

VIEWPOINT: Valvular heart disease

ГЛЕДНА ТОЧКА: Клапни сърдечни заболявания

**СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА МЕДИЦИНА ПРЕЗ 2022 Г.: 10-ТЕ
НАЙ-ДОБРИ СТАТИИ ЗА КЛАПНИ СЪРДЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
THE YEAR IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 2022: THE TOP 10
PAPERS IN VALVULAR HEART DISEASE**

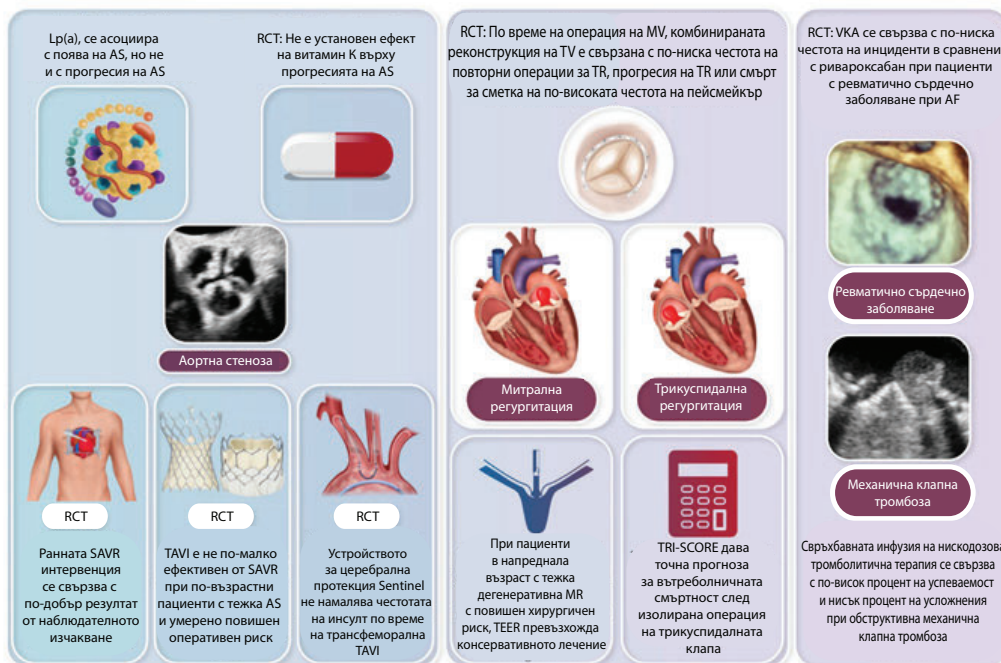
Helmut Baumgartner¹, Bernard Iung², David Messika-Zeitoun³

¹Department of Cardiology III – Adult Congenital and Valvular Heart Disease, University Hospital Muenster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Building A1, 48149 Muenster, Germany

²Cardiology Department, Bichat Hospital, APHP, Université Paris-Cité, 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France; and ³Division of Cardiology, University of Ottawa Heart Institute, 40 Ruskin St, Ottawa, ON K1Y 4W7, Canada

Резюме в графики

Сърдечно-съдовата медицина през 2022 г.:
10-те най-добри статии за клапни сърдечни заболявания



AF = atrial fibrillation; AS = aortic stenosis; Lp(a) = lipoprotein(a); MV = mitral valve; MR = mitral regurgitation; RCT = randomized controlled trial; SAVR = surgical aortic valve replacement; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; TEER = transcatheter edge-to-edge repair; TV = tricuspid valve; TR = tricuspid regurgitation; VKA = vitamin K antagonist.

