

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UK



Disertační práce

**Méně obvyklé aspekty chlopenních vad – úloha neinvazivních
zobrazovacích metod**

MUDr. Hana Línková

Školitel: prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc

Praha, 2015

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM

Línková Hana. Méně obvyklé aspekty chlopenních vad – úloha neinvazivních zobrazovacích metod (Valvular heart diseases: some of the less frequent aspects of the problem – the task of noninvasive methods).

V Praze, 2014. Počet stran: 66, počet příloh: 3 články – 20 stran.

Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, III. interní - kardiologická klinika FNKV. Školitel: prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc.

Klíčová slova: chlopenní vady, Parkinsonova nemoc, pergolid, agonisté dopaminu, aortální regurgitace, paravalvulární aortální regurgitace, transkatetrová náhrada aortální chlopně, echokardiografie, výpočetní tomografie

Key words: valvular heart disease, Parkinson's disease, pergolide, ergot dopamin agonist, aortic regurgitation, paravalvular aortic regurgitation, transcatheter aortic valve implantation, echocardiography, computer tomography

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma „Méně obvyklé aspekty chlopenních vad - úloha neinvazivních zobrazovacích metod“ vypracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 23.2.2015

MUDr. Hana Línková

PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří všem, kteří se spolupodíleli na vytvoření této doktorandské práce. V první řadě patří mé poděkování mému školiteli prof. MUDr. Pavlovi Gregorovi, DrSc., a to za cenné rady a odborné vedení po celou dobu mého doktorandského studia, ale i po celou dobu mého působení na III. interní – kardiologické klinice.

Dále děkuji Prof. MUDr. Evženovi Růžičkovi, DrSc. a Doc. MUDr. Janu Rothovi, Csc., kteří mi umožnili podílet se na práci zabývající se postižením chlopní u pacientů s Parkinsonovou chorobou.

Děkuji také všem mým kolegům za pomoc při sběru dat, jejich zpracování a prezentaci, především pak kolegům z echokardiografické laboratoře a katetrizační laboratoře.

Tato práce by nemohla vzniknout bez podpory, pomoci a trpělivosti mé rodiny.

Obsah

1	Úvod – méně obvyklé aspekty chlopenních vad	2
1.1	Méně obvyklé chlopenní vady na nativních chlopních – vliv kardiotoxických farmak.....	3
1.1.1	Toxické působení některých léčiv - historický průřez.....	3
1.1.2	Přehled léků s prokázanou kardiotoxicitou	4
1.1.3	Patofyziologická a histologická charakteristika změn na chlopních	5
1.1.4	Echokardiografická charakteristika	7
1.1.5	Prognostický význam - vliv dávkování farmak	8
1.2	Méně obvyklé vady na arteficiálních chlopních.....	9
1.2.1	Úvod	9
1.2.2	Indikační kritéria pro implantaci TAVI.....	10
1.2.3	Typy protéz užívaných při katetizační náhradě aortální chlopně.....	10
1.2.4	Role neinvazivních zobrazovacích metod při výběru TAVI - anatomická kritéria	11
1.2.5	Komplikace po TAVI	12
1.2.6	Aortální regurgitace jako komplikace po TAVI.....	12
2	Diagnostika komplikací na nativních a arteficiálních chlopních – neinvazivní zobrazovací metody	18
2.1	Echokardiografie	18
2.1.1	Dvourozměrná echokardiografie	18
2.1.2	Dopplerovské echokardiografické vyšetření	19
2.2	Echokardiografie v diagnostice léky indukovaného poškození nativních chlopní	20

2.3	Echokardiografické hodnocení regurgitačních vad na katetrizačních chlopenních náhradách.....	21
3	Hypotézy práce	23
4	Cíle práce	23
5	Vlastní práce	24
5.1	Pergolid a chlopenní vady	24
5.1.1	Cíl práce.....	24
5.1.2	Úvod	24
5.1.3	Metodika	24
5.1.4	Soubor nemocných	25
5.1.5	Echokardiografické vyšetření	25
5.1.6	Statistické zpracování	26
5.1.7	Výsledky	26
5.1.8	Diskuze	29
5.1.9	Závěr	29
5.2	Aortální regurgitace po TAVI - jednorroční follow up	30
5.2.1	Cíl práce:.....	30
5.2.2	Soubor pacientů	30
5.2.3	Metodika	32
5.2.4	Echokardiografické vyšetření	32
5.2.5	CT vyšetření	34
5.2.6	Statistické zpracování	35
5.2.7	Výsledky	36
5.2.8	Diskuze	40
5.2.9	Závěr	42
6	Souhrn disertační práce.....	43

7	Literatura.....	45
8	Publikační činnost autora.....	63
8.1	Vlastní práce vztahující se k tématice:	63
8.2	Další publikace:	64
8.3	Kapitoly v knihách:	66

Seznam použitých zkratk

AR - aortální regurgitace

AS - aortální stenóza

Ca score - kalciové skóre

CT - počítačová tomografie

EF - ejekční frakce

ERO - efektivní regurgitační otvor

5 HT receptor - 5-hydroxytryptamine receptor

IE - index excentricity

ICHS - ischemická choroba srdeční

LK - levá komora

MR - mitrální regurgitace

MRI - magnetická rezonance

NYHA - New York Heart Association

PD - Parkinsonova choroba

PH - plicní hypertenze

PISA - proximální zóna konvergence

RV - regurgitační objem

SPAP - systolický tlak v arteria pulmonalis

TA - tenting area

TAVI - transkatetrová implantace aortální chlopně

TD - tenting distance

TTE - transthorakální echokardiografické vyšetření

TEE - transezofageální echokardiografické vyšetření

TR - trikuspidální regurgitace

VARC - Valve Research Consortium

1 Úvod – méně obvyklé aspekty chlopenních vad

Onemocnění srdečních chlopní postihuje více než 100 milionů pacientů na celém světě. I když chlopenní vady nejsou v rozvinutých zemích tak častým onemocněním jako je ischemická choroba srdeční (ICHS) či hypertenzní nemoc, přesto vzhledem ke zvyšujícímu se počtu degenerativních chlopenních vad u stárnoucí populace narůstá počet pacientů s tímto postižením (Nishimura R et al., 2014, Vahanian A et al., 2012, Popelová J et al. 2007). Část z nich dospěje k intervenčním zákrokům, které v posledních desetiletích zaznamenaly významný rozvoj.

V rozvinutých zemích se rovněž mění etiologické spektrum. Ve skupině nativních chlopenních vad významně ubývají porevmatické vady. Naopak narůstá již výše zmiňovaná skupina degenerativních vad (Iung B et al., 2003, Nkomo VT et al., 2006, Carapetis JR et al., 2005), především přibývají pacienti s aortální stenózou (AS). Ta je nyní nejčastější chlopenní vadou v dospělosti. V souvislosti s rozvojem léčby srdečního selhání se zvyšuje i počet pacientů se sekundárními chlopenními vadami, v tomto případě se jedná hlavně o sekundární mitrální regurgitaci (MR).

Vzácněji se však můžeme setkat i s méně obvyklým mechanismem vzniku vad, především regurgitačních, a to na nativních chlopních nebo i na chlopních umělých.

Tato práce se zabývá chlopenními vadami vzniklými víceméně iatrogeně. Jde o vady v důsledku užívání některých typů léků nebo regurgitační vady vzniklé jako komplikace v souvislosti s katetrizační náhradou aortální chlopně u pacientů s aortální stenózou. Důraz je kladen na neinvazivní vyšetřovací metody při jejich diagnostice a dále na možnou predikci a prevenci těchto vad pomocí neinvazivních zobrazovacích metod.

1.1 Méně obvyklé chlopenní vady na nativních chlopních – vliv kardiotoxických farmak

Méně časté chlopenní vady jsou v dospělosti kongenitálního původu, vady vzniklé v důsledku endokarditidy, traumat, po ozařování či v souvislosti s působením některých farmak, kterými se zabýváme v následujícím textu.

1.1.1 Toxické působení některých léčiv - historický průřez

Pleurální a retroperitoneální fibrotické změny byly poprvé popsány po užití methysergidu a ergotaminu v r. 1966 (Graham JR et al., 1966, Pfitzenmeyer P et al., 1996, Danoff SK et al., 2001). Později bylo publikováno několik kazuistik upozorňujících na perikardiální fibrotické změny a fibrotické změny na chlopních po těchto léčích. V r. 1997 byly staženy z trhu léky ze skupiny anorektik, a sice fenfluramin a phentermin (Fen-Phen), neboť u mladých žen byl po jejich užívání popsán výskyt významných chlopenních vad. Následné retrospektivní echokardiografické studie popsaly vztah mezi užíváním (dex)fenfluraminu a vznikem srdečních vad.

Změny na chlopenním aparátu se však vyskytly i u řady dalších preparátů, například ze skupiny agonistů dopaminových receptorů používaných i v léčbě Parkinsonovy nemoci (PD) (Zanettini R et al., 2007, Schade R. et al., 2007), jako jsou pergolid a cabergolid. Na základě několika prací byl v USA v r. 2007 stažen pergolid z trhu. Po užívání léků ze skupiny agonistů dopaminových receptorů byla navíc kromě výskytu restriktivních chlopenních vad popsána i retroperitoneální, pleurální nebo perikardiální fibróza (Flowers CM et al., 2003, Horvath J et al. 2004, Rascol O et al., 2004, Shaunak S et al., 1999). Vztah mezi některými léky a rozvojem chlopenních vad pak vedl k nově vzniklému pojmu toxického postižení chlopni. Abnormity na chlopních byly popsány i po užívání dalších léků, a sice antimigrenik jako je např. ergotamin a methysergid. Tyto abnormity jsou velmi podobné změnám na chlopních, které se vyskytují u karcinoidu (Redfield MM et al., 1992, Shively BK et al., 1999, Jolis G et al., 2000, Rothman RB et al., 2000).

1.1.2 Přehled léků s prokázanou kardiotoxicitou

Fenfluramin, dexfenfluramin

V r. 1997 (Connolly HM et al., 1997) byl v několika pracích a kazuistických sděleních popsán rozvoj chlopenních vad u mladých žen, ke kterému došlo po několikaměsíční léčbě léky ze skupiny anorektik, (dex)fenfluraminu nebo kombinací Fen-Phen. Echokardiografické a histopatologické vyšetření ukázalo postižení chlopni výrazně připomínající nález u syndromu karcinoidu. Ve zmíněné práci a dalších kazuistikách bylo u 113 mladých žen s průměrným věkem 44 let popsáno toxické postižení chlopni, u 24% byla provedena náhrada chlopni a na základě těchto skutečností byl fenfluramin stažen v r. 1997 z trhu. Vztah mezi užíváním anorektik a rozvojem chlopenních vad potvrdily i další práce (Weissman NJ et al., 1998, Jick H et al., 1998, Khan MA et al., 1998). Na základě metaanalýzy z r. 2002 (Sachdev M et al., 2002) bylo zjištěno, že v případě delšího užívání (dex)fenfluraminu - více než 90 dní, se objevilo postižení chlopni u jednoho z osmi pacientů. Další observační studie (Dahl CF et al., 2008) s 5734 pacienty, kteří užívali v minulosti anorektika, popsala incidenci aortální regurgitace (AR) nebo mitrální regurgitace (MR) u 19,6% žen a 11,8% mužů. Náhrada chlopně byla provedena u 38 pacientů (0,66%), 25 (0,44%) z nich mělo jasný vztah k užívání anorektik.

Pergolid, cabergolid

Poprvé byl vztah mezi užíváním pergolidu a chlopenními vadami popsán v r. 2002 (Pritchett AM et al., 2002). Stejně tak další práce v r. 2004, která sledovala 78 pacientů s PD léčených vysokými dávkami pergolidu (Van Camp G et al., 2004), popsala rozvoj restriktivních chlopenních vad s rozvojem MR, AR a trikuspidální regurgitace (TR) u 33% pacientů léčených pergolidem. Ve skupině pacientů léčených pergolidem byla při echokardiografickém vyšetření zaznamenána větší „tenting area“ a „tenting distance“ chlopni ve srovnání s kontrolní skupinou. Metaanalýza a observační studie Corvola (Corvol JC et al., 2007) našla prevalenci střední až významné chlopenní vady u 22% pacientů léčených pergolidem ve srovnání se 7,1% pacientů v kontrolní skupině. Další metaanalýza publikovaná Simonisem (Simonis G et al., 2007) zahrnovala 7

kontrolních studií se 477 pacienty léčenými pergolidem či cabergolidem. Prevalence středně až více významné vady byla 26% proti 10% prevalenci ve skupině pacientů léčených non-ergotaminovými deriváty dopaminových agonistů a 10% prevalenci v kontrolní skupině.

Cabergolid je také používán v léčbě prolaktinomu. Ve srovnání s pacienty s PD je skupina těchto pacientů (zvl. žen) mladší a kumulativní dávka preparátu je desetkrát menší. V analýze 7 kontrolních studií pacientů léčených cabergolidem pouze jedna studie poukázala na signifikantní zvýšení středně významné TR (Kars M et al., 2007).

Bromocriptine

Riziko vyššího výskytu regurgitací na chlopních u pacientů léčených bromocriptinem ve srovnání s kontrolní skupinou popsala práce singapurských autorů (Tan LC, et al., 2009), další práce ale vztah mezi vyšší incidencí chlopenních vad a užíváním bromokriptinu nepotvrdila (Kim JY et al., 2006). To může být dáno méně pevnou vazbou preparátu na 5HT2B receptory.

3,4- methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Extase')

Kromě výše uvedených preparátů je také 3,4 methylenedioxyamphetamine potencionální agonista 5-HT2B receptorů a in vitro indukuje změny na chlopních podobné fenfluraminu (Setola Vet al., 2003). Dosud byla publikována pouze jedna práce, která poukazuje na vztah mezi tímto preparátem a vznikem chlopenních vad (Droogmans S et al., 2007).

1.1.3 Patofyziologická a histologická charakteristika změn na chlopních

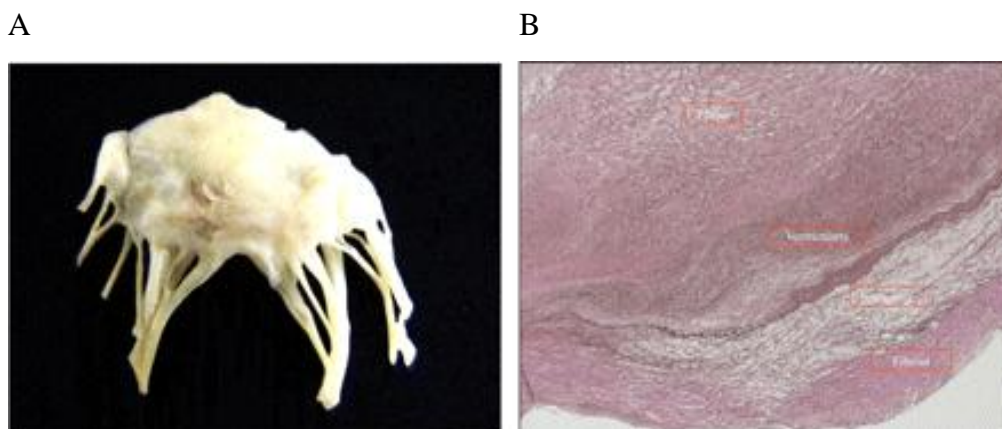
Na cípech chlopni a v subvalvulárním aparátu jsou přítomny fibrotické změny, a to ztluštění, retrakce a restrikce cípů. Tyto abnormality vedou ke zhoršení koaptace cípů a vzniku regurgitace na chlopni.

Léky indukované postižení chlopni je klinicky, histologicky a patofyziologicky podobné nálezům u karcinoidu (Rothman RB et al., 2000, Gustafsson BI et al., 2008). U pacientů s karcinoidem se toto postižení objeví jen u 10% z nich, a sice pokud produkce hormonů karcinoidu (serotonin) přesáhne

degradační kapacitu jater. Serotonin je tak klíčový při vzniku pravostranných chlopenních vad (Pellikka PA et al., 1993). Vznik levostranných chlopenních vad je méně častý, protože serotonin je normálně degradován monoaminoxidázou v plicích (s výjimkou u pacientů s metastatickým postižením plic anebo u pacientů s foramen ovale) (Gustafsson BI et al., 2008).

Naproti tomu, léky indukované chlopenní vady postihují především aortální a mitrální chlopeň. Na vzniku změn na chlopních se pravděpodobně podílí serotoninergní systém. Konkrétně jde o serotoninový (5 hydroxytryptamine [5-HT]) receptor, subtyp 5-HT_{2b}, který je přítomen v srdečních chlopních a je zodpovědný za mitogenezi (Flowers CM et al., 2003, Horvath J et al., 2004, Rothman RB et al., 2000). Nežádoucí účinky na chlopenní aparát se vysvětlují agonistickým efektem pergolidu na receptor 5-HT₂₈ pro serotonin. I všechny další výše uvedené preparáty mají velkou afinitu k serotoninovým receptorům, ať již jsou jejich plnými či částečnými agonisty. V případě stimulace těchto receptorů tak může docházet k proliferaci fibroblastů a jejich aktivaci vedoucí k produkci kolagenu a glykosaminoglykanu. Tak dochází ke vzniku superficiálních plaků a ztluštění cípů (Jahnichen S et al., 2005). Obvykle na chlopních nejsou přítomny kalcifikace. Makroskopicky jsou cípy a šlašinky ztluštělé a mají perlově bílou barvu. Na rozdíl od chlopenního postižení u karcinoidu bylo u chlopenních změn po léčbě anorektiky nalezeno při mikroskopickém vyšetření větší množství depozit glykosaminoglykanu a větší vaskularizace (McDonald PC et al., 2002) (Obr 1.). Není zcela jasné, jsou-li přítomny stejné změny i u lézí na chlopních po užívání derivátů ergotaminu.

Obr. 1. Makroskopické změny (obr. A): mitrální chlopně u pacienta léčeného pergolidem. Perlovitě bílý vzhled a ztlustění cípů a valvulárního aparátu. Mikroskopické změny (obr. B): pojivové buňky s extracelulární myxomatózní tkání. Publikováno v Eur. Heart J 2003;24, Droogmans et al.



1.1.4 Echokardiografická charakteristika

Echokardiografie má klíčový význam pro diagnózu toxického poškození chlopní a je popsána v následujícím textu. Před definitivním stanovením diagnózy chlopní vady indukované léky by měly být vyloučeny všechny další možné příčiny vedoucí ke vzniku restriktivních chlopních vad, jako je remodelace levé komory u ischemické choroby srdeční či dilatační kardiomyopatie, vedoucí ke vzniku sekundární vady, porevmatické poškození chlopní a další možné příčiny, např. karcionoid, infekční endokarditida či vrozené abnormality. U porevmatického poškození je kromě ztlustění cípů chlopní patrné i poškození komisur a jejich fúze, která vede ke vzniku stenotických vad. Naproti tomu pro léky indukované poškození chlopní jsou typické regurgitační vady (Van Camp G et al., 2003).

1.1.5 Prognostický význam - vliv dávkování farmak

Léky ze skupiny dopaminových agonistů mohou způsobit u pacientů rozvoj chlopenních vad, jak je popsáno v několika pracích a kazuistických sděleních. Jde především o regurgitační vady, které jsou způsobeny ztluštěním a restrikcí cípů a poruchou jejich koaptace. Otázkou zůstává, zda jde jen o typ preparátu či také o průměrnou denní a kumulativní dávku (Zanettini R et al., 2007, Schade R. et al., 2007, Rothman RB et al., 2000). Již práce zabývající se vlivem anorektik na rozvoj chlopenních vad popisovaly vztah mezi délkou podávání, dávkou preparátu a rozvojem vad (Li R et al., 1999, Jollis JG et al., 2000), to pak potvrdila metaanalýza Dahla s 5437 pacienty (Dahl CF et al., 2008). Stejně tak u pacientů léčených antiparkinsoniky si autoři kladou otázku vzájemné souvislosti mezi incidencí vady, dávkou a dobou léčby. Touto souvislostí jsme se zabývali i v naší práci (Růžička E et al., 2007, Línková H. et al., 2007). Kromě denní dávky a kumulativní dávky (Zanettini R. et al., 2007, Schade R et al., 2007, Muraki M et al., 2005, Yamashiro K et al., 2008) jsou ve hře zřejmě i další faktory, které mají vliv na vznik valvulopatie, což ukazují práce, ve kterých došlo k rozvoji významných vad i při nízké dávce pergolidu (Worthington A et al., 2008, Droogmans S et al., 2008). Práce Oedy pak poukázala na zvýšené riziko rozvoje vad u pacientů užívajících pergolid či cabergolin a starších 70 let či při přítomnosti hypertenze. Proto by měla být věnována zvláštní opatrnost při preskripci této skupině pacientů. (Oeda et al., 2009).

Nicméně všichni pacienti, kteří jsou léčeni potencionálně nebezpečnými preparáty, by měli být o možných nežádoucích účincích informováni, vyšetřeni pečlivě echokardiograficky před léčbou a dále v průběhu léčby těmito preparáty. Při echokardiografických známkách postižení chlopní by měla být léčba přerušena.

1.2 Méně obvyklé vady na arteficiálních chlopních

1.2.1 Úvod

S rozvojem kardiologie v posledních dekáдах dochází také ke zvyšování počtů intervenčních zákroků na chlopních. Ročně se v současné době celosvětově implantuje okolo 300 000 chlopni a předpokládá se další nárůst (American Heart Association, 2008). Jde především o náhrady, ať již mechanické či bioprotézy, implantované klasickým chirurgickým přístupem. Na poli léčby chlopenních vad dochází také k rozvoji nových, především katetrizačních metod. Tyto metody umožňují zákroky na chlopních i u pacientů, kteří by byli v minulosti pro vysoké operační riziko indikováni ke konzervativnímu postupu. Jde o tzv. méně invazivní metody - ať již o perkutánní implantaci aortální chlopně (TAVI) nebo o intervenci na mitrální chlopni, „edge to edge mitral repair "- Mitra Clip. Při katetrizačních zákrocích se nepoužívá mimotělní oběh, a proto jsou výkony pro těžce nemocné či staré pacienty méně rizikové.

U aortální stenózy (AS) je TAVI již plně etablovaná metoda u pacientů starých nebo s vysokým operačním rizikem. Metoda byla poprvé použita v r. 2002 a od té doby se poměrně široce rozšířila jako alternativní léčba symptomatické aortální stenózy u pacientů s vysokým operačním rizikem (Cribier A et al., 2002). V klinické praxi jsou v současné době používány 2 systémy - balónkem expandovaná chlopeň Edwards Sapien a samoexpandibilní chlopeň Medtronic Cor Valve (Zamorano JL et al., 2011, Cribier A et al., 2006, Lichtenstein SV et al., 2006, Webb JG et al., 2007, Walther TFV et al., 2008). Náhradu typu Cor Valve v současné době implantujeme i na našem pracovišti. Výhody této metody ve srovnání s konzervativní léčbou a srovnání TAVI s klasickým chirurgickým přístupem byly popsány v několika studiích (Grube E et al., 2007, Leon MB et al., 2010, Smith CR et al., 2011, Makkar RR et al., 2012, Kodali SK et al., 2012). Na druhou stranu může v průběhu nebo po těchto výkonech dojít ke komplikacím, z nichž jednou je kupř. aortální regurgitace (AR). U pacientů po TAVI je popisován vyšší výskyt paravalvulární AR než u pacientů po chirurgické náhradě aortální chlopně. Mechanismus, kvantifikace, ale i důsledky těchto regurgitací nejsou zatím zcela objasněny. Zdá se však, že i malá

AR po TAVI zhoršuje středně a dlouhodobou prognózu pacientů (Athappan G et al., 2013).

