

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Медицински факултет

УМБАЛ „Св. Анна” София

Д-р Васил Атанасов Гегусков

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

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационния труд за присъждане на научната и
образователна степен „Доктор”

Докторска програма – „Сърдечно-съдова хирургия“

Научен ръководител:

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

София – 2015 г.

Дисертационният труд е представен на 84 страници и съдържа 23 таблици и 24 фигури и снимки. Книгописът съдържа 146 заглавия.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 29.09.2015 от 16:00 часа в Aula maxima на УМБАЛ “Св. Екатерина” ЕАД, бул.”П. Славейков” №52А. Съгласно чл.76 и чл.77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ – София и заповед No РК 36-1298 / 30.06.2015 на Ректора на МУ – София се назначава **Научно жури** от 5 хабилитирани лица в състав:

1. **Проф. д-р Генчо Кръстев Начев, дмн – вътрешен член** за МУ – София, Катедра по сърдечно-съдова хирургия, научен ръководител на докторанта.
2. **Проф. д-р Димитър Георгиев Петков, дм – вътрешен член** за МУ – София, Катедра по сърдечно-съдова хирургия.
3. **Доцент д-р Владимир Любенов Данов, дм – външен член** за МУ – София, УМБАЛ „Света Анна“, София, научен ръководител на докторанта.
4. **Проф. д-р Людмил Георгиев Бояджиев, дмн – външен член** за МУ – София, Национална кардиологична болница, гр. София.
5. **Доцент д-р Заприн Георгиев Въжев, дм – външен член** за МУ – София, УМБАЛ „Свети Георги“, гр. Пловдив.

Резервни членове:

6. **Доцент д-р Румен Венелинов Илиев, дм – вътрешен резервен член**, Катедра по сърдечно-съдова хирургия при МУ – София.
7. **Доцент д-р Владимир Панайотов Коларов, дм – външен резервен член** за МУ – София, Национална кардиологична болница, гр. София.

1. Използвани съкращения и абривиатури

1.1. Съкращения и абривиатури на кирилица

АХ	Артериална хипертония
ДКМП	Дилатативна кардиомиопатия
ЕКГ	Електркардиография, електрокардиограма
ЕКЦ	Екстракорпорална циркулация
ИБС	Исхемична болест на сърцето
ИЕ	Инфекциозен ендокардит
ИКМП	Исхемична кардиомиопатия
КАБ	Коронарна артериална болест
ЛК	Лява камера
ЛКММ	Лewокамерен индекс на мускулната маса
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 абривиатури на латиница

AATS	Американска асоциация по гръдна хирургия
ACC	Американски колеж по кардиология
ACT	Активирано време на съсирване (Activated Clothing Time)
aPTT	Активирано парциално тромбoplastиново 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
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 Regurg. 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™	Стентирани аортни клапни протези на фирма St. Jude Medica

SPSS	Статистически пакет за социални науки
STJ	Сину-тубуларна конекция (Sinotubular Junction)
STS	Американско дружество на гръдните хирурзи
VRE	Ентерококи, резистентни на Vancomycin
V _{max}	Максимална скорост на кръвотока през аортна клапа
V _{mean}	Средна скорост на кръвотока през аортна клапа
WHO	Световна здравна организация (World Health Organisation)
ΔP	Трансклапен градиент
ΔP_{max}	Пиков трансклапен градиент
ΔP_{mean}	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. 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. 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%. 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 ѝ 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.

3. Цел и задачи на проучването

3.1. 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 PericarbonTM Freedom Stentless* (Sorin Group, Saluggia, Italy) и стентирани аортни клапни протези *St. Jude Medical Porcine Tissue Valve EpicTM Supra* (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnesota, USA) при възрастни пациенти.

3.2. 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 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

4. Материал и методи

4.1. 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™ 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™ Supra* (*St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnesota, USA*) са придобити в Клиниката по кардиохирургия към УМБАЛ „Света Анна“, гр. София за периода 2010 – 2012 г.

4.2. 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-вакуларна 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)

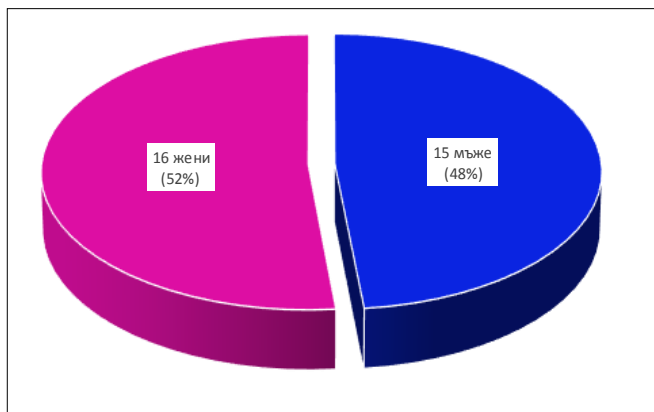
4.3. Демографска характеристика

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) Група А: 31 пациенти с имплантация на аортна клапна протеза *Sorin PericarbonTM 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

