с | **25 mm** SJM Epic™ Supra |

При пациентите с малък диаметър на нативния клапен анулус (21 и 23 mm) има най-много статистически сигнификантни различия между двете групи. При диаметър 21 mm средният пиков трансклапен градиент при пациентите с имплантирани *Sorin Pericarbon*$^{TM}$ *Freedom Stentless* протези (Група А) възлиза на 24,1 mmHg, докато при имплантираните *SJM Porcine Tissue Valve Epic*$^{TM}$ *Supra* протези (Група Б) той е 36,4 mmHg ($p < 0,05$). Подобна е картината и при средните трансклапни градиенти. В група А осреднената им стойност възлиза на 14,1 mmHg, а в Група Б 19,3 mmHg ($p = 0,05$).



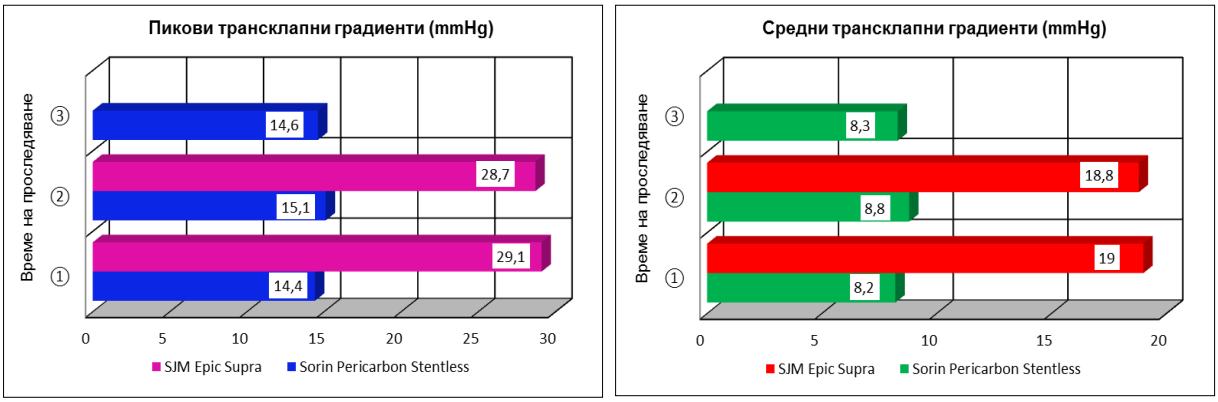

*Фиг. 16. Измерени трансклапни градиенти при нативен клапен пръстен* ***21 mm***
*① При изписване*
*② 30-ти следоперативен ден*
*③ При късното проследяване (Follow-up)*

При пациентите с диаметър на нативния клапен пръстен 23 mm картината е подобна. В група А средната стойност на пиковия трансклапен градиент се изчислява на 14,2 mmHg и е повече от два пъти по-ниска от тази в Група Б (31,8 mmHg, $p < 0,05$). Сходна е ситуацията и при средните трансклапни градиенти. За група А средната му стойност възлиза на 8,8 mmHg и е значително по-ниска от тази, документирана в Група Б (15,9 mmHg, $p < 0,05$).




*Фиг. 17. Измерени трансклапни градиенти при нативен клапен пръстен* ***23 mm***
*① При изписване*
*② 30-ти следоперативен ден*
*③ При късното проследяване (Follow-up)*

Пациентите с диаметър на нативния клапен пристен 25 mm са малко на брой, с частично липсващи стойности при проследяването. По тази причина измерените стойности на пиковия и среден трансклапни градиенти са с ниска статистическа значимост. За група А е документирана средна стойност на пиковия трансклапен градиент 14,7 mmHg, за Група Б тя е 28,9 mmHg. Средният трансклапен градиент при пациентите от група А възлиза на 8,4 mmHg, при тези от Група Б той е 18,9 mmHg.




*Фиг. 18. Измерени трансклапни градиенти при нативен клапен пръстен* ***25 mm***

*① При изписване*
*② 30-ти следоперативен ден*
*③ При късното проследяване (Follow-up)*

## 9. Обсъждане

Наред с исхемичната болест на сърцето клапните пороци придобиват все по-голяма значимост в кардиохирургията, както при възрастни, така и при по-млади пациенти. Непрекъснатото нарастване на продължителност на живота на основната популация от хора в икономически развитите страни предполага и нарастване на броя на дегенеративните клапни пороци[3]. Ако разгледаме средната възраст на оперираните кардиохирургични пациенти във Федерална република Германия прави впечатление, че през 1994 броят на пациентите над 70 години възлиза на 23%, докато през 2007 г. той е вече 48%[1]. От същото проучване цифрата на пациентите над 80 години през 1994 е едва 2%, а през 2007 вече надхвърля 10%, като същевременно броят на пациентите под 70-годишна възраст намалява.

В съвременната кардиохирургия имплантацията на биологични клапни протези става все по-популярно и палитрата от предлаганите биологични клапи (ксенографтове) все по-богата. На фона на динамичното развитие на медицинската наука и тясната й кооперация с големи индустриални компании непрекъснато се създават нови проекти за производство и усъвършенстване на различни видове биологични клапни протези. Биопротезите от най-ново поколение съчетават отлични хемодинамични показатели с дългосрочна издръжливост и устойчивост към дегенеративни промени, обединени от липсващата необходимост за дългосрочна перорална антикоагулация.

Изборът на правилната биологична клапна протеза при различните пациенти е от изключително важно значение при оперативното лечение на клапните пороци и за добрите дългосрочни резултати след клапно протезиране. В тази връзка биологичните протези с включен материал от свинска аортна клапа бяха десетилетия наред средство на първи избор както при аортните, така и при митралните пороци. През последните две декади обаче клапите от говежди или конски материал будят все по-голям интерес в кардиохирургията, тъй като след оптимизиране на фиксацията и детоксификацията на биологичния материал те предлагат по-обещаващи показатели относно издръжливост към дегенеративни промени и калцификация.

В рамките на този научен труд се проследяват ранните (перioперативни) и по-дългосрочни (след 6 до 14 месеца) резултати при пациенти след имплантация на два вида биологични клапни протези на аортна позиция. Проучването съчетава данни от две институции по кардиохирургия. Данните за перикардната биопротеза *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless (Sorin Group, Saluggia, Italy)* са придобити през периода 2000 – 2002 г. в Клиниката по сърдечно-съдова хирургия при Inselspital Берн (Швейцария). Данните за втората биологична протеза *St. Jude Medical Stented Porcine Tisuue Valve Epic™ Supra (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnessota, USA),* включени в настоящия сравнителен анализ, са продобити в Клиниката по кардиохирургия към УМБАЛ „Света Анна”, гр. София за периода 2010 – 2012 г.

Директното сравнение на стентирани и „stentless“ аортни протези е изключително комплексно и зависи от множество фактори. Двете протези са произведени от различен биологичен материал и имат коренно различна технология на производство. Затова основният акцент на нашето проучване пада предимно върху смъртността, периоперативните усложнения, настъпили след кардиохирургичната интервенция и развитието на хемодинамичните показатели при отделните етапи на проследяването.

Като основна цел на проучването ние определихме сравнението на хемодинамичните показатели на двете биологични протези и анализ на влиянието на различни клинични и извънклинични показатели върху ранните и средно отдалечени постоперативни резултати.

### 9.1. Предоперативни характеристики на пациентите

При анализа на предоперативните характеристики на пациентите в двете групи прави впечатление, че и в двете групи пациентите са на възраст около и над 65 години. В Група А (гр. Берн, Швейцария) съотношението мъже/жени е изравнено (15/16), докато в Група Б (гр. София, България) мъжете са статистически сигнификантно повече (25/9, $p < 0,05$). По литературни данни при митралните пороци съотношението мъже/жени е 1:3 в полза на жените, докато при аортните пороци е точно обратно – мъжете са три пъти по-често засегнати[7,9,10,116]. В Група А водеща диагноза е изолираната стеноза на аортна клапа (21 пациенти vs. 14 пациенти в Група Б). Комбинираният аортен вициум от смесен тип се среща в Група Б значително по-често отколкото в Група А (12 vs. 4 пациенти, $p < 0,05$). Тъй като в Група Б се наблюдават и значително повече комбинации със стеноза на митрална клапа (4 vs. 1 в Група А, $p < 0,05$), причината за тези различия е заложена вероятно в патогенезата на заболяването. В Група А става въпрос за предимно дегенеративна аортна стеноза, а в Група Б доминира ревматичната етиология. Според някои автори при пациентите в напреднала възраст (> 70-години) около 2/3 от аортните вициуми са на базата на дегенеративни промени и са пряко пропорционални на техния индивидуален профил от рискови фактори[117,118].