1.2.2 Indikační kritéria pro implantaci TAVI

Výběr pacientů, zhodnocení významnosti AS a posouzení rizika by mělo být provedeno týmem kardiologů, kardiochirurgů, kardioanesteziologů a popřípadě dalších specialistů. Operační mortalita a morbidita závisí na přidružených kardiálních a extrakardiálních faktorech a onemocněních. Zhodnocení rizika se provádí za použití skórovacích systémů, nejčastěji Euroscore nebo STS (Vahanian A et al., 2008), přičemž je doporučováno použití více skórovacích systémů současně. Předpokládaná mortalita a tedy vysoké operační riziko podle logistického Euroscore > 15-20 % a STS > 10 % byla v iniciálních studiích a registrech považovaná za jedno z indikačních kritérií pro indikaci TAVI. I tyto skórovací systémy mají své limitace, a tak je nezbytné individuální posouzení dalších rizikových faktorů, které nejsou zohledněny ve skórovacím systému. Jde například o předchozí ozařování mediastina a stavy po mediastinitidě, porcelánovou aortu, anatomické abnormality hrudníku atd.

1.2.3 Typy protéz užívaných při katetrizační náhradě aortální chlopně

Chlopeň Edwards Sapien XT je balón expandabilní, její stent je zhotoven z kobalt-chromové slitiny, cípy chlopně jsou z bovinního perikardu. Po implantaci je náhrada v intraanulární a subkoronární pozici, dle její velikosti je vysoká 14-19 mm a je dostupná ve třech rozměrech: 23,26 a 29 mm. Lze ji použít pro velikosti prstence 18-27 mm a je určena pro femorální, apikální a aortální a přímý aortální přístup (Cribrier A et al., 2002).

Chlopeň Cor Valve byla poprvé implantována v roce 2004 Grubem a Labordem (Grube E et al., 2006). Je samoexpandabilní, skládá se z nitinolového stentu a vlastní chlopně, která je podobně jako její těsnící manžeta z prasečího perikardu. Dle konkrétní velikosti chlopně je stent vysoký 43-54 mm a je dělen na tři části: vtokovou, střední a výtokovou. Vtoková část ukotvuje bioprotézu v prstenci nativní zúžené chlopně a současně utěsňuje prostor mezi výtokovým

traktem a aortou. Vtoková část má velkou radiální sílu. Střední část chlopně má konkávní tvar, je vytvořena tak, aby umožnila tok krve do koronárních tepen. Na střední části chlopně je umístěna vlastní bioprotéza. Výtoková část protézy stabilizuje chlopeň ve správné pozici. Chlopeň Cor Valve je v současné době dostupná ve 4 velikostech 23,26,29 a 31 mm. Implantace tohoto typu protézy je možná u stenotických chlopní s velikostí prstence mezi 18-29 mm. Je možné ji implantovat femorálním, přímým aortálním nebo podklíčkovým přístupem.

Od roku 2012 a 2013 jsou dostupné i další komerčně dostupné chlopně, počty jejich implantací jsou v řádu několika tisíc. Patří mezi ně chlopeň Lotus[™], Portico[™], Symetis Acurace[™], Jena Valve[™] a Engager.

1.2.4 Role neinvazivních zobrazovacích metod při výběru TAVI - anatomická kritéria

Mezi základní vyšetřovací metody před implantací chlopně patří transthorakální a transezofageální echokardiografické vyšetření umožňující zhodnocení velikosti aortálního prstence a detailnější anatomické zhodnocení aortální chlopně (počet cípů, ztlustění cípů a rozložení kalcia v cípech) (Obr.1). K přesnému anatomickému popisu aortální chlopně a ascendentní aorty je však vhodnější použít MDCT či MRI.

Aortální anulus má většinou asymetrický, eliptický tvar a dvojrozměrné metody jako echokardiografie a angiografie mohou velikost anulu podhodnotit i nadhodnotit, a proto by mělo být provedeno CT vyšetření. Výhodou CT je schopnost velmi přesně změřit aortální prstenec, stanovit jeho nejmenší a největší rozměr s výpočtem indexu excentricity. Dále lze stanovit obvod a plochu aortálního prstence a provést trojrozměrnou rekonstrukci, a tak umožnit přesný výběr protézy (Zamorano JL et al., 2011, Piazza N et al., 2008). Navíc je aortální prstenec dynamická struktura, a tak jsou v průběhu srdečního cyklu patrné pulzatické změny, které jsou opět nejlépe detekovatelné pomocí CT vyšetření. Velikost prstence se měří v systole v místě inserce aortálních cípů k prstenci. Stejně tak měření vzdálenosti odstupe koronárních tepen od aortálního prstence je přesnější pomocí 3D zobrazovacích technik, nejlépe opět pomocí CT (Leipsic J et al., 2011). CT také umožňuje stanovení množství kalcia v chlopni (Ca score) a v

ascendentní aortě, které je udáváno jako jeden z možných prediktorů aortální regurgitace (Ewe SH et al., 2011). Kromě aortálního prstence je před implantací TAVI nutná znalost rozměrů Valsalvových sinů, ST junkce a ascendentní aorty. Především při použití samoexpandabilní chlopně CoreValve jsou správně stanovené rozměry kořene aorty velmi důležité, neboť například extrémně úzký či naopak extrémně široký kořen aorty může být pro tento typ protězy kontraindikací. Rozměry ascendentní aorty při použití CorValve protězy by neměly přesahovat 40 resp. 43 mm.

Kromě správného zhodnocení anatomie aortální chlopně a kořene aorty je pro zvolení správného postupu nezbytné i zhodnocení periferního přístupu, opět nejlépe pomocí CT.

1.2.5 Komplikace po TAVI

Mezi nejzávažnější komplikace po implantaci TAVI patří úmrtí v souvislosti s výkonem (ať již z kardiální či nekardiální příčiny), dále srdeční tamponáda, aortální regurgitace vzniklá po výkonu, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, závažné cévní a krvácivé komplikace, akutní renální selhání s nutností hemodialýzy, nutnost implantace kardiostimulátoru a infekční endokarditida (Leon MB et al., 2011)

Aortální regurgitace je nejčastěji paravalvulární. Je většinou způsobena nesprávnou polohou nebo neúplnou expanzí chlopně při asymetrii aortálního prstence. Je-li významná, lze ji korigovat dle její příčiny. Nejčastěji postdilatací větším balónkem v případě paravalvulární regurgitace, při které se koriguje asymetrie expanze náhrady. Vzácně je třeba implantovat druhou chlopeň, a to v případě nesprávné implantace první chlopně (příliš hluboká nebo příliš vysoká pozice).

1.2.6 Aortální regurgitace jako komplikace po TAVI

Prevalence

Ve studii PARTNER byla střední až významná aortální regurgitace popisována u 6,8% pacientů ve srovnání s 1,9% pacientů léčených chirurgicky

(Smith CR et al., 2011). Jistý stupeň AR byl dokumentován u přibližně 70% pacientů po TAVI v jednoráčním sledování, středně až významná aortální regurgitace byla popsána v různých studiích u 4-35% pacientů (Smith CR et al., 2011, Athappan G et al., 2013, Yared K et al., 2013, Abdel WM et al., 2011).

Nesourodost ve výskytu AR po TAVI se objevuje i v metaanalýze Génereux (Génereux et al., 2012). Rozdílnost ve výskytu AR je dána odlišnými metodami a přístupy používanými při hodnocení AR, ať již šlo o jiné typy zobrazovacích metod při diagnostice (TTE, TEE, angiografie), hodnocení v různých časových obdobích od výkonu, jiné typy protéz a především o jinou metodiku při hodnocení regurgitace. Pouze ve studii PARTNER (Leon MB et al., 2010, Smith CR et al., 2011) byla při vyhodnocení AR použita centrální echokardiografická laboratoř a regurgitace byla hodnocena ve shodě s doporučeními americké echokardiografické společnosti pro nativní chlopně, protože na počátku studie nebyla dostupná doporučení pro hodnocení AR na náhradách. Ve studii PARTNER byla stopová až lehká regurgitace nalezena u 66% pacientů, střední až více významná u 12 % pacientů.

Nebyla také provedena prospektivní přímá studie srovnávající výskyt AR po TAVI u dvou nejčastěji používaných chlopní, a sice balonexpandabilní chlopní Edwards Sapien a samoexpandabilní chlopní Cor Valve. Nicméně středně a více významná postprocedurální AR je lehce vyšší u pacientů s implantovanou protézou typu Cor Valve (9-21%) (Gotzmann M et al., 2011) než u pacientů s protézou Edwards Sapien (Leon MB et al., 2010, Smith CR et al., 2011). Relativně nedávná data z FRANCE 2 Registru potvrzují výše uvedené, a sice poněkud vyšší výskyt AR po implantaci samoexpandabilních chlopní. Při dimisi měli pacienti se samoexpandabilní chlopní přítomnou středně až více významnou regurgitaci v 19,8%, zatímco u balónexpandabilních chlopní v 12,2% případů (Van Belle E, 2012).

Mechanismus vzniku AR po TAVI

AR po TAVI vzniká v souvislosti s inkompletní apozicí protézy v aortálním anulu. Jako příčiny vzniku AR po TAVI byly popsány kalcifikace v aortálním anulu a cípech, excentricita anulu resp. velký index excentricity (IE),

malý rozměr anulu a dilatace ascendentní aorty, ale i nesprávné stanovení rozměrů, poddilatace protézy či malpozice protézy (Jabbour A et al., 2011, Trantini G et al., 2011, Litmanovich DE et al., 2014). AR po TAVI je buď paravalvulární, transvalvulární či supraskirtální (Stahli BE et al., 2013, Kappetein AP et al., 2012).

Rozdílné typy aortální regurgitace po TAVI

Ve shodě se současnými echokardiografickými doporučeními a dokumentem VARC konsenzu (Kappetein AP et al., 2012, Lancellotti P et al., 2010a) se AR po TAVI dělí na lehkou, střední a významnou. Tradičně je kategorizována jako transvalvulární, paravalvulární anebo kombinovaná. Další forma regurgitace, která byla popsána, je „supraskirtální“ regurgitace. K pochopení různého mechanismu AR po transkatetrových náhradách je nutné si uvědomit některé anatomické aspekty a procedurální techniky.

Aortální prstenec jako styčná oblast implantované protézy je nejvýznamnější anatomická struktura s ohledem na rozvoj postprocedurální AR. Aortální kořen tvoří pokračování výtokového traktu levé komory a tvoří jej aortální prstenec, cípy aortální chlopně, fibrózní trojúhelníky mezi cípy a Valsalvovy siny. Cípy samotné jsou připojeny k prstenci a ukazují značnou intra- a interindividuální variabilitu ve velikosti a tvaru. K detailnímu popisu anatomie kořene aorty je navíc nutno zahrnout ústí koronárních arterií a množství a lokalizaci kalcia. Na rozdíl od klasického kardiochirurgického přístupu při implantaci aortální chlopně není možná přímá inspekce aortální chlopně, a tak je k pochopení anatomie konkrétní chlopně kladen velký důraz na zobrazovací metody, především CT, transezofageální echokardiografii, 3D echokardiografii a angiografii (Piazza N et al., 2008).

Paravalvulární AR vzniká v důsledku nekompletní apozice protézy v aortálním prstenci. Zdá se pravděpodobné, že hlavně kalcifikace v prstenci zvyšují postprocedurální paravalvulární AR. Implantovaná protéza je totiž ukotvena do prstence, a tak mohou kalcifikace v prstenci bránit kompletnímu rozvinutí protézy a vést ke vzniku reziduálních paravalvulárních prostor.

V důsledku toho jsou kalcifikace v aortálním prstenci, včetně těch, které jsou ve Valsalvových sinech a komisurách asociovány s postprocedurální paravalvulární AR (Ewe SH et al., 2011). Naopak ne všechny práce popisují, že také kalcifikace cípů jsou asociovány s rozvojem AR po TAVI. Například v multicentrickém německém TAVI registru, který zahrnoval více než 1300 pacientů, nebyl pozorován rozdíl v rozvoji reziduální AR bezprostředně po TAVI u pacientů s rozdílným množstvím kalcifikací v cípech (Staubach E et al., 2013). Kromě extenzivních kalcifikací vede k rozvoji paravalvulární AR nesprávně zvolená velikost protézy. Jako hlavní rizikový faktor rozvoje postprocedurální AR se ukázalo poddimenzování, nedostatečná dilatace či malpozice protézy právě v důsledku nesprávně zvolené velikosti. Jako naprosto zásadní se tedy zdá precizní zhodnocení anatomie aortální chlopně před samotnou procedurou.

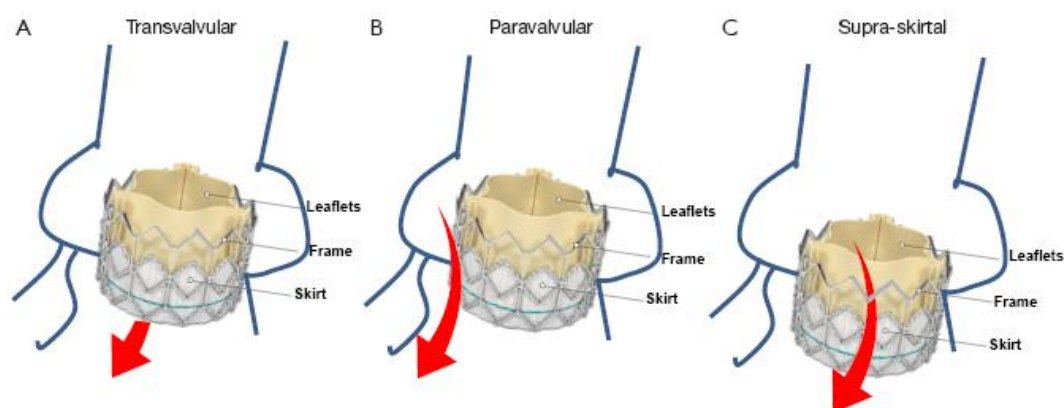
Transvalvulární AR vzniká v důsledku restrikce pohybu cípů, destrukce cípů v průběhu implantace anebo v důsledku špatně zvolené velikosti nebo naddilatování chlopně. Jako prediktor postprocedurální AR byl popsán velký rozměr aortálního prstence, a sice proto, že extenzivní postdilatace při výkonu může vést k centrální poruše koaptace cípů (Tarantini G et al., 2011).

Supraskirtální regurgitace

U obou nejrozšířenějších typů protéz (Edwards Sapien a Medtronic Cor Valve) je pouze dolní okraj pokryt „sukénkou“, zatímco horní okraj část je nekrytá. Pokud je protéza implantována příliš nízko v aortální pozici, může skrze nekrytou část protézy dojít ke vzniku regurgitace. Ve shodě s tímto výkladem, implantace balonexpandabilní chlopně výše než do obvyklé pozice se ukázala jako prevence vzniku tohoto typu regurgitace. Jelikož komisury pokrývá větší část kovového okraje protézy, jsou u supraskirtální regurgitace regurgitační jety lokalizovány mezi komisury a umístěny přibližně 120° od dalšího. Tento fenomén byl poprvé popsán u protézy Edwards Sapien implantované do mitrální pozice, kde mohly být regurgitační jety dobře detekovány v levé síni (Stahli BE et al., 2012). Vzhledem k tomu, že výtokový trakt levé komory je úzký, je jasné

zobrazení těchto jetů poměrně náročné a tak značný počet AR klasifikovaný jako paravalvulární může být ve skutečnosti supraskirtální (Obr.2).

Na patofyziologii AR po TAVI se tak podílí více faktorů: pacient, použité instrumentarium a další faktory vztahující se k proceduře. Klasifikace různých typů AR a identifikace příčin jsou významné pro prevenci incidence AR po TAVI. Zatímco extenzivní kalcifikace v aortálním prstenci mohou být příčinou paravalvulární AR, příliš nízko implantovaná protéza je příčinou supraskirtální AR. Riziko postprocedurální AR může být alespoň částečně stanoveno na základě precizního preprocedurálního vyšetření především pomocí neinvazivních zobrazovacích metod, které tak umožní přesný výběr velikosti a stanovení pozice protézy, a tím i minimalizaci AR po výkonu.



Obr.2. Mechanismus vzniku regurgitace po implantaci TAVI

A. Transvalvulární regurgitace (znázorněno šipkou); B. Paravalvulární regurgitace mezi protézu a aortálním prstencem (znázorněno šipkou); C. Supra-skirtální regurgitace pod sukénkou (znázorněno šipkou). Adaptováno dle Stahl BE, European Heart Journal, 2013

Prognostický význam AR po TAVI

Po chirurgické náhradě aortální chlopně je výskyt středně či významně aortální regurgitace okolo 4% a je nezávislým prediktorem dlouhodobé mortality s HR (hazard ratio) okolo 1,7% (Sponga S et al., 2012). S ohledem na vyšší prevalenci AR po TAVI byl pochopitelně hodnocen její vliv na morbiditu a

mortalitu a bylo zjištěno, že $AR \geq 2$ je nezávislý prediktor krátkodobé a dlouhodobé mortality u TAVI (Abdel-Wahab M et. al., 2011, Kodali SK et al., 2012). Poměrně velké množství pacientů má po implantaci TAVI při dimisi stopovou nebo lehkou AR. Jednou ze zásadních otázek tak zůstává, jak se bude chovat AR v čase. Tedy jaká bude její hemodynamická významnost a z toho plynoucí možné komplikace, především rozvoj případného srdečního selhání. Data ze studie PARTNER ukázala, že ve dvouletém sledování došlo k zvětšení ≥ 1 stupně AR u 22,4% pacientů, nezměněný stupeň regurgitace byl u 42,6% a zlepšení ≥ 1 st. bylo pozorováno u 31,5% pacientů (Kodali SK et al., 2012). Některé práce popsaly nezměněný stupeň regurgitace či dokonce její zlepšení v průběhu tříletého sledování pacientů (Webb JG et. al., 2009, Ussia GB et al., 2012).

Zatím je relativně málo studií, které se zabývají AR po TAVI. Poměrně významné jsou ale poznatky dvouletých výsledků ze studie PARTNER, které poukazují na to, že dokonce i malá AR je spojována se signifikantní mortalitou. Pokud u pacientů po TAVI není AR přítomna, je patrný trend ve zlepšeném přežívání ve srovnání s pacienty léčenými chirurgicky (70% vs. 65%) (Kodali SK et al., 2012).

Důvod, proč dokonce i méně významná AR vede k horší prognóze u pacientů, zatím není přesně objasněn. Jednou z možností je, že AR je podhodnocena v důsledku excentrických a vícečetných jetů a že stín protézy může vést k podhodnocení této vady. Detailní a precizní zhodnocení aortální chlopně a hrudní aorty echokardiograficky a pomocí CT má tedy zřejmě zásadní význam při prevenci rozvoje AR po TAVI. Stejně tak detailní echokardiografické zhodnocení postprocedurální AR pomocí doporučení stanovené VARC2 konsorciem by mělo napomoci k přesnějšímu zhodnocení AR a správnému stanovení léčby (Stahli BE et al., 2013, Kappetien AP et al., 2012).

2 Diagnostika komplikací na nativních a arteficiálních chlopních – neinvazivní zobrazovací metody

Prvním krokem u pacientů s kardiálními či respiračními symptomy a srdečním šelestem je klinické vyšetření. Po něm by mělo následovat použití dalších diagnostických metod, především echokardiografie, k vyloučení či potvrzení chlopenní vady a stanovení přesné diagnózy. Je nutné si uvědomit, že typické poslechové nálezy nemusejí být u chlopenních vad vždy plně vyjádřeny, například pouze 50% pacientů s akutní mitrální regurgitací má slyšitelný šelest (Sutton GC et al., 1967).

2.1 Echokardiografie

V hodnocení patologických nálezů na chlopních je v současné době základní metodou echokardiografie. Tato neinvazivní metoda podává detailní informace o anatomii a etiologii chlopenní vady, významnosti přítomné stenózy nebo regurgitace, o funkci levé komory (LK) a dalších přítomných abnormitách. Echokardiografie je tedy standardní diagnostická metoda u pacientů s podezřením nebo se známou chlopenní vadou.

2.1.1 Dvourozměrná echokardiografie

Prvním krokem při hodnocení chlopenních vad je anatomické zhodnocení pomocí dvourozměrné (2D) echokardiografie, které umožní identifikovat postiženou chlopeň a precizně definovat příčinu léze na podkladě typických anatomických znaků pro různé typy onemocnění. Tak lze například zhodnotit ukazatele porevmatické mitrální stenózy, pro které jsou typické komisurální fúze, diastolické vydouvání předního cípu a fúze a restriktivní pohyb závěsného aparátu. Pro degenerativní AS je zase typická zvýšená echogenita a ztlustění cípů bez evidence komisurální fúze. Hodnocení etiologie regurgitačních vad je náročnější v souvislosti s velkým rozsahem abnormalit, které mohou vést k chlopenní inkopetenci. Mitrální regurgitace (MR) může být způsobena abnormalitami v mitrálním prstenci, cípech, subvalvulárním aparátu či papilárních

svalů. Stanovení etiologie MR pomocí 2D echokardiografie je zásadní pro další postup (organické postižení vs. sekundární vada). Stejně tak AR může být způsobena abnormitami na cípech nebo dilatací prstence. Pomocí 2D echokardiografie lze precizně hodnotit také patologii chlopní pravého srdce (Otto C M., 2004).

Kromě morfologie chlopní hodnotíme pomocí 2D echokardiografie i velikosti a funkci srdečních oddílů. Především vyšetření rozměrů levé komory a levé síně, jejich indexace na plochu těla a sledování vývoje rozměrů v čase dobře odráží dlouhodobý význam chlopenních vad.

2.1.2 Dopplerovské echokardiografické vyšetření

Dopplerovské echokardiografické vyšetření napomáhá stanovení hemodynamické významnosti vady, ať již jde o stenotické vady či stanovení významnosti regurgitace. Stenotické vady hodnotíme na podkladě tlakových gradientů na chlopních a výpočtem plochy stenotického ústí. Regurgitační vady lze hodnotit na podkladě barevné dopplerovské echokardiografie (CFM) a pomocí pulzní (PW) a kontinuální (CW) dopplerovské echokardiografie. Hodnocení hemodynamické významnosti regurgitačních vad je stanoveno pomocí semikvantitativních a kvantitativních metod. Semikvantitativní metody jsou založeny na měření šíře proximálního jetu (vena contracta), kdy šířka proximální části jetu pod 3 mm svědčí pro méně významnou MR a šířka nad 7 mm pro významnou MR. Mezi semikvantitativní metody patří i hodnocení propagace jetu, hodnotí se čtyřstupňovou škálou (1+-4+). Ke kvantitativnímu hodnocení významnosti vady se užívá metoda hodnocení proximální zóny konvergence (PISA metoda). PISA metoda vede k výpočtu parametrů jako efektivní regurgitační otvor (ERO) a regurgitační objem (RV). Tato metoda je již poměrně komplikovaná a předpokládá například symetrický, kulovitý tvar proximální konvergenční zóny, což u asymetrických jetů MR není splněno. ERO nad 40 mm² a RV nad 60ml odpovídají těžké, významné organické MR, u ischemických vad jsou kriteria přísnější a významná ischemická MR je při ERO nad 20 mm² a RV nad 30 ml (Otto C M., 2004, 86. Lancellotti P et. al., 2010b). K odvození systolického tlaku v plicnici (SPAP) se používá měření vrcholového tlakového

gradientu trikuspidálního regurgitačního proudění (TR), ke kterému připočítáváme hodnotu tlaku v pravé síni (Yock, PG et al., 1984).