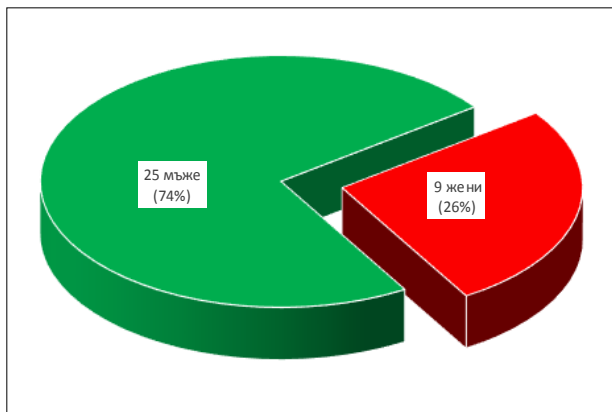
е диагностицирана изолирана стеноза на аортна клапа, при трима (10%) изолирана аортна инсуфициенция. При трима пациенти (10%) е документирана значима митрална регургитация II-III степен, а при един пациент (3%) митрална стеноза. Допълнителни кардиални заболявания включват още ИБС (14 пациенти, 45%), коарктация на аорта, комбинирана с междукламерен 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. 1. Съотношение мъже/жени в Група А ($p > 0,05$)

б) Група Б: 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 14 пациенти (41%) се регистрира неврологична симптоматика – синкопи (5 пациенти, 15%), ТИА (4 пациенти, 11%) или инсулти (6 пациенти, 18%).



Фиг. 2. Съотношение мъже/жени в Група Б ($p < 0,05$)

Табл. 1. Предоперативни характеристики

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

4.4. Придружаващи заболявания и рискови фактори

Данните за придружаващите заболявания и рисковите фактори са придобити от анамнезата, физикалния статус и от периоперативната 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. 2. Придружаващи заболявания и рискови фактори

Заболявания & рискови фактори	Група А	Група Б	р
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	7 (23%)	22	н.с.
Индекс на телесната маса (BMI, kg/m ²)	25,4±2,2	28,2±1,4	н.с.
Площ на телесната повърхност (BSA, m ²)	1,83±0,23	1,94±1,1	н.с.
Неврологични заболявания			
Мозъчно-съдова болест	–	11 (32%)	–
Синкопи	5 (16%)	5 (15%)	н.с.
Транзиторна исхемична атака	3 (10%)	4 (11%)	н.с.
Преживян мозъчен инсулт	2 (6%)	6 (18%)	н.с.
ХАНК	6 (19%)	3 (1%)	н.с.
ХБН	2 (6%)	13 (38%)	р < 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			
Аддитивен EuroSCORE	9±2	14±4	н.с.
Логистичен EuroSCORE (%)	14,7±4,2	42,8±11,4	р < 0,05
NYHA класификация			
I	–	–	–
II	14 (45%)	6 (18%)	н.с.
III	12 (39%)	24 (71%)	н.с.
IV	5 (16%)	4 (11%)	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:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{телесна маса [kg]} / \text{височина}^2 \text{ [m}^2\text{]}$$

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:

$$\text{BSA [m}^2\text{]} = \sqrt{(\text{височина [cm]} * \text{телесна маса [kg]}) / \sqrt{3600}}$$

За оценката на периперативния 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. 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.

Табл. 3. Прилагане на рисковия модел EuroSCORE

EuroSCORE	Очакван риск от ранна периперативна смърт
От 0 до 3 точки	Нисък риск от ранна периперативна смърт
От 3 до 5 точки	Умерен риск от ранна периперативна смърт
Над 6 точки	Висок риск от ранна периперативна смърт

При вискорискови пациенти системата на адитивната формула достига своите граници и губи част от своята точност и обективност, и реално подценява истинския периперативния риск. В тези случаи, съгласно препоръките за

прилагане на EuroSCORE-модела, е редно да се използва мултивариантния анализ на логистичната EuroSCORE-формула.

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. 4. Стадии на сърдечната недостатъчност по NYHA

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.

4.5. 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, Ró-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 информативна 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, Тропонин 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 следствие 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 катетеризация 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.

4.6. Характеристика на клапните протези

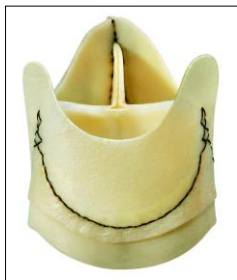
а) Кратки исторически данни

Идеята за имплантация на изкуствена сърдечна клапа е реализирана за първи път от *Charles Hufnagel* през 1952 година. 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. 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 Зеландия първи използват алогенен клапен материал за аортна клапа. През 1965 Binet, а през 1966 O'Brien и сътрудници за първи път публикуват имплантация на хетерогенен клапен материал, използвайки свинска аортна клапа. 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. 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). Говеждият перикард като биологичен материал се документира след единични първи опити през 1972 година. Близко 10 години по-късно (1981) FDA публикува официалното си одобрение за използване на говежди перикард при производството на стентирани биопротези.

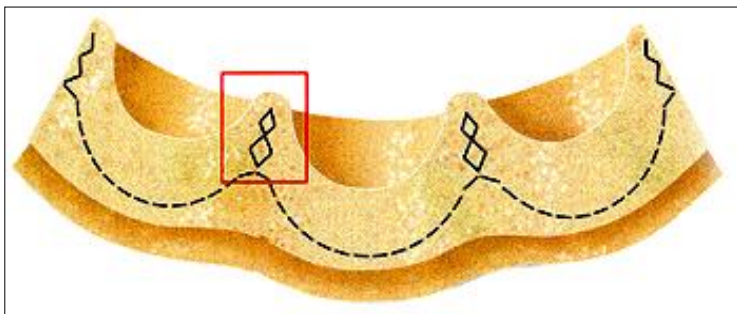
„Stentless“ клапите или клапите с елиминиран скелет навлизат в кардиохирургията към края на 80-те години на миналия век. Техните представители от 1-во и 2-ро поколение са изцяло от свински материал. Първите „stentless“ перикардни биопротези демонстрират отлични хемодинамични показатели и относително добра издръжливост. 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 производствените 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. 3. „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. Тя е гъвкава биологична протеза, произведена от говежди перикард, която освен шевната линия не съдържа синтетичен материал. Морфологичният ѝ 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. 4). По този начин се постига оптимално разпределяне на механичното напрежение върху клапната тъкан.