В една от публикациите си през 2001 година Американско дружество на гръдните хирурзи (STS) демонстрира резултатите след изолирани операции на аортна клапа (49073 пациенти) и комбинирани операции, включващи хирургия на АК (43463 пациенти)[119]. При комбинираните процедури 61,1% от пациентите са с артериална хипертония, 38,2% са с дислипидемия, 24,7% имат захарен диабет и 3,5% бъбречна недостатъчност. При нашето проучване най-често срещаният рисков фактор е също артериалната хиперония (74% в Група А и 79% в Група Б). На второ място се подрежда тютюнопушенето, като то е значително по-изразено при българския колектив от пациенти (35% в Група А и 79% в Група Б). На трето, четвърто и пето място по значимост са съответно захарният диабет (45% в Група А и 53% в Група Б), дислипидемията (55% в Група А и 62% в Група Б) и затлъстяването (23% в Група А и 65% в Група Б). Изследваните рискови фактори и придружаващи заболявания и в двете групи

пациенти не се различават значимо, както помежду си, така и в сравнение със световните данни. Статистически сигнификантни различия се наблюдават единствено при хроничната бъбречна недостатъчност (6% в Група А и 38% в Група Б, $p < 0,05$), което съответно рефлектира върху ранните следоперативни усложнения при тези пациенти. При статистическия анализ на периоперативния риск за логистичния EuroSCORE (%) също се документират значими разлики (14% в Група А и 43% в Група Б, $p < 0,05$), което не оказва съществено въздействие върху оперативните резултати.

### 9.2. Интраоперативни данни

Удълженото време на ЕКЦ и клампаж на аортата (миокардна исхемия) са основни предпоставки за полиорганна дисфункция през ранния постоперативен период. При един ретроспективен анализ на 1400 кардиохирургични пациенти Florath и сътрудници установяват, че при ЕКЦ над 240 минути, оперативната смъртността при тези пациенти нараства експоненциално на 25-30%[120]. В друга публикация от 2001 година работната група на Bloomstein установяват, че ако ЕКЦ при изолирано протезиране на АК е до 100 минути ранната периоперативна смъртност е 8,9%, докато при ЕКЦ над 124 минути тя нараства на 29,6%[121]. В нашето проучване няма съществени различия за времето на ЕКЦ между двете групи. Статистически сигнификантна разлика има единсвено при продължителността на клампажа на аортата при изолираното протезиране на АК. В Група А то е 93±22, а в Група Б 43±18 минути ($p < 0,05$). Друга съществена разлика между двете групи се установи при анализиране на съпътстващите процедури. В група А освен протезиране на АК най-често се извършва аорто-коронарен байпас (12 пациенти (39%) vs. 8 пациенти (24%) в Група Б, $p$ = н.с.), докато в Група Б на първо място се подрежда пластиката на МК (15 пациенти (44%) vs. 3 пациенти (10%) в Група А, $p < 0,05$). За останалите интраоперативни данни относно индекса на телесната маса, площта на телесната повърхност и съответно диаметъра на имплантираните протези документираните стойности са сходни и съпоставими в двете групи. Единствено в Група Б са имплантирани значително повече протези с диаметър 21 mm (19 пациенти (56%) vs. 1 пациент (3%) в Група А, $p < 0,05$). Причината за това е т.нар. *„oversizing“* на *„stentless“* протезите, т.е. да се имплантират *“stentless”* протези с 2 mm по голям диаметър от този на интраоперативно измерения нативен клапен анулус[111]. С други думи имплантираната *“stentless”* протеза с диаметър 21 mm съответства на диаметър на нативния клапен анулус 19 mm, което се среща изключително рядко при възрастни пациенти.

### 9.3. Смъртност

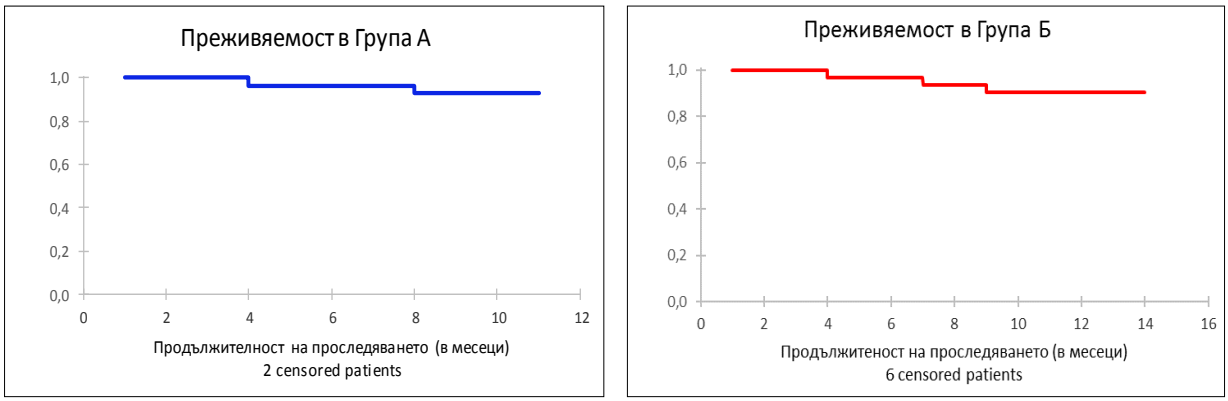
Смъртността е един от основните индикатори за оценка на функционалността и стабилността на интра- и периоперативния мениджмънт в една институция по кардиохирургия. Тя включва множество различни аспекти и зависи съответно от редица фактори (напр. рискови

фактори, придружаващи заболявания и т.н.). През 1999 година Roques et al., анализирайки данните на 19030 пациенти, публикуват един алгоритъмен модел за изчисляване на очакваната ранна периоперативна смъртност (до 30-ти следоперативен ден) въз основа на предстоящата операция, придружаващите заболявания и рисковите фактори на пациентите[122]. По този начин те създават рисковия модел на адитивния *EuroSCORE*, който бе използван и в нашето проучване. При вискорискови пациенти системата на адитивната формула губи част от своята точност и обективност и реално подценява истинския периоперативния риск. В едно друго проучване от 2003 година Michel et al. съпоставят адитивния и лостичния модел на *EuroSCORE* и стигат до заключението, че при високорискови пациенти адитивният *EuroSCORE* статистически сигнификантно подценява реалния периоперативен риск[85].

В нашето проучване ранната смъртност (до 30-ти следоперативен ден) възлиза на около 6% (по 2 пациенти във всяка група). За група А тя е по-малка от очакваната (адитивен *EuroSCORE* 9±2, логистичен *EuroSCORE* 14,7±4,2). В Група Б очакваната ранна смъртност е 14±4 (адитивен *EuroSCORE*), докато логистичният *EuroSCORE* е сигнификантно по-висок от този в Група А (42,8±11,4, $p < 0,05$). За сравнение, публикуваната през 2009 г. ранна смъртност на Американско дружество на гръдните хирурзи *(STS Database)* е около 3% за изолирано AVR, 5% за AVR+CABG и 13% за AVR+MVR, което сумарно възлиза на около 7% обща смъртност при аортно клапно протезиране.

При огледа на късната следоперативна смъртност прави впечатление, че до един месец след изписването няма смъртен случай в нито една от групите. При късното проследяване в Група А се установява *Exitus letalis* при двама пациенти (6,45%, n=31). В Група Б има документиран фатален изход при трима пациенти (9%, n=34). И в двете групи при късното проследяване оживелите пациенти са ≥ 85%. При никой от тези пациенти смъртта не е свързана с имплантираната клапна протеза.

За по-прецизно онагледяване на преживяемостта данните от двете групи се представят като стъпаловидни криви с понижаващи се стойности в течение на времето, използвайки непараметричния метод на *Kaplan-Meier* (фиг. 19).




*Фиг. 19. Криви на преживяемост на Kaplan-Meier-*

Като най-честа причина за смърт при проследяването ние отбелязваме големите неврологични инциденти (по един във всяка група). От информацията, с която разполагаме не става ясно, дали настъпилите черепно-мозъчни инсулти са вследствие на исхемия или на остро настъпила хеморагия. Втора по честота причина за смърт е настъпването на внезапна сърдечна смърт, най-вероятно вследствие на ритъмно-проводни нарушения (по един пациент във всяка група). На трето място се подрежда миокардният инфаркт (един пациент в Група Б). Причината за острия инцидент не се изяснява. Той може да се дължи на емболизиране на тромботична маса в някоя от коронарните артерии или на оклузия на графт. Възрастта на пациентите не представлява самостоятелен рисков фактор със статистически значимо влияние върху преживяемостта в двете групи.