¹РЕПУБЛИКАЦИЯ с разрешение на: // REPUBLICATION of the article: Baumgartner H, Iung B, Messika-Zeitoun D, THE YEAR IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 2022: THE TOP 10 PAPERS IN VALVULAR HEART DISEASE, Eur Heart J, 2023; ehac777, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac777> – с разрешение на: // with permission of: Oxford University Press

²Автор за кореспонденция./Corresponding author. Tel: +49 251 8646110, Fax: +49 251 46109, e-mail: helmut.baumgartner@ukmuenster.de

Въведение

Този нов формат на поредицата „Сърдечно-съдовата медицина през годината“ носи предизвикателството да изберем само 10 статии, публикувани през 2022 г., които ние, съавторите на тази публикация, смятаме за най-значими в нашата област. Ограничихме търсенето си до New England Journal of Medicine, British Medical Journal, Journal of the American Medical Association, Lancet, European Heart Journal, Circulation и Journal of the American College of Cardiology. Селекцията е консенсусна на тримата съавтори. Разбира се, със сигурност има още статии, които заслужават да бъдат споменати. Нашият избор остава субективен и освен качеството на публикациите, ние взехме предвид и потенциалното въздействие върху клиничната практика и бъдещите изследвания, както и статиите, които сметнахме, че могат да представляват най-голям интерес за нашите читатели.

Роля на липопротеин (а) при калцифицираща аортна стеноза

Има убедителни доказателства за причинно-следствената роля на липопротеин (а) [Lp(a)] в патогенезата на калцифицирането на аортната клапа, но неговото влияние върху прогресията на аортната стеноза (aortic valve stenosis – AS) остава неуточнено. Кайзер и сътр. [1] оценяват асоциацията между Lp(a) и честотата на прогресията на калцифицирането на аортната клапа (aortic valve calcification – AVC) при 922 индивиди от популационното Ротердамско проучване с налични измервания на Lp (a) и повтаряща се компютърна томография без контраст (среден период на проследяване 14 години). Подобно на LDL холестерола и предишния опит със статини, Lp(a) е силно свързан с изходното ниво и новопоявата на AVC, но не и с прогресията на AVC. Тези резултати имат важно значение за проектирането на бъдещи изпитвания с Lp(a) понижаващи агенти, което предполага съсредоточаване върху

пациенти с повишен Lp(a) и/или които са във фазата преди калцифициране на клапата.

Витамини K₂ и D при калцифицираща аортна стеноза

Витамин K₂ е най-ефективният кофактор за карбоксилирането на протеини, участващи в инхибирането на артериалната калцификация и се предполага, че намалява прогресията на AVC. Diederichsen и сътр. [2] изследват в рандомизирано, плацебо-контролирано проучване ефекта от 720 µg витамин K₂ плюс 25 µg витамин D дневно в продължение на 24 месеца при 365 мъже (71 ± 4 години) с AVC резултат > 300 единици (arbitrary units – AU). Не се установява разлика в Δ AVC скората (първичен резултат), в цялата група пациенти и в подгрупите пациенти с AVC резултати 300-600 или > 600 AU. Въпреки че потенциалната полза от по-високи дози и по-дълга продължителност на лечението не може да бъде изключена, това проучване по-скоро обезсърчава по-нататъшни опити с витамин K₂.

Смяна на аортна клапа при асимптомна аортна стеноза

Времето за извършване на операция при асимптомна аортна стеноза остава спорно. В проучването AVATAR [3], 157 пациенти с тежка асимптомна аортна стеноза, потвърден от отрицателен тест с натоварване и запазена левокамерна фракция на изтласкване (left ventricular ejection fraction – LVEF), са разпределени на случаен принцип за ранна операция или консервативно лечение. След среден период на проследяване от 32 месеца, пациентите в групата с ранна хирургична интервенция са имали значително по-ниска честота (15 спрямо 35%) на първичната съставна крайна точка (смъртност по всякаква причина, остър миокарден инфаркт, инсулт или непланирана хоспитализация поради сърдечна недостатъчност), отколкото групата пациенти, подложени на консервативно

лечение. Не са установени разлики в честотата на сърдечно-съдовите смъртни случаи (9.5% спрямо 9.1%), но е наблюдавана тенденция към по-ниска смъртност по всякаква причина (10% спрямо 20%, $p = 0.16$). Тези резултати изискват потвърждение в по-големи популации, текущи проучвания, оценяващи транскатетърни терапии вместо хирургично лечение, и идентифициране на подгрупи, които могат да имат най-голяма полза от стратегия за ранна интервенция (напр. болни с миокардна фиброза).