Фиг. 4. Морфологичен строеж на АК 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. 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, Minnesota, USA)

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*. През 2003 г. започва използването на протезата в Европа, а през 2007 в САЩ. Те предствляват 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 калцифициране. Тази патентована обработка неутрализира свободните алдехидни радикали, елиминира липидните остатъци и блокира локалното усвояване на холестерол. След фиксация платната се монтират върху гъвкав, кополимерен стент *FlexFit™*, чийто нископрофилен дизайн и фетонирана форма осигуряват отлична експозиция на коронарните остии.



Фиг. 5. Биологична протеза от свинска АК SJM Porcine Tissue Epic™ Supra

Тази конструкция 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. Маншетът за зашиване съдържа рентгеноконтрастна нишка от неръждаема стомана и силиконов пълнеж за осигуряване на супраануларна имплантация. 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 интраануларна имплантация.

5. Оперативен протокол и оперативна техника

5.1. 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 панкурониум 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 Е/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 рокурониум 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 на пациента като алтернативен вариант се назначава пропофол, в комбинация с кетамин. Дозирането на всички седращи 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.

5.2. Оперативен протокол

На операционната маса пациентът е поставен в позиция „по гръб“. Всички операции се извършват от един водещ хирург и двама асистирани 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*“.

5.3. Екстракорпорална циркулация

Свързването към машината за екстракорпорална циркулация се извършва след поставяне на два шева от типа „*кесия за тютюн*“. Първо се каниюлира възходяща аорта, а след това и дясно предсърдие, използвайки стандартна венозна каниюла от тип „*Two stage*“. Ако предстои отваряне на ляво или дясно предсърдие, горна и долна празна вена се каниюлират 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/m², средно артериално налягане 60-80 mmHg и температура на тялото около 34-36°C, в съответствие с международните препоръки и стандарти.

5.4. 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. След клампиране на възходяща аорта кардиоплегичният разтвор (*калиев хлорид 20 mmol/l*) се влива в

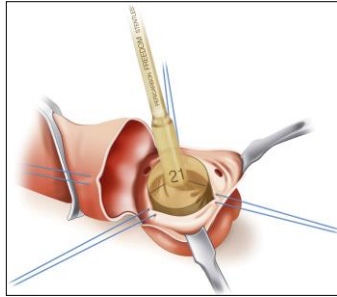
продължение на 2-4 минути антеградно със скорост 200ml/min. При изразена хипертрофия на миокарда скоростта на вливане е 300ml/min. Допълнителна ретроградна кардиоплегия се прави в зависимост от предпочитанията на хирурга. Всяко следващо подаване на кардиоплегичен разтвор се извършва на всеки 20 минути 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.

5.5. Оперативна техника

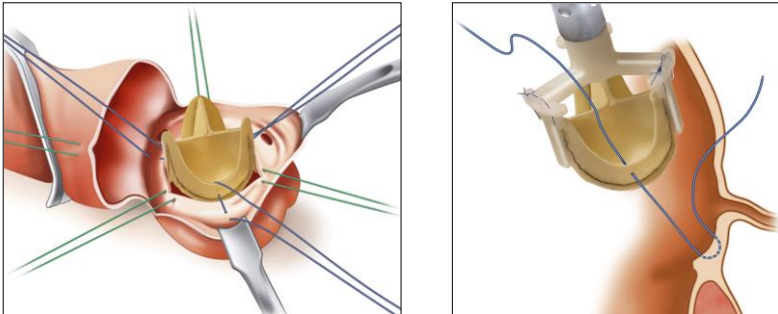
а) Група А

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.



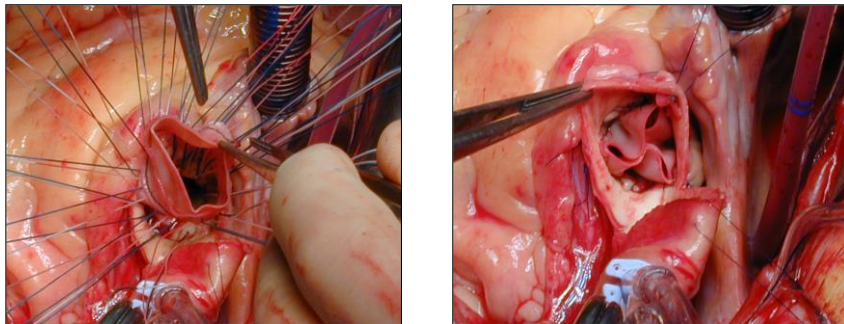
Фиг. 6. Напечна аортотомия и оразмеряване на клапния пръстен

Принципно винаги се имплантира с 2 mm по-голяма протеза от диаметъра на нативния клапен пръстен. Клапните протези Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless се имплантират супраануларно, 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.