*Табл. 22. Статистически анализ на преживяемостта*

| Пациенти | Средна преживяемост (месеци) | Стандартна грешка | Доверителен интервал 95% | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Долна граница | Горна граница | |
| Група А (n=31) | 7,284 | 1,871 | 5,926 | 10,011 | N.S. |
| Група Б (n=34) | 11,341 | 2,943 | 8,647 | 12,944 | N.S. |
| Общо | 8,878 | 2,014 | 6,984 | 10,423 | N.S. |

При оглед на литературните публикации, включващи пациенти след имплантация на биологични аортни протези прави впечатление, че общата следоперативна смъртност варира между 3% и 11%. В една публикация от 2007 година D´Onofrio et al. проследяват колектив от 130 пациенти (средна възраст 76±5 години) след имплантация на Sorin Pericarbon Freedom Stentless аортни клапи[123]. Предоперативно изчисления адитивен *EuroSCORE* е 9,2±2, а документираната ранна смъртност възлиза на 8,4%. При тяхното късно проследяване се установява обща преживяемост на пациентите 63±6% след 5 и 50±10% след 7 години, което съответства на обща смъртност от 7% за пациенто-година. В друга публикация от същата година Nyawo и сътрудници проследяват колектив от 102 пациенти (средна възраст 72±8 години) до 5 години след имплантация на *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless* аортни клапи и описват ранна периперативна смъртност от 3,8% при предоперативно изчислен адитивен *EuroSCORE* е 7±2. Само 35% от тези пациенти имат изолирано аортно клапно протезиране[124]. От същия източник късната смъртност (до 5 години след операцията) възлиза на 11%, като преживяемостта на оперираните пациенти съответства на нормалната италианска популация. Отново през 2007 година Miraldi et al. проследяват резултатите при 80 пациенти след имплантация на две различни биологични протези – *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless* и *Carpentier-Edwards Perimount Pericardial Bioprosthesis*[125]. Документираната обща смъртност

възлиза на 2,8%, като при пациентите със *Sorin Pericarbon*$^{TM}$ *Freedom Stentless* няма смъртен случай. В друго проучване Nagy et al. публикуват средно отдалечени резултати след имплантация на *Sorin Pericarbon*$^{TM}$ *Freedom Stentless* аортни клапи, където след 3 години общата преживяемост на пациентите възлиза на 97,9%[126].

### 9.4. Възникване на следоперативни усложнения

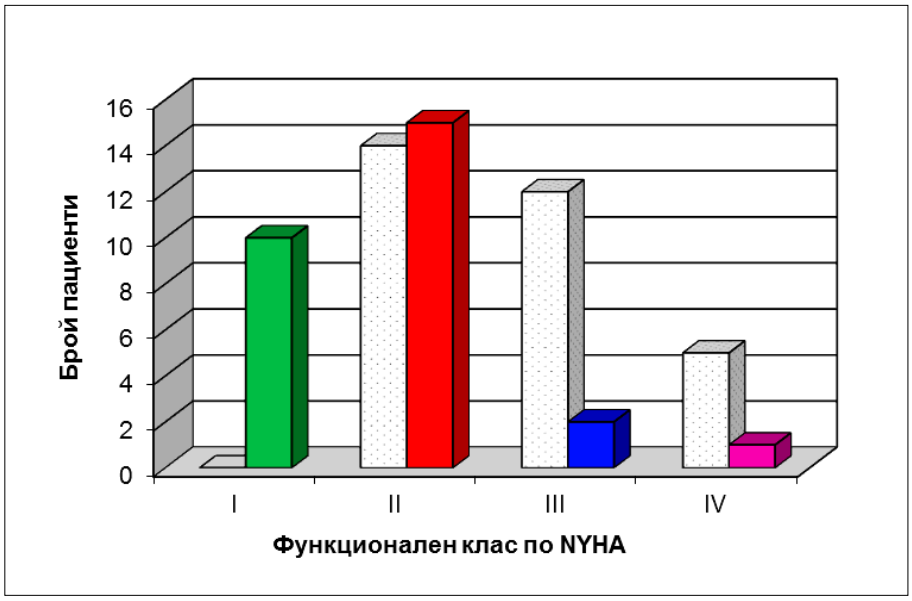
През ранния следоперативен период се наблюдават няколко съществени различия между двете групи. Престоят в ОАИЛ, апаратната вентилация, кръвозагубата за първите 24 часа и прелятата еритроцитна маса са сравними в Група А и Група Б, без статистически значими разлики (вж. Табл. 18). В Група А имаме четирима пациенти (13%) с регистриран нискодебитен синдром и необходимост от IABP, докато в Група Б няма пациент с необходимост от контрапулсатор ($p < 0,05$). От друга страна в Група Б са документирани 8 пациенти (24%) с постоперативно появила се (влошила се) бъбречна недостатъчност, като само при един от тях имаме необходимост от CVVHDF. В Група А са само два случаите (6%, $p < 0,05$) с остра бъбречна недостатъчност, един от тях е с необходимост от хемодиафилтрация. По литературни данни честотата на остра бъбречна недостатъчност варира между 2 и 15%[115,118,123]. Ранните неврологични усложнения са сходни и в дете групи. В Група А неврологични инциденти са документирани общо при 3 пациенти (10%). Те са от типа на пролонгиран исхемичен неврологичен дефицит (PRIND) и оплакванията им отшумяват в рамките на следоперативния болничен престой. В Група Б от общо 4 пациенти (12%) с остри неврологични инциденти само един (3%) от тях се изписва с траен неврологичен дефицит. По данни на Американското дружество по гръдна хирургия (STS) ранните неврологични усложнения възлизат на около 2 до 5%[119].

Ритъмно-проводните нарушения са често срещано явление в кардиохирургията. Най-често се касае за предсърдно мъждене и по-рядко за пълен AV блок. По литературни данни честотата на предсърдното мъждене след протезиране на аортна клапа варира между 25 и 40%, а пациентите с пълен AV блок и необходимост от постоянен пайсмейкър възлизат на около 1 до 4%[121,127,146]. В нашето проучване наблюдаваме статистически значима разлика в честотата на появяване на временно предсърдно мъждене. В Група А са регистрирани само 4 (13%) пациенти, докато в Група Б пациентите с предсърно мъждене са 17 (50%, $p < 0,05$). При изписване и в двете групи при над 80% от пациентите е документиран стабилен синусов ритъм. Пълен AV блок с индикация за имплантация на постоянен пайсмейкър е документиран при двама пациенти (6%) в Група А и един пациент (3%) в Група Б.

При по-късното проследяване основно внимание се обръща на общото състояние на пациентите, на тяхната толерантност спрямо физически натоварвания, документират се всички междувременно настъпили инциденти и усложнения. Освен това, при явилите се за преглед пациенти се извършва и стандартна ехокардиография. От документираната информация, в нито

една от групите няма данни за новопоявила се клапна тромбоза (или емболизъм), протезен ендокардит или друг вид дисфункция на клапните протези.

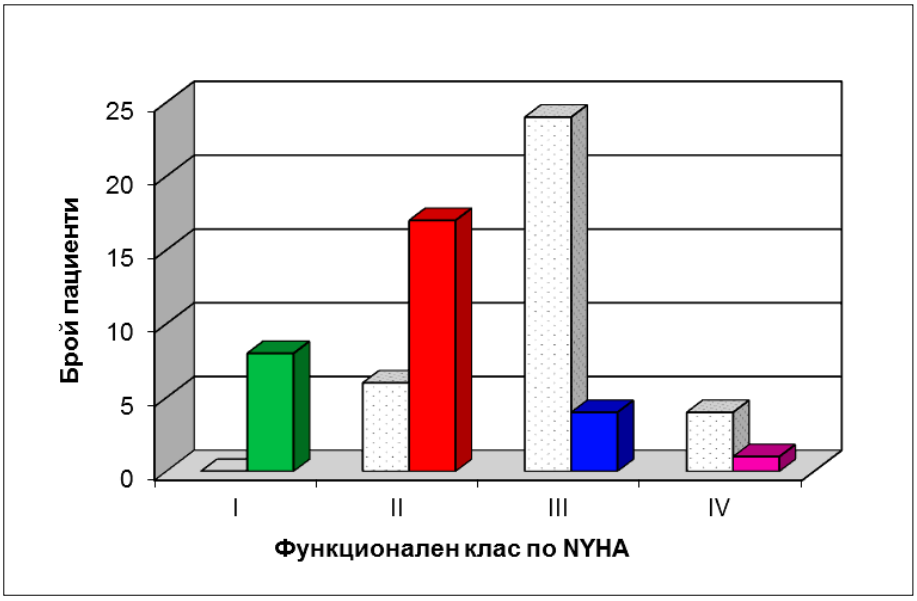
При анализа на физическата дееспособност на изследваните пациенти прави впечатление, че преди операцията в Група А с функционален клас I и II по NYHA са само 14 пациенти (45%). След операцията техният брой възлиза на 24 (89%) (вж. Табл. 14 и фиг. 20).




*Фиг. 20. Функционален клас по NYHA при пациентите от Група А (Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless)*

- *Предоперативни стойности = черно-бяло оцветяване*
- *Следоперативни стойности = цветно оцветяване*

В Група Б ситуацията е сходна. Там преди операцията с функционален клас I и II по NYHA са общо 6 пациенти (18%), докато след опеацията техният брой се увеличава експоненциално (общо 23 пациенти (85%) ($p < 0,05$) (вж. Табл. 14 и фиг. 21).