Транскатетърна имплантация на аортна клапа спрямо хирургична смяна на аортна клапа при аортна стеноза

Изборът на начин на лечение на аортна стеноза остава спорен. Проучването TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation Trial) [4], проведено в Обединеното кралство и с първична крайна точка смъртност по всякаква причина, включва 913 пациенти на възраст 70 или повече години (средно 81 години) с тежка симптоматична аортна стеноза и нисък до умерен оперативен риск (среден STS скор 2.6%). Опитът потвърждава, че TAVI е не по-малко ефективна спрямо хирургично протезиране. Не е установена разлика в честотата на инсулта, като честотата на тежко кървене е била по-висока при хирургичното протезиране на аортна клапа, докато съдовите усложнения, необходимостта от имплантирането на пейсмейкър и клапната регургитация са наблюдавани по-често при TAVI. За разлика от предишни проучвания, това изпитване е прагматично, публично финансирано и предназначено да сравни TAVI стратегията, използваща всеки тип клапа и път на достъп, с хирургичната интервенция при широк кръг пациенти, включени поравно според възможностите за лечение и необвързани с предварително опериран риск скор.

Мозъчна защита от емболи по време на транскатетърна имплантация на аортна клапа

Инсулт, дължащ се на емболизация от отломки по време на процедурата, все още е тежко усложнение на TAVI. Karadia и сътр. [5] рандомизират 3000 пациенти с трансфеморален TAVI с използване или не на устройството за защита срещу емболи Sentinel. Използването на защитното устройство изглежда безопасно, но честотата на всички инсулти в рамките на 72 часа след интервенцията или преди изписването (първична крайна точка) е общо ниска и не се различава между групите (2.3% спрямо 2.9%). Не са били идентифицирани подгрупи пациенти по възраст или потенциални рискови фактори, които да демонстрират полза от мозъчна емболична защита. Това проучване не подкрепя рутинната употреба на устройства за емболична защита. По-селективен индивидуализиран подход при пациенти с висок риск от емболи и неговото въздействие върху инвалидизиращия инсулт заслужават допълнителна оценка.

Транскатетърно възстановяване „ръб до ръб“ (transcatheter edge to edge repair – TEER) при по-възрастни пациенти с тежка, симптоматична дегенеративна митрална регургитация

Настоящите насоки препоръчват TEER при пациенти с тежка дегенеративна митрална регургитация, считани за неоперабилни или с висок риск за операция без категорични доказателства. Въпреки това е малко вероятно някога да бъде проведено рандомизирано проучване за сравняване на TEER, което е препоръка от клас II при високорискови пациенти с първична митрална регургитация, на медикаментозна терапия. Benfari и сътр. анализират големи регистри (MitraSwiss, Minneapolis Heart Institute, MIDA), включвайки 1187 пациенти ≥ 65 години със симптоматична теж-

ка митрална регургитация. TEER се свързва с по-ниска смъртност, коригирана за възраст, пол, EuroSCORE II, клас NYHA, предсърдно мъждене и LVEF. След съпоставяне (247 двойки с медиана на EuroSCORE II от 3.0%), TEER винаги показва по-добра преживяемост в сравнение с неоперирани пациенти ($49 \pm 6\%$ срещу $37 \pm 3\%$ на 4-тата година). Неуспехът от процедурата е рядък в този регистър на опитни оператори, но е свързан с повишена смъртност. Тези констатации предполагат разширяване на индикациите за TEER при пациенти на възраст над 65 години с тежка митрална регургитация извън настоящата препоръка при неоперабилни или високорискови пациенти.