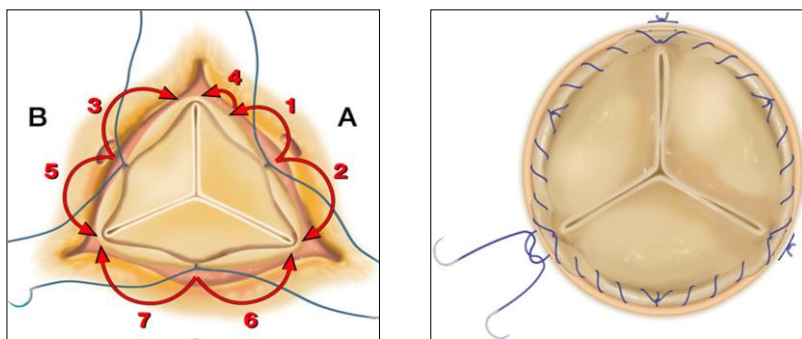
Фиг. 7. Супраануларна имплантация на Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless

При ориентацията на клапата задължително се избира позиция, при която коронарните остеуми да са в средата между съответните комисури. Преди вързването 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.



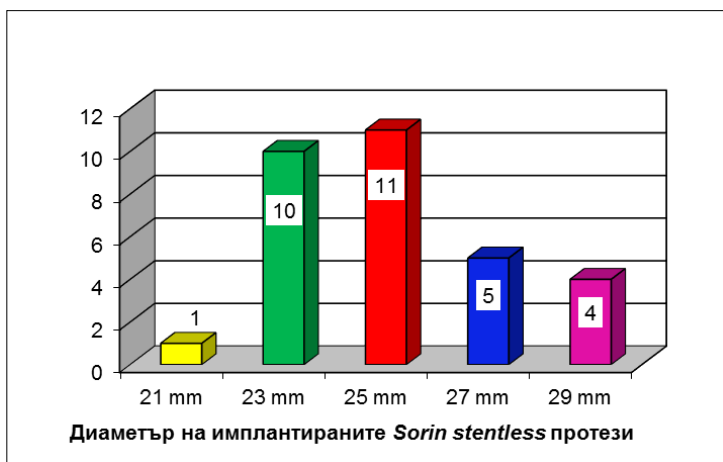
Фиг. 8. Коректна позиция на клапната протеза и инвертиране в LVOT

След вързването 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 остатъкът от клапния цилиндър се фиксира субкоронарно към аортната стена отвътре, посредством продължителен шев (4/0 Prolene Ethicon®, Johnson & Johnson Medical GmbH).



Фиг. 9. Фиксиране на клапния цилиндър към аортната стена

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 дренаже и се извършва метална остеосинтеза на стернума.

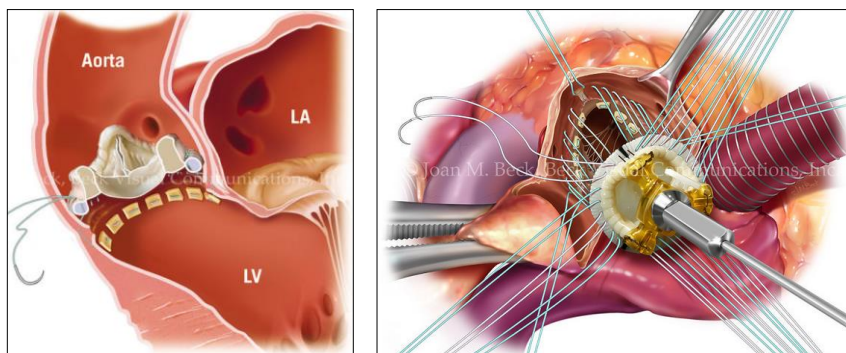


Фиг. 10. Диаметър на имплантираните Sorin Pericarbon™ Stentless протези

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 супраануларна 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*)

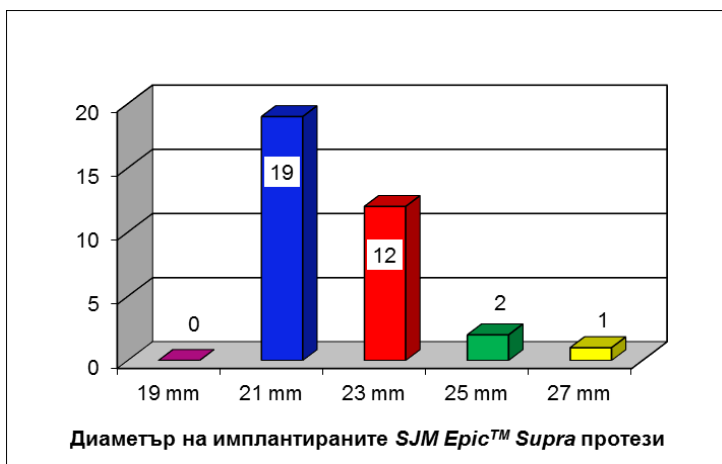


Фиг. 11. Супраануларна имплантация на протези *SJM Tissue Valve EpicTM Supra*

След вързването на конците се проверява позицията на клапната протеза спрямо коронарните остиуми, изключва се възможността за създаване на условия за парепротезна 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.

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.



Фиг. 12. Диаметър на имплантираните протези *SJM Tissue Valve Epic™ Supra*

Табл. 5. Интраоперативни данни

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

6. 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 χ^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.

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

7. 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, документираны при по-дългосрочното проследяване на пациентите. Особено внимание се отделя на постоперативната смъртност, като се диференцира между ранна и по-късна смъртност.