*Фиг. 21. Функционален клас по NYHA при пациентите от Група Б (SJM Epic™ Supra)*

- *Предоперативни стойности = черно-бяло оцветяване*
- *Следоперативни стойности = цветно оцветяване*

### 9.5. Хемодинамични показатели

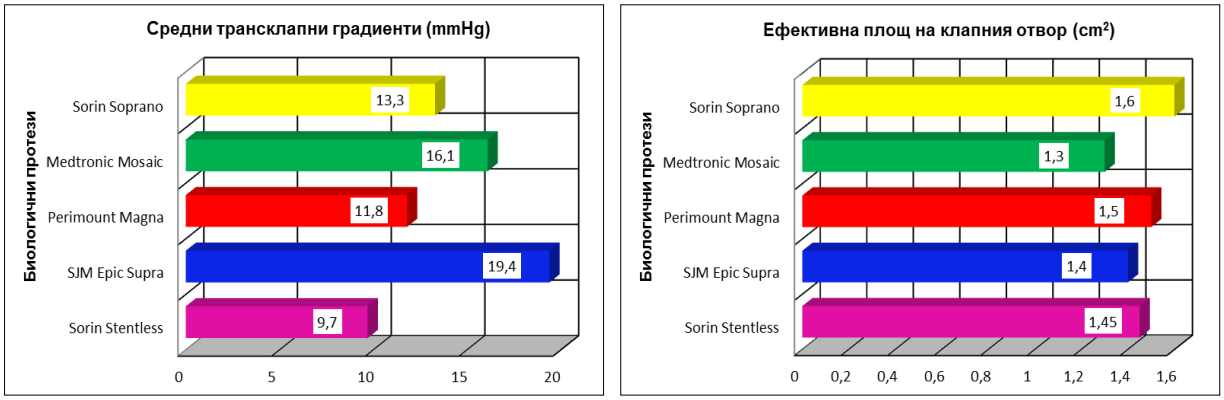
При оценка на функцията на една клапна протеза основната тежест пада върху нейните хемодинамични показатели. В нашето проучване ние обхващаме предоперативните ехокардиографски данни на включените пациенти, техните ранни постоперативни резултати, както и резултатите до 14 месеца след изписване. Като основни хемодинамични показатели определяме пиков и среден трансклапни градиенти, ефективна площ на клапния отвор, индекс на ефективния клапен отвор, левокамерен масов индекс и честотата на появяване на несъответствие пациент-протеза *(engl. „Patient-prosthesis-mismach“)*.

Водещи показатели за добра хемодинамична характеристика на една клапна протеза са диаметърът на протезата, както и нейната фабрична конструкция. Ако приемем, че аортата е едно правилно цилиндрично тяло, то според *Закона на Хаген–Поазьой* разликата в налягането в началото и вкрая на цилиндъра зависи на първо място от неговия радиус. Приложен върху една клапна протеза следва, че колкото диаметърът на протезата е по-голям, толкова по-ниско е измереното средно систолно налягане. Тази зависимост обяснява стремежа на всеки хирург да имплантира протези с възможно най-голям диаметър в зависимост от анатомичната даденост на пациента. За онагледяване на резултатите в нашето проучване ние правим задълбочен сравнителен анализ на собствените хемодинамични показатели от последния етап на проследяването с тези на най-широко използваните биологични протези в световен мащаб. В това отношение ние фокусираме нашия интерес главно върху:

- ***Sorin Soprano*** – стентирана биологична протеза от говежди перикард с нископрофилен дизайн, предвидена за супрааануларна имплантация.
- ***Medtronic Mosaic Ultra*** – стентирана биологична протеза от платна на свински аортни клапи с намален профил на клапния пръстен, предназначена преди всичко за пациенти с малък диаметър на нативния клапен пръстен
- ***Carpentier Edwards Perimount Magna*** – стентирана биологична протеза от говежди перикард с нископрофилен дизайн, предвидена за супрааануларна имплантация.

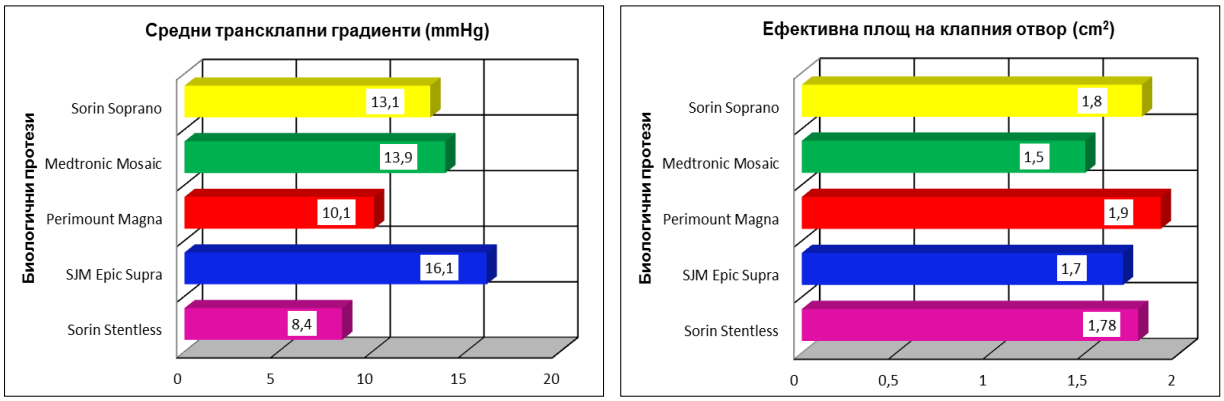
При инспекция на предоперативните хемодинамични данни не се наблюдават съществени различия както между документираните стойности в Група А и Б (вж. Табл. 13), така и в сравнение с публикуваните резултати от други проучвания[123-127].

Пациентите с интраоперативно измерен нативен клапен пръстен **21 mm** (фиг. 22) са тези, при които ние документирахме най-високи трансклапни градиенти и най-голяма предразположеност към усложнения от типа *„Patient-prosthesis-mismach“*. В Група А (*Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless)* средният трансклапен градиент, документиран при последния етап от проследяването е 9,7 mmHg и е сигнификантно по-нисък от този в Група Б (19,4 mmHg, $p < 0,05$). От сравнителния анализ протезата *Carpentier Edwards Perimount Magna* е със среден градиент (11,8 mmHg), близък до този на Група А[131,132,134]. При измерените стойности на ефективната площ на клапния отвор няма съществени различия както в нашето проучване, така и в сревнение с другите биологични протези[107, 131-133,135]. Тя варира между 1,45 и 1,6 cm², като най-високата стойност при LVOT 21 mm е измерена при *Sorin Soprano*.



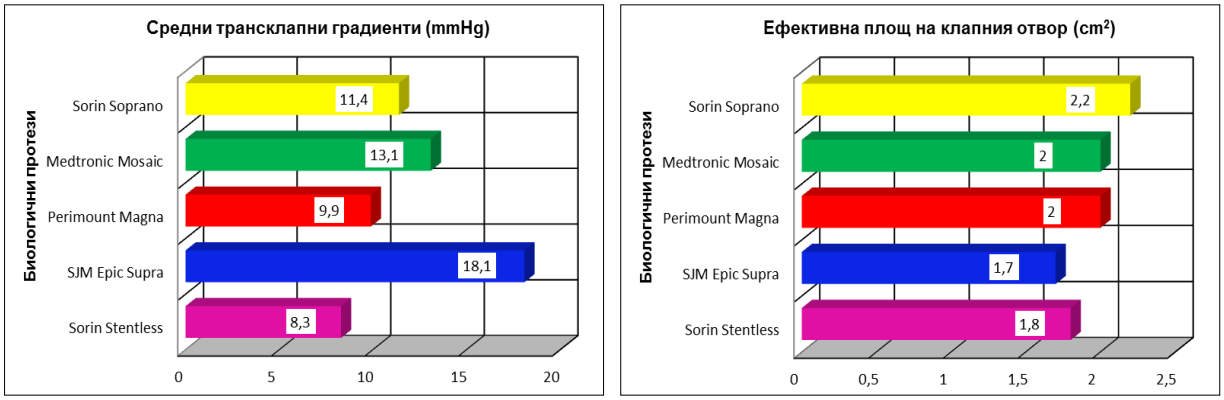

*Фиг. 22. Сравнение на хемодинамичните показатели на различни биологични протези, имплантирани при диаметър на нативния клапен пръстен **21 mm***

При пациентите с диаметър на нативния клапен пръстен **23 mm** (фиг. 23) картината е малко по-добра. Отново в Група А е документиран най-ниският среден трансклапен градиент (9,7 mmHg), който е два пъти по-нисък от този в Група Б (16,1 mmHg, н.с.). При другите клапни протези отново *Carpentier Edwards Perimount Magna* е с най-добри хемодинамични показатели (среден градиент 10,1 mmHg), следвана от *Sorin Soprano*. Ефективната площ на клапния отвор варира между 1,5 и 1,9 cm² и е без статистически значими различия между отделните протези.




