

ОБРАТНО РЕМОДЕЛИРАНЕ НА ЛЯВОТО ПРЕДСЪРДИЕ СЛЕД ОПЕРАТИВНА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ И МИТРАЛНА РЕКОНСТРУКЦИЯ

П. Панайотов, М. Славов, Д. Панайотова,
Н. Николова¹

*Отделение по кардиохирургия,
УМБАЛ „Св. Марина”, ¹Катедра по
информационни технологии,
ВВМУ „Н. Й. Вапцаров”, Варна*

РЕЗЮМЕ

Представят се резултатите от анализа на предоперативния сърдечен статус и следоперативния период на 140 пациента с исхемична болест на сърцето и значима исхемична митрална регургитация (ИМР). При 71 от тях (група А) едноетапно е извършена реваскуларизация и клапносъхраняваща корекция на ИМР. При останалите 69 (група Б) е осъществена изолирана аорто-коронарна байпас операция (АКБ). Извършени са ранни контролни ехокардиографии преди изписването, както и проследяване на пациентите средно 20 месеца след операцията. Акцент е поставен върху левопредсърдната морфология преди интервенцията и промените, настъпващи във времето след различен обем хирургична процедура. Установява се, че левопредсърдните размери спадат непосредствено след изолирания аорто-коронарен байпас, но слабо и нетрайно. След това дилатацията продължава и при проследяването на болните тези размери са по-големи от предоперативните. За сметка на това комбинираната коронарна хирургия с оперативна корекция на ИМР води до по-изразено намаляване на размерите на лявото предсърдие, която се запазва във времето. Това е основание да се направи заключението, че комбинацията от оперативна реваскуларизация и митрална пластика отключва процес на значимо левопредсърдно ремоделиране със снижаване на риска от последващи сърдечно-съдови инциденти.

Ключови думи: исхемична митрална регургитация, ремоделиране на ляво предсърдие, хирургична реваскуларизация, изолиран аорто-коронарен байпас, ехография

LEFT ATRIAL REVERSE REMODELING FOLLOWING SURGICAL REVASCULARIZATION AND MITRAL VALVE REPAIR

P. Panayotov, M. Slavov, D. Panayotova,
N. Nikolova¹

*Division of Cardiac Surgery, St. Marina University
Hospital of Varna, ¹Department of Information
Technologies, Naval Academy of Varna*

ABSTRACT

The results from the analysis of the preoperative cardiac status and postoperative period of 140 patients with ischemic heart disease and significant ischemic mitral regurgitation (IMR) were presented. In 71 patients, surgical revascularization and simultaneous mitral valve repair was done (group A). The rest 69 patients were subjected to isolated coronary artery bypass procedure (group B). Control transthoracic echocardiographic examinations were performed before discharge from hospital and postoperative follow-up (mean 20 months) was accomplished. The emphasis was made on the left atrial morphology prior to the intervention as well as on the gradual changes following the two types of procedures. It is established that immediately after isolated revascularization, left atrial size decreases, but slightly and temporarily. Later on, dilatation goes on and at patient's follow-up its mean size is bigger than preoperatively. On the other hand, combined coronary revascularization and mitral valve repair result in more prominent and durable left atrial reduction. Based on this a conclusion can be drawn that combined surgical revascularization and mitral repair may trigger a process of significant left atrial reverse remodeling thus lowering the risk of subsequent cardiovascular accidents.

Key words: ischemic mitral regurgitation, left atrial remodeling, surgical revascularization, isolated coronary artery bypass, echography

INTRODUCTION

Left atrial remodeling (LAR) resembles a complex of pathophysiological changes of the structure and function of the left atrium (LA). It significantly alters the course of the basic disease and the prognosis of the patient. However, these processes can be reversed lowering the patient's risk profile. Although the factors that trigger LAR can vary,

ВЪВЕДЕНИЕ

Левопредсърдното ремоделиране (ЛПР) е комплекс от патофизиологични промени в структурата и функцията на лявото предсърдие (ЛП) в резултат на различни фактори. То променя значително хода на основното заболяване и прогнозата на съответния болен. От съществено значение обаче са обратимостта на тези процеси и възможността за преминаване към понискорискова група.

Въпреки че факторите, тригериращи ЛПР, могат да са разнообразни, в крайна сметка по един или друг механизъм те обременяват ЛП обемно и/или тензионно. Митралните клапни пороци са сред най-честите причини за ЛПР. При исхемичната митрална регургитация (ИМР) това се съчетава с коронарна атеросклероза, която също подпомага ЛПР. Възможностите на съвременната сърдечна хирургия позволяват ефективна и безопасна реваскуларизация и при нужда клапна реконструкция, което неутрализира две от основните причини за ЛПР и го реверзира. Степента на обратно развитие и факторите, които го подпомагат, все още не са добре изяснени.