Прогноза за смъртност след изолирана операция на трикуспидалната клапа

Изолираната хирургия на трикуспидалната клапа (isolated tricuspid valve surgery – ITVS) при придобита тежка трикуспидална регургитация се счита за високорискова процедура, но резултатът варира значително в зависимост от характеристиките на пациента, като подходящата оценка на риска е от решаващо значение за вземане на решение. По данни от 466 последователни пациенти, подложени на ITVS, Dreyfus и сътр. [7] извличат и вътрешно валидират нова система за оценяване (TRI-SCORE – <http://www.tri-score.com/>) и за прогнозиране на вътреболничната смъртност въз основа на осем променливи: възраст ≥ 70 години, NYHA клас III–IV, признаци на десностранна сърдечна недостатъчност, дневна доза фуроземид ≥ 125 mg, скорост на гломерулна филтрация < 30 mL/min, повишен билирубин, LVEF $< 60\%$ и умерена/тежка деснокамерна дисфункция. TRI-SCORE осигурява отлична дискриминация и калибриране на наблюдавана и прогнозирана вътреболнична смъртност, нарастваща от 0 до 60% и от 1 до 65% с увеличение на скората от 0 до ≥ 9 . Този скор, използващ лесно достъпни показатели, може да направлява процеса на вземане на клинични решения при пациенти с тежка трикуспидална регургитация.

Съпътстващо възстановяване на трикуспидалната клапа при пациенти с дегенеративна митрална регургитация

Едновременното възстановяване на трикуспидалната клапа (tricuspid valve repair – TVR) се препоръчва при пациенти, подложени на операция на митрална клапа (MV), тъй като персистиращата или развиваща се тежка трикуспидална регургитация е доказано значима причина за късна заболяемост и смъртност, макар и доказателствата да са слаби. Gammie и сътр. [8] рандомизират 401 пациенти с умерена трикуспидална регургитация или по-лека от умерена трикуспидална регургитация, с дилатация на пръстена, подложени на операция на митралната клапа за дегенеративна митрална регургитация, към процедура на митралната клапа със или без TVR. Първичната 2-годишна крайна точка — комбинация от повторна операция за трикуспидална регургитация, прогресия на трикуспидална регургитация с две степени от изходното ниво или наличие на тежка трикуспидална регургитация или смърт, е постигната, но се дължи главно на прогресията на трикуспидална регургитация (особено при пациенти с умерена степен на трикуспидалната регургитация в началото), докато смъртността и заболяемостта не се различават значително. Забележително е, че пациентите със съпътстваща TVR са имали значително по-висока честота на имплантиране на пейсмейкър. Въпреки че последното остава повод за безпокойство, отрицателното въздействие на значимата поява на трикуспидална регургитация върху дългосрочните резултати може да не бъде установено поради краткия период на проследяване от 2 години.

Тромболиза или хирургично лечение на пациенти с обструктивна тромбоза на механична клапа

Оптималното лечение на обструктивна тромбоза на механична клапа остава спорно.

Настоящите насоки препоръчват оперативно лечение, стига да може да се извърши с приемлив риск. Özkan и сътр. [9] си поставят за цел да оценят проспективно резултатите от тромболитичната терапия (thrombolytic therapy – ТТ), прилагайки бавна (6 часа) и/или свръхбавна (25 часа) инфузия на ниска доза тъканен плазминогенен активатор (25 mg) и хирургично лечение. Успеваемостта на ТТ е 90%. Честота на събитията в групите, подложени на хирургично лечение (n = 75) и ТТ (n = 83), са, както следва: леки усложнения – 39 спрямо 8%, тежки усложнения – 41 спрямо 6%, и съответно 3-месечна смъртност – 19 спрямо 2%. Въпреки че проучването е наблюдателно с присъщите за това селекция, наличие на замъгляващи фактори и сравнително малък брой включени пациенти, високият процент успеваемост и значително ниският процент на усложнения на предложения режим на ТТ могат да повлияят на клиничната практика при обструктивна механична клапна тромбоза.