2.2 Echokardiografie v diagnostice léky indukovaného poškození nativních chlopní

Echokardiografie hraje klíčovou roli při stanovení diagnózy toxického poškození chlopní (Van Camp G et al., 2004). Vyšetření zahrnuje jednak stanovení morfologie chlopní a dále hodnocení hemodynamické významnosti chlopenních vad pomocí užití pulzní a kontinuální dopplerovské echokardiografie a dále barevného dopplerovského mapování (Grigioni F et al., 2001). U pacientů s léky indukovanými změnami na chlopních je typické ztlustění cípů chlopní a ztlustění a zkrácení závěsného aparátu mitrální a trikuspidální chlopně. V tomto případě jsou chlopně více taženy směrem k srdečnímu hrotu a mobilita cípů je redukována během systoly (tenting), což vede ve svém důsledku k poruše koaptace cípů a rozvoji regurgitace. Někteří autoři používají k hodnocení restriktivního poškození chlopní měření tenting area (TA) podobně, jako je popsáno u regurgitačních vad ischemické etiologie na mitrální chlopní.

TA je definována jako plocha mezi rovinou mitrálního prstence a cípy mitrální chlopně v endsystole a měří se v parasternální dlouhé ose. Tenting distance (TD) je definována jako vzdálenost mezi místem koaptace cípů a rovinou prstence. Tuhé a vytažené cípy pak vedou ke zvětšení TA a poruše koaptace cípů a tím i ke vzniku MR (Lancellotti P et al., 2010b, Lancellotti P et al., 2003, Schirai MB et al., 2005).

Pro poškození aortální chlopně je typický systolický doming ztlustělých cípů s redukcí mobility a poruchou koaptace v průběhu diastoly, která opět vede ke vzniku regurgitace. Stanovení diagnózy toxického poškození se zdá snazší u mladších pacientů (< 50 let), kde je obecně prevalence MR či AR nízká (Singh JP et al., 1999). U starších pacientů situaci komplikují degenerativní a event. ischemické změny na chlopních. Někteří autoři doporučují při echokardiografickém hodnocení polékového poškození chlopní používat skórovací systém od 1-4 (velmi pravděpodobné až nepravděpodobné), přičemž restriktivní

změny na trikuspidální chlopni jsou pro diagnózu posttoxického postižení chlopni významnější ve srovnání s restriktivními změnami mitrální a aortální chlopně:

Stupeň 1: prokázaná restriktivní valvulopatie (potvrzená histologickým vyšetřením anebo regresí po přerušení léčby anebo obojí).

Stupeň 2: významná chlopenní vada (regurgitační jet $\geq 2/4$) sugestivní z restriktivního poškození anebo restriktivní změny na trikuspidální chlopni i v případě, že regurgitační jet je hodnocen jako $\leq 2/4$.

Stupeň 3: lehké až střední regurgitace restriktivní etiologie (regurgitační jet $< 2/4$).

Stupeň 4: není patrná restriktivní porucha.

Jiní autoři užívají k hodnocení restriktivního postižení chlopni měření TA podobně jak je popsáno u regurgitačních vad ischemické etiologie na mitrální chlopni (Van Camp G et al., 2004).

Před stanovením diagnózy léky indukovaného postižení chlopni musí být vyloučena jiná etiologie vady: mitrální regurgitace ischemické etiologie v důsledku remodelace levé komory, porevmatické a jiné intersticiální onemocnění, syndrom karcionidu, infekční endokarditida (např. při intravenózním abuzu drog) a vrozené abnormality. U porevmatického postižení je ztluštění cípů chlopni výraznější a zasahuje komisury chlopni, což vede ke vzniku stenotické vady. Ty ale pro léky indukované postižení nejsou typické. Stejně jako u každého echokardiografického vyšetření chlopenní vady je součástí vyšetření zjištění hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence, neboť hemodynamické parametry výrazně ovlivňují významnost regurgitační vady.

2.3 Echokardiografické hodnocení regurgitačních vad na katetrizačních chlopenních náhradách

Složitější je hodnocení regurgitačních vad na chlopenních náhradách. U významného procenta náhrad nacházíme malé množství tzv. „fyziologického“ regurgitačního proudění. Patologické regurgitace na biologických náhradách jsou nejčastěji způsobeny degenerativními změnami, jinou možnou etiologií je infekční endokarditida. Na mechanických náhradách je regurgitace na vlastní

protéze podmíněna nekompletním uzávěrem způsobeným pannem či méně často trombózou náhrady. Paravalvulární regurgitace vidáme na mechanických protézách častěji, podkladem může být i jizvení, porušení sutur nebo paravalvulární absces. Zcela novou entitou je hodnocení regurgitací u pacientů s implantovanou TAVI. Zde rozlišujeme paravalvulární, valvulární a supraskritální typ AR (Lancellotti P et al., 2010a, Stahli BE et al., 2013). Také hodnocení jejich významnosti je složitější a může vést k pod- či nadhodnocení. Ve snaze o jednotu v popisu a stanovení významnosti AR po TAVI byla na základě konsorcia stanovena VARC 2 specifika pro hodnocení významnosti transvalvulární či paravalvulární regurgitace po TAVI (Kappetein AP et al., 2012). Tato kritéria používají k hodnocení významnosti regurgitace jednak semikvantitativní parametry a dále parametry kvantitativní.

Mezi semikvantitativní parametry patří:

1. rozsah jetu v poměru k obvodu prstence náhrady vyjádřený v procentech, kdy jako malá regurgitace je hodnocena ta, jejíž rozsah není více než 10%, střední je při rozsahu jetu 10-29% a významná je regurgitace tehdy, přesahuje-li rozsah jetu více než 30% celkového obvodu.

2. diastolický reverzní tok v descendentní aortě. Jeho absence svědčí pro nevýznamnou AR, pro významnou AR naopak svědčí prominující holodiastolický reverzní tok.

Kvantitativní parametry zahrnují:

1. měření regurgitačního objemu (RV), pro středně významnou vadu svědčí RV mezi 30-59 ml, pro významnou vadu $RV \geq 60$ ml.

2. měření regurgitační frakce (RF), středně významná vada je při RF 30-49%, významná vada při $RF \geq 60$ ml

3. měření ERO, středně významná vada je při hodnotách mezi 10-29 mm^2 , významná vada při $ERO \geq 30$ mm^2 .

3 Hypotézy práce

1. Postižení chlopní po užívání léků ze skupiny dopaminových agonistů je závislé na dávce a délce užívání, nižší dávky nevedou k postižení srdečních chlopní.

2. Neinvazivními kardiologickými metodami lze vytipovat nemocné s rizikem rozvoje AR po katetrizační náhradě aortální chlopně.

4 Cíle práce

1. zjistit případný výskyt a hemodynamickou významnost chlopenního postižení při dlouhodobém podávání nižších až středních dávek dopaminových agonistů

2. zhodnotit výskyt postprocedurální AR u pacientů po TAVI bezprostředně po výkonu a za 12 měsíců

3. pokusit se definovat anatomické parametry, které mohou mít vliv na rozvoj této vady

4. posoudit významnost AR po TAVI a její vliv na funkční klasifikaci NYHA a EF LK u pacientů

5 Vlastní práce

5.1 Pergolid a chlopenní vady

Pergolid – agonista dopaminových receptorů – je používán v léčbě Parkinsonovy nemoci. Užívání pergolidu může vést k retroperitoneální, pleurální a perikardiální fibróze i postižení chlopenního aparátu.

5.1.1 Cíl práce

1. zjistit případný výskyt a hemodynamickou významnost chlopenního postižení při dlouhodobém podávání nižších až středních dávek dopaminových agonistů

5.1.2 Úvod

V nedávné době byl popsán zvýšený výskyt restriktivních chlopenních vad po léčbě léky ze skupiny ergot-dopaminových agonistů u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PD). Kromě toho se při užívání těchto preparátů jako možná komplikace popisuje výskyt pleurálních, perikardiálních a retroperitoneálních fibrotických změn. V soulase s nedávno publikovanými pracemi byly chlopenní vady popsány u třetiny vyšetřených pacientů léčených pergolidem a jakýsi stupeň regurgitační vady byl nalezen až u 89% pacientů (Baseman D et al., 2004). Následné doporučení omezují užívání léčby ergot-dopaminových agonistů u pacientů s PD.

Cílem naší práce bylo zjistit incidenci chlopenních vad v našem souboru pacientů s PD, stanovit jejich hemodynamickou významnost a posoudit souvislost s užíváním pergolidu.

5.1.3 Metodika

Všem pacientům, kteří byli sledováni v Centru pro extrapyramidová onemocnění v Praze, byl rozeslán dopis obsahující informace o možných

nežádoucích účincích léčby. Ve stejném dopise byly formou dotazníku kladeny otázky na přítomnost dušnosti, kašle, bolestí na hrudi, významnou změnu v hmotnosti, otoky dolních končetin a únavový syndrom. Ti, kteří odpověděli na otázky pozitivně, byli jako první vyzváni k vyšetření, poté byli vyšetřeni pacienti s negativní odpovědí v dotazníku. Pacienti podstoupili echokardiografické vyšetření, RTG a laboratorní vyšetření (zahrnující sedimentaci erytrocytů, krevní obraz a vyšetření renálních funkcí).

5.1.4 Soubor nemocných

Vyšetřili jsme 90 pacientů (průměrný věk $60,8 \pm 9,5$ let, 68 mužů, 22 žen) s PD. Průměrné trvání nemoci bylo $10,0 \pm 5,1$ (rozmezí 2 až 23) let. Průměrná denní dávka pergolidu byla $2,93 \pm 0,75$ (v rozpětí 0,75 - 5, medián 3) mg denně, průměrná kumulativní dávka byla 4541 ± 1947 (rozpětí 89 - 8004) mg, průměrná doba léčby byla 51 ± 20 (4 - 82) měsíců (obr. 1). 11 z 90 pacientů bylo na monoterapii pergolidem, zatímco 79 pacientů užívalo kombinaci pergolidu s levodopou, průměrná dávka 874 ± 373 (250 - 1750) mg. Před léčbou pergolidem bylo 28 pacientů léčeno jiným dopaminovým agonistou (nejčastěji lisuridem, dihydroergocriptinem nebo bromocriptinem). Žádný z pacientů neměl v anamnéze chlopenní vadu. Hypertenzní nemoc byla přítomna u 18 (20%) pacientů, diabetes mellitus mělo 9 (10%) pacientů. V kontrolní skupině srovnatelné s pacienty s PD, která rovněž podstoupila echokardiografické vyšetření, bylo 36 jedinců (průměrný věk $55,0 \pm 12,8$ let, 15 žen). Do kontrolní skupiny byli zařazeni pouze pacienti bez anamnézy chlopenního onemocnění či jiných známek srdečního onemocnění. Hypertenzní nemoc mělo 20 (56%) pacientů, diabetes mellitus 11% z kontrolní skupiny.

5.1.5 Echokardiografické vyšetření

Vyšetření bylo provedeno u všech pacientů na komerčně dostupném přístroji Vivid 7 (GE medical systems, Milwaukee, WI, USA). Vyšetření bylo nahráváno online použitím počítačového formátu raw data a uložené záznamy byly dále vyhodnoceny nezávisle dvěma zkušenými echokardiografisty. Pro

záznamy byly užívány klasické parasternální a apikální projekce, ze kterých byly hodnoceny nálezy na chlopních. U pacientů se sinusovým rytmem byly nálezy hodnoceny průměrem ze tří srdečních cyklů, u pacientů s fibrilací síní z deseti cyklů.

U všech vyšetřených jsme provedli dvourozměrnou transthorakální echokardiografii a dopplerovské vyšetření chlopenního aparátu ve standardních projekcích. Morfologii chlopní jsme hodnotili jako normální, fibroticky a degenerativně změněné a dále jako restriktivní postižení chlopní. U všech pacientů jsme měřili vzdálenost koaptace cípů od prstence (tenting distance- TD) a plochu koaptace (tenting area – TA). Regurgitace na chlopních jsme hodnotili semikvantitativní metodou za použití pulzní a kontinuální dopplerovské echokardiografie a barevného mapování. Regurgitace jsme hodnotili jako lehké, střední a významné. Systolický tlak v plicnici byl stanoven změřením vrcholového tlakového gradientu regurgitačního jetu na trikuspidální chlopní a připočtením tlaku v pravé síni. U všech pacientů byly měřeny rozměry všech srdečních oddílů, EF byla stanovena pomocí Simpsonovy metody.

5.1.6 Statistické zpracování

Všechny kontinuální proměnné byly testovány pro Gausovskou distribuci určenou pomocí Kolmogorov-Smirnov testu. Kontinuální proměnné jsou uváděny jako průměr \pm SD; kategorické proměnné jsou uváděny počtem a procenty. Rozdíly mezi dvěma skupinami pacientů byly srovnávány nepárovým Studentovým-t testem pro kontinuální proměnné a Chí-square testem pro dichotomické proměnné. Všechny statistické testy byly oboustranné a $p < 0,05$ bylo hodnoceno jako statisticky významné.

5.1.7 Výsledky

U jednoho pacienta s PD byla zaznamenána středně významná mitrální regurgitace. 40 z 90 (45%) nemocných mělo lehkou mitrální regurgitaci, v kontrolní skupině mělo lehkou mitrální regurgitaci 13 z 36 (36%) (Tab.1). Ani v jedné skupině tyto změny nebyly hemodynamicky významné a ani v jedné

skupině nebyla zaznamenána významná regurgitační vada či restriktivní změny na chlopních. Rovněž při měření TA ($1,44 \pm 0,24 \text{ cm}^2$ vs. $1,33 \pm 0,44 \text{ cm}^2$, $p = 0,9$) a TD ($0,73 \pm 0,10 \text{ cm}$ vs. $0,72 \pm 0,30 \text{ cm}$, $p = 0,78$) nebyly patrné rozdíly. Nebyla taktéž zjištěna korelace mezi obvyklou denní nebo kumulativní dávkou pergolidu ve vztahu k TA a TD. Nezaznamenali jsme tedy signifikantní rozdíly mezi pacienty s a bez lehké mitrální regurgitace, ať již šlo o dobu léčby (51 ± 21 vs. 52 ± 19 měsíců, $p = 0,87$), nebo o kumulativní dávku pergolidu (4506 ± 1958 a 4570 ± 1937 mg, $p = 0,94$).

Diskrétní fibrotické změny na chlopních (lehké ztlustění cípů bez restriktivního pohybu) bylo zaznamenáno u 10 (11%) pacientů. Degenerativní změny na chlopních mělo 11 (12%) pacientů a 7 (19%) jedinců v kontrolní skupině. Ani v jedné skupině jsme nezaznamenali známky plicní hypertenze.

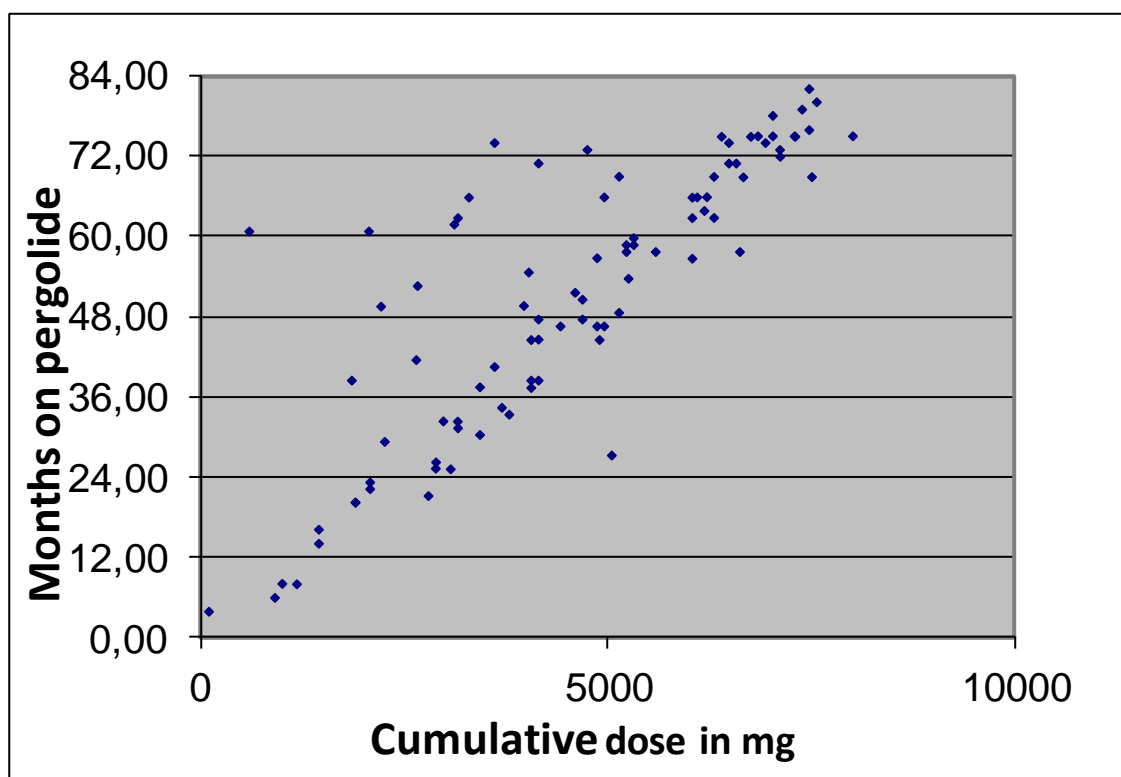
U 3 pacientů byly popsány suspektní fibrotické změny na rentgenu plic. Nicméně následující vyšetření (spirometrie, HRCT plic) vyloučila pleurální či perikardiální fibrózu. Podobně někteří pacienti měli lehké abnormality v laboratorních vyšetřeních, fibrotické změny ale žádný z nich neměl. Nebyla nalezena žádná asociace mezi subjektivními obtížemi pacientů při vyšetření a laboratorními či echokardiografickými nálezy.

Pergolid byl vysazen u všech pacientů s abnormálními výsledky při screeningu, které budily podezření na fibrotické změny (15 z 90, 17%). Dalších 42 pacientů (46%) se rozhodlo pro změnu léčby v souvislosti s informací o možných rizicích léčby pergolidem. V léčbě pergolidem tedy pokračovalo 33 (37%) pacientů a byli dále pravidelně vyšetřováni s ohledem na možné komplikace.

Tab. 1 Výskyt regurgitačních vad na jednotlivých chlopních u pacientů léčených pergolidem a u kontrolního souboru. Zastoupení je uvedeno v procentech

stupeň regurgitace	pacienti (%) / kontrolní skupina (%)			
	mitrální	trikuspidální	pulmonární	aortální
žádná	54/64	67/69	98/100	89/92
lehká	45/36	33/28	2/0	8/8
střední	1/0	0/3	0/0	3/0
významná	0/0	0/0	0/0	0/0

Graf 1. Doba léčby a kumulativní dávka pergolidu, dávka pergolidu je udána v mg, doba léčby v měsících



5.1.8 Diskuze

Na rozdíl od předchozích prací, které popisovaly rozvoj chlopenních vad u pacientů léčených pergolidem (Baseman DG et al., 2004, Schade et al., 2007, Van Camp G et al., 2004), jsme v našem souboru 90 pacientů s Parkinsonovou nemocí nenašli žádný případ rozvoje restriktivní chlopenní vady. Domníváme se, že při vysvětlení nízké incidence chlopenních vad ve srovnání s předchozími publikacemi stojí za povšimnutí především rozdíl v denní dávce pergolidu. Průměrná denní dávka pergolidu v námi vyšetřovaném souboru byla okolo 3 mg a maximální denní dávka nepřekračovala 5 mg, zatímco například v souboru vyšetřovaném Van Campem třetina pacientů užívala více než 5 mg (Schade et al., 2007). Navíc se zdá, že roli hraje i kumulativní dávka pergolidu. Např. v práci Zanettiniho byla významná regurgitace zjištěna u vysoké kumulativní dávky pergolidu (6498 ± 2624 mg) (Zanettini R et al., 2007). Na druhou stranu fibrotické změny byly popisovány i u pacientů s nízkou nebo střední dávkou pergolidu, po méně než jednom roce léčby (Chung EJ et al., 2006). To může vést k úvaze, že fibrotické změny spojené s pergolidem mohou být idiosynkratické a pergolid by zde nemusel mít hlavní význam (Agarwal P et al., 2004). Přitom, ve shodě s našimi výsledky, byla popsána nízká incidence chlopenních vad u pacientů léčených střední denní dávkou pergolidu i v dalších pracích (Kim JY et al., 2006, Waller EA et al., 2005).

Za povšimnutí stojí poměrně vysoký počet případů s lehkou mitrální regurgitací ve skupině léčených pergolidem i v kontrolní skupině, ačkoliv její příčinou nebylo restriktivní postižení chlopní. Důvodem jsou tak nejspíše nespecifické degenerativní změny na chlopních v souvislosti s dalšími komorbiditami. Výskyt regurgitací na chlopních totiž byl popsán i u pacientů s PD bez předchozí expozice léčby dopaminovými agonisty (Shade et al., 2007).

5.1.9 Závěr

Užívání pergolidu v denní dávce okolo 3 mg denně nevedlo k významnému restriktivnímu postižení srdečních chlopní. U žádného pacienta jsme nenašli významnou chlopenní vadu či plicní hypertenzi. Tento závěr ve

shodě s dalšími publikacemi svědčí pro relativní bezpečnost užívání středních dávek pergolidu z hlediska vývoje restriktivních chlopenních vad a může vést ke zmírnění omezení v terapeutických doporučeních pro pergolid za pravidelných echokardiografických kontrol.

5.2 Aortální regurgitace po TAVI - jednoroční follow up

AR po TAVI je asociována s horší prognózou. Častější výskyt je popisován u pacientů s bikuspidální či výrazně kalcifikovanou chlopní a u velkého indexu excentricity hodnoceného pomocí CT.

5.2.1 Cíle práce:

1. zhodnotit výskyt postprocedurální AR u pacientů po TAVI bezprostředně po výkonu a za 12 měsíců
2. pokusit se definovat anatomické parametry, které mohou mít vliv na rozvoj této vady
3. posoudit významnost AR po TAVI a její vliv na funkční klasifikaci NYHA a EF LK u pacientů

5.2.2 Soubor pacientů

Vyšetřili jsme soubor 96 konsekutivních pacientů, u kterých byla na našem pracovišti ve čtyřletém období (2010-2013) provedena katetrizační náhrada aortální chlopně, z toho bylo 52 (56%) žen. Průměrný věk pacientů byl $80,1 \pm 7,1$ let. Výkon byl proveden u pacientů s těžkou symptomatickou aortální stenózou, kteří prošli indikačním seminářem (tým kardiologů a kardiochirurgů) a z důvodu vysokého operačního rizika u nich nebyl doporučen kardiochirurgický výkon. Logistické Euroscore bylo $23,12 \pm 12,7$. Všichni pacienti podepsali před výkonem informovaný souhlas.