Целта на настоящото проучване е да се анализират промените, настъпващи в левопредсърдните размери, структурата и функцията при тази тези пациенти след хирургична реваскуларизация с и без допълнителна корекция на митралната недостатъчност.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването включва данни за 140 пациенти с коронарна болест и значима ИМР, показани за оперативна реваскуларизация и оценка на митралната клапа. При 71 от тях едноетапно е извършена реваскуларизация и клапносъхраняваща корекция на ИМР (група А). При останалите 69 болни е извършена изолирана байпас-операция (група Б).

Предоперативни данни

При всички болни е извършено задълбочено трансторакално ехокардиографско изследване (ТТЕ) по протокол на катедрата, включващ оценката на сърдечната функция, точната структура и функция на митралната клапа, оценката на степента и механизма на ИМР, размерите и обемите на лявата камера, размерите на ЛП (от парастернална позиция, както и надлъжен и напречен размер от апикална позиция). Всеки показател е проследен предоперативно, като са извършени ранни контролни измервания и следоперативно проследяване между 6 и

ultimately, they overload LA by volume or pressure or both. Mitral valve dysfunction is one of the most common underlying pathological conditions. In ischemic mitral regurgitation (IMR), the mitral disease is a result of coronary artery disease which triggers LAR, too. Contemporary cardiac surgery allows effective and safe revascularization and, when necessary, valve reconstruction, thus neutralizing two major causes of LAR and reversing its direction. The extent of reversal and the contributing factors are not well clarified yet.

The purpose of the present study was to analyze the changes of LA size, structure and function in this population after surgical revascularization with and without concomitant mitral reconstruction.

MATERIAL AND METHODS

The study included data of 140 patients with ischemic heart disease and significant IMR subjected to surgical revascularization and mitral valve evaluation. In 71 of them (group A), revascularization and mitral valve repair were simultaneously performed. In 69 patients (group B) isolated coronary artery bypass graft (CABG) procedure was chosen.

Preoperative data

In all the patients, thorough transthoracic echocardiography (TTE) was performed according to the Department's protocol, including functional assessment, examination of the structure and function of the mitral valve, mechanism and grading of regurgitation, left ventricular size and volume as well as LA size using parasternal, apical long axis and short axis views. Each parameter was preoperatively examined as early postoperative and follow-up measurements were accomplished, too. Follow-up period was between 6 and 52 months (on the average of 20 months). In more than 40% of the patients, additional transesophageal echocardiography was performed in the operating room following induction of anesthesia.

Operative details

All the patients were operated on using standard median sternotomy. In group B, 13 patients were operated on off-pump, while the rest ones including those in group A by using cardiopulmonary bypass (CPB) with mild hypothermy (34°C) and cold crystalloid cardioplegic arrest. Mean number of distal anastomoses was 3,4/patient for group A and 3,5/patient for group B. Mitral valve repair was performed through standard left atriotomy (in 75%) or transseptal approach (in 25 % of the cases). In 9 patients, suture annuloplasty was chosen while in any other ones, annuloplasty ring was implanted.

52 месеца (средно 20 месеца). При над 40% от болните е извършена и допълнителна интраоперативна трансезофагеална ехография в операционната зала след увода в анестезия.

Оперативни детайли

Всички пациенти са оперирани чрез стандартна срединна стернотомия. Общо 13 болни от група Б са оперирани на биешо сърце, а останалите, както и пациентите от група А - в условията на кардиопулмонален байпас (ЕКК – екстракорпорално кръвообръщение) при лека хипотермия (34°C) и студен кристалоиден кардиоплегичен арест. Средният брой на дисталните анастомози е 3,4/пациент при група А и 3,5/пациент при група Б. Митралната пластика е извършена чрез стандартна левостранна атриотомия (при 75%) или чрез транссептален достъп (при 25% от случаите). При 9 болни е използвана шевна анулопластика, докато при останалите е имплантиран анулопластичен ринг.

Статистически анализ

Непрекъснатите променливи са представени като средна стойност ± 1 стандартно отклонение. За сравнение на резултатите са използвани paired samples *t*-test и independent samples *t* -test. За статистически значими са приети стойностите на $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Двама пациенти (2,8%) от група А са починали през ранния следоперативен период (до 30-я ден), докато при група Б няма смъртни случаи. Общата смъртност при проследяването е 16,9% (12/71) при група А и 10,1% (7/69) при група Б. Средните ЛП размери при починалите болни са съпоставени с тези на преживелите болни на табл. 1. Статистически значими са само размерите на ЛП от парастернална позиция при починалите болни от група Б.