7.1. 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 $3,2 \pm 1,4$ единици еритроцитна маса, а в Група Б $1,6 \pm 0,6$ 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 хемодиалитрация (*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 четирима (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 дефицит 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 рехоспитализация 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 $8,6 \pm 3,4$ дни. За Група Б той е средно $9,8 \pm 3,3$ дни.

Сравнителен анализ на следоперативните резултати и усложнения за всяка група пациенти е представен в Табл. 6.

7.2. 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*). 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.

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%).

Табл. 6. Следоперативни резултати и усложнения

Характеристики	Група А	Група Б	р
Смъртност			
30-дневна смъртност	2 (6,45%)	2 (5,88%)	н.с.
Късна следоперативна смъртност	2 (6%)	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%)	р < 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%)	р < 0,05
Синусов ритъм при изписване	25 (89%)	27 (84%)	н.с.
Неврологични усложнения			
PRIND	3 (10%)	4 (12%)	н.с.
Траен неврологичен дефицит	–	3 (9%)	н.с.
	–	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%)	р < 0,05
Аспирин 100 mg дневно	22 (76%)	7 (22%)	р < 0,05
Среден болничен престой	8,6 ± 3,4	9,8 ± 3,3	н.с.

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 $\geq 85\%$. 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.

7.3. 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, документиращи 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 местоживеење, 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 изписването, се осъществява контакт с 27 пациенти (93%), при които се провежда и късна контролна ехокардиография. 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 изписването. 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. 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:

- ΔP_{max} Пиков трансклапен градиент (mm Hg)
- ΔP_{mean} Среден трансклапен градиент (mm Hg)
- EOA Ефективна площ на клапния отвор (cm²)
- $EOAi$ Индекс на ефективен клапен отвор (cm²/m²) (*синоним обструктивен индекс*)
- $LVMi$ Левокамерен масов индекс (g/m²)

1.1. Хемодинамични показатели

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. По тази причина директното съпоставяне на хемодинамичните показатели на двете протези се извършва по следната схема:

Табл. 7. Схема за директно съпоставяне и сравнение на хемодинамичните показатели между съответните диаметри на имплантираните клапни протези

Sorin Stentless <u>23 mm</u>	се сравнява с	<u>21 mm</u> SJM Epic™ Supra
Sorin Stentless <u>25 mm</u>	се сравнява с	<u>23 mm</u> SJM Epic™ Supra
Sorin Stentless <u>27 mm</u>	се сравнява с	<u>25 mm</u> SJM Epic™ Supra

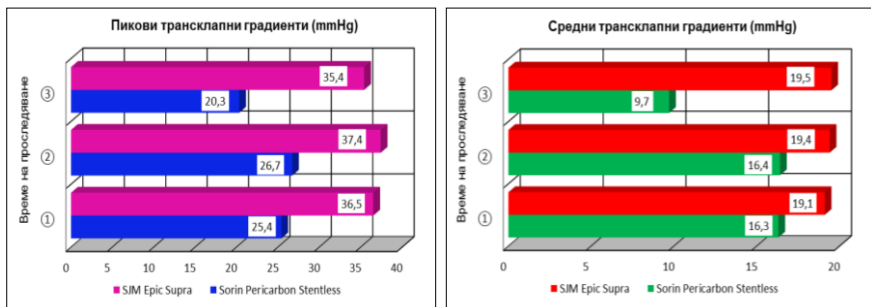
Табл. 8. Хемодинамични характеристики на клапните протези Sorin Stentless

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

Табл.9. Хемодинамични характеристики на клапните протези SJM Epic™ Supra

Характеристики	При изписване	30-ти следоп. ден	Follow-up
<u>SJM Epic™ Supra 21 mm</u>			
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	–	–
<u>SJM Epic™ Supra 23 mm</u>			
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	–	–
<u>SJM Epic™ Supra 25 mm</u>			
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	–	–
<u>SJM Epic™ Supra 27 mm</u>			
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	–	–

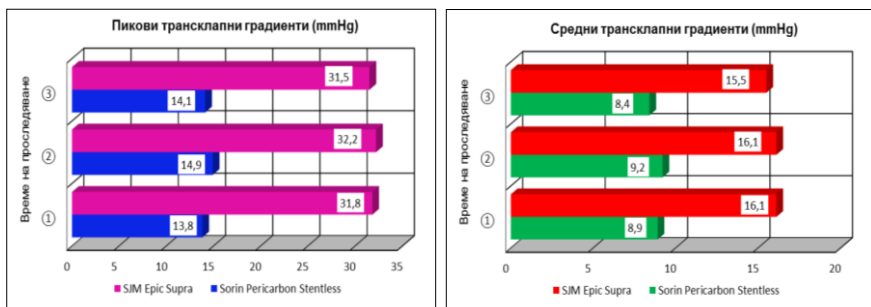
При пациентите с малък диаметър на нативния клапен анулус (21 и 23 mm) има най-много статистически сигнификантни различия между двете групи. При диаметър 21 mm средният пиков трансклапен градиент при пациентите с имплантирани *Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless* протези (Група А) възлиза на 24,1 mmHg, докато при имплантираните *SJM Porcine Tissue Valve Epic™ 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. 13. Измерени транслапни градиенти при нативен клапен пръстен **21 mm**