Před plánovanou náhradou aortální chlopně katetrizační cestou byli všichni pacienti podrobně klinicky vyšetřeni, u všech bylo provedeno transthorakální a transezofageální echokardiografické vyšetření a současně měli provedeno CT

vyšetření hrudní a břišní aorty k objasnění anatomických poměrů aortální chlopně a katetrizačního přístupu. Všichni pacienti podstoupili dále srdeční katetrizaci. Základní charakteristika souboru pacientů je uvedena v tabulce č. 2.

U všech pacientů byla použita samoexpandabilní chlopeň Medtronic Cor Valve, většinou femorálním přístupem. V případě nemožného femorálního přístupu (kalibr tepny pod 6 mm, kalcifikace, tortuozita pánevního řečiště) byla chlopeň implantována cestou arteria subclavia. Před implantací chlopně byla rutinně provedena balónková valvuloplastika. Všichni pacienti jsou dále sledováni klinicky a echokardiograficky na našem kardiocentru a byli klinicky a echokardiograficky vyšetřeni bezprostředně po výkonu, 1 měsíc po výkonu a dále v ročních intervalech.

Tab. 2. Charakteristika souboru pacientů indikovaných k TAVI

Věk (roky)	80,1± 7, 1
Logistické Euroscore	23,1 ± 12,7
NYHA I n (%)	0
NYHA II	26 (27,3 %)
NYHA III	60 (61,8 %)
NYHA IV	10 (10,9 %)
Angina pectoris	53 (54,5 %)
Synkopa	17 (18 %)
ICHS	46 (56 %)
St. p. CABG	25 (25,5 %)
FS	21 (21,8 %)
ICHDK	11 (11 %)

Data jsou udána jako průměr ±SD nebo jako počet (v závorce procentuální vyjádření). NYHA = funkční klasifikace I-IV dle New York Heart Association, ICHS - ischemická choroba srdeční, st. p. CABG - st. p. aortokoronárním bypassu, FS – fibrilace síní, ICHDK - ischemická choroba cév dolních končetin.

5.2.3 Metodika

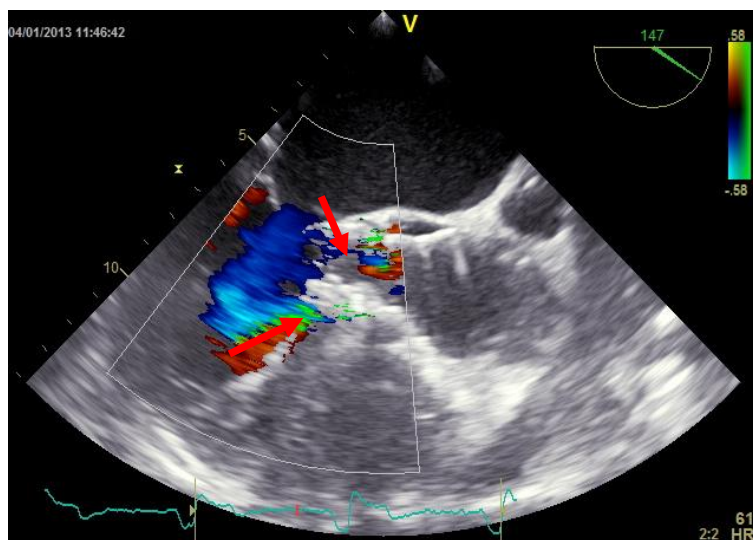
Klinické, echokardiografické a CT vyšetření srdce bylo provedeno u všech pacientů před implantací TAVI a dále byla pro účel této práce zhodnocena data v odstupu 1 roku od implantace. Klinický stav pacientů, resp. stupeň NYHA jsme hodnotili pomocí dotazníku a vlastním klinickým vyšetřením pacienta.

5.2.4 Echokardiografické vyšetření

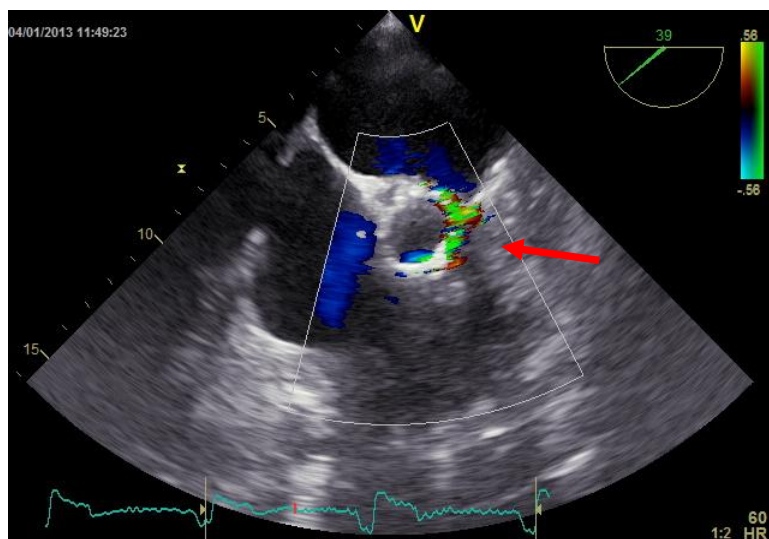
Vyšetření bylo provedeno u všech pacientů na komerčně dostupném přístroji Vivid7 (GE medical systems, Milwaukee, WI, USA). Echokardiografické vyšetření bylo nahráváno online použitím počítačového formátu raw data a uložené záznamy byly hodnoceny nezávisle dvěma zkušenými echokardiografisty. Všichni pacienti podstoupili transthorakální echokardiografické vyšetření (TTE), pacienti s obtížnou TTE vyšetřitelností měli doplněné jícnové echokardiografické vyšetření (TEE). Tři srdeční cykly u pacientů se sinusovým rytmem a deset cyklů v případě pacientů s fibrilací síní byly průměrovány pro všechna kvantitativní měření. Funkce levé komory byla hodnocena Simpsonovou metodou, významnost AR na základě dokumentu VARC II konsensu (obr. č. 4). Pacienty jsme rozdělili do dvou skupin, a sice na skupinu pacientů, kteří neměli žádnou či jen mírnou AR a skupinu pacientů se středně či významnou AR dle VARC II hodnocení.

Obr. 4. Paravalvulární regurgitace po TAVI hodnocená barevným dopplerovským vyšetřením (TEE).

A:



B:

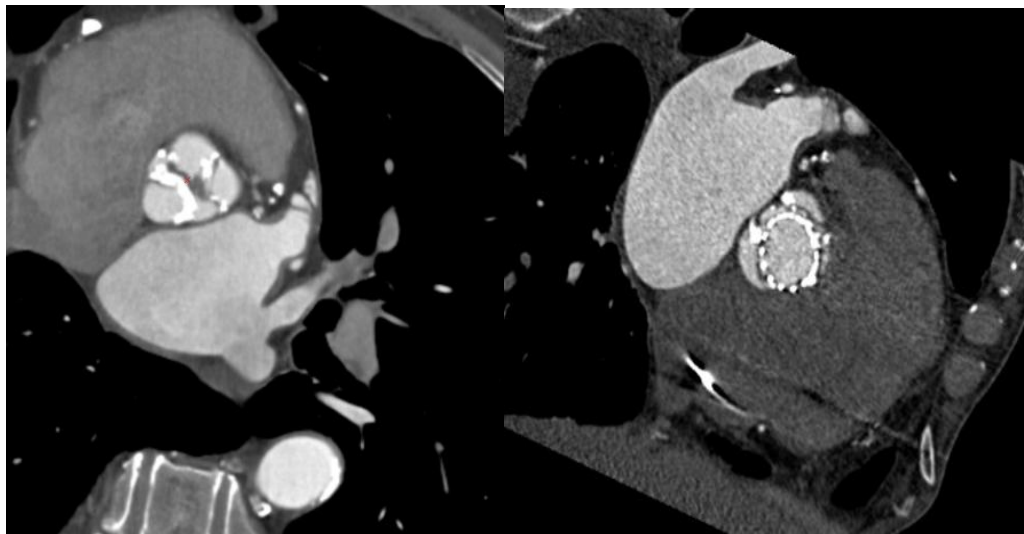


Obr. A: TEE - dlouhá osa, regurgitační jety znázorněny šipkami. Obr. B: TEE - krátká osa, jet znázorněn šipkou

5.2.5 CT vyšetření

CT vyšetření bylo provedeno na 256 multislice CT přístroji (Brilliance iCT 256; Philips, Best, Holandsko) s napětím rentgenky 100-120 kV a proudem 300-360mAs (v závislosti na BMI), s kolimací 2x128x0,625 mm, se stupněm 0,18 a rotačním časem 0,27 s a tloušťkou řezu 0,9 mm. Pacientům bylo aplikováno intravenózně trojfázově 100 ml kontrastní látky a (Ultravist 370; Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Montville, NJ). Prvních 80 ml kontrastní látky bylo podáno rychlostí 5.0 ml /sekundu, po té bylo aplikováno 40 ml tekutiny v poměru 50% kontrastní látky/fyziologického roztoku. Následně bylo podáno 40 ml fyziologického roztoku rychlostí 5.0 ml/sekundu. Bolus kontrastní látky byl synchronizován s náběhem. Oblast zájmu byla nastavena do sestupné aorty. Poté co denzita sledované oblasti dosáhla hodnotu 140 HU, bylo s prodlevou 3 sekund zahájeno snímání. Náběr dat byl spouštěn prospektivně pomocí EKG, snímání dat bylo prováděno v průběhu srdečního cyklu s náběrem dat v 75% R-R intervalu (při stabilní TF méně než 60/ min) nebo v 65-85% R-R intervalu (při TF více než 60/ min). Mimo náběru dat byl výkon rentgenky snížen na 25%. Kompletní MDCT protokol zahrnoval vyšetření kalciového skóre a CT koronarografii. Data pro CT koronarografii byla nabírána za současně snímaného EKG, což umožňuje retrospektivní rekonstrukci s ohledem na EKG v definovaných fázích srdečního cyklu (každých 10% RR intervalu, 30% představovalo systolu a 70-80% diastolu). Nakonec byla data přenášena do externí pracovní stanice (Comprehensive Cardiac Analyses, Brilliance Workspace v. 4.0; Philips Healthcare, Cleveland, OH) pro možnost offline analýzy (obr. 5).

Obr. 5. CT vyšetření aortální chlopně



CT před (obrázek vlevo) a po implantaci TAVI (obrázek vpravo). V obou případech jde o příčnou projekci

5.2.6 Statistické zpracování

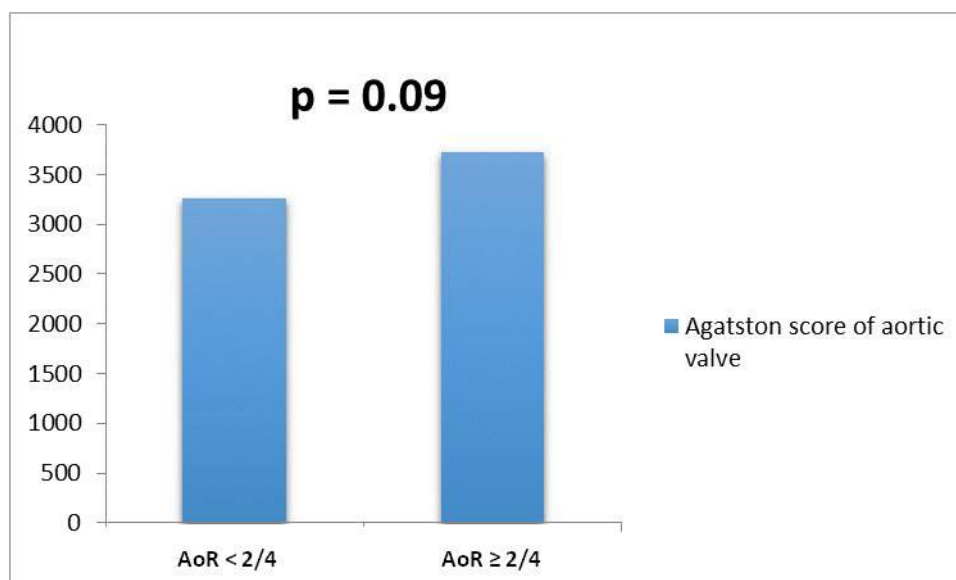
Všechny kontinuální proměnné byly testovány pro Gaussovskou distribuci určenou pomocí Kolmogorov-Smirnov testu. Kontinuální proměnné jsou uváděny jako průměr \pm SD; kategorické proměnné jsou uváděny počtem a procenty. Rozdíly mezi 2 skupinami pacientů byly srovnávány nepárovým Studentovým t testem pro kontinuální proměnné a Chí – square testem pro dichotomické proměnné. Statistická analýza byla prováděna SPSS programem (version 16.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois). Všechny statistické testy byly oboustranné a $p < 0,05$ bylo hodnoceno jako statisticky významné.

5.2.7 Výsledky

Výskyt $AR \geq 2-4/4$ byl zaznamenán u 14 (14,6%) pacientů při jednoměsíční kontrole a u 19 (18,2%) pacientů v jednoletém sledování. U těchto pacientů byl při rutinním CT vyšetření před TAVI nalezen signifikantně větší aortální prstenec a signifikantně větší ascendentní aorta. Mezi oběma skupinami nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v indexu excentricity (Tab. 3). Mezi oběma skupinami nebyl také nalezen signifikantní rozdíl v přítomnosti kalcia na chlopni měřeného pomocí Agatston (kalciového) skóre (3720 ± 956 vs. 3257 ± 930 , $p = 0,09$) (Graf 2). Rozdíly v echokardiografických parametrech před implantací chlopně nebyly signifikantně rozdílné ve skupině pacientů se střední a/nebo významnou postprocedurální AR a ve skupině s maximálně lehkou postprocedurální AR (Tab. 4). V jednoročném sledování jsme našli u pacientů s $AR \geq 2/4$ nevýznamné zlepšení EF z 48,9 % na 55,2 % ($p = 0,09$), u pacientů s $AR < 2/4$ zlepšení EF z 51,0 % na 55,6 % ($p < 0.01$) (Tab. 5).

Nepozorovali jsme signifikantní rozdíl ve funkční klasifikaci mezi oběma skupinami ($p = 0,68$) v jednoročném sledování. Rovněž jsme nezaznamenali signifikantní rozdíl v mortalitě mezi oběma skupinami stejně tak v kombinovaném endpointu mortality a funkční klasifikace NYHA (Tab.5, Graf 3).

Graf 2. Agatston (Ca) skóre 3720 ± 956 u pacientů ve skupině s $AR \geq 2/4$ a ve skupině s $AR < 2/4$ 3257 ± 930 ($p = 0,09$)



Tab. 2. Srovnání anatomických parametrů aortální chlopně a ascendentní aorty u pacientů s maximálně lehkou AR a pacientů se střední či významnou AR po TAVI.

rozměry	AR < 2/4	AR ≥ 2/4	Hodnota p
ao.anulus (mm)	25 ± 2,2	26,4 ± 2,5	0,06
index excentricity	0,12 ± 0,08	0,08 ± 0,09	0,91
ao.bulbus (mm)	32,5 ± 3,8	33,3 ± 3,6	0,46
ST junkce (mm)	26,1 ± 2,9	27 ± 4,5	0,38
asc.aorta (mm)	32,9 ± 3,6	35,4 ± 3,6	0,01

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SD.

Tab. 3. Srovnání echokardiografických parametrů u pacientů s postprocedurální AR < 2 a AR ≥ 2

Vstupní echo nálezy (před TAVI)	AR <2/4 po TAVI n = 77	AR ≥2/4 po TAVI n = 19	hodnota p
EF LK (%)	53 ± 11,2	53,5 ± 12,5	0,47
rozměr LK (mm)	50,7 ± 6,5	49,5 ± 6,6	0,47
rozměr LS (mm)	44,7 ± 5,7	45,9 ± 7,9	0,44
rozměr PK (mm)	27,4 ± 3,8	28,1 ± 4,5	0,54
AR ≥2/4 (n/%)	11 (14 %)	2 (11 %)	0,98
Ao chl. Vmax (m/s)	4,1 ± 0,7	4,2 ± 0,6	0,62
PG max (mmHg)	44,9 ± 16,3	46,4 ± 14,9	0,74
MR ≥2/4, n (%)	30 (39 %)	5 (26 %)	0,43
TR ≥2/4, n (%)	18 (23 %)	6 (32 %)	0,33
SAP (mmHg)	37,4 ± 12,8	42 ± 12,1	0,07

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SD nebo počet a v závorce procentuální vyjádření. EF - ejekční frakce, LK - levé komora, LS - levá síň, PK - pravá komora, AR - aortální regurgitace, Vmax - maximální rychlost na aortální chlopni, PGmax - maximální tlakový gradient na aortální chlopni, MR - mitrální regurgitace, TR - trikuspidální regurgitace, SAP - systolický tlak v arteria pulmonalis

Tab. 4. Srovnání echokardiografických parametrů u obou skupin v jednoročním sledování

AR <2 /4 n = 77	vstupní hodnota	1- roční sledování	hodnota p
EF (%)	51 ± 11,2	55,6 ± 8,5	0,01
EDDLK (mm)	51,4 ± 6,9	51,6 ± 6,2	0,84
AR ≥2 /4 n = 19	vstupní hodnota	1- roční sledování	hodnota p
EF (%)	48,9 ± 13,9	55,2 ± 11,3	0,09
EDD LV (mm)	49,5 ± 7,7	53,1 ± 5,8	0,08

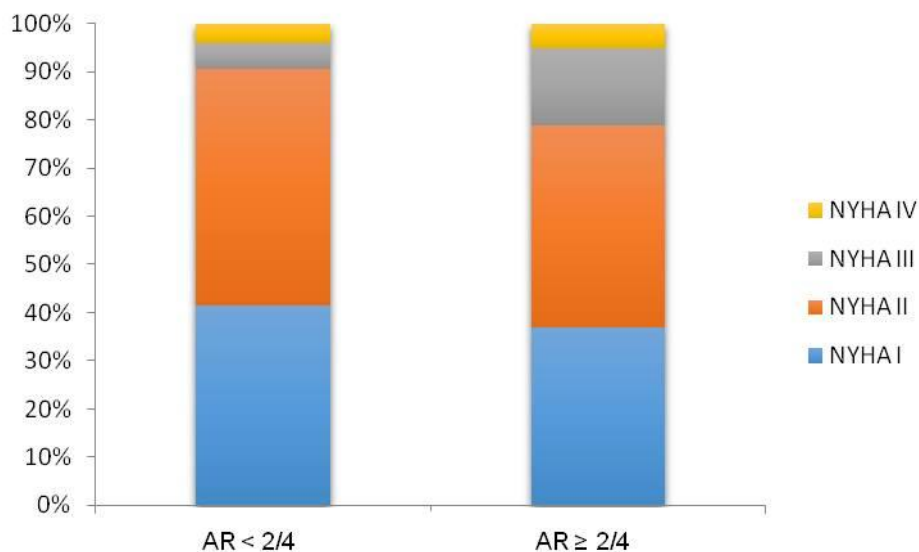
Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SD, n = počet pacientů, EF - ejekční frakce, LK - levá komora, EDD - end diastolický rozměr, AR - aortální regurgitace

Tab. 5. Srovnání klinických parametrů u pacientů s postprocedurální AR <2/4 a s AR ≥ 2/4 v jednoročním sledování

	AR <2/4 n =77	AR ≥2/4 n=19	hodnota p
NYHA III-IV	8 (10 %)	1 (5 %)	0,68
úmrť	6 (8 %)	3 (16 %)	0,37
kombinace NYHA III-IV nebo úmrť	13 (17 %)	4 (21 %)	0,74

Hodnoty jsou vyjádřeny jako počet a %. NYHA - New York Heart Association, AR - aortální regurgitace

Graf. 3. Rozložení funkční klasifikace NYHA v obou skupinách



5.2.8 Diskuze

Na rozvoj aortální regurgitace po TAVI mají vliv anatomické poměry chlopně a pro správný výběr chlopně je tedy nutné její kvalitní zhodnocení (Piazza N et al., 2008). Samotné měření pomocí echokardiografického vyšetření může podhodnocovat velikost aortálního prstence. Přesné měření umožňuje především CT vyšetření, které respektuje excentricitu prstence, umožňuje přesné změření plochy a obvodu prstence a navíc je schopno přesně stanovit množství kalcia v chlopních (Leipsic J et al., 2011, Wong D et al., 2013, Tops LF et al., 2008).

Při přítomnosti kalcifikací v prstenci a v komisurách je popisován rozvoj paravalvulární regurgitace v souvislosti s malpozicí protézy (Ewe SH et al., 2011). Zatímco některé práce poukazují i na asociaci mezi závažností kalcifikací cípů a rozvojem postprocedurální AR (Delgado V et al, 2010, John D et al., 2010), další práce souvislost mezi množstvím kalcifikací v cípech a rozvojem AR po implantaci neprokázaly (Koos R et al., 2011). V naší práci jsme hodnotili množství kalcia aortální chlopně na základě CT vyšetření a stanovením Agatston skóre (Staubach S et al., 2013, Haensig M et al., 2012). Neprokázali jsme

statistickou významnost mezi množstvím kalcia hodnocené pomocí Agatston skóre a významností postprocedurální AR. Podobně index excentricity, který někteří autoři uvádějí jako prediktor rozvoje AR faktor (Piazza N et al., 2008, Leipsic J et al., 2011), nevyšel v našem souboru jako statisticky významný. Naopak u pacientů s $AR \geq 2$ byl signifikantně významný rozdíl ve velikosti ascendentní aorty. Důvodem větší regurgitace u těchto pacientů je nejspíše poddilatační protézy či její malpozice, která je popisována jako hlavní rizikový faktor rozvoje postprocedurální paravalvulární regurgitace. Na základě dostupných dat i výsledků v našem souboru se domníváme, že především použití multimodalitních zobrazovacích metod a díky tomu přesné preprocedurální hodnocení anatomických poměrů aortální chlopně umožňuje stanovení správné strategie výkonu a tím i prevenci komplikací.

Postprocedurální aortální regurgitace po TAVI je silným a nezávislým faktorem všech důvodů mortality po TAVI (Gotzmann M et al., 2012, Gilard M et al., 2012, Abdel-Wahab M, et al., 2011), a to nejen $AR \geq 2$, ale dokonce i mírné formy AR. Důvody, proč dochází ke zhoršení prognózy u pacientů i s mírnou AR, zůstávají neobjasněné. Nabízí se především podhodnocení AR při echokardiografickém vyšetření z důvodů excentrických a mnohočetných jetů po TAVI či jejich podhodnocení v důsledku přítomnosti stínu protézy. V hodnocení významnosti postprocedurální AR by tedy mělo být provedeno podrobné echokardiografické vyšetření a významnost regurgitace by měla být stanovena za použití doporučených postupů, ať již jde o dokument VARC konsensu, měření vena contracta či měření regurgitačního objemu (Lancellotti P et al., 2010a, Kappetein AP et al., 2012).

U pacientů bez AR po TAVI bylo popsáno zlepšení funkční klasifikace (NYHA) v 80% ve srovnání s 60% u těch, kteří měli střední či významnou AR (Kodali SK et al, 2012, Nielsen HH et al, 2013). V našem souboru nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v hodnocení funkční klasifikace či ve změně EF v jednoročním sledování. Důvodem těchto výsledků je zřejmě jednak menší počet pacientů a dále poměrně krátká doba sledování. Navíc při klinickém hodnocení takto starých pacientů je nutno brát v úvahu i další faktory, jako jsou přidružené srdeční vady a především další komorbidity.