*Фиг. 23. Сравнение на хемодинамичните показатели на различни биологични протези, имплантирани при диаметър на нативния клапен пръстен **23 mm***

При пациентите с голям диаметър на нативния клапен пръстен от **25 mm** (фиг. 24) не се наблюдават съществени различия в сравнение с показателите, документирани при нативен анулус 23 mm. Най-ниският среден трансклапен градиент е измерен отново при „*stentless*“ протезите от Група А (8,3 mmHg) и е сигнификантно по-нисък от този в Група Б (18,1 mmHg, $p < 0,05$). Най-голямата измерена ефективна площ на клапния отвор е в полза на *Sorin Soprano* (2,2 cm²), следвана от *Carpentier Edwards Perimount Magna* и *Medtronic Mosaic Ultra* (2,0 cm²). Най-ниски стойности на ЕОА са документирани при пациентите от Група Б на нашето проучване (фиг. 23).




*Фиг. 24. Сравнение на хемодинамичните показатели на различни биологични протези, имплантирани при диаметър на нативния клапен пръстен **25 mm***

Стойностите и графиките от директното съпоставяне с други биологични протези показват с малки изключения отлични хемодинамични характеристики при всички анализирани протези. Клапата *Sorin Pericarbon*$^{TM}$ *Freedom Stentless* е с най-ниски стойности на средния трансклапен градиент. Въз основа на този анализ се прокрадва тенденцията, че биологичните клапи от говежди материал имат по-добри хемодинамични показатели от тези, произведени от свински материал, особено при малки размери на нативния клапен пръстен[130,133]. Протезите *Carpentier Edwards Perimount Magna* и *Sorin Soprano* са двете протези с най-ниски средни градиенти и съответно най-голяма ефективна площ на клапния отвор сред стентираните протези, включени в анализа.

Ефективната площ на клапния отвор *(EOA)* е един от основните критерии при оглед на хемодинамичните характеристики на всяка клапна протеза. За по-голяма точност и индивидуална оценка на оперативния резултат е по-подходящо да се изчисли т.нар. индекс на ефективната площ на клапния отвор *($EOA_i$).* Това е съотношението между *EOA и BSA* (площ на телесната повърхност, вж. 5.4.)[136]:

$$\mathbf{EOA_i}\ [cm^2/m^2] = \mathbf{EOA}\ [cm^2] / \mathbf{BSA}\ [m^2]$$

По дефиниция при ниски стойности на $EOA_i$ се приема, че има несъответствие пациент-протеза ***(engl. „Patient-prosthesis-mismach“).***

*Табл. 23. Степен на тежест на Patient-prosthesis-mismach (PPM)*[137]

| $\mathbf{EOA_i}$ | **Степен на тежест на PPM** |
|---|---|
| > 0,85 $cm^2/m^2$ | Лека степен на PPM |
| 0,65 - 0,85 $cm^2/m^2$ | Умерена степен на PPM |
| < 0,65 $cm^2/m^2$ | Тежка степен на PPM |

При тежките форми на несъответствие пациент-протеза се регистрират високи трансклапни градиенти при абсолютно нармална функция на клапната протеза. В нашето проучване $EOA_i$ се определя избирателно, при пациенти с анатомична предразположеност към *PPM.* Принципно слекцията пада върху трима пациенти от Група Б, които са с наднормено тегло (BMI > 30) и с диаметър на нативния клапен пръстен ≤ 21 mm. При всички тези пациенти измерените стойности на $EOA_i$ се намират в рамките на умерена степен на несъответствие пациент-протеза (0,65 - 0,85 $cm^2/m^2$). Тъй като освен високите трансклапни градиенти тези пациенти нямат други обективни и субективни отклонения, не се налага промяна в

следоперативния курс на възстановяване. По данни на световната литература почти не съществува клапна протеза, при която да няма опасност от *PPM*[107,136]. В зависимост от литературния източник умерена степен на *PPM* се наблюдавава при около 20-70% от клапните пациенти[137,139]. При стойности на $EOA_i$ > 0,85 $cm^2/m^2$ пациентите са почти без оплаквания и при нормална ФИ на ЛК толерират *PPM* сравнително добре[138,139]. Пациенти с неадекватно избран размер на протезата и $EOA_i$ < 0,65 $cm^2/m^2$ толерират физически натоварвания изключително зле и имат значително по-висок риск от настъпване на внезапна сърдечна смърт[139]. Честотата на появяване на *PPM* е значително по-малка при *„stentless“* клапите, отколкото при стентираните биологични и механични презі[140,141].

Почти всички пациенти в проучването с водеща стеноза на нативна аортна клапа са с хипертрофия на миокарда на ЛК и съответно с диастолна дисфункция. Тази хипертрофия обикновено корелира с по-висока морбидност и по-голяма смъртност при тези пациенти[142]. Основни усложнения са нискодебитен синдром, сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, животозастрашаващи аритмии, дихателна недостатъчност и т.н.[143,144]. Подобряването на диастолната дисфункция и намаляването на левокамерната хипертрофия обикновено е асоциирано и с подобряване на ФИ на ЛК[144]. В едно проучване от 2006 година Pibarot et al. установяват, че високи трансклапни градиенти и появата на PPM значително забавят регресията на ЛК хипертрофия и влошават преживяемостта и цялостните оперативни резултати[137]. За повечето пациенти намаляването на миокардната хипертрофия е процес, който трае няколко месеца, даже години[143]. Концепцията на *„stentless“* протезите предвижда значително по-бързо намаляване на ЛК маса в сравнение с другите протези[145]. В нашето проучване левокамерен масов индекс бе регистриран само при пациентите в Група А (вж. Табл 19). При пациентите с имплантирани протези 25 mm се установи статистически значимо намаляване на лавокамерния масов индекс при по-късното проследяване в сравнение със стойностите преди операцията (126±27 $g/m^2$ vs. 189±45 $g/m^2$, $p$ < 0,05) и значително подобряване на ФИ на ЛК от 52% на 58%.

### 9.6. Заключение

В световната литература съществуват вече стотици публикации с данни за следоперативните резултати на различни „stentless“ протези. По-голямата част от авторите демонстрират отлични оперативни резултати, сигнификантно по-ниски градиенти и по-голяма площ на клапния отвор, в сравнение с други биологични протези. При тези протези значително по-рядко се наблюдава и появата на несъответствие пациент-протеза *(engl. „Patient-prosthesis-mismach“)*.

В нашето проучване прави впечатление, че клапните протези от свински аортен материал са с по-високи градиенти както при малките диаметри на LVOT, така и при нормални размери на аортния корен. При тях се документираха и няколко случая на несъответствие пациент-протеза, което обаче не наложи промяна в курса на възстановяване на тези пациенти и не бе асоциирано със сигнификантни различия оносно преживяемост, болничен престой и периоперативни усложнения. Въпреки по-ниските трансклапни градиенти при „stentless“ протезите, кореспондиращите стойности на ефективната площ на клапния отвор са сравними и в двете групи. Резултатите показват сходна ефективност на имплантираните клапни протези при сигнификантно по-дълги клампажни времена в групата на „stentless“ протезите.

Въпреки утвърждаването на „stentless“ протезите като една добра алтернатива, особено при пациенти с малък диаметър на изходния тракт на ЛК, липсата на статистически значими различия относно обща преживяемост, периоперативни усложнения и основните хемодинамични показатели между двете групи не оправдава по-комплексната техника на имплантация и по-дългите клампажни времена (миокардна исхемия), необходими за имплантацията на „stentless“ протезите.

## 10. Изводи

- *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless* е протезата с по-ниски стойности на средния трансклапен градиент. Тази хипотеза е потвърдена не само в нашето проучване, но и при директното съпоставяне с други биологични протези на водещи производители в световен мащаб.
- В Група А, при пациентите с имплантирани *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless* протези 25 mm се установи статистически значимо намаляване на левокамерния масов индекс при по-късното проследяване в сравнение със стойностите преди операцията (126±27 g/m$^2$ vs. 189±45 g/m$^2$, $p < 0,05$) и значително подобряване на ФИ на ЛК от 52% на 58%.
- При трима пациенти от Група Б се установи умерена форма на несъответствие пациент-протеза *(engl. „Patient-prosthesis-mismach“)*. Това обаче не наложи промяна в курса на възстановяване и не бе асоциирано със сигнификантни различия оносно преживяемост, болничен престой и периоперативни усложнения.
- Не се установиха сигнификантни различия относно обща преживяемост, периоперативни усложнения и хемодинамични показатели между протезите *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless* и *St. Jude Medical Porcine Tissue Valve Epic™ Supra*, които да оправдават по-дългата миокардна исхемия (удължени клампажни времена) и комплексната хирургична техника, необходими за имплантацията на „*Stentless“* протезите.
- Имплантацията на 2 mm по-големи „*stentless“* протези от интраоперативно измерения нативен клапен пристен води до по-ниски трансклапни градиенти и не е асоциирана с клапна регургитация или друг вид дисфункция.
- Антиагрегантната терапия с Аспирин 100 mg дневно след имплантация на аортната клапа *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless* е напълно достатъчна и не представлява никакъв допълнителен риск за пациента.