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

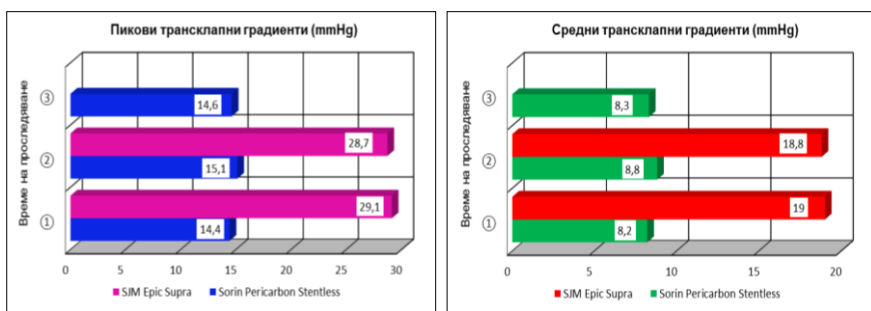
При пациентите с диаметър на нативния клапен пръстен 23 mm картината е подобна. В група А средната стойност на пиковия транслапнен градиент се изчислява на 14,2 mmHg и е повече от два пъти по-ниска от тази в Група Б (31,8 mmHg, $p < 0,05$). Сходна е ситуацията и при средните транслапни градиенти. За 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. 14. Измерени транслапни 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 пръстен 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 трансклапнен градиент 14,7 mmHg, за Група Б тя е 28,9 mmHg. Средният трансклапнен градиент при пациентите от група А възлиза на 8,4 mmHg, при тези от Група Б той е 18,9 mmHg.



Фиг. 15. Измерени трансклапни градиенти при нативен клапен пръстен **25 mm**

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

8. 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. 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%. 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 ѝ 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 (периоперативни) 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 Tissue Valve Epic™ Supra* (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnesota, USA), включени в настоящия сравнителен анализ, са придобити 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, периперативните 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.

8.1. 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. 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.

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). 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 хипертония (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.

8.2. 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%. 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%. В нашето проучване няма съществени различия за времето на ЕКЦ между двете групи. Статистически сигнификантна разлика има единствено 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, $p = \text{н.с.}$), докато в Група Б на първо място се поддържа 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. 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.

8.3. Смъртност

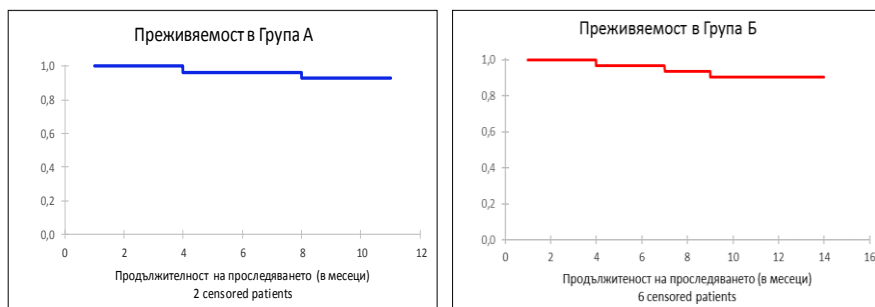
Смъртността е един от основните индикатори за оценка на функционалността и стабилността на интра- и периоперативния мениджмънт в една институция по кардиохирургия. Тя включва множество различни аспекти и зависи съответно от редица фактори (напр. рисков фактори, придружаващи заболявания и т.н.). През 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. 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 периперативния риск. В едно друго проучване от 2003 година Michel et al. съпоставят адитивния и логистичния модел на *EuroSCORE* и стигат до заключението, че при вискорискови пациенти адитивният *EuroSCORE* статистически сигнификантно подценява реалния периперативен риск.

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* $14,7\pm 4,2$). В Група Б очакваната ранна смъртност е 14 ± 4 (адитивен *EuroSCORE*), докато логистичният *EuroSCORE* е сигнификантно по-висок от този в Група А ($42,8\pm 11,4$, $p < 0,05$). 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 $\geq 85\%$. 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. 16).



Фиг. 16. 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.

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. Предоперативно изчисления адитивен EuroSCORE е $9,2 \pm 2$, а документираната ранна смъртност възлиза на 8,4%. При тяхното късно проследяване се установява обща преживяемост на пациентите $63 \pm 6\%$ след 5 и $50 \pm 10\%$ 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 PericarbonTM 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. 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 PericarbonTM Freedom Stentless* и *Carpentier-Edwards Perimount Pericardial Bioprosthesis*. Документираната обща смъртност възлиза на 2,8%, като при пациентите със *Sorin PericarbonTM Freedom Stentless* няма смъртен случай. В друго проучване Nagy et al. публикуват средно отдалечени резултати след имплантация на *Sorin PericarbonTM Freedom Stentless* аортни клапи, където след 3 години общата преживяемост на пациентите възлиза на 97,9%.

Табл. 10. 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.