Статистически значимо намаляване на размерите на ЛП се установява при преживелите пациенти и от двете групи. Коригирането на ИМР още през ранния следоперативен период логично води до много по-значима редукция на размерите на ЛП, отколкото изолираният аорто-коронарен байпас (АКБ). При тези пациенти размерите на ЛП, достигнати непосредствено след операцията, се запазват през по-късния следоперативен период. Те не показват ясна тенденция нито към увеличаване, нито към допълнително намаляване. За разлика от тях, при пациентите с изолиран АКБ постигнатото намаляване на размерите на ЛП се губи с времето, т. е. ЛПР прогресира и при

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean ± 1 standard deviation. Paired samples *t*-test and independent samples *t*-test were used for data comparison. Value of $p < 0,05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Two patients (2,8 %) of group A died in the first 30 days after the operation, and there were no early deaths in group B. Overall mortality rate during the follow-up period was 16,9% (12/71) in group A and 10,1% (7/69) in group B. Mean LA sizes of the patients who died were compared to those of the survivors in Table 1. LA size from parasternal view of non-survivors in group B was significantly higher only.

A statistically significant decrease of LA size was established in the survivors from both groups. Mitral valve repair resulted in a greater LA size reduction during the early postoperative period when compared to isolated CABG. During the follow-up period, these size remained lower for group A as neither increase, nor additional decrease was observed.

In contrast, following isolated revascularization the early reduction was lost during the postoperative months, i. e. LAR progresses and at the follow-up examination, mean LA size was even greater compared to the preoperative values (Table 2A, 2B and 2C).

The results from intragroup analysis showed a more significant reduction in both groups when preoperative LAR was more advanced. The patients with preoperative LA size > 50 mm are more affected than those with LA ≤ 50 mm (Table 3) no matter what the volume of surgical procedure was. However, IMR correction provided a better long-term result while following isolated revascularization, LA size decreased to a less extent and for a short period, after which LAR progresses further.

This resulted in changes of the distribution according to LA size during the postoperative period (Fig. 1A and 1B).

During the following-up examination, an almost twice smaller number of the patients in the highest risk group with LA size > 50 mm after combined bypass procedure and mitral repair could be observed, while in the group with isolated revascularization, the number of these patients increased when compared to initial data.

DISCUSSION

LAR comprises a variety of adaptive and maladaptive

Table 1. Preoperative LA size (mm) of patients from both groups

Groups	Survivors	Non-survivors	Significance
A			
LA size - parasternal view (mm)	52±6	51±6	NS*
LA size - apical long axis view (mm)	58±10	58±7	NS*
LA size - apical short axis view (mm)	51±6	52±5	NS*
B			
LA size - parasternal view (mm)	47±5	51±3	<0,02
LA size - apical long axis view (mm)	53±7	57±6	NS*
LA size - apical short axis view (mm)	46±5	48±7	NS*

* NS - non-significant

Table 2A. LA size from parasternal view

Group	Preoperative LA size (mm)	Significance	Early postoperative LA size (mm)	Significance	LA size at follow-up (mm)
A	52±6	<0,00000002	49±6	NS*	50±7
B	47±5	<0,03	46±5	<0,0004	48±5

* NS - non-significant

Table 2B. LA size from apical long axis view

Group	Preoperative LA size (mm)	Significance	Early postoperative LA size (mm)	Significance	LA size at follow-up (mm)
A	58±10	<0,0001	53±7	NS*	54±9
B	53±7	NS*	52±7	NS*	53±6

* NS - non-significant

Table 2C. LA size from apical short axis view

Group	Preoperative LA size (mm)	Significance	Early postoperative LA size (mm)	Significance	LA size at follow-up (mm)
A	51±6	<0,000003	47±6	NS*	47±7
B	46±5	<0,02	45±6	NS*	46±5

* NS - non-significant

проследяването на болните средният размер на ЛП е дори по-голям от този преди операцията (Табл. 2А, 2Б и 2В).

Резултатите от вътрегруповия анализ показват, че по-значителна редукция на размерите на ЛП се наблюдава и в двете групи при предоперативно по-ремоделирани предсърдия. Болните с предоперативни ЛП кухини >50 mm се повлияват значително повече, отколкото тези с кухини ≤50 mm (Табл. 3), независимо от обема на оперативната интервенция. Корекцията на ИМП обаче осигурява дълготраен резултат във

processes at molecular and cellular level and of extracellular matrix responding to certain stressors (3,4). The progression of these alterations depends on the exposition to the corresponding stressor. The high-frequency tachycardia and the volume overload in congestive heart failure are the most common stress mechanisms for the atrial myocytes. As a result, significant changes occur as hypertrophy, apoptosis, extracellular matrix changes in myocyte ion channels expression and hormonal production. The unlocked cascades lead to LAR with structural, functional, electric, metabolic and neuroendocrine