5.2.9 Závěr

V souboru našich pacientů nebyl větší výskyt postprocedurální AR oproti udávaným datům. Rozvoj postprocedurální AR predikovala velikost aortálního anulu a ascendentní aorty. Při echokardiografickém a klinickém hodnocení pacientů v jednoročním sledování neměli ani pacienti s $AR \geq 2/4$ signifikantně horší EF levé komory a ani klinickou symptomatologii.

6 Souhrn disertační práce

U chlopenních vad je možno se setkat s méně obvyklým mechanismem jejich vzniku. Jde o iatrogenní chlopenní vady, především regurgitační, jejichž vyvolávajícím faktorem může být podávání některých léků (např. antiparkinsonik) či provádění léčebných katetrizačních zákroků, kupř. implantace aortální chlopně.

V práci jsme neprokázali vyšší výskyt změn na chlopních po podávání nižších až středních dávek antiparkinsonika pergolidu. Stejně tak jsme ve skupině pacientů na léčbě pergolidem neprokázali změny v echokardiografických parametrech, které jsou prvními prediktory probíhajícího postižení (tenting area, tenting distance) a mohly by tak souviset s užíváním kardiotoxického léku. Domníváme se tedy, že užívání nízké a střední dávky antiparkinsonik ze skupiny dopaminových agonistů je relativně bezpečné.

Pokud jde o výskyt regurgitací na umělé aortální chlopni zavedené technikou katetrizační implantace, nenašli jsme významný rozdíl oproti ostatním publikovaným datům ve výskytu postprocedurálních regurgitací. V našem souboru predikovala větší postprocedurální aortální regurgitaci velikost aortálního anulu a ascendentní aorty. Pacienti s aortální regurgitací po TAVI neměli signifikantně horší ejekční frakci levé komory ani klinickou symptomatologii v jednoročním sledování.

I přes tato příznivá data je nutno stále počítat s možným výskytem iatrogenního postižení chlopní. Potenciálně ohrožené nemocné je nutno sledovat s použitím zobrazovacích metod, především echokardiografie či CT srdce. Použití těchto metod může napomoci k jejich včasnému odhalení a zabránit rozvoji dalších komplikací včasnou úpravou léčby.

Summary

Sometimes we can observe less usual mechanisms of valvular heart disease. These comprise iatrogenic, in particular regurgitation, valvular heart diseases. They can develop as a result of the use of some medication (e.g. antiparkinsonic drugs) or performing curative catheterization intervention, e.g. implantation of aortic valve.

In our study we show that low to moderate doses of antiparkinsonic therapy with pergolide do not increase the incidence of valve changes. In addition, we did not observe the changes of echocardiographic parameters which are the first indicators of heart impairment (tenting area, tenting distance) and might be connected with the use of cardiotoxic medicaments. Thus, we assume that low to moderate doses of antiparkinson medication from the dopamine agonist group is relatively safe.

We have monitored the occurrence of artificial aortic valve regurgitation implanted by catheterization and did not find significant differences compared to literature data on the occurrence of post-procedural regurgitation. In our group of patients we used the size of aortic annulus and ascending aorta to predict the occurrence of post-procedural aortic regurgitation. Within one year monitoring, the patients with aortic regurgitation after TAVI showed neither significant deteriorations of EF LV, nor clinical symptomatology.

Despite of these positive observations it is necessary to always consider a possible occurrence of iatrogenic valve impairment. It is desirable to monitor potentially risky patients using imaging methods, in particular using echocardiography and CT. The use of these methods can help to early diagnosis and, consequently, to prevent other complications with appropriate changes of the treatment.

7 Literatura

1. ABDEL-WAHAB, M.; ZAHN, R.; HORACK, M.; GERCKENS, U.; SCHULER, G.; SIEVERT, H.; EGGBRECHT, H.; SENGEN, J. a RICHARDT, G. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart*. 2011; **97**(11), 899-906. ISSN 1355-6037.
2. AGARWAL, P.; FAHN, S. a FRUCHT, S.J. Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. *Movement Disorders*. 2004, **19**(6), 699-704. ISSN 0885-3185.
3. ATHAPPAN, G.; PATVARDHAN, E.; TUZCU, E.M.; SVENSSON, L.G.; LEMOS, P.A.; FRACCARO, C.; TARANTINI, G.; SINNING, J.M.; NICKENIG, G.; CAPODANNO, D.; TAMBURINO, C.; LATIB, A.; COLOMBO, A. a KAPADIA S.R. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013, 61(15), 1585-1595. ISSN 0735-1097.
4. BASEMAN, D.; O'SUILLEABHAIN, P.E.; REIMOLD, S.C.; LASKAR, S.R.; BASEMAN, J.G. a DEWEY, R.B. Jr. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology*. 2004, **63**(2),301-304. ISSN 0028-3878.
5. CARAPETIS, J.R.; STEER, A.C.; MULHOLLAND, E.K. a WEBER, M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet. Infectious Diseases*. 2005, **5**(11), 685-694. ISSN 1473-3099.
6. CONNOLLY, H.M.; CRARY, J.L.; MCGOON, M.D.; HENSRUD, D.D.; EDWARDS, B.S.; EDWARDS, W.D. a SCHAFF, H.V. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *New England Journal of Medicine*. 1997, **337**(9), 581-588. ISSN 0028-4793.
7. CORVOL, J.C.; ANZOUAN-KACOU, J.B.; FAUVEAU, E.; BONNET, A.M.; LEBRUN-VIGNES, B.; GIRAULT, C.; AGID, Y.; LECHAT, P.; ISNARD, R. a LACOMBLEZ L. Heart valve regurgitation, pergolide use, and

- parkinson disease: an observational study and meta-analysis. *Archives of Neurology*. 2007; **64**(12), 1721-1726. ISSN 0003-9942.
8. CRIBIER, A.; ELTCHANINOFF, H.; BASH, A.; BORENSTEIN, N.; TRON, C.; BAUER, F.; DERUMEAUX, G.; ANSELME, F.; LABORDE, F. a LEON, M.B. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002, **106**(24), 3006-3008. ISSN 0009-7322.
 9. CRIBIER, A.; ELTCHANINOFF, H.; TRON, C.; BAUER, F. a GERBER, L. Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with calcific aortic stenosis: technical advances, clinical results and future strategies. *Journal of Invasive Cardiology*. 2006; 19(5, Suppl. 2006), S88-S96. ISSN 1042-3931.
 10. DAHL, C.F.; ALLEN, M.R.; URIE, P.M. a HOPKINS, P.N. Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals. *BMC Medicine*. 2008; **6**, 34. ISSN 1741-7015.
 11. DANOFF, S.K.; GRASSO, M.E.; TERRY, P.B.; FLYNN, J.A. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. *Chest*. 2001, **120**(1), 313-316. ISSN 0012-3692.
 12. DELGADO, V.; NG, A.C.; VAN DE VEIRE, N.R.; VAN DER KLEY, F.; SCHUIJF, J.D.; TOPS, L.F.; DE WEGER, A.; TAVILLA, G.; DE ROOS, A.; KROFT, L.J.; SCHALIJ, M.J. a BAX, J.J. Transcatheter aortic valve implantation: role of multidetector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *European Heart Journal*. 2010, **31**(9), 1114-1123. ISSN 0195-668X.
 13. DEMARIA, A. a BLANCHARD, D. *The echocardiogram*. New York: McGraw-Hill, 1998.
 14. DROOGMANS, S.; COSYNS, B. a VAN CAMP, G. Pergolide and valvular heart disease: the lower the better? *European Journal of Echocardiography*. 2008, **9**(6), 717-718. ISSN 1525-2167.
 15. DROOGMANS, S.; COSYNS, B.; D'HAENEN, H.; CREETEN, E.; WEYTJENS, C.; FRANKEN, P.R.; SCOTT, B.; SCHOORS, D.; KEMDEM, A.; CLOSE, L.; VANDENBOSSCHE, J.L.; BECHET, S. a VAN CAMP G.

- Possible association between 3,4-methylene- dioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *American Journal of Cardiology*. 2007, **100**(9), 1442-1445. ISSN 0002-9149.
16. EWE, S.H.; NG, A.C.; SCHUIJF, J.D.; VAN DER KLEY, F.; COLLI, A.; PALMEN, M.; DE WEGER, A.; MARSAN, N.A.; HOLMAN, E.R.; DE ROOS, A.; SCHALIJ, M.J.; BAX, J.J. a DELGADO V. Location and severity of aortic valve calcium and implication for aortic regurgitation after transcatheter aortic implantation. *American Journal of Cardiology*. 2011, **108**(10), 1470-1477. ISSN 0002-9149.
 17. FLOWERS, C.M.; RACOOSIN, J.A.; LU, S.L. a BEITZ, J.G. The US Food and Drug Administration's registry of patients with pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clinical Proceedings*. 2003, **78**(6), 730-731. ISSN 0025-6196.
 18. GÉNÉREUX, P.; HEAD, S.J.; VAN MIEGHEM, N.M.; KODALI, S.; KIRTANE, A.J.; XU, K.; SMITH, C.; SERRUYS, P.W.; KAPPETEIN, A.P. a LEON, M.B. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using Valve Academic Research Consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3 519 patients from 16 studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012, **59**(25), 2317-2326. ISSN 0735-1097.
 19. GILARD, M.; ELTCHANINOFF, H.; IUNG, B.; DONZEAU-GOUGE, P.; CHEVREUL, K.; FAJADET, J.; LEPRINCE, P.; LEGUERRIER, A.; LIEVRE, M.; PRAT, A.; TEIGER, E.; LEFEVRE, T.; HIMBERT, D.; TCHETCHE, D.; CARRIÉ, D.; ALBAT, B.; CRIBIER, A.; RIOUFOL, G.; SUDRE, A.; BLANCHARD, D.; COLLET, F.; DOS SANTOS, P.; MENEVEAU, N.; TIROUVANZIAM, A.; CAUSSIN, C.; GUYON, P.; BOSCHAT, J.; LE BRETON, H.; COLLART, F.; HOUEL, R.; DELPINE, S.; SOUTEYRAND, G.; FAVEREAU, X.; OHLMANN, P.; DOISY, V.; GROLLIER, G.; GOMMEAUX, A.; CLAUDEL, J.P.; BOURLON, F.; BERTRAND, B.; VAN BELLE, E. a LASKAR M. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in highrisk patients. *New England Journal of Medicine*. 2012, **366**(18), 1705-1715. ISSN 0028-4793.

20. GOTZMANN, M.; KORTEN, M.; BOJARA, W.; LINDSTAEDT, M.; RAHLMANN, P.; MÜGGE, A. a EWERS A.. Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *American Journal of Cardiology*. 2012, **110**(10), 1500-1506. ISSN 0002-9149.
21. GOTZMANN, M.; PLJAKIC, A.; BOJARA, W.; LINDSTAEDT, M.; EWERS, A.; GERMING, A. a MÜGGE A. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis- predictors of mortality and poor treatment response. *American Heart Journal*. 2001, **162**(2), 238-245. ISSN 0002-8703.
22. GRAHAM, J.R.; SUBY, H.I.; LECOMPTE, P.R. a SADOWSKY, N.L. Fibrotic disorders associated with methysegred therapy for headache. *New England Journal of Medicine*. 1966, **274**(7), 359-368. ISSN 0028-4793
23. GRIGIONI, F.; ENRIQUEZ-SARANO, M.; ZEHR, K.J.; BAILEY, K.R. a TAJIK, A.J. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001, **103**(13):1759-1764. ISSN 0009-7322.
24. GRUBE, E.; LABORDE, J.C.; GERCKENS, U.; FELDERHOFF, T.; SAUREN, B.; BUELLESFELD, L.; MUELLER, R.; MENICHELLI, M.; SCHMIDT, T.; ZICKMANN, B.; IVERSEN, S. a STONE, G.W. Percutaneous Implantation of the CoreValve Self-Expanding Valve Prosthesis in High-Risk Patients With Aortic Valve Disease The Siegburg First-in-Man Study. *Circulation*. 2006, **114**(15):1616-1624. ISSN 0009-7322.
25. GRUBE, E.; SCHULER, G.; BUELLESFELD, L.; GERCKENS, U.; LINKE, A.; WENAWESER, P.; SAUREN, B.; MOHR, F.W.; WALTHER, T.; ZICKMANN, B.; IVERSEN, S.; FELDERHOFF, T.; CARTIER, R. a BONAN, R.. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second and current third generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30 day outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007, **50**(1), 69 -76. ISSN 0735-1097.

26. GUSTAFSSON, B.I.; HAUSO, O.; DROZDOV, I.; KIDD, M. a MODLIN IM.. Carcinoid heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2008, **129**(3), 318-324. ISSN 0167-5273.
27. HAENSIG, M. a RASTAN, A. Aortic valve calcium load before TAVI: Is it important? *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2012, **1**(2), 160-164. ISSN 2304-1021.
28. HORVATH, J.; FROSS, R.D.; KLEINER-FISMAN, G.; LERCH, R.; STALDER, H.; LIAUDAT, S.; RASKOFF, W.J.; FLACHSBART, K.D.; RAKOWSKI, H.; PACHE, J.C.; BURKHARD, P.R. a LANG, A.E. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Moving Disorders*. 2004, **19**(6), 656-662. ISSN 0885-3185.
29. CHUNG, E.J.; YOON, W.T.; KIM, J.Y. a LEE, W.Y. Valvular heart disease in a patient with Parkinson's disease treated with a low daily dose and a low cumulative dose of pergolide. *Moving Disorders*. 2006, **21**(4), 586-587. ISSN 0885-3185.
30. IUNG, B.; BARON, G.; BUTCHART, E.G.; DELAHAYE, F.; GOHLKE-BÄRWOLF, C.; LEVANG, O.W.; TORNOS, P.; VANOVERSCHELDE, J.L.; VERMEER, F.; BOERSMA, E.; RAVAUD, P. a VAHANIAN, A. A Prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1231-1243 *European Heart Journal*. 2003, **24**(13), 1231-1243. ISSN 0195-668X.
31. JABBOUR, A.; ISMAIL, T.F.; MOAT, N.; GULATI, A.; ROUSSIN, I.; ALPENDURADA, F.; PARK, B.; OKOROAFOR, F.; ASGAR, A.; BARKER, S.; DAVIES, S.; PRASAD, S.K.; RUBENS, M. a MOHIADDIN, R.H. Multimodality imaging in transcatheter aortic valve implantation and post-procedural aortic regurgitation: comparison among cardiovascular magnetic resonance, cardiac computed tomography, and echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011, **58**(21), 2165-2173. ISSN 0735-1097.

32. JÄHNICHEN, S.; HOROWSKI, R. a PERTZ, H.H. Agonism at 5-HT_{2B} receptors is not a class effect of the Ergolines. *European Journal of Pharmacology*. 2005. **513**(3), 225-228. ISSN 0014-2999.
33. JICK, H.; VASILAKIS, C.; WEINRAUCH, L.A.; MEIER, C.R.; JICK, S.S. a DERBY, L.E. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 1998, **339**(11), 719-724. ISSN 0028-4793.
34. JOHN, D.; BUELLESFELD, L.; YUECEL, S.; MUELLER, R.; LATSIOS, G.; BEUCHER, H.; GERCKENS, U. a GRUBE, E. Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the selfexpanding CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2010, **3**(2), 233-243. ISSN 1936-8798.
35. JOLLIS, J.G.; LANDOLFO, C.K.; KISSLO, J.; CONSTANTINE, G.D.; DAVIS, K.D. a RYAN, T. Fenfluramine and phentermine and cardiovascular findings: effect of treatment duration on prevalence of valve abnormalities. *Circulation*. 2000; **101**(17), 2071-2077. ISSN 0009-7322.
36. KAPPETEIN, A.P.; HEAD, S.J.; GÉNÉREUX, P.; PIAZZA, N.; VAN MIEGHEM, N.M.; BLACKSTONE, E.H.; BROTT, T.G.; COHEN, D.J.; CUTLIP, D.E.; VAN ES, G.A.; HAHN, R.T.; KIRTANE, A.J.; KRUCOFF, M.W.; KODALI, S.; MACK, M.J.; MEHRAN, R.; RODÉS-CABAU, J.; VRANCKX, P.; WEBB, J.G.; WINDECKER, S.; SERRUYS, P.W. a LEON, M.B.. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *European Heart Journal*. 2012, **33**(19), 2403-2418. ISSN 0195-668X.
37. Kars M, Pereira AM, Bax JJ et al. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: disease treated with dopamine agonists. *Moving Disorders*. 2007; ISSN 0885-3185.
38. KHAN, M.A.; HERZOG, C.A.; ST PETER, J.V.; HARTLEY, G.G.; MADLON-KAY, R.; DICK, C.D.; ASINGER, R.W. a VESSEY, J.T. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic

- echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *New England Journal of Medicine*. 1998, **339**(11), 713-718. ISSN 0028-4793.
39. KIM, J.Y.; CHUNG, E.J.; PARK, S.W. a LEE, W.Y. Valvular heart disease in Parkinson's disease treated with ergot derivative dopamine agonists. *Moving Disorders*. 2006, **21**(8), 1261-1264. ISSN 0885-3185.
40. KLEIN, A.L.; BURSTOW, D.J.; TAJIK, A.J.; ZACHARIAH, P.K.; TALIERCIO, C.P.; TAYLOR, C.L.; BAILEY, K.R. a SEWARD, J.B. Agerelated prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1990, **3**(1), 54-63. ISSN 0894-7317.
41. KODALI, S.K.; WILLIAMS, M.R.; SMITH, C.R.; SVENSSON, L.G.; WEBB, J.G.; MAKKAR, R.R.; FONTANA, G.P.; DEWEY, T.M.; THOURANI, V.H.; PICHARD, A.D.; FISCHBEIN, M.; SZETO, W.Y.; LIM, S.; GREASON, K.L.; TEIRSTEIN, P.S.; MALAISRIE, S.C.; DOUGLAS, P.S.; HAHN, R.T.; WHISENANT, B.; ZAJARIAS, A.; WANG, D.; AKIN, J.J.; ANDERSON, W.N. a LEON, M.B. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *New England Journal of Medicine*. 2012, **366**(18), 1686-1695. ISSN 0028-4793.
42. KOOS, R.; MAHNKEN, A.H.; DOHMEN, G.; BREHMER, K.; GÜNTHER, R.W.; AUTSCHBACH, R.; MARX, N. a HOFFMANN, R. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology*. 2011, **150**(2), 142-145. ISSN 0167-5273.
43. LANCELLOTTI, P.; LEBRUN, F. a PIÉRARD, L.A. Determinants of exercise - induced changes in mitral regurgitation in patients wwith coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003, **42**(11), 1921-1928. ISSN 0735-1097.
44. LANCELLOTTI, P.; MOURA, L.; PIERARD, L.A.; AGRICOLA, E.; POPESCU, B.A.; TRIBOUILLOY, C.; HAGENDORFF, A.; MONIN, J.L.; BADANO, L. a ZAMORANO, J.L. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease).

- European Journal of Echocardiography*. 2010b, **11**(4), 307-332. ISSN 1525-2167.
45. LANCELLOTTI, P.; TRIBOUILLOY, C.; HAGENDORFF, A.; MOURA, L.; POPESCU, B.A.; AGRICOLA, E.; MONIN, J.L.; PIERARD, L.A.; BADANO, L. a ZAMORANO, J.L. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*. 2010a, **11**(3), 223-244. ISSN 1525-2167.
46. LEIPSIC, J.; GURVITCH, R.; LABOUNTY, T.M.; MIN, J.K.; WOOD, D.; JOHNSON, M.; AJLAN, A.M.; WIJESINGHE, N. a WEBB, J.G. Multidetector Computed Tomography in Transcatheter Aortic Valve Imllantation. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2011, **4**(4), 416-429. ISSN 1936-878X.
47. LEON, M.B.; PIAZZA, N.; NIKOLSKY, E.; BLACKSTONE, E.H.; CUTLIP, D.E.; KAPPETEIN, A.P.; KRUCOFF, M.W.; MACK, M.; MEHRAN, R.; MILLER, C.; MOREL, M.A.; PETERSEN, J.; POPMA, J.J.; TAKKENBERG, J.J.; VAHANIAN, A.; VAN ES, G.A.; VRANCKX, P.; WEBB, J.G.; WINDECKER, S. a SERRUYS, P.W. Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation Clinical Trials: A Consensus Report From the Valve Academic Research Consortium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011, **57**(3), 253-269. ISSN 0735-1097.
48. LEON, M.B.; SMITH, C.R.; MACK, M.; MILLER, D.C.; MOSES, J.W.; SVENSSON, L.G.; TUZCU, E.M.; WEBB, J.G.; FONTANA, G.P.; MAKKAR, R.R.; BROWN, D.L.; BLOCK, P.C.; GUYTON, R.A.; PICHARD, A.D.; BAVARIA, J.E.; HERRMANN, H.C.; DOUGLAS, P.S.; PETERSEN, J.L.; AKIN, J.J.; ANDERSON, W.N.; WANG, D. a POCOCK, S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *New England Journal of Medicine*. 2010, **363**(17), 1597-1607. ISSN 0028-4793.

49. LI, R.; SERDULA, M.K.; WILLIAMSON, D.F.; BOWMAN, B.A.; GRAHAM, D.J. a GREEN, L. Dose-effect of fenfluramine use on the severity of valvular heart disease among fen-phen patients with valvulopathy. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 1999, **23**(9), 926-928. ISSN 9301-5430.
50. LICHTENSTEIN, S.V.; CHEUNG, A.; YE, J.; THOMPSON, C.R.; CARERE, R.G.; PASUPATI, S. a WEBB JG. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation*. 2006; **114**(6), 591-596. ISSN 0009-7322.
51. LÍNKOVÁ, H.; RŮŽIČKA, E. a PĚNIČKA, M.. Dopamin agonists and valvular heart disease. *New England Journal of Medicine*. 2007, **356**(16), 1676. ISSN 0028-4793.
52. LITMANOVICH, D.E.; GHERSIN, E.; BURKE, D.A.; POPMA, J.; SHAHRZAD, M. a BANKIER, A.A. Imaging in Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): role of the radiologist. *Insights Imaging*. 2014, **5**(1), 123-145. ISSN 1869-4101.
53. MAKKAR, R.R.; FONTANA, G.P.; JILAIHAWI, H.; KAPADIA, S.; PICHARD, A.D.; DOUGLAS, P.S.; THOURANI, V.H.; BABALIAROS, V.C.; WEBB, J.G.; HERRMANN, H.C.; BAVARIA, J.E.; KODALI, S.; BROWN, D.L.; BOWERS, B.; DEWEY, T.M.; SVENSSON, L.G.; TUZCU, M.; MOSES, J.W.; WILLIAMS, M.R.; SIEGEL, R.J.; AKIN, J.J.; ANDERSON, W.N.; POCOCK, S.; SMITH, C.R. a LEON M.B. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2012, **366**(18), 1696-1704. ISSN 0028-4793.
54. MARWAN, M.; ACHENBACH, S.; ENSMINGER, S.M.; PFLEDERER, T.; ROPERS, D.; LUDWIG, J.; WEYAND, M.; DANIEL, W.G. a ARNOLD, M. CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients. *International Journal of Cardiac Imaging*. 2013, **29**(5), 1191-1198. ISSN 1569-5794.