Перорална антикоагулация без антагонист на витамин К при предсърдно мъждене, свързано с ревматично сърдечно заболяване

Пациенти с ревматична митрална стеноза и предсърдно мъждене (ПМ) са изключени от предишни проучвания, сравняващи антагонисти на витамин К (vitamin K antagonists – VKA) и приложение на перорални антикоагуланти без антагонисти на витамин К при ПМ. В проучването INVICTUS [10] са рандомизирани 4565 пациенти с ревматично сърдечно заболяване, свързано с ПМ (средна възраст 51 години, 72% жени и 85% с митрална стеноза) на стандартни дози ривароксабан или коригирана доза VKA (отворено изпитване със заслепена оценка на резултатите). Неочаквано терапията с VKA води до по-ниска честота на първичната крайна точка (съвкупност от сърдечно-съдови събития или смърт), инсулт, смърт по всякаква при-

чина и внезапна смърт в сравнение с ривароксабан, без по-висок процент на кървене. Възможните обяснения за тези констатации включват по-ниска от очакваната честота на инсулт, като по този начин намалява силата на изпитването, по-внимателното клинично наблюдение и по-добро съответствие в групата на VKA. Разликите в смъртността са големи и е малко вероятно да се дължат на случайност. Проучването подкрепя настоящите препоръки за употреба на VKA при митрална стеноза.

Библиография

1. Kaiser Y, van der Toorn JE, Singh SS, Zheng KH, Kavousi M, Sijbrands EJG, et al. Lipoprotein(a) is associated with the onset but not the progression of aortic valve calcification. *Eur Heart J* 2022;43:3960–3967. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac377>.
2. Diederichsen ACP, Lindholt JS, Möller S, Øvrehus KA, Auscher S, Lambrechtsen J, et al. Vitamin K2 and D in patients with aortic valve calcification: a randomized double-blinded clinical trial. *Circulation* 2022;145:1387–1397. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057008>
3. Banovic M, Putnik S, Penicka M, Doros G, Deja MA, Kockova R, et al. Aortic valve replacement versus conservative treatment in asymptomatic severe aortic stenosis: the AVATAR trial. *Circulation* 2022;145:648–658. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639>
4. UK TAVI Trial Investigators, Toff WD, Hildick-Smith D, Kovac J, Mullen MJ, Wendler O, et al. Effect of transcatheter aortic valve implantation vs surgical aortic valve replacement on all-cause mortality in patients with aortic stenosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:1875–1887. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5776>
5. Kapadia SR, Makkar R, Leon M, Abdel-Wahab M, Waggoner T, Massberg S, et al. Cerebral embolic protection during transcatheter aortic-valve replacement. *New Engl J Med* 2022;387:1253–1263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204961>.
6. Benfari G, Sorajja P, Pedrazzini G, Taramasso M, Gavazzoni M, Biasco L, et al. Association of tran-

- scatheter edge-to-edge repair with improved survival in older patients with severe, symptomatic degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2022;43:1626–1635. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab910>
7. Dreyfus J, Audureau E, Bohbot Y, Coisne A, Lavie-Badie Y, Bouchery M, et al. TRI-SCORE: a new risk score for in-hospital mortality prediction after isolated tricuspid valve surgery. *Eur Heart J* 2022;43:654-662. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab679>
 8. Gammie JS, Chu MWA, Falk V, Overbey JR, Moskowitz AJ, Gillinov M, et al. Concomitant tricuspid repair in patients with degenerative mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2022;386:327-339. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115961>
 9. Özkan M, Gündüz S, Güner A, Kalçık M, Gürsoy MO, Uygur B, et al. Thrombolysis or surgery in patients with obstructive mechanical valve thrombosis: the multicenter HATTUSHA study. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:977-989. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.027>
 10. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, et al. Rivaroxaban in rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2022;387:978-988. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209051>

*Превод на български език –
Д-р Цветелина Великова, дм*