## 11. Ограничения и лимитации

(1) Пациентите от двете групи се оперират в две отделни институции в различни страни, появата на малки и/или по-големи различия в техническото изпълнение на оперативните интервенции са неизбежни, което в известна степен изкривява критериите при съпоставянето на оперативните резултати и хемодинамични показатели.

(2) Измерването на хемодинамичните показатели и прилагането на специални изчислителни формули се извършва от множество различни кардиолози с различен опит и ниво на компетентност, което е идеална предпоставка за (макар и частично) разминаване в стойностите на отделните показатели или за документиране на нереални стойности.

(3) Тъй като настоящото проучване е с ретроспективен характер, горе-посочените ехокардиографски параметри не са задължителни и са обхванати по индивидуално осмотрение на изследващия кардиолог, в зависимост от неговото ниво на компетентност, актуалното състояние на пациента и времето, предвидено за изследването.

(4) За някои клинични данни и показатели разполагахме само с частична информация поради разминаване в стандартите за вътреболнична документация или поради непълна или липсваща такава.

(5) Тъй като популацията на пациентите, включени в проучването е на възраст ≥ 70 години, в някои от случаите не беше възможно да се установи точната причина за настъпили късни усложнения или смърт.

(6) Според препоръките за дефиниция на морбидността и смъртността след сърдечни клапни операции едно дългосрочно проследяване трябва да дава пълноценна информация за минимум 95% от пациентите, включени в проучването[114]. В нашето проучване в Група А се осъществява контакт с 27 пациенти (93%), при които се провежда и късна контролна ехокардиогрфия. В Група Б обаче късни следоперативни резултати се получават само за 26 пациенти (82%) от пациентите, тъй като останалите 6 пациенти, както и техните близки, се оказват неоткриваеми. Поради редица демографски и битови причини, една голяма част от тези пациенти отказва да се се яви на късен контролен преглед и провеждане на късна контролна ехокардиография. От тази гледна точка колекцията от данни при пациентите от Група Б е нехомогенна и непълна и служи по-скоро като ориентир при късното проследяване на динамиката на хемодинамичните показатели след аортно клапно протезиране.

(7) Двете групи пациенти, включени в проучването са сравнително малки и недостатъчни за създаване на кардинални заключения и изводи. За тази цел са необходими големи проспективни и рандомизирани проучвания с още по-точно регламентирани условия. Нашето проучване демонстрира преди всичко основната тенденция и насоката за развитие на заложените показатели.

## 12. Библиография


1. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, et al.: Cadiac Surgery in Germany During 2007: A Report on Behalf oft he German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2008, 56:328-36
2. Trummer G, Beyersdorf F: [Heart Surgery in the Elderly]. Dtsch Med Wochenschr 2005, 130:731-4
3. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Barwolf C, et al.: [Aortic Stenosis]. Clin Res Cardiol 2006, 95:620-41
4. Global status report on noncommunicable disaeses 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
5. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, World Health Organization, 2011.
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
7. Libby P. Bonow RO, Douglas ML, Douglas ZP. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th Edition. Philadelphia, Pa., Saunders, 2008.
8. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al: Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med 1999; 341:142.
9. Cohn LH. Cardiac Surgery in the adult. 3rd Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008
10. Kouchoukos NT, Blackstone E, Doty DB. Cardiac Surgery – Morhology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results ana Indications. Churchill Livingstone 2003.
11. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al.: Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, 2007, pp 230-68
12. Peels CH, Baur LHB. Valve Surgery at the turn of the millennium. Kluwer Academic Publishers 2004.
13. Skowasch D, Steinmetz M, Nickenig G, Bauriedel G: Is the Degeneration of Aortic Valve Bioprostheses Similar to That of Native Aortic Valves? Insights into Valvular Pathology. Expert Rev Med Devices 2006, 3:453-62
14. Herold, G. Innere Medizin. Köln, Deutschland. Gerd Herold, Köln 2012.
15. Ross, R and Glomset, J: Atherosklerosis and the arterial smooth muscle cell. Science 1973; 180:1332.
16. Ross, R and Glomset, J: The Pathogenesis of Atherosklerosis. N Engl J Med 1976; 295:369
17. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, et al: Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: Endothelial expression, serum levels, and effects of valve replacement. J Am Coll Cardiol 2000; 36:2257.
18. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al: Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. Circulation 2002; 106:2224.
19. Fredak PWM,Verma S, David TE, et al: Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve.Circulation 2002; 106:900.
20. Levinson GE, Alpert JS: Aortic stenosis, in Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH (eds): Valvular Heart Disease, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
21. Alpert JS: Aortic stenosis: A new face for an old disease. Arch Intern Med 2003; 163:1769.
22. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, et al: Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. Circulation 2002; 105:470.
23. Gould KL, Carabello BA: Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms?. Circulation 2003; 107:3121.
24. Roberts WC, Ko JM: Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. Circulation 2005; 111:920.
25. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al: The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. Arch Intern Med 2002; 162:2345.
26. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG: Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. Ann Thorac Surg 2006; 82:2111.
27. Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2006; 114:450-527.
28. Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2006; 114:e84-e231
29. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Soc Echocardiogr 2003;16:1091-110.

30. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Coll Cardiol 2011:57:1126–66.

31. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaums's Echokardiography, 6th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

32. Melina G, Scott MJ, Cunanan CM, et al: In vitro verification of the electron beam tomography method for measurement of heart valve calcification. J Heart Valve Dis 2002; 11:402.

33. Anger T, Bauer V, Plachtzik C et al. Non-invasive and invasive evaluation of aortic valve area in 100 patients with severe aortic valve stenosis: Comparison of cardiac computed tomography with ECHO (transesophageal/transthoracic) and catheter examination. J Cardiol. 2013; S0914-5087(13).

34. Beyerbacht HP, Lamb HJ, van der Laarse A, et al: Aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis improves myocardial metabolism and diastolic function. Radiology 2001; 219:637.

35. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. Am Heart J 1951;41:1–29

36. Otto CM: Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2141.

37. Smith WT, Ferguson Jr. TB, Ryan T, et al: Should coronary artery bypass graft surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement? A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1241.

38. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1989;13:545–50.

39. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. Am J Cardiol 1992;70:229 –33.

40. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 2000;343:611–7.

41. Christ M, Sharkova Y, Geldner G, et al: Preoperative and perioperative care for patients with suspected or established aortic stenosis facing noncardiac surgery. Chest 2005; 128:2944.

42. Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation. 1997 May 6;95(9):2262-70.

43. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. J Am Coll Cardiol 2001;37:885–92.

44. Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database. Available at: http://www.sts.org/documents/pdf/STS-Executive SummaryFall2005.pdf. November 2005.

45. Goodney PP, O'Connor GT, Wennberg DE, Birkmeyer JD. Do hospitals with low mortality rates in coronary artery bypass also perform well in valve replacement? Ann Thorac Surg 2003;76:1131–6.

46. Carabello BA: Progress in mitral and aortic regurgitation. Curr Probl Cardiol 2003; 28:553.

47. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al: Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16:777.

48. Gelfand EV, Hughes S, Hauser TH, et al: Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography. J Cardiovasc Magn Reson 2006; 8:503.

49. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ: Clinical practice: aortic regurgitation. N Engl J Med 2004; 351:1539.

50. Rousseau MF, Pouleur H, Charlier AA, Brasseur LA: Assessment of left ventricular relaxation in patients with valvular regurgitation. Am J Cardiol 1982; 50:1028.

51. Bonow RO: Chronic aortic regurgitation. In: Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH, ed. Valvular Heart Disease, 3rd ed.. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:245-268.

52. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2003 Jul;16(7):777-802.

53. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. European Journal of Echocardiography (2010) 11, 645–658

54. Nataatmadja M, West M, West J, et al: Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. Circulation 2003; 108(suppl II):II-329.

55. David TE, Armstrong S, Ivanov J, et al: Results of aortic valve-sparing operations. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122:39.

56. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, et al: Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. Circulation 1991;84:1625

57. Borer JS, Hochreiter C, Herrold EM, et al: Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic and minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. Circulation 1998;97:525

58. Bonow RO, Cheitlin M, Crawford M, Douglas PS: 36th Bethesda Conference: Recommendations for Determining Eligibility for Competition in Athletes with Cardiovascular Abnormalties. Task Force 3: Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2005; 14:1334.

59. Minakata K, Schaff HV, Zehr KJ, et al: Is repair of aortic valve regurgitation a safe alternative to valve replacement?. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:645.

60. Ishii K, Hirota Y, Suwa M, Kita Y, Onaka H, Kawamura K. Natural history and left ventricular response in chronic aortic regurgitation. Am J Cardiol 1996;78:357– 61.