55. MCDONALD, P.C.; WILSON, J.E.; GAO, M.; MCNEILL, S.; SPINELLI, J.J.; WILLIAMS, O.D.; HARJI, S.; KENYON, J. a MCMANUS, B.M. Quantitative analysis of human heart valves: does anorexigen exposure produce a distinctive morphological lesion? *Cardiovascular Pathology*. 2002, **11**(5), 251-262. ISSN 1054-8807.
56. MURAKI, M.; MIKAMI, T.; KITAGUCHI, M.; SUGAWARA, T.; ISONISHI, K.; KANEKO, S.; KASHIWABA, T.; MORIWAKA, F.; YAMADA, S.; ONOZUKA, H. a TSUTSUI, H. Effects of low-dose pergolide therapy on cardiac valves in patients with Parkinson's disease. *Journal of Cardiology*. 2005, **46**(6), 221-227. ISSN 0914-5087.
57. NIELSEN, H.H.; EGEBLAD, H.; ANDERSEN, H.R.; THUESEN, L.; POULSEN, S.H.; KLAABORG, K.E.; JAKOBSEN, C.J. a HJORTDAL, V.E. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation of the edwards SAPIEN™ valve. *Scandinavian cardiovascular journal. Supplement*. 2013, **47**(1), 36-41. ISSN 1401-7458.
58. NISHIMURA, R.A.; OTTO, C.M.; BONOW, R.O.; CARABELLO, B.A.; ERWIN, J.P. 3rd.; GUYTON, R.A.; O'GARA, P.T.; RUIZ, C.E.; SKUBAS, N.J.; SORAJJA, P.; SUNDT, T.M. 3rd. a THOMAS, J.D. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart DiseaseA Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines , *Journal of the American College of Cardiology*. 2014, **63**(22), e57-e185 ISSN 0735-1097.
59. NKOMO, V.T.; GARDIN, J.M.; SKELTON, T.N.; GOTTDIENER, J.S.; SCOTT, C.G. a ENRIQUEZ-SARANO, M. Burden of valvular heart diseases: a population based study. *Lancet*. 2006, **368**(9540), 1005-1011. ISSN 0140-6736.
60. OEDA, T.; MASAKI, M.; YAMAMOTO, K.; MIZUTA, E.; KITAGAWA, N.; ISONO, T.; TANIGUCHI, S.; DOI, K.; YAKU, H.; YUTANI, C.; KAWAMURA, T.; KUNO, S. a SAWADA, H. High risk factors for valvular heart disease from dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2009, **116**(2), 171-178. ISSN 0300-9564.

61. Oh JK, Seward JB, Tajik J. *Assessment of diastolic function*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
62. OTTO, C.M. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2004. ISBN 978-0-7216-0789-4.
63. PELLIKKA, P.A.; TAJIK, A.J.; KHANDHERIA, B.K.; SEWARD, J.B.; CALLAHAN, J.A.; PITOT, H.C. a KVOLS, L.K. Carcinoid heart disease. Clinical and echo-cardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation*. 1993, **87**(4), 1188-1196. ISSN 0009-7322.
64. PERALTA, C.; WOLF, E.; ALBER, H.; SEPPI, K.; MÜLLER, S.; BÖSCH, S.; WENNING, G.K.; PACHINGER, O. a POEWE, W. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. *Moving Disorders*. 2006, **21**(8), 1109-1113. ISSN 0885-3185.
65. PFITZENMEYER, P.; FOUCHER, P.; DENNEWALD, G.; CHEVALON, B.; DEBIEUVRE, D.; BENZA, P.; PIARD, F. a CAMUS, P. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *European Respiratory Journal*. 1996, **9**(5), 1031-1039. ISSN 0903-1936.
66. PIAZZA, N.; DE JAEGERE, P.; SCHULTZ, C.; BECKER, A.E.; SERRUYS, P.W. a ANDERSON, R.H.. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circulation Cardiovascular Interventions*. 2008, **1**(1), 74-81. ISSN 1941-7640.
67. POPELOVÁ, J.; BENEŠOVÁ, M.; BRŤKO M.; ČERNÝ, Š.; KRUPIČKA, J.; ČERBÁK, R.; DOMINIK, J. a MAREK, T. Doporučené postupy pro léčbu chlopenních srdečních vad v dospělosti, *Cor et Vasa*. 2007, **49**(Suppl.11), 6-45. ISSN 0010-8650.
68. PRITCHETT, A.M.; MORRISON, J.F.; EDWARDS, W.D.; SCHAFF, H.V.; CONNOLLY, H.M. a ESPINOSA, R.E. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clinical Proceedings*. 2002, **77**(12), 1280-1286. ISSN 0025-6196.
69. RAJANI, R.; KAKAD, M.; KHAWAJA, M.Z.; LEE, L.; JAMES, R.; SAHA, M. a HILDICK-SMITH, D. Paravalvular regurgitation one year after transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010, **75**(6), 868-872. ISSN 1522-1946.

70. RASCOL, O.; PATHAK, A.; BAGHERI, H. a MONTASTRUC, J.L.
Dopamin agonists and fibrotic valvular heart disease: further considerations. *Moving Disorders*. 2004, **19**(12), 1524-1525. ISSN 0885-3185.
71. REDFIELD, M.M.; NICHOLSON, W.J.; EDWARDS, W.D. a TAJIK, A.J.
Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Annals of Internal Medicine*. 1992, **117**(1), 50-52. ISSN 0003-4819.
72. REYNOLDS, M.R. Lifetime cost effectiveness of transcatheter aortic valve implantation compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: Results from the randomized PARTNER trial (Cohort B). Presented at: American College of Cardiology Scientific Session/i2 Summit, April 3, 2011, New Orleans, LA.
73. ROTH, J.; ULMANOVÁ, O. a RŮŽIČKA, E. Orgánové komplikace navozené ergotovými agonisty dopaminu - čas na změnu léčebných doporučení? *Časopis lékařů českých*. 2005, **144**(2), 123-126. ISSN 0008-7335.
74. ROTHMAN, R.B.; BAUMANN, M.H.; SAVAGE, J.E.; RAUSER, L.; MCBRIDE, A.; HUFEISEN, S.J. a ROTH, B.L. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*. 2000, **102**(23), 2836-2841. ISSN 0009-7322.
75. RŮŽIČKA, E.; LÍNKOVA, H.; PĚNIČKA, M.; ULMANOVÁ, O.; NOVÁKOVÁ, L.; ROTH, J. Low incidence of restrictive valvulopathy in patients with Parkinson's disease on moderate dose of pergolide. *Journal of Neurology*. 2007, **254**(11), 1575-1578. ISSN 0340-5354.
76. SACHDEV, M.; MILLER, W.C.; RYAN, T. a JOLLIS, J.G. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. *American Heart Journal*. 2002, **144**(6), 1065-1073. ISSN 0002-8703.
77. SETOLA, V.; HUFEISEN, S.J.; GRANDE-ALLEN, K.J.; VESELY, I.; GLENNON, R.A.; BLOUGH, B.; ROTHMAN, R.B. a ROTH, B.L. 3,4 methylene-dioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') induces

- fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. *Molecular Pharmacology*. 2003, **63**(6), 1223-1229. ISSN 0026-895X.
78. SHAUNAK, S.; WILKINS, A.; PILLING, J.B. a DICK, D.J. Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999, **66**(1), 79-81. ISSN 0022-3050.
79. SHIVELY, B.K.; ROLDAN, C.A.; GILL, E.A.; NAJARIAN, T. a LOAR, S.B. Prevalence and dererminants of valvulopathy in patients treated with dexfenfluramine. *Circulation*. 1999; **100**(21), 2121-2167. ISSN 0009-7322.
80. SCHADE, R.; ANDERSOHN, F.; SUISSA, S.; HAVERKAMP, W. a GARBE, E. Dopamin agonists and the risk of cardiac valve regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2007, **356**(1), 29-38. ISSN 0028-4793.
81. SIMONIS, G.; FUHRMANN, J.T. a STRASSER, R.H. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Moving Disorders*. 2007, **22**(13), 1936-1942. ISSN 0885-3185.
82. SINGH, J.P.; EVANS, J.C.; LEVY, D.; LARSON, M.G.; FREED, L.A.; FULLER, D.L.; LEHMAN, B. a BENJAMIN, E.J. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology*. 1999, **83**(6), 897-902. ISSN 0002-9149.
83. SMITH, C.R.; LEON, M.B.; MACK, M.J.; MILLER, D.C.; MOSES, J.W.; SVENSSON, L.G.; TUZCU, E.M.; WEBB, J.G.; FONTANA, G.P.; MAKKAR, R.R.; WILLIAMS, M.; DEWEY, T.; KAPADIA, S.; BABALIAROS, V.; THOURANI, V.H.; CORSO, P.; PICHARD, A.D.; BAVARIA, J.E.; HERRMANN, H.C.; AKIN, J.J.; ANDERSON, W.N.; WANG, D. a POCOCK, S.J. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2011, **364**(23), 2187-2198. ISSN 0028-4793.
84. SPONGA, S.; PERRON, J.; DAGENAIS, F.; MOHAMMADI, S.; BAILLOT, R.; DOYLE, D.; NALLI, C. a VOISINE, P. Impact of residual regurgitation

- after aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012, **42**(3), 486-492. ISSN 1010-7940.
85. SRICHAJ, M.B.; GRIMM, R.A.; STILLMAN, A.E.; GILLINOV, A.M.; RODRIGUEZ, L.L.; LIEBER, M.L.; LARA, A.; WEAVER, J.A.; MCCARTHY, P.M.; WHITE, R.D. Ischaemic mitral regurgitation: impact of the left ventricle and mitral valve in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Annals of Thoracic Surgery*. 2005, **80**(1), 170-178. ISSN 0003-4975.
 86. STÄHLI, B.E.; GEBHARD, C.; FALK, V.; CORTI, R.; JENNI, R. a TANNER, F.C. Regurgitation after Edwards SAPIEN valve implantation: truly paravalvular or 'supra-skirtal'? *European Heart Journal*. 2013, **34**(16), 1214. ISSN 0195-668X.
 87. STAUBACH, S.; FRANKE, J.; GERCKENS, U.; SCHULER, G.; ZAHN, R.; EGGBRECHT, H.; HAMBRECHT, R.; SACK, S.; RICHARDT, G.; HORACK, M.; SENEGES, J.; STEINBERG, D.H.; LEDWOCH, J.; FICHTLSCHERER, S.; DOSS, M.; WUNDERLICH, N. a SIEVERT, H. Impact of aortic valve calcification on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: Results from the prospective multicenter German TAVI registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:348-55. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013, **81**(2), 348-355. ISSN 1522-1946.
 88. SUTTON, G.C. a GRAIGE, E: Clinical signs of severe acute mitral regurgitation. *American Journal of Cardiology*. 1967, **20**(1), 141-144. ISSN 0002-9149.
 89. TAN, L.C.; NG, K.K.; AU, W.L.; LEE, R.K.; CHAN, Y.H. a TAN, N.C. Bromocriptine use and the risk of valvular heart disease. *Moving Disorders*. 2009, **24**(3), 344-349. ISSN 0885-3185.
 90. TARANTINI, G.; GASPARETTO, V.; NAPODANO, M.; FRACCARO, C.; GEROSA, G. a ISABELLA, G. Valvular leak after transcatheter aortic valve implantation: a clinician update on epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *American Journal of Cardiovascular Disease*. 2011, **1**(3), 312-320. ISSN 2160-200X.

91. TOPS, L.F.; WOOD, D.A.; DELGADO, V.; SCHUIJF, J.D.; MAYO, J.R.; PASUPATI, S.; LAMERS, F.P.; VAN DER WALL, E.E.; SCHALIJ, M.J.; WEBB, J.G. a BAX, J.J. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2008, **1**(3), 321-330. ISSN 1936-878X.
92. USSIA, G.P.; BARBANTI, M.; PETRONIO, A.S.; TARANTINI, G.; ETTORI, F.; COLOMBO, A.; VIOLINI, R.; RAMONDO, A.; SANTORO, G.; KLUGMANN, S.; BEDOGNI, F.; MAISANO, F.; MARZOCCHI, A.; POLI, A.; DE CARLO, M.; NAPODANO, M.; FIORINA, C.; DE MARCO, F.; ANTONIUCCI, D.; DE CILLIS, E.; CAPODANNO, D. a TAMBURINO, C. Transcatheter aortic valve implantation:3-year outcomes of self expanding Core Valve prosthesis. *European Heart Journal*. 2012, **33**(8), 969-976. ISSN 0195-668X.
93. VAHANIAN, A.; ALFIERI, O.; AL-ATTAR, N.; ANTUNES, M.; BAX, J.; CORMIER, B.; CRIBIER, A.; DE JAEGERE, P.; FOURNIAL, G.; KAPPETEIN, A.P.; KOVAC, J.; LUDGATE, S.; MAISANO, F.; MOAT, N.; MOHR, F.; NATAF, P.; PIÉRARD, L.; POMAR, J.L.; SCHOFER, J.; TORNOS, P.; TUZCU, M.; VAN HOUT, B.; VON SEGESSER, L.K. a WALTHER, T.. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2008, **29**(11), 1463-1470. ISSN 0195-668X.
94. VAHANIAN, A.; ALFIERI, O.; ANDREOTTI, F.; ANTUNES, M.J.; BARÓN-ESQUIVIAS, G.; BAUMGARTNER, H.; BORGER, M.A.; CARREL, T.P.; DE BONIS, M.; EVANGELISTA, A.; FALK, V.; IUNG, B.; LANCELLOTTI, P.; PIERARD, L.; PRICE, S.; SCHÄFERS, H.J.; SCHULER, G.; STEPINSKA, J.; SWEDBERG, K.; TAKKENBERG, J.; VON OPPELL, U.O.; WINDECKER, S.; ZAMORANO, J.L. a ZEMBALA,

- M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012; 33, 2451-2496. ISSN 0195-668X.
95. VAN BELLE, E. Perivalvular aortic regurgitation: the main determinant of 1-year mortality after a successful TAVI procedure - insights from the FRANCE 2 Registry, Presented at: Euro PCR; May 15-18, 2012, Paris, France
96. VAN CAMP, G.; FLAMEZ, A.; COSYNS, B.; GOLDSTEIN, J.; PERDAENS, C. a SCHOORS, D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology*. 2003, **61**(6), 859-861. ISSN 0028-3878.
97. VAN CAMP, G.; FLAMEZ, A.; COSYNS, B.; WEYTJENS, C.; MUYLDERMANS, L.; VAN ZANDIJCKE, M.; DE SUTTER, J.; SANTENS, P.; DECOODT, P.; MOERMAN, C. a SCHOORS, D. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*. 2004, **363**(9416), 1179-1183. ISSN 0140-6736.
98. WALTHER T1.; FALK V.; KEMPFERT J.; BORGER MA.; FASSL J.; CHU MW.; SCHULER G. a MOHR FW. Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008, **33**(6), 983-988. ISSN 1010-7940.
99. WEBB, J.G.; ALTWEGG, L.; BOONE, R.H.; CHEUNG, A.; YE, J.; LICHTENSTEIN, S.; LEE, M.; MASSON, J.B.; THOMPSON, C.; MOSS, R.; CARERE, R.; MUNT, B.; NIETLISPACH, F. a HUMPHRIES, K. Transcatheter aortic valve implantation; impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation*. 2009, **119**(23), 3009-3016. ISSN 0009-7322.
100. WEBB, J.G.; PASUPATI, S.; HUMPHRIES, K.; THOMPSON, C.; ALTWEGG, L.; MOSS, R.; SINHAL, A.; CARERE, R.G.; MUNT, B.; RICCI, D.; YE, J.; CHEUNG, A. a LICHTENSTEIN, S.V. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007; **116**(7), 755-763. ISSN 0009-7322.
101. WEISSMAN, N.J.; TIGHE, J.F. jr.; GOTTDIENER, J.S. a GWYNNE, J.T. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. Sustained-

- Release Dexfenfluramine Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1998; **339**(11), 725-732. ISSN 0028-4793.
102. WONG, D.T.; BERTASO, A.G.; LIEW, G.Y.; THOMSON, V.S.; CUNNINGTON, M.S.; RICHARDSON, J.D.; GOOLEY, R.; LOCKWOOD, S.; MEREDITH, I.T.; WORTHLEY, M.I. a WORTHLEY, S.G. Relationship of Aortic Annular Eccentricity and Paravalvular Regurgitation Post Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve. *Journal of Invasive Cardiology*. 2013, **25**(4), 190-195. ISSN 1042-3931.
103. WORTHINGTON A. a THOMAS, L. Valvular heart disease associated with taking low-dose pergolide for restless legs syndrome. *European Journal of Echocardiography*. 2008, **9**(6), 828-830. ISSN 1525-2167.
104. YAMASHIRO, K.; KOMINE-KOBAYASHI, M.; HATANO, T.; URABE, T.; MOCHIZUKI, H.; HATTORI, N.; IWAMA, Y.; DAIDA, H.; SAKAI, M.; NAKAYAMA, T. a MIZUNO, Y. The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Moving Disorders*. 2008, **23**(7), 935-941. ISSN 0885-3185.
105. YAN, T.D.; CAO, C.; MARTENS-NIELSEN, J.; PADANG, R.; NG, M.; VALLELY, M.P. a BANNON, P.G. Transcatheter aortic valve implantation for high-risk patients with severe aortic stenosis: A systematic review. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010, **139**(6), 1519-1528. ISSN 0022-5223.
106. YARED, K.; GARCIA-CAMARERO, T.; FERNANDEZ-FRIERA, L.; LLANO, M.; DURST, R.; REDDY, A.A.; O'NEILL, W.W. a PICARD, M.H. Impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: results from the REVIVAL trial. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2012, **5**(5), 469-477. ISSN 1936-878X.
107. YOCK, P.G. a POPP, R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984, **70**(4), 657-662. ISSN 0009-7322.
108. ZAMORANO, J.L.; BADANO, L.P.; BRUCE, C.; CHAN, K.L.; GONÇALVES, A.; HAHN, R.T.; KEANE, M.G.; LA CANNA, G.; MONAGHAN, M.J.; NIHOYANNOPOULOS, P.; SILVESTRY, F.E.;

- VANOVERSCHELDE, J.L.; GILLAM, L.D.; VAHANIAN, A.; DI BELLO, V. a BUCK, T. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease, *European Journal of Echocardiography*. 2011, **12**(8), 557-584. ISSN 1525-2167.
109. ZANETTINI, R.; ANTONINI, A.; GATTO, G.; GENTILE, R.; TESEI, S. a PEZZOLI, G. alvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2007, **356**(1), 39-46. ISSN 0028-4793.

8 Publikační činnost autora

8.1 Vlastní práce vztahující se k tématice:

1. **Línková Hana**, Petr Robert, Pašková Eva, Fischerová Michaela, Kočka Viktor, Toušek Petr. Aortic regurgitation after transcatheter aortic replacement in one year follow-up. Exp Clinical Cardiology, Vol 20 Issue 8 pager 4297-4314/2014 , **IF 0,785**
2. **Hana Línková**, Jiří Knot, Petr Toušek, Viktor Kočka .Krátkodobé výsledky klinického a echokardiografického sledování pacientů po TAVI .Intervenční a akutní kardiologie 2012; 11 (2)
3. **Hana Línková**, Eva Pašková, Róbert Petr. Klinická a anatomická kritéria pro katetrizační náhrady aortální chlopně Intervenční a akutní kardiologie 2014; 13 (3), 133-136
4. Evžen Růžička, **Hana Línková**, Martin Pěnička, Olga Ulmanová, Lucie Nováková, Jan Roth. Low incidence of restrictive valvulopathy in patients with Parkinson's disease on moderate dose of pergolide, Journal of Neurology 2007; 254:1575-8, **IF 2,447**
5. **Línková H**, Růžička E, Pěnička M. Dopamine agonist and valvular heart disease. New England Journal of Medicine 2007; 356:1676, letter to editor, **IF 52,589**

8.2 Další publikace:

Gregor P, **Línková H**. Mitrální stenóza. Vnitřní lékařství 2014 Apr;60 (4): 304-9:

Sulženko J, Toušek P, **Línková H**. Infective endocarditis as a mid-term complication after transcatheter aortic valve implantation: case report and literature review. Catheter Cardiovasc Interv. 2014 Aug 1;84(2):311-5. **IF 2,396**

Toušek P, Kocka V, Sulzenko J, Bednar F, **Linkova H**, Widimsky P. Pharmacodynamic effect of clopidogrel in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Biomed Res Int. 2013;2013:386074. **IF 2,71**

Gregor P, **Línková H**. Aortální stenóza. Vnitr Lek. 2013 Apr;59(4):277-83

Gregor P, **Línková H**. Aortální regurgitace. Vnitr Lek. 2013 Feb;59(2):99-104

Knot Jiří; Mořovská Zuzana; Petr Róbert; **Línková Hana**; Laboš Marek; Widimský Petr. Detection of left atrial appendage thrombi using multidetector CT-angiography compared with transesophageal echocardiography. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2014, **20**(8), 3195-3201. ISSN 1205-6626. **IF: 0.758**.

Osmancik P, Herman D, Stros P, **Linkova H**, Vondrak K, Paskova E. Changes and prognostic impact of apoptotic and inflammatory cytokines in patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Cardiology*. 2013;124(3):190-8. **IF 2,044**

Motovska Z, Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, **Linkova H**, Kautznerova D, Kolesar M, Koldová L, Kvasnicka J. An embolus in the right atrium caught in the Chiari network and resistant to thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Jul;30(1):114-8. **IF 1,539**

Penicka M, **Linkova H**, Lang O, Fojt R, Kocka V, Vanderheyden M, Bartunek J. Predictors of improvement of unrepaired moderate ischemic mitral regurgitation

in patients undergoing elective isolated coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2009 Oct 13;120(15):1474-81. **IF 14,816**

Tousek P, Penicka M, Tintera J, **Linkova H**, Gregor P. Identification of hibernating myocardium with myocardial contrast echocardiography: comparison with late gadolinium-enhanced magnetic resonance. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 1;128(1):117-20. **IF 3.121**

Linková H, Penička M, Gregor P. Mitrální regurgitace, umíme správně načasovat operační řešení? *Vnitřní lékařství* 2006 Nov; 52(11):1058-65

Krupicka J, Widimský P, Nechvatál L, Bednár F, **Línková H**, Gregor P, Groch L, Zelízko M, Aschermann M. Inter-hospital transport for primary angioplasty does not compromise left ventricular function: six-month echocardiographic follow-up of the PRAGUE 1 Study. *Jpn Heart J*. 2003 May;44(3):313-22., **IF 0,300**

Krupicka J, Marková J, Pohlreich D, Kozák T, **Línková H**, Diehl V; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Echocardiographic evaluation of acute cardiotoxicity in the treatment of Hodgkin disease according to the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Leuk Lymphoma*. 2002 Dec;43(12):2325-9. **IF 1,335**

Hana Línková, Róbert Petr. Antithrombotic therapy in valvular heart disease and artificial valves. *Cor et Vasa*, Volume 55, Issue 2, April 2013, Pages e158-e163

Hana Línková , Michaela Rýzlová, Tomáš Indruch, Róbert Petr; Jiří Karásek. Zátěžová echokardiografie v diagnostice chlopenních vad. *Cor et Vasa*. 2010, **52**(Suppl. 1), 37-42. ISSN 0010-8650.

Petr Toušek, Viktor Kočka, Frantisek Bednár, Miroslav Dvořáček, Libor Vlček, Miroslav Bulvas, **Hana Línková**, Jakub Sulženko, Petr Widimský. Right subclavian approach in transcatheter aortic valve implantation using the

CoreValve prosthesis. *Cor et Vasa*, Volume 54, Issue 5, September–October 2012, Pages e326-e328

Petr Widimsky, **Hana Linková**. Traumatic acute myocardial infarction due to the blunt mid-chest trauma during ice-hockey game. *Cor et Vasa*, Volume 54, Issue 1, January–February 2012, Pages e45-e47

8.3 Kapitoly v knihách:

Línková Hana. Kap. 13. Srdeční vady vrozené a získané in: Widimský Petr et al. *Srdce a plíce: Moderní učebnice kardiologie a pneumologie (online)* 1. vydání Praha: 3. Interní a kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV, 2011 str. 172-207. ISBN 978-80-260-1762-2.