8.4. Възникване на следоперативни усложнения

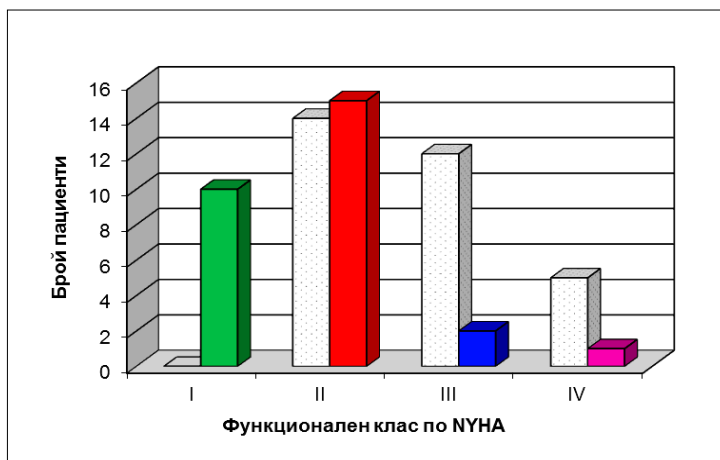
През ранния следоперативен период се наблюдават няколко съществени различия между двете групи. Престоят в ОАИЛ, апаратната вентилация, кръвозагубата за първите 24 часа и прелятата еритроцитна маса са сравними в Група А и Група Б, без статистически значими разлики (вж. Табл. 6). В Група А имаме четирима 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 случая (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%. Ранните неврологични усложнения са сходни и в двете 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 ранните неврологични усложнения възлизат на около 2 до 5%.

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%. 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, документиран се всички междуременно 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.

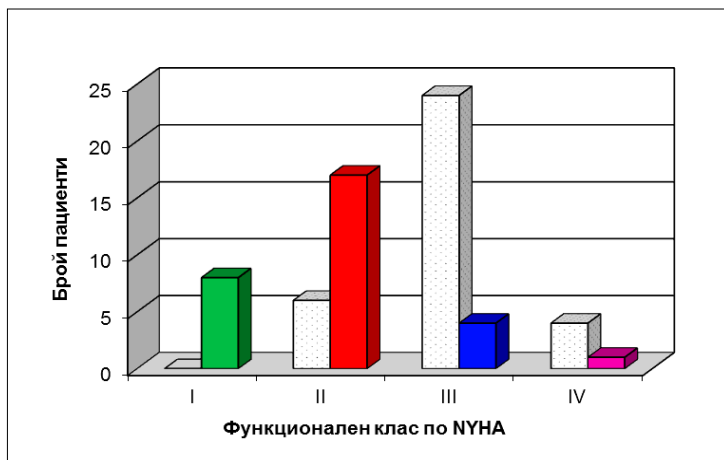
При анализа на физическата дееспособност на изследваните пациенти прави впечатление, че преди операцията в Група А с функционален клас I и II по NYHA са само 14 пациенти (45%). След операцията техният брой възлиза на 24 (89%) (вж. Табл. 2 и фиг. 17).



Фиг. 17. 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 операцията техният брой се увеличава експоненциално (общо 23 пациенти (85%) ($p < 0,05$) (Табл. 2 и фиг. 18).



Фиг. 18. Функционален клас по NYHA при пациентите от Група Б (SJM EpicTM Supra)

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

8.5. 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 клапнен отвор, левокамерен масов индекс и честотата на появяване на несъответствие пациент-протеза (*engl. „Patient-prosthesis-mismatch“*).

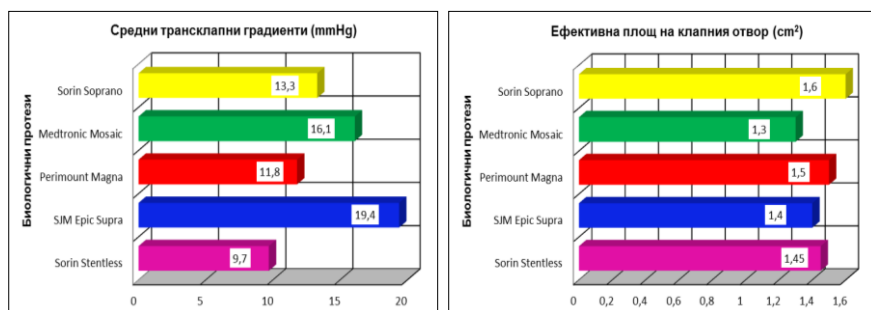
Водещи показатели за добра хемодинамична характеристика на една клапна протеза са диаметърът на протезата, както и нейната фабрична конструкция. Ако приемем, че аортата е едно правилно цилиндрично тяло, то според *Закона на Хаген–Поазьой* разликата в налягането в началото и в края на цилиндъра зависи 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 супраануларна 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 супраануларна имплантация.

При инспекция на предоперативните хемодинамични данни не се наблюдават съществени различия както между документираните стойности в Група А и Б (вж. Табл. 1), така и в сравнение с публикуваните резултати от други проучвания.

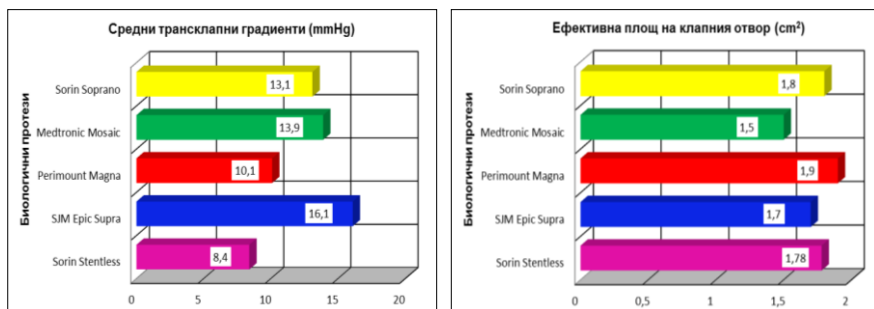
Пациентите с интраоперативно измерен нативен клапен пръстен **21 mm** (фиг. 18) са тези, при които ние документирахме най-високи трансклапни градиенти и най-голяма предразположеност към усложнения от типа „*Patient-prosthesis-mismatch*“. В Група А (*Sorin Pericarbon™ Freedom Stentless*) средният

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. При измерените стойности на ефективната площ на клапния отвор няма съществени различия както в нашето проучване, така и в сравнение с другите биологични протези. Тя варира между 1,45 и 1,6 cm², като най-високата стойност при LVOT 21 mm е измерена при *Sorin Soprano*.