61. Tornos MP, Olona M, Permanyer-Miralda G, et al. Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: a long-term prospective follow-up study. Am Heart J 1995;130: 333–9.

62. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Dalla VS. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. N Engl J Med 1994;331:689–94

63. Martin-Davila P, Fortun J, Navas E, et al: Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: An increasing trend in native valve cases. Chest 2005; 128:772-779.

64. Miro JM, del Rio A, Mestres CA: Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. Infect Dis Clin North Am 2002; 16:273-295.

65. Emery RW, Krogh CC,Arom KV, et al: The St. Jude Medical valve: a 25-year experience with single valve replacement. Ann Thorac Surg 2005; 79:776.

66. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, et al: Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1152.

67. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, et al: Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. Ann Thorac Surg 2000; 69:1388.

68. Cavassini M, Eggimann P, Francioli P: Die Infektiöse Endokarditis. Schweizerisches Medizin Forum 2002, 2:759-64

69. Horstkotte D, Piper, C.: Diagnostik Und Therapie Der Mikrobiell Verursachten Endokarditis. Der Internist 2008 2007, 49:34-42

70. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al.: [Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. Executive Summary]. Rev Esp Cardiol 2004, 57:952-62

71. Crawford MH, Durack DT: Clinical presentation of infective endocarditis. Cardiol Clin 2003; 21:159-166.

72. Durack DT, Lukes AS, Bright DK: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am J Cardiol 1994; 96:200.

73. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. Clinical Infectious Diseases 2000; 30:633-638

74. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the EuroHeart Survey. Heart. 2005;91:571–575.

75. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. Ann Thorac Surg. 2000;69:1448 –1454.

76. Prendergast BD and Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis: Who and When? Circulation 2010; 121:1141-1152

77. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: deleterious effect of anticoagulant therapy. Arch Intern Med. 1999;159:473– 475.

78. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. Eur J Cardiothorac Surg. 1998;14:156 –164.

79. Feringa HH, Shaw LJ, Poldermans D, Hoeks S, van der Wall EE, Dion RA, Bax JJ. Mitral valve repair and replacement in endocarditis: a systematic review of the literature. Ann Thorac Surg. 2007;83:564 –571.

80. Llewellyn-Jones D, Abraham SF: Quetelet Index in Diagnosis of Anorexia Nervosa. Br Med J (Clin Res Ed) 1984, 288:1800

81. WHO: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, World Health Organisation, 1997

82. Mosteller RD: Simplified Calculation of Body-Surface Area. N Engl J Med 1987, 317:1098- 89

83. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al.: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Euroscore). Eur J Cardiothorac Surg 1999, 16:9-13

84. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, et al.: Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Euroscore) in North American Cardiac Surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2002, 22:101-5

85. Michel P, Roques F, Nashef SA: Logistic or Additive Euroscore for High-Risk Patients? Eur J Cardiothorac Surg 2003, 23:684-7; discussion 7

86. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. European Heart Journal 2008; 30(1):74-80

87. Denecke H, Reichart B, Muhr G. Spezielle chirurgische Therapie. Huber, Bern 1996

88. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ et al.: Surgical correction of aortic insufficiency. Surgery 1954; 35: 673-683.

89. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ et al.: Partial and complete prosthesis in aortic insuffiency. J Thorac Cardiovasc Surg 1960; 40: 744

90. Barrat Boyes BG, Lowe GB, Cole JB et al.: Homograft replacement for aortic valve disease. Thorax 1965; 20: 495.

91. Binet JP, Duran CG, Carpentier A et al.: Heterologous aortic valve transplantation. Lancet 1965,2: 1275-1278.

92. O'Brien MF, Clarebrough JK: Heterograft aortic valve replacement. Lancet; 1967; 29; 1: 929- 930.

93. Westaby S, Horton M, Jin XY et al.: Survival advantage of Stentless Aortic Bioprostheses; Ann Thorac Surg 2000; 70: 785-91.

94. Ross DN. Replacement of the aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. Lancet 1967; 2: 956.

95. Ionescu MI, Smith DR, Sutherland TW, Wooler GH: Heart Valve Replacement with Aortic Heterografts. Follow-up Study. Ann Thorac Surg 1972, 13:1-14

96. David TE, Ropchan GC, Butany JW: Aortic Valve Replacement with Stentless Porcine Bioprostheses. J Card Surg 1988, 3:501-5- 88 -

97. Jin XY, Pepper JR: Do Stentless Valves Make a Difference? Eur J Cardiothorac Surg 2002, 22:95-100

98. Liao K, Seifter E, Hoffman D, Yellin EL, Frater RW: Bovine Pericardium Versus Porcine Aortic Valve: Comparison of Tissue Biological Properties as Prosthetic Valves. Artif Organs 1992, 16:361-5

99. Aupart M, Neville P, Dreyfus X, et al.: The Carpentier-Edwards Pericardial Aortic Valve: Intermediate Results in 420 Patients. Eur J Cardiothorac Surg 1994, 8:277-80

100. Stacchino C, Bona G, Rinaldi S, Vallana F. Design and Performance Characteristics of the Pericarbon Stentless Valve. The Journal of Heart Valve Disease 1995;4(Suppl. I):S 102-S 105

101. Rubay JE, El Khoury G, Buche M: Aortic valve replacement with the stentless bovine pericardial valve: early experience with the Sorin valve in Stentless Bioprostheses, Second edition, edited by Huysmans HA, David TE, Westaby S., Isis Mediacal Media, 1997.

102. Stacchino C, Bona G, Bonetti F, Rinaldi S, Della Ciana L, Grignani A. Detoxification Process For Glutaraldehyde-treated Bovine Pericardium: Biological, Chemical and Mechanical Characterization. J Heart Valve Dis 1998 Mar;7(2):190-4

103. Eichinger WB, Hettich IM, Ruzicka DJ, et al. Twenty-year experience with St. Jude Medical Biocor bioprosthesis in the aortic position. Ann Thorac Surg. 2008;86(4):1204-1210.

104. Myken PS, Bech-Hansen O. A 20-year experience of 1712 patients with the Biocor porcine bioprosthesis. J Thorac and Cardiovasc Surg. 2009;137(1):76-81.

105. Ruzicka DJ, Eichinger WB, Hettich IM, Bleiziffer S, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic performance of the new St Jude Medical Epic Supra porcine bioprosthesis in comparison to the Medtronic Mosaic on the basis of patient annulus diameter. J Heart Valve Dis. 2008;17:426–433.

106. Maitland A, Hirsch GM, Pascoe EA. Hemodynamic performance of the St. Jude Medical Epic Supra aortic stented valve. J Heart Valve Dis 2011; 20(3):327-31.

107. Ruzicka DJ, Hettich I, Hutter A, et al. The complete supraannular concept: in vivo hemodynamics of bovine and porcine aortic bioprostheses. Circulation 2009; 120(11):139-45.

108. Vyavahare N, Hirsch D, Lerner E, Baskin JZ, Schoen FJ, Bianco R, Kruth HS, Zand R, Levy RJ. Prevention of Bioprosthetic Heart Valve Calcification by Ethanol Preincubation. Circulation 1997;95:479-488.

109. Vyavahare N, Hirsch D, Lerner E, Baskin J, Zand R, Schoen F, Levy R. Prevention of calcification of glutaraldehyde-crosslinked porcine aortic cusps by ethanol preincubation. J Biomed Mater Res, 1998;40:577-585

110. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, et al.: Intermittent Antegrade Warm Blood Cardioplegia. Ann Thorac Surg 1995, 59:398-402

111. Westaby S: Implant Technique for the Sorin Stentless Pericardial Valve. Thoracic and Cardiovascular Surgery 2001, 6:101-15

112. Glaubera, M, Solinasa M, Karimova J. Technique for implant of the stentless aortic valve Freedom Solo. Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery 2007; 002618

113. Pictures taken from: http://lights-camera-canine.smugmug.com/Portfolio-Images/Joan-Beck-Medical Illustration

114. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457

115. Edmunds H, Clark RE, Cohn LH et al.: Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ann Thorac Surg 1996; 62: 932-935.

116. Redberg RF, Schiller NB. Gender and valvular surgery (editorial). Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2004;127(1): 1-3.

117. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR et al.: Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. Mayo Clin Proc 1987; 62 (2): 119-123.

118. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al.: Clinical factors associated with aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1997, 29 (3): 630-634.

119. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP et al.: Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 885-92.

120. Florath I, Rosendahl UP, Mortasawi A et al.: Current determinants of operative mortality in 1400 Patients requiring aortic valve replacement. Ann Thorac Surg 2003; 76: 75-83.

121. Bloomstein LZ, Gielchinsky I, Bernstein AD et al.: Aortic valve replacement in geriatric patients: Determinants of in hospital mortality. Ann Thorac Surg 2001; 71: 597-600.

122. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al.: Risk Factors and Outcome in European Cardiac Surgery: Analysis of the Euroscore Multinational Database of 19030 Patients. Eur J Cardiothorac Surg 1999, 15:816-22; discussion 22-3

123. D'Onofrio A, Auriemma S, Magagna P, et al.: Aortic Valve Replacement with the Sorin Pericarbon Freedom Stentless Prosthesis: 7 Years' Experience in 130 Patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2007, 134:491-5

124. Nyawo B, Graham R, Hunter S: Aortic Valve Replacement with the Sorin Pericarbon Freedom Stentless Valve: Five-Year Follow Up. J Heart Valve Dis 2007, 16:42-8

125. Miraldi F, Spagnesi L, Tallarico D, Di Matteo G, Brancaccio G: Sorin Stentless Pericardial Valve Versus Carpentier-Edwards Perimount Pericardial Bioprosthesis: Is It Worthwhile to Struggle? Int J Cardiol 2007, 118:253-5

126. Nagy ZL, Bodi A, Len A, Balogh I, Peterffy A: Three Years' Experience with the Sorin Pericarbon Stentless Prosthesis: Mid-Term Results with Three Different Implantation Techniques. J Heart Valve Dis 2005, 14:72-7

127. Bonacchi M, Giunti G, Prifti E, et al.: Early Postoperative Outcome and Hemodynamic Performance of the Sorin Pericarbon Stentless Aortic Valve. J Heart Valve Dis 2002, 11:703-9

128. Wagner IM, Eichinger WB, Bleiziffer S, Botzenhardt F, Gebauer I, Guenzinger R, Bauernschmitt R, Lange R. Influence of completely supraannular placement of bioprostheses on exercise hemodynamics in patients with a small aortic annulus. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:1234–1241.

129. Eichinger WB, Botzenhardt F, Wagner I, Bleiziffer S, Ruzicka DJ, Guenzinger R, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic evaluation of the Sorin Soprano bioprosthesis in the completely supra-annular aortic position. J Heart Valve Dis. 2005;14:822– 827.

130. Eichinger WB, Botzenhardt F, Keithahn A, Guenzinger R, Bleiziffer S, Wagner I, Bauernschmitt R, Lange R. Exercise hemodynamics of bovine versus porcine bioprostheses: a prospective randomized comparison of the mosaic and Perimount aortic valves. J Thoracic Cardiovasc Surg. 2005;129:1056 –1063.

131. Gansera B, Botzenhardt F, Gunzinger R, Spiliopoulos K, Angelis I, Kemkes BM. The Mosaic bioprosthesis in the aortic position: seven years' results. J Heart Valve Dis. 2003;12:354 –361.

132. Tanigawa K, Eishi K, Yamachika S, Hashizume K, Tada S, Yamane K, Izumi K, Takai H, Miura T, Nakaji S. Comparison of the effects of aortic valve replacement using 19-mm Carpentier-Edwards Perimount bioprosthesis and 19-mm Medtronic Mosaic bioprosthesis. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2008;14:81–87.

133. Chambers JB, Rajani R, Parkin D, Rimington HM, Blauth CI, Venn GE, Young CP, Roxburgh JC. Bovine pericardial versus porcine stented replacement aortic valves: early results of a randomized comparison of the Perimount and the Mosaic valves. J Thoracic Cardiovasc Surg. 2008;136:1142–1148.

134. Dalmau MJ, Mariagonzalez-Santos J, Lopez-Rodriguez J, Bueno M, Arribas A. The Carpentier-Edwards Perimount Magna aortic xenograft: a new design with an improved hemodynamic performance. Interactive Cardiovasc Thoracic Surg. 2006;5:263–267.

135. Riess FC, Bader R, Cramer E, Hansen L, Kleijnen B, Wahl G, Wallrath J, Winkel S, Bleese N. Hemodynamic performance of the Medtronic Mosaic porcine bioprosthesis up to ten years. Ann Thoracic Surg. 2007; 83:1310 –1318.

136. Blais C, Dumesnil JG, Baillot R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. Circulation. 2003;108:983–988.

137. Pibarot P, Dumesnil JG: Prosthesis-Patient Mismatch: Definition, Clinical Impact, and Prevention. Heart 2006, 92:1022-9

138. Walther T, Rastan A, Falk V, et al.: Patient Prosthesis Mismatch Affects Short- and Long-Term Outcomes after Aortic Valve Replacement. Eur J Cardiothorac Surg 2006, 30:15-9

139. Mascherbauer J, Rosenhek R, Fuchs C, et al.: Moderate Patient-Prosthesis Mismatch after Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis Has No Impact on Short-Term and Long-Term Mortality. Heart 2008, 94:1639-45

140. Yun KL, Jamieson WR, Khonsari S, et al.: Prosthesis-Patient Mismatch: Hemodynamic Comparison of Stented and Stentless Aortic Valves. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999, 11:98-102

141. Milano AD, Dodonov M, Celiento M, Pizzuti M, Golia G, Faggian G, Bortolotti U, Mazzucco A. The Sorin freedom stentless pericardial valve: clinical and echocardiographic performance at 10 years. Int J Artif Organs 2012; 35 (7): 481-488

142. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990, 322:1561-6

143. Duncan AI, Lowe BS, Garcia MJ, et al.: Influence of Concentric Left Ventricular Remodeling on Early Mortality after Aortic Valve Replacement. Ann Thorac Surg 2008, 85:2030-9.

144. Mehta RH, Bruckman D, Das S, et al.: Implications of Increased Left Ventricular Mass Index on in-Hospital Outcomes in Patients Undergoing Aortic Valve Surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2001, 122:919-28

145. Walther T, Falk V, Langebartels G, et al.: Prospectively Randomized Evaluation of Stentless Versus Conventional Biological Aortic Valves: Impact on Early Regression of Left Ventricular Hypertrophy. Circulation 1999, 100:II6-10

146. Erdogan HB, Kayalar N, Ardal H et al.: Riskfactors for requirement of permanent pacemaker implantation after aortic valve replacement. J Card Surg 2006; 21 (3): 211-215.

## 13. Научни съобщения и публикации, свързани с дисертационния труд

- Eckstein, F., **Gegouskov, V.**, Kipfer, B., Schmidli, J., Seiler, C., Carrel, T. Erste chirurgische Erfahrungen mit einer "stentless" Aortenklappe aus Perikard. *Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie, 2002; (9),Nr. 186.*
- **Gegouskov, V.,** Kipfer B., Eckstein, F., Berdat, P., Schmidli, J., Seiler, C., Carrel, T. Aortic Valve Replacement with Sorin Pericarbon Freedom Stentless Aortic Valve In High Risk Patients. *Gemeinsame Jahrestagung SGK, SGTHGC, SGI*, 2003;(5),Nr.146.
- **Gegouskov, V**., Eckstein, F., Kipfer B., Berdat, P., Immer, F., Schmidli, J., Seiler, C., Zobrist, C., Carrel, T. The Sorin Pericardial Bioprosthesis: The Stentless Aortic Valve with Excellent Hemodynamic Performance. *Swiss Surgery, 2003;9(5):247-52. German.*
- Osswald BR, **Gegouskov V**, Badowski-Zyla D, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *European Heart Journal 2008; 30(1):74-80*
- Д. Симов, В. Данов, **В. Гегусков.** Минимално инвазивно аортно клапно протезиране. *MedInfo. Брой 09/2012, Година XII*

## 14. Приноси на дисертационния труд

- Настоящият дисертационен труд представлява задълбочен ретроспективен анализ на две структурно абсолютно различни биологични протези за аортна клапа. В него авторът сравнява оперативните резултати и хемодинамичните показатели на гъвкавата „*stentless*“ протеза на фирма Sorin Group, Saluggia, Италия и стентираната аортна клапа SJM Epic™ Supra (SJM, Inc., St. Paul, Минесота, САЩ). В българската медицинска литература това е първото подобно сравнение между тези две клапни протези.
- Сравняват се оперативните резултати и периоперативните усложнения на две групи пациенти в две страни с коренно различни системи на здравеопазване (Швейцария и България). Въпреки по-голямата морбидност и математически по-високия периоперативен риск (EuroSCORE) в Група Б (София, България) основни показатели като смъртност, периоперативни усложнения, среден болничен престой, дългосрочна преживяемост и т.н. са почти без статистически значими различия.
- Супраануларната техника на имплантация е оптимална и позволява (в сравнение с интраануларното позициониране) имплантирането на протези с по-голям диаметър, независимо от структурата на клапната протеза.
- Поради ниските трансклапни градиенти аортната клапа *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless* се утвърждава като една добра алтернатива при пациенти с малък диаметър на изходния тракт на ЛК, въпреки удълженото време на клампаж и комплексната техника на имплантация.
- Дисертационният труд потвърждава значението на индивидуалния подход за пероралната антикоагулация след имплантиране на биологична аортна клапа. При пациенти с висок риск от кървене елиминирането на пероралната антикоагулация със синтром и прилагането на Аспирин 100 mg дневно е оправдано и в рамките на нашето проучване не бе асоциирано с по-висока честота на тромбози и тромбоемболии.