Widimský Petr; Zatloukal Petr; Osmančík Pavel; Mořovská Zuzana; Gregor Pavel; Kočka Viktor; **Línková Hana**; Pauk Norbert. *Srdce a plíce: Moderní učebnice kardiologie a pneumologie [online]*. Praha: 3. interní kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV, 2011. 370 s. ISBN 978-80-260-1762-2. [učební texty]

Línková Hana. 6.7 Vybraná problematika chlopenních vad. In: Ševčík Pavel; Matějovič Martin; Černý Vladimír; Cvachovec Karel; Chytra Ivan. *Intenzivní medicína*. 3. přeprac. a rozšíř. vyd vyd. Praha: Galén, 2014, s. 326-334. ISBN 978-80-7492-066-0.

Evžen Růžička
Hana Línková
Martin Pěnička
Olga Ulmanová
Lucie Nováková
Jan Roth

Low incidence of restrictive valvulopathy in patients with Parkinson's disease on moderate dose of pergolide

Abstract Restrictive valvular heart disease (VHD) has recently been reported in Parkinson's disease (PD) patients treated with ergot dopamine agonists. The aim of the present study was to detect valvular changes in our patients and to investigate their relationship to long-term use of pergolide.

Received: 24 August 2006
Received in revised form: 2 March 2007
Accepted: 12 March 2007
Published online: 24 August 2007

Prof. E. Růžička, MD, DSc (✉) ·
O. Ulmanová · L. Nováková · J. Roth
Dept. of Neurology
1st School of Medicine
Charles University
Kateřinská 30
Prague, CZ-12000, The Czech Republic
Tel.: +420224965550
Fax: +420224922678
E-Mail: eruzi@lf1.cuni.cz

H. Línková · M. Pěnička
Dept. of Cardiology
3rd School of Medicine
Charles University
Prague, The Czech Republic

We examined 90 patients (mean age $60.8 \pm SD 9.5$ years) with PD, average duration 10.0 ± 5.1 years. Mean pergolide dose was 2.93 ± 0.75 (range 0.75 to 5) mg per day. 36 subjects (mean age 55.0 ± 12.8 years) served as controls. All subjects underwent transthoracic echo-Doppler examination. Valve morphology was rated as normal, fibrotic, restrictive, or degenerative. In addition, the mitral tenting area (TA) and tenting distance (TD) were assessed.

In 40 out of 90 (45%) PD patients and in 13 out of 36 (36%) controls, mild mitral regurgitation was observed. In 1 PD patient, a moderate mitral regurgitation was recorded. However, no case of restrictive VHD was found. Neither the TA ($1.44 \pm 0.24 \text{ cm}^2$ vs $1.33 \pm 0.44 \text{ cm}^2$) nor the TD ($0.73 \pm 0.10 \text{ cm}$ vs $0.72 \pm 0.30 \text{ cm}$) differed from controls. There were no correlations between the current or cumulative dose of per-

golide and TA or TD. Discrete fibrotic changes on valves were found in 10 out of 90 (11%) patients. Degenerative changes of valves were found in 11 (12%) patients and in 7 (19%) controls.

Thus in contrast to earlier findings of restrictive VHD in up to one-third of PD patients on pergolide, we did not find any significant heart disease. We only observed mild to moderate mitral regurgitation and clinically insignificant valvular fibrosis. A possible reason for such a discrepancy is that the daily doses of pergolide in our patients were inferior to those reported previously. In conclusion, the prevalence of restrictive VHD has been lower than expected in our patients with PD, probably in relation to moderate daily doses of pergolide.

Key words Parkinson's disease · valvular heart disease · pergolide · ergot dopamine agonist

Introduction

The incidence of restrictive valvular heart disease (VHD) has recently been reported in Parkinson's disease (PD) patients treated with ergot dopamine agonists [4, 5, 11]. In addition, pleural, pericardial, and retroperitoneal fibrotic changes are known to possibly complicate ergot use [14]. According to recent alarming re-

ports, VHD has been found in one-third of patients treated with pergolide [10, 17] and some degree of valvular insufficiency has been observed in as many as 89% of pergolide-treated patients [2]. Subsequent recommendations have restricted the therapeutic use of ergot dopamine agonists [1, 12, 13]. The aim of the present study was to detect VHD in our PD patients and to investigate its relationship to the use of pergolide.

Methods

A letter informing about possible risks of pergolide use was sent to all PD patients taking the drug according to the registry of the Movement Disorders Center in Prague. By the same mail, they were asked to fill a simple yes/no inquiry on the presence of dyspnea, cough, chest pain, marked increase or decrease of body weight, leg edemas, and fatigue syndrome. Those who answered positively to any question were called first, followed by all other patients on pergolide, to undergo transthoracic echo-Doppler examination, chest scan and blood tests (ESR, blood count, and kidney function tests).

Echocardiography

The examinations were performed using a commercially available system (Vivid 7, GE medical systems, Milwaukee, WI, USA). Images were recorded from standard parasternal and apical views [3]. The morphology and function of heart valves was assessed using the region of interest technique. All the measurements were stored online using computer raw data format, and were recorded on a videotape. Three beats in sinus rhythm or five to ten beats, in case of atrial fibrillation, were averaged for measurement of all quantitative parameters. Each examination was done by one of the two experienced echocardiographers (H. L., M. P.) whereas the other one evaluated the recording.

Data analysis

Semiquantitative and quantitative analysis of valvular regurgitation were performed from pulsed wave, continuous wave and color flow mapping. The regurgitations were categorized as mild (regurgitant jet propagation from 1/4 to 2/4 of the left (right) atrium), moderate (from 2+1/4 to 3/4) and severe (from 3+1/4 to 4/4). Valve morphology was assessed as normal, restrictive, fibrotic or degenerative. The valves were regarded as degenerative when we observed sclerotic changes or calcification of the leaflets or the annulus of the valve. The valves were assessed as fibrotic in case the leaflets were thickened, but without restrictive motion and without subvalvular apparatus affection. Mitral and tricuspid valves were regarded as restrictive if leaflets or subvalvular apparatus appeared stiffer than normal and if the leaflets and subvalvular apparatus were retracted toward the apex. The tenting area (TA) of the mitral valve was defined as an area tracing the contours of the anterior and posterior leaflet and annular plane at the end systole. The tenting distance (TD) was measured as the distance between the point of leaflet coaptation and the annular plane [9]. An aortic valve restriction was identified if the valve opened or closed with evident doming of leaflets. The valves without the above mentioned affections were regarded as normal. The systolic pulmonary artery pressure was derived from combination of the peak velocity of tricuspid regurgitant jet in apical 4-chamber view and the jugular venous pressure.

Results

We examined 90 patients (mean age $60.8 \pm SD 9.5$ years, 22 female) with PD, average duration 10.0 ± 5.1 (range 2 to 23) years. Mean daily pergolide dose was 2.93 ± 0.75 (range 0.75 to 5, median 3) mg per day, mean cumulative dose was 4541 ± 1947 (range 89 to 8004) mg, and mean duration of the treatment was 51 ± 20 (4 to 82) months (Fig. 1). 11 out of 90 patients were on pergolide monotherapy while 79 patients were on pergolide in combination with levodopa, mean dose 874 ± 373 (250 to

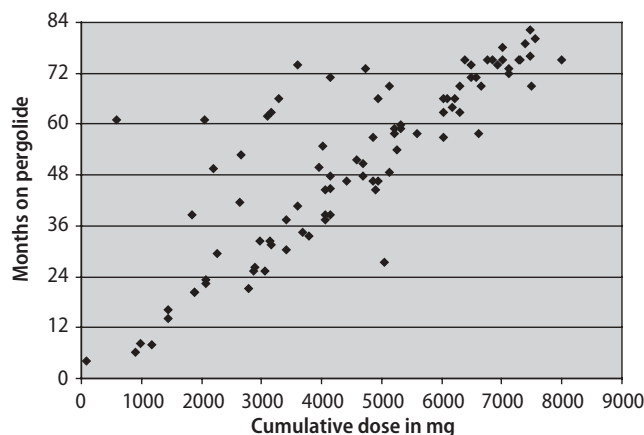


Fig. 1 Duration of treatment and cumulative doses of pergolide

1750) mg. Before pergolide, 28 patients were on other dopamine agonists (most often on lisuride, dihydroergocriptine, or bromocriptine). None of the patients had a history of heart valve disorder. Arterial hypertension was present in 18 (20%) patients, diabetes in nine (10%).

A total of 36 subjects (mean age 55.0 ± 12.8 years, 15 female) served as controls for echocardiographic examination that was performed under similar conditions as in PD patients. Only subjects without a history of cardiac valvular abnormalities and without any signs of heart disease were included in the control group. Arterial hypertension was present in 20 (56%) and diabetes in four (11%) of them. No history of using anorectics or other substances with 5 HT_{2B} agonistic effects was present in any of the patients or controls.

In 1 PD patient, a moderate mitral regurgitation was recorded. In 40 out of 90 (45%) PD patients and in 13 out of 36 (36%) controls, mild mitral regurgitation was observed (Table 1). In none of the patients or controls were the changes haemodynamically significant. No case of severe valve insufficiency or restrictive VHD was found.

Neither the TA (1.33 ± 0.44 cm² vs $0.1.33 \pm 0.44$ cm²) nor the TD (0.73 ± 0.10 cm vs 0.72 ± 0.30 cm) differed from controls. There were no correlations between the current daily or cumulative dose of pergolide and TA or TD. Accordingly, there were no significant differences

Table 1 Valve regurgitation grade

Grade	Mitral	Tricuspid	Pulmonary	Aortic
	% patients/controls			
none	54/64	67/69	98/100	89/92
mild	45/36	33/28	2/0	8/8
moderate	1/0	0/3	0/0	3/0
severe	0/0	0/0	0/0	0/0

between patients with and without mild mitral valve insufficiency, neither in duration of treatment (51 ± 21 vs. 52 ± 19 months), nor in cumulative doses of pergolide (4506 ± 1958 and 4570 ± 1937 mg, respectively).

Discrete fibrotic changes on valves (leaflet thickening without restricted motion) were found in 10 (11%) patients. Degenerative changes of valves were found in 11 (12%) patients and in 7 (19%) controls. No case of pulmonary hypertension was found.

Chest scan had shown possible fibrotic changes in 3 patients. However, by following examination (spirometry and high resolution CT scan) pleural or pericardial fibrosis was excluded. Similarly, several patients presented with slight abnormalities in blood tests but fibrotic changes were found in none of them. No association between subjective complaints in the inquiry and echocardiographic or laboratory findings were found.

Pergolide was withdrawn in all patients with abnormal results of the screening suggestive of fibrotic changes (15 out of 90, i. e. 17%). A further 42 patients (46%) decided to change the treatment following the information about possible risks of pergolide use. Consequently, 33 (37%) patients have remained on pergolide and will be regularly screened for possible complications.

Discussion

In contrast to previous studies that found VHD in a large proportion of PD patients treated with pergolide [2, 17, 19], we failed to find any case of restrictive valvulopathy in our sample of 90 PD patients. In an attempt to explain such a low incidence of VHD compared to previous reports, the difference in daily doses of pergolide is mostly remarkable. In fact, the mean daily dose of pergolide in our sample was nearly 3 mg and the maximum dose did not exceed 5 mg while e. g. in the Van Camp study, one-third of patients were taking more than 5 mg [17]. In ad-

dition, cumulative doses of pergolide seem to play a role, e. g., in a recent study by Zanettini et al., severe regurgitation was associated with rather high cumulative dose of pergolide (6498 ± 2624 mg) [19]. On the other hand, fibrotic changes have occasionally been reported in patients on low or moderate doses of pergolide, after less than one year of treatment [4, 6]. It has been hypothesized that pergolide-associated fibrosis may be an idiosyncratic event; thus the amount of pergolide would not play a role [1]. Nevertheless, similarly to our findings, low incidence of VHD was demonstrated in PD patients treated with moderate daily doses of pergolide [7, 18].

A quite high proportion of cases with mild mitral valve insufficiency in both PD and control subjects is noteworthy as it does not necessarily refer to restrictive VHD. It may rather correspond to non-specific degenerative valvular changes due to common comorbidities (e. g., arterial hypertension). In addition, according to large population cohort studies, a substantial proportion of healthy men and women had detectable valvular regurgitation by color Doppler echocardiography [16]. Mild mitral regurgitation was detected in 58% of healthy individuals older than 50 [8]. Accordingly, the presence of cardiac valve regurgitation has recently been demonstrated even in PD patients without any previous exposure to dopamine agonist treatment [15].

In conclusion, we did not find any case of restrictive valvular heart disease in our PD patients treated with pergolide on daily doses around 3 mg. Together with other similar observations, this might lead to an alleviation of restraining therapeutic recommendations for pergolide, on the condition that the daily dose does not exceed 3 mg and regular echocardiographic screenings are ensured.

■ **Acknowledgments** We thank Martina Havlíková and Zuzana Kordová for their technical assistance. The work has been supported by the Research Projects MSM 0021620817 and 0021620849.

References

1. Agarwal P, Fahn S, Frucht SJ (2004) Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. *Mov Disord* 19:699–704
2. Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, Laskar SR, Baseman JG, Dewey RB Jr (2004) Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 63:301–304
3. DeMaria A, Blanchard D (1998) *The echocardiogram*. McGraw-Hill, New York
4. Flowers CM, Racoosin JA, Lu SL, Beitz JG (2003) The US Food and Drug Administration's registry of patients with pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc* 78: 730–731
5. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, Lerch R, Stalder H, Liaudat S, Raskoff WJ, Flachsbart KD, Rakowski H, Pache JC, Burkhard PR, Lang AE (2004) Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 19:656–662
6. Chung EJ, Yoon WT, Kim JY, Lee WY (2006) Valvular heart disease in a patient with Parkinson's disease treated with a low daily dose and a low cumulative dose of pergolide. *Mov Disord* 21:586–587
7. Kim JY, Chung EJ, Park SW, Lee WY (2006) Valvular heart disease in Parkinson's disease treated with ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 21:1261–1264

8. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliercio CP, Taylor CL, Bailey KR, Seward JB (1990) Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr* 3:54–63
9. Oh JK, Seward JB, Tajik J (1999) Assessment of diastolic function. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia
10. Peralta C, Wolf E, Alber H, Seppi K, Muller S, Bosch S, Wenning GK, Pachinger O, Poewe W (2006) Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. *Mov Disord* 21:1109–1113
11. Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE (2002) Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 77:1280–1286
12. Rascol O, Pathak A, Bagheri H, Montastruc JL (2004) Dopamin agonists and fibrotic valvular heart disease: further considerations. *Mov Disord* 19:1524–1525
13. Roth J, Ulmanova O, Ruzicka E (2005) Organ changes induced by ergot derivative dopamine agonist drugs: time to change treatment guidelines in Parkinson's disease? *Cas Lek Cesk* 144: 123–126
14. Shaunak S, Wilkins A, Pilling JB, Dick DJ (1999) Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:79–81
15. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E (2007) Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 356:29–38
16. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ (1999) Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83:897–902
17. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyltermans L, Van Zandijcke M, De Sutter J, Santens P, Decoodt P, Moerman C, Schoors D (2004) Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 363:1179–1183
18. Waller EA, Kaplan J, Heckman MG (2005) Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 80:1016–1020
19. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G (2007) Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 356:39–46

that the potential benefits of Ketek outweigh its risks when it is used according to the current approved label, we continue our safety surveillance and will take further actions if warranted.

Janice Soreth, M.D.
Edward Cox, M.D., M.P.H.
Sandra Kweder, M.D.

John Jenkins, M.D.
Steven Galson, M.D., M.P.H.

Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
Silver Spring, MD 20993

1. Ross DB. The FDA and the case of Ketek. *N Engl J Med* 2007;356:1601-4.

Dopamine Agonists and Valvular Heart Disease

TO THE EDITOR: Schade et al. (Jan. 4 issue)¹ report an adjusted incidence-rate ratio of 4.9 for valvular regurgitation among patients taking the dopamine agonist cabergoline, especially at a daily dose above 3 mg and a duration of use of 6 months or more. The authors also report an incidence-rate ratio of 2.6 for cabergoline at a dose of 3 mg or less, adjusted for the cumulative duration of use. In the same issue, Zanettini et al.² report a relative risk of moderate or severe valvular regurgitation of 4.6 to 7.3 among patients taking cabergoline. They also describe a dose effect on the severity of valvular dysfunction. Of note, Zanettini et al. do not report the prevalence of left ventricular dilatation and remodeling, which weakens their assertion that the tenting area of the mitral valve is solely an index of “stiffening of the leaflets.”

Cabergoline is a first-line therapy in prolactin-secreting pituitary tumors. The usual dose is 0.25 to 2.0 mg weekly (maximum, 4.5 mg). Young patients with hyperprolactinemia often receive therapy for life. Have the authors examined the prevalence of valvular dysfunction at lower doses of cabergoline in their studies? Further work with rigorous quantitative echocardiography is required to study the effect of lower doses of cabergoline administered over a long period in patients with hyperprolactinemia.

Jeffrey W. Stephens, M.B., B.S., Ph.D.
David E. Price, M.D., F.R.C.P.
Adrian Ionescu, M.D., M.R.C.P.

Morrison Hospital
Swansea SA6 6NL, United Kingdom
j.w.stephens@swansea.ac.uk

- Schade R, Anderson F, Suissa S, Haverkamp W, Garde E. Dopamine agonists and the risk of cardiac regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.

TO THE EDITOR: Schade et al. and Zanettini et al. report a high incidence of significant valvular regurgitation in patients taking the ergot-derived dopamine agonist pergolide for the treatment of Parkinson's disease. Zanettini et al. report that severe regurgitation was associated with a high mean cumulative dose of pergolide (i.e., 6498 mg). In another study,¹ patients who took a high daily dose of pergolide (more than 5 mg) had a slightly higher prevalence of restrictive valvular disease than did patients who took lower doses.

We studied 90 patients with Parkinson's disease (mean age, 61 years, of whom 24% were women) who were taking pergolide and 42 healthy matched controls. The average daily dose of pergolide was 2.93 mg, the average cumulative dose was 4541 mg, and the median duration of treatment was 51 months. None of the patients had restrictive valvular morphology or severe valvular regurgitation. The prevalence of moderate valvular regurgitation was 4.4% in the pergolide group and 2.4% in the control group, a difference that was not significant. Discrete leaflet thickening of left-sided valves without restricted motion was found in 11.1% of patients in the pergolide group, as compared with none in the control group. These findings corroborate previous reports¹ that low daily and cumulative doses of pergolide do not appear to be associated with clinical valvular disease.

Hana Linkova, M.D.
Evzen Ruzicka, D.Sc.
Martin Penicka, Ph.D.

Charles University
10000 Prague, Czech Republic
penicka@fnkv.cz

- Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004;363:1179-83.

Aortic regurgitation after TAVI - 1 year follow-up

Abstract

Aortic regurgitation after TAVI is associated with worse prognosis. It is described frequently in patients with bicuspid or severely calcified valves as well as in patients with an excentricity of the aortic annulus based on cardiac CT measurements. The purpose of our study was to evaluate the incidence of post-procedural AR $\geq 2-4/4$ after TAVI, to determine the relationship between anatomical parameters of the valve and the incidence of AR as well as clinical and echocardiography follow-up 1 and 12 months after TAVI. We included 96 patients. The mean age was 80.1 ± 7.1 years. Each patient underwent TTE, TEE and CT before the procedure. All patients underwent follow-up 1, 6 and 12 months after TAVI, which included a clinical examination and an echocardiography examination. For further analysis, we divided our study population into two groups, patients with none or mild AR ($0 < 2/4$) and patients with moderate or severe AR ($\geq 2-4/4$).

Results: 19 (14.6%) patients had AR $\geq 2-4/4$ after the procedure. In these patients, a significantly larger aortic annulus 26 ± 2.5 mm vs. 25 ± 2.2 mm ($p=0.06$) and a significantly larger ascending aorta 35.4 ± 3.6 vs. 32.6 ± 3.6 mm ($p= 0.01$) were found. The index of excentricity was not significantly larger in this group of patients 0.12 ± 0.09 vs. 0.12 ± 0.08 ($p = 0.91$). The EF increased in both groups. In patients with AR $0 < 2/4$ it increased from 51% to 55.6% ($p < 0.01$). There was no statistical difference between clinical follow-up based on functional class NYHA ($p = 0.068$).

Conclusions: Dimensions of aortic annulus and ascending aorta predicted post-procedural AR, however patients in our study population did not have a significantly lower EF or worse clinical outcome.

Key words:

aortic regurgitation, transcatheter aortic valva implantation, echocardiography, computer tomography

Abbreviations:

TAVI - transcatheter aortic valve implantation

AR – aortic regurgitation

EF – ejection fraction

NYHA – New York Heart Association

TTE – transthoracic echocardiography

TEE – transesophageal echocardiography

CT – computed tomography

CFM - color flow mapping

LV –left ventricle

LA - left atrium

RV – right ventricle

V max - maximal velocity

PG – pressure gradient

MiR - mitral regurgitation

TR – tricuspid regurgitation

PSAP – pulmonary systolic artery pressure

EDD – enddiastolic diameter

CAD - coronary artery disease

CABG – coronary artery bypass graft

AF – atrial fibrillation

PAD- periphery artery disease

SD - standard deviation

Introduction

Aortic stenosis is the most common valve disease in adults. The incidence of aortic stenosis is on the rise as the mean age of the population increases. In majority of cases the etiology is degenerative. The natural course of the disease is characterized by a relatively long asymptomatic period. Once symptoms occur, the prognosis changes dramatically. If left untreated, the mean age of survival is 1-5 years, depending on symptoms. Aortic valve replacement should be recommended once symptoms develop [1,2,3].

Surgical valve replacement is the method of choice in the majority of patients. The mortality of elective procedures in patients without significant comorbidities oscillates around 2%. A large number of patients (approximately 30%), are not indicated for aortic valve replacement due to an expected high operation mortality, based on age and other significant comorbidities. Currently for these patients, TAVI is an alternative treatment. Since 2002 when TAVI was first performed, it has become a widely used and accepted procedure of choice in patients with a high operative risk (4). Two types of prosthesis are currently used in clinical practice – the balloon expandable Edwards Sapiens system and the self expandable Medtronic CoreValve system [5,6,7,8,9]. Advantages of TAVI compared to medical and surgical treatment have been described in previous studies [10,11,12,13]. However, TAVI has been linked to a higher incidence of paravalvular regurgitation compared to surgical treatment. AR after TAVI can possibly be associated with higher mortality. In the PARTNER trial, moderate and severe AR was found in 6.8% of patients undergoing TAVI, compared to 1.9% of patients undergoing surgical treatment. Some degree of AR was documented in approximately 70% of patients after TAVI after a one year follow-up. In various studies, moderate or severe AR was found in 4-35% of patients [11,14,15,16,17].