Фиг. 18. Сравнение на хемодинамичните показатели на различни биологични протези, имплантирани при диаметър на нативния клапен пръстен 21 mm

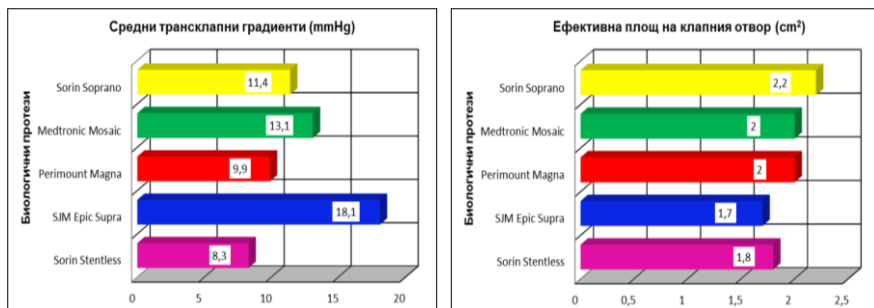
При пациентите с диаметър на нативния клапен пръстен 23 mm (фиг. 19) картината е малко по-добра. Отново в Група А е документиран най-ниският среден трансклапен градиент (9,7 mmHg), който е два пъти по-нисък от този в Група Б (16,1 mmHg, н.с.). При другите клапни протези отново *Carpentier Edwards Perimount 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. 19. Сравнение на хемодинамичните показатели на различни биологични протези, имплантирани при диаметър на нативния клапен пръстен **23 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™ 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. 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.

При пациентите с голям диаметър на нативния клапен пръстен от **25 mm** (фиг. 20) не се наблюдават съществени различия в сравнение с показателите, документиран 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 документиран при пациентите от Група Б на нашето проучване (фиг. 20).



Фиг. 20. Сравнение на хемодинамичните показатели на различни биологични протези, имплантирани при диаметър на нативния клапен пръстен 25 mm

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).

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

Табл. 10. Степен на тежест на *Patient-prosthesis-mismatch* (PPM)

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

При тежките форми на несъответствие пациент-протеза се регистрират високи трансклапни градиенти при абсолютно нормална функция на клапната протеза. В нашето проучване EOA_i се определя избирателно, при пациенти с анатомична предразположеност към PPM. Принципно селекцията 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 ($0,65 - 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). 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*. В зависимост от литературния източник умерена степен на *PPM* се наблюдава при около 20-70% от клапните пациенти. При стойности на $EOA_i > 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ пациентите са почти без оплаквания и при нормална ФИ на ЛК толерират *PPM* сравнително добре. Пациенти с неадекватно избран размер на протезата и $EOA_i < 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ толерират физически натоварвания изключително зле и имат значително по-висок риск от настъпване на внезапна сърдечна смърт. Честотата на появяване на *PPM* е значително по-малка при „*stentless*“ клапите, отколкото при стентираните биологични и механични прези.

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. Основни усложнения са нискодебитен синдром, сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, животозастрашаващи аритмии, дихателна недостатъчност и т.н. Подобряването на диастолната дисфункция и намаляването на левокамерната хипертрофия обикновено е асоциирано и с подобряване на ФИ на ЛК. В едно проучване от 2006 година Ribarot et al. установяват, че високи трансклапни градиенти и появата на *PPM* значително забавят регресията на ЛК хипертрофия и влошават преживяемостта и цялостните оперативни резултати. За повечето пациенти намаляването на миокардната хипертрофия е процес, който трае няколко месеца, даже години. Концепцията на „*stentless*“ протезите предвижда значително по-бързо намаляване на ЛК маса в сравнение с другите протези. В нашето проучване левокамерен масов индекс бе регистриран само при пациентите в Група А (вж.

Табл 8). 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 ($126 \pm 27 \text{ g/m}^2$ vs. $189 \pm 45 \text{ g/m}^2$, $p < 0,05$) и значително подобряване на ФИ на ЛК от 52% на 58%.

8.6. 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-mismatch“*).

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 относно преживяемост, болничен престой и периперативни 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 клапжни 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, периперативни усложнения и основните хемодинамични показатели между двете групи не оправдава по-комплексната техника на имплантация и по-дългите клапжни времена (миокардна исхемия), необходими за имплантацията на „stentless“ протезите.

9. 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 ($126 \pm 27 \text{ g/m}^2$ vs. $189 \pm 45 \text{ g/m}^2$, $p < 0,05$) 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-mismatch“*). Това обаче не наложи промяна в курса на възстановяване и не бе асоциирано със сигнификантни различия относно преживяемост, болничен престой и периперативни усложнения.
- Не се установиха сигнификантни различия относно обща преживяемост, периперативни 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 интраперативно 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.

10. 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.

11. 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, SGTGHC, 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. Гергусков.** Минимално инвазивно аортно клапно протезиране. *MedInfo. Брой 09/2012, Година XII*

12. 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 (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 разполагаме 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. В нашето проучване в Група А се осъществява контакт с 93% от пациентите, а в Група Б те са едва 82%. Поради редица демографски и битови причини 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.