AR after TAVI can be either paravalvular, transvalvular or supra-skirtal [18,19,20]. Paravalvular regurgitation is caused by an incomplete apposition of the prosthesis in the aortic annulus. The presence of calcifications in the aortic annulus and leaflets, the excentricity of the annulus, a small diameter of the annulus, the dilatation of ascending aorta as well as an incorrect determination of dimensions, under dilatation of the prosthesis or malposition of the prosthesis are all factors that have previously been described to cause AR in TAVI patients [21,22,23]. Precise assessment of the aortic valve morphology and calcifications of the valve before the procedure are crucial in the prevention of development of AR after TAVI.

Purpose

The purpose of the study was to evaluate the incidence of post-procedural aortic regurgitation in TAVI patients immediately and 12 months after TAVI, as well as to determine whether anatomical parameters of the aortic valve influence the occurrence of AR. The impact of AR on functional class and EF was also examined.

Study population

Ninety six consecutive patients who underwent TAVI implantation at our cardiocentre during a 4 year period (2010-2013) were included in our analysis. Fifty two (56%) of the patients were women. The mean age of the patients was 80.1 ± 7.1 years. The procedure was performed in patients with severe symptomatic aortic stenosis who were contraindicated for surgical valve repair due to high operative risk by a team of cardiologists and cardiothoracic surgeons at the heart team. The logistic euroscore was 23.12 ± 12.7 . All patients signed an informed consent before the procedure. All of the patients were thoroughly examined. Each of the patients underwent transthoracic and transesophageal echocardiography and coronarography. A CT examination of the thoracic and abdominal aorta was also performed to verify the anatomical proportions of the aortic valve and to verify the access approach. Basic characteristics of the study population are shown in table 1.

The self expandable Medtronic CoreValve system was used in all patients. In most of the patients the femoral access was used. In case the femoral access was unavailable, access through the subclavian artery was used (vessel diameter less than 6mm, calcifications, tortuosity of the pelvic arteries). Balloon valvuloplasty was routinely performed before valve implantation. After the procedure, we examined all of the patients in our cardiocentre on a regular basis (clinical examination, echocardiography).

Methods

Clinical, echocardiographic and CT exams were performed in all patients before TAVI. For the purpose of this study clinical data was collected and evaluated one year after the procedure. The status of the patients was collected during a routine clinical exam. We evaluated the functional class of the patients using questionnaires.

Echocardiography

The examination of all patients was performed on a commercially available Vivid 9 echocardiograph (GE medical systems, Milwaukee, WI, USA). Images were stored online using computer raw data format, were recorded and independently evaluated by two experienced echocardiographers. All

patients underwent transthoracic examination. Three beats in sinus rhythm, and ten beats in case of atrial fibrillation, were averaged for measurement of all quantitative parameters. Function of left ventricle was evaluated using the Simpson method. The severity of AR was evaluated according to the VARC II consensus dokument [18,19]. We divided the patients into two groups – patients that had no or only mild AR and patients that had moderate or severe AR according to VARC II.

Computed tomography

CT was performed using a 256-detector-row CT scanner (Brilliance iCT 256; Philips, Best, The Netherlands) with a tube voltage of 100-120 kV, a tube current of 300 to 360 mAs (depending on body mass index), collimation of 2×128×0.625 mm, a pitch of 0.18, a rotation time of 0.27 seconds, and a slice thickness of 0.9 mm. A triphasic injection of 100 mL of contrast media (Ultravist 370; Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Montville, NJ) was applied. First, 80 mL of contrast agent was administered at a flow rate of 5.0 mL/second, followed by 40 mL of 50% contrast/saline. Subsequently, a saline flush of 40 mL was administered at a flow rate of 5.0 mL/second. Bolus tracking was used for synchronization of the contrast medium injection with scanning. The region of interest was positioned at the descending aorta. After enhancement reached 140 HU, there was 3-second post-threshold delay before the scan commenced. Prospective ECG triggered dose modulation was applied, scanning an entire cardiac cycle and attaining maximal tube current at 75% (when stable heart rate < 60 b.p.m.) or 65–85% (when heart rate > 60 b.p.m.) of RR interval. When prospective dose modulation was used, the tube current outside of the predefined interval was 25% of the maximal tube current. The complete MDCT study protocol comprised prospective coronary calcium scan and coronary angiography. For MDCT coronary angiography, data acquisition was performed triggered to the electrocardiogram to allow retrospective gating and reconstruction of the data at desired phases of the cardiac cycle (at each 10% of RR interval and at 75–85% for diastole and 30–40% for systole).⁷ Finally, data sets were transferred to an external workstation (Comprehensive Cardiac Analyses, Brilliance Workspace v. 4.0; Philips Healthcare, Cleveland, OH) for offline analysis.

Statistics

All continuous variables were tested for Gaussian distribution as determined by the Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables are presented as mean ± SD; categorical variables are presented as frequencies and percentages. Differences between the 2 patient groups were compared

with the unpaired Student t test for continuous variables and the chi-square tests for dichotomous variables. Statistical analyses were performed with SPSS software (version 16.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois). All statistical tests were 2-sided, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Occurrence of $AR \geq 2/4$ was found in 14 (14.6%) patients during one month follow-up and in 19 patients during one year follow-up. A significantly larger aortic annulus and a significantly larger ascending aorta were found in these patients based on the routine CT examination prior to TAVI. The index of excentricity was not significantly larger in this group of patients. A significant difference between the amount of calcium in the valve, measured by the Agatston score, was not found between the two groups (3720 ± 956 vs. 3257 ± 930) ($p = 0.09$). Echocardiographic parameters before valve implantation did not significantly differ in patients with moderate or severe postprocedural AR and in patients with no or mild postprocedural AR. In one year follow-up we found an improvement in ejection fraction in patients with $AR \geq 2-4/4$ from 48.9% to 55.2% ($p = 0.09$) and in patients with $AR 0 < 2/4$ from 51% to 55.6% ($p = 0.01$) (table 4).

We did not find a significant difference in functional class between the two groups ($p = 0.68$) during one year follow-up. There was not a significant difference in death between the two groups as well as in the combined endpoint consisting of death and functional class (table 5).

Discussion

Anatomical proportions of the valve have an impact on the development of AR after TAVI. Quality assessment of the anatomical proportions is therefore required for a proper selection of valve [24]. Relying on echocardiography measurements alone can cause under estimation of the size of the aortic annulus. For exact measurements it is better to use the CT measurements as they respect the excentricity of the annulus, allows precise measurements of the area and circumference of the annulus. This method can also accurately measure the amount of calcium in the valves [25,26,27].

Paravalvular AR has been described in cases when the prosthesis is malpositioned due to a large amount of calcium in the valve and its commissures (28). Some trials have shown an association between the amount of calcium in the valve leaflets and postprocedural AR (29,30), however other studies have not proven this [31]. In our study we evaluated the amount of calcium in the aortic valve using the Agatston score [32,33]. We did not prove a significant difference between the amount of calcium and the severity of postprocedural AR. The similiarly described index of excentricity as a

predictor of development of AR [24,25] was not proven in our study. However in patients with $\geq 2-4/4$ AR we found a significantly larger ascending aorta. The reason for the larger regurgitation in these patients was probably under dilatation of the prosthesis or the malposition of the prosthesis, which is described as being the main risk factor or postprocedural paravalvular AR. Based on available data and results from our study we believe that the use of multimodality imaging methods and thereby exact examination of anatomical proportions of the aortic valve help to determine the correct strategy of the procedure and therefore prevention of possible complications.

Postprocedural AR after TAVI is a strong independent predictor of all-cause mortality after TAVI [34,35,36], regardless of the severity. The reasons why even mild AR leads to worse prognosis remain unknown. One possibility is that the severity of AR is underestimated during echocardiography due to possible eccentric and multiple jets after TAVI. It is also possible that the shadow from the prosthesis can lead to underestimation of the severity. The severity of postprocedural AR should be evaluated according to the VARC consensus document, measurement of vena contracta or measurement of regurgitation volume (18,19). A detailed echocardiography exam should be performed.

According to previous trials 80% of patients without AR after TAVI have improved in functional class whereas only 60% of patients with moderate or severe AR have improved in functional class [13,37]. We have not found a statistically significant difference in functional class or in improvement of EF in our study population during the 1 year follow-up. This is likely due to the fact that only a relatively small number of patients were included and due to a somewhat short time of follow-up. Other factors such as comorbidities and affiliated valve disease must also be considered in such an aging population.

Conclusions

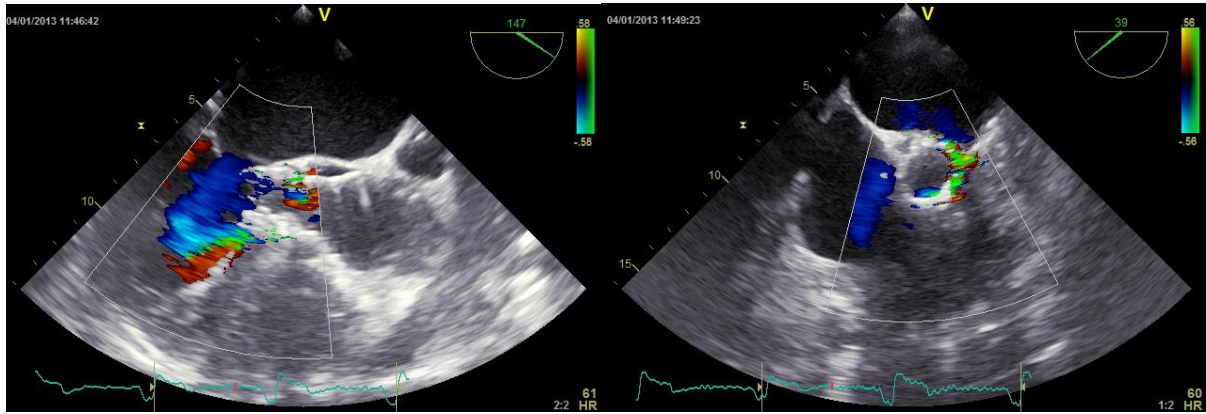
Patients undergoing TAVI have a larger occurrence of AR than patients undergoing surgical aortic valve replacement. The assessment and quantification of AR is not always easy. For correct implantation and prevention of development of a paravalvular leak after TAVI, precise measurements must be obtained before the procedure. In our study population we did not find a larger occurrence of AR than in the other studies. The development of postprocedural AR was predicted by the size of the annulus and ascending aorta. In one year follow-up, patients with $\geq 2-2/4$ AR did not have a significantly worse EF or functional class.

Acknowledgement

This work was supported by the project PRVOUK P35 from Charles University in Prague.

Picture 1.

Paravalvular aortic regurgitation after TAVI, assessed by CFM on transesophageal examination



Picture 2 CT examination of the aortic valve before and after TAVI (same projection)

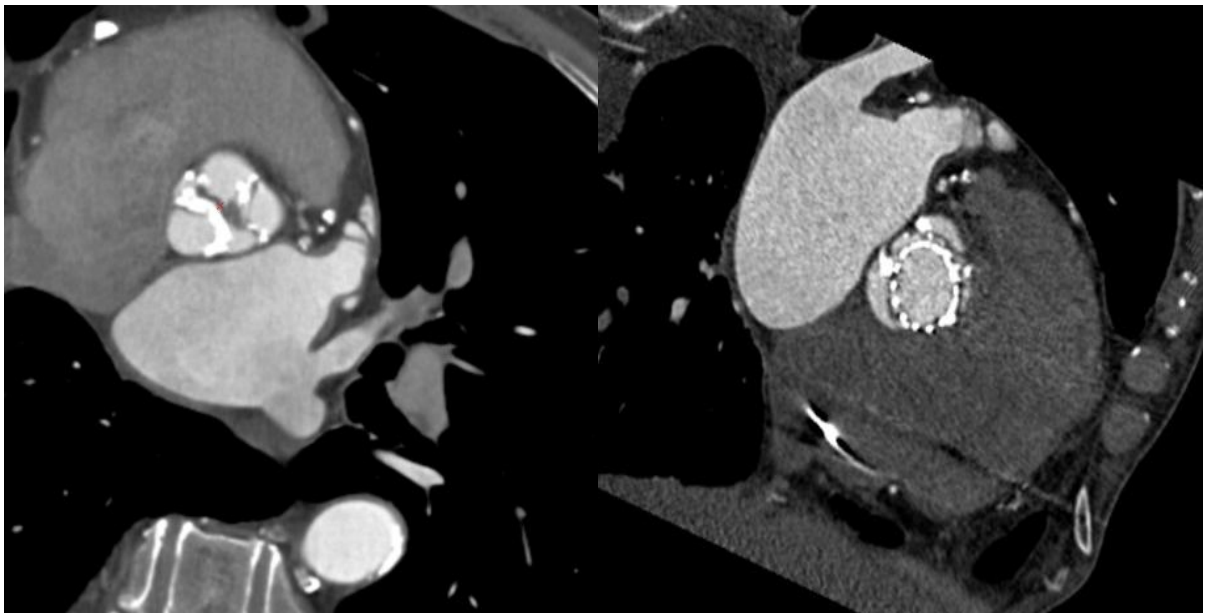


Table 1 Baseline characteristic of patients

Age (years)	80,1± 7, 1
Logistic Euroscore	23,12 ± 12,7
Functional class NYHA I	0
NYHA II	26 (27,3 %)
NYHA III	60 (61,8 %)
NYHA IV	10 (10,9 %)
Angina pectoris	53 (54,5 %)
Syncope	17 (18 %)
CAD	46 (56 %)
Post CABG	25 (25,5 %)
AF	21 (21,8 %)
PAD	11 (11 %)

Data are expressed as mean ±SD or as number (percentage)

Table 2

Comparison of anatomical parameters of aortic valve and ascending aorta in patients with no or mild AR and moderate or severe AR after TAVI

	AR <2/4	AR ≥ 2/4	P value
Ao.annulus (mm)	25 ± 2,2	26,4 ±2,5	0,06
Index excentricity	0,12 ± 0,08	0,08 ±0,09	0,91
Ao.bulbus (mm)	32,5 ± 3,8	33,3± 3,6	0,46
ST junction (mm)	26,1 ±2,9	27 ± 4,5	0,38
Asc.aorta (mm)	32,9± 3,6	35,4 ±3,6	0,01

Data are expressed as mean ±SD

Table 3. Comparison of baseline echocardiographic parameters in groups with postprocedural AR< 2/4 and AR≥ 2/4 in one year follow-up

Baseline echo parameters	AR <2/4 n= 77	AR ≥2/4 n= 19	P value
EF LK (%)	53 ± 11,2	53,5 ± 12,5	0,47
Baseline LV (mm)	50,7±6,5	49,5 ± 6,6	0,47
Baseline LA(mm)	44,7±5,7	45,9 ±7,9	0,44
Baseline RV (mm)	27,4± 3,8	28,1 ±4,5	0,54
Baseline AR ≥2/4 (n/%)	11 (14 %)	2 (11 %)	0,98
Baseline Vmax (m/s)	4,1 ±0,7	4,2 ± 0,6	0,62
Baseline PG max (mmHg)	44,9 ±16,3	46,4 ± 14,9	0,74
Baseline MR ≥2/4, n (%)	30 (39 %)	5 (26 %)	0,43
Baseline TR ≥2/4, n (%)	18 (23 %)	6 (32 %)	0,33
Baseline SAP (mmHg)	37,4 ±12,8	42 ±12,1	0,07

Data are expressed as mean ±SD or as number (percentage)

Table 4. Echocardiographic parameters in patients with no or mild AR and moderate or severe AR after TAVI

AR <2 /4 n= 77	Baseline	1 year follow-up	P value
EF (%)	51±11,2	55,6±8,5	0,01
EDD LV(mm)	51,4±11,2	51,6±6,2	0,84

AR ≥2 /4 n=19	Baseline	1 year follow-up	P value
EF (%)	48,9±13,9	55,2±11,3	0,09
EDD LV	49,5±7,7	53,1±5,8	0,08

Data are expressed as mean ±SD

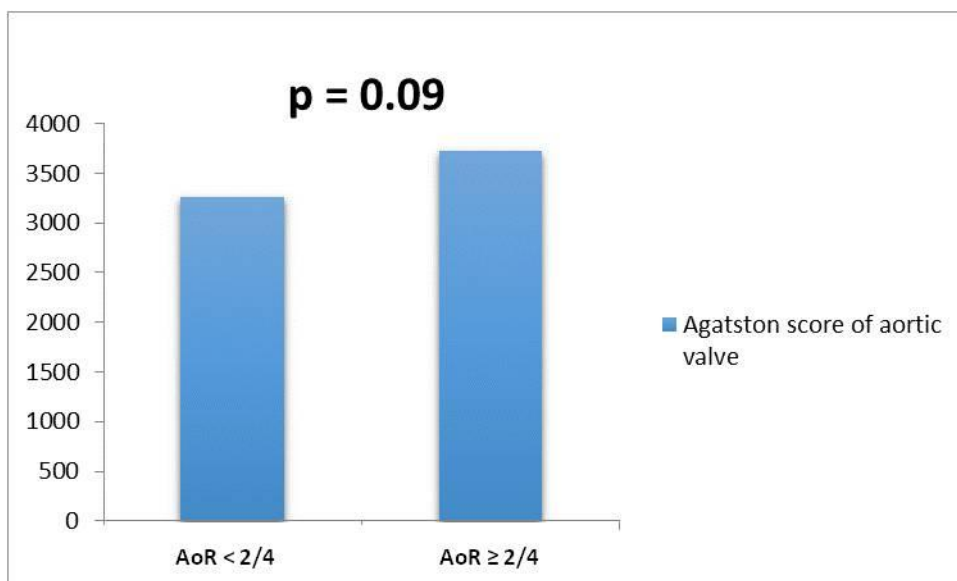
Table 5. Comparison of clinical parameters in patients with no or mild AR and moderate or severe AR after TAVI

Clinical parameters	AR <2/4 n=77	AR ≥ 2/4 n=19	P value
NYHA III a IV	8 (10 %)	1 (5 %)	0,68
Death	6 (8 %)	3 (16 %)	0,37
Combination NYHA + death	13 (17 %)	4 (21 %)	0,74

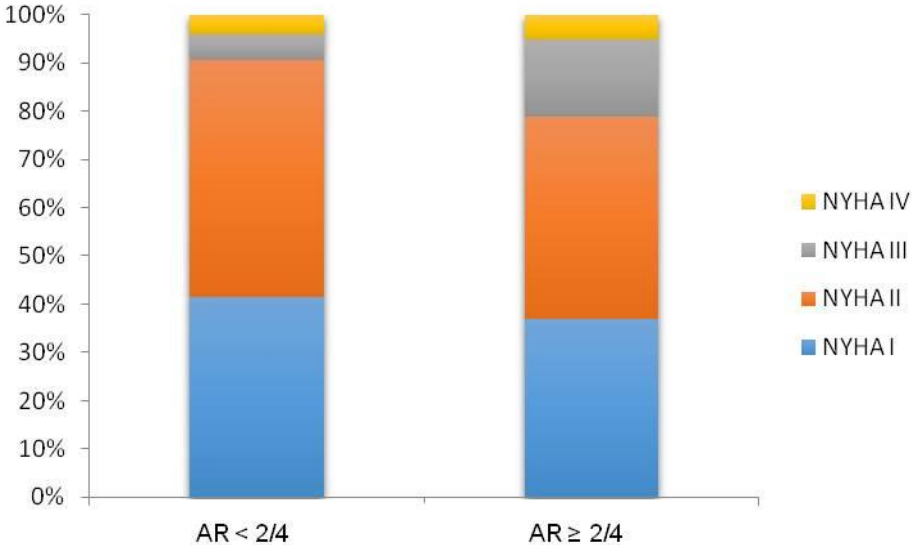
Data are expressed as number (percentage)

Graph 1.

Agatston score 3720 ± 956 patients with AR, without AR 3257 ± 930 ($p = 0.09$)



Graph 2. Distribution of functional class



Literature:

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-e185
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al., Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J* (2012) 33, 2451–2496
3. Popelová J, Benešová M, Brtko M a kol., Doporučené postupy pro léčbu chlopenních srdečních vad v dospělosti, *Cor Vasa* 2007; 49 (Suppl.11); 6-46
4. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002; 106: 3006–3008.
5. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Gerber L. Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with calcific aortic stenosis: technical advances, clinical results and future strategies. *J Invasive Cardiol.* 2006; 19: S88–S96.
6. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG. Transapical transcatheter aortic valve implantation in man. *Circulation.* 2006; 114: 591–596.
7. Webb JG, Pasupati SJ, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007; 116: 755–763.
8. Walther TFV, Kempfert J, Borger MA, Fassel J, Chu MWA, Schuler G, Mohr FW. Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33: 983–988.
9. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, Sauren B, Mohr FW, Zickmann B, Ivesen S, Felderhoff T, Cartier R, Bonan R. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second and current third generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30 day outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 69–76

10. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
11. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
12. Makkar RR, Fontana GP, Jiliahawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696-704.
13. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686-95.
14. Yared K, Garcia-Camarero T, Fernandez-Friera L, et al. Impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: results from the REVIVAL trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:469-77.
15. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart* 2011;97:899-906.
16. Rajani R, Kakad M, Khawaja MZ, et al. Paravalvular regurgitation one year after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:868-72.
17. Yan TD, Cao C, Martens-Nielsen J, et al. Transcatheter aortic valve implantation for high-risk patients with severe aortic stenosis: A systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1519-28.
18. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223-44.
19. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 2012;33:2403-18.
20. Stähli BE, Gebhard C, Falk V, et al. Regurgitation after Edwards SAPIEN valve implantation: truly paravalvular or 'supra-skirtal'? *Eur Heart J*. 2013;34(16):1214

21. Jabbour A, Ismail TF, Moat N et. al, Multimodality imaging in transcatheter aortic valve implantation and post-procedural aortic regurgitation: comparison among cardiovascular magnetic resonance, cardiac computed tomography, and echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2165-73.
22. Tarantini G, Gasparetto V, Napodano M, et al. Valvular leak after transcatheter aortic valve implantation: a clinician update on epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1:312-20.
23. Litmanovich DE, Ghersin E, Burke DA et. al. Imaging in Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): role of the radiologist. *Insights Imaging.* 2014;5(1):123-45.
24. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, et al. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:74-81.
25. Leipsic J, Gurvitch R, LaBounty TM et al. Multidetector Computed Tomography in Transcatheter Aortic Valve Implantation, *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4(4):416-429.
26. Wong D, Bertaso A, Liew G et al. Relationship of Aortic Annular Eccentricity and Paravalvular Regurgitation Post Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve. *J Invasive Cardiol* 2013;25(4):190-195
27. Tops LF, Wood DA, Delgado V, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(3):321-330.
28. Ewe SH, Ng AC, Schuijf JD, et al. Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2011;108:1470-7.
29. Delgado V, Ng AC, van de Veire NR, et al. Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1114-1123.
30. John D, Buellesfeld L, Yuecel S, et al. Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:233-43.

31. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, et al. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2011;150:142-5.
32. Staubach S, Franke J, Gerckens U, et al. Impact of aortic valve calcification on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: Results from the prospective multicenter German TAVI registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:348-55.
32. Haensig M, Rastan A. Aortic valve calcium load before TAVI: Is it important? *Ann Cardiothorac Surg*. Jul 2012; 1(2): 160–164.
33. Achenbach S, Ensminger SM. CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jun;29(5)
34. Gotzmann M, Korten M, Bojara W, et al. Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2012;110:1500-6.
35. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705-15.
36. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart* 2011;97:899-906.
37. Nielsen HH, Egeblad H, Andersen HR, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation of the edwards SAPIEN(tm) valve. *Scand Cardiovasc J* 2013;47:36-41.