Table 3. Postoperative LA size changes from parasternal view according to the initial LA size (mm)

Group	Preoperative size (mm)	Significance	Early postoperative size (mm)	Significance	Follow-up size (mm)
A					
≤ 50 mm	45±3	<0,04	44±2	NS*	44±4
> 50 mm	56±4	<0,00000003	52±5	NS*	53±6
B					
≤ 50 mm	45±4	NS*	44±5	<0,007	46±5
> 50 mm	53±2	<0,06	50±5	<0,01	53±4

* NS - non-significant

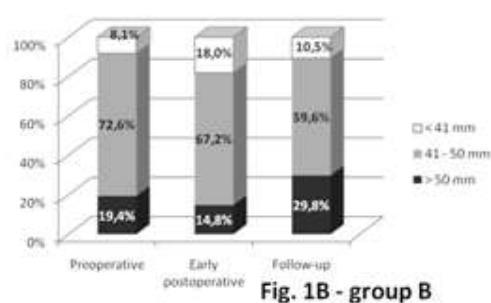
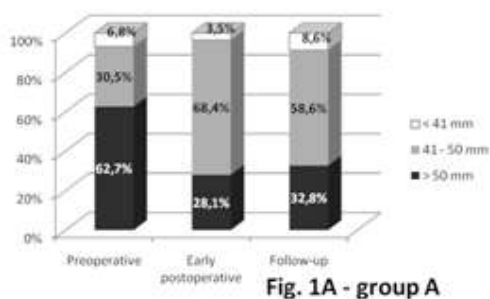


Fig. 1. Patients' distribution according to LA size during the three periods

времето, докато след изолирана реваascularизация размерите на ЛП намаляват по-слабо и за кратък период, след което ЛПП запазва своя прогресивен ход. В резултат на това се променя разпределението на пациентите според размера на ЛП през следоперативния период (Фиг. 1а и 1б).

При проследяването се вижда почти двукратно по-малкият брой на пациентите в най-рисковата група с ЛП >50 mm след комбинирана байпас-процедура и митрална пластика, докато в групата с изолирана реваascularизация броят на тези пациенти се увеличава при сравнение с изходните данни.

ОБСЪЖДАНЕ

Терминът „ЛПП“ означава съвкупност от адаптивни или маладаптивни процеси на субклетъчно и клетъчно ниво и в екстрацелуларния матрикс в отговор на различни стресорни фактори (3,4). По правило степента на прогресия на тези процеси зависи от експозицията на съответния фактор. Най-честите стресорни механизми за предсърдните миоцити са високочестотната деполяризация при тахикардия и обемното натоварване при застойна сърдечна недостатъчност. В отговор

effects. Concomitant diseases such as arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, ischemic heart disease or obesity can aggravate the process of LAR.

The clinical relevance of LAR is well-known. The Framingham study reveals 39% risk of developing atrial fibrillation (AF) for anteroposterior LA size increase of 5 mm only (6). According to the Cardiovascular Health Study, the patients in sinus rhythm and anteroposterior LA size >5 cm present with a fourfold risk of developing AF (5). Relative risk for stroke for every 10 mm is 2,2 in men and 2,0 in women, and that one for death - 1,4 for men and 1,3 for women (2).

LAR is reversible. The details and clinical relevance of this process are not sufficiently studied yet. Structural and functional reverse LAR is observed after treatment with some medications such as ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers, after sinus rhythm restoration, after resynchronization therapy (1) as well as after cardiac surgery for correction of stenotic or insufficient mitral valve, or arrhythmia surgery (3,7).

Restoration of mitral valve function is the milestone of the surgical benefit in terms of LA size and function. IMR is a phenomenon secondary to left ventricular dysfunction and dilatation, papillary muscle

настъпват хипертрофия, апоптоза, изменения в състава на екстрацелуларния матрикс, промени в експресията на йонните канали в миоцитите и хормоналната продукция. Отключените каскади водят до ЛПП със структурни, функционални, електрични, метаболитни и неврохормонални промени. Придружаващите заболявания като хипертонична болест, захарен диабет, дислипидемия, исхемична болест на сърцето или затлъстяване могат да ускорят процеса на ЛПП. Клиничната значимост на ЛПП е добре известна. Фрамингамското проучване открива 39% риск от развитие на предсърдно мъждене (ПМ) при увеличение на предно-задния диаметър на ЛП само от 5 mm (6). Според Cardiovascular Health Study болните в синусов ритъм с предно-заден диаметър на ЛП >5 cm са с четирикратно по-висок риск за развитие на ПМ (5). Относителният риск за мозъчен инсулт за всеки 10 mm е 2,2 за мъжете и 2,0 - за жените, а този за смърт - 1,4 е за мъжете и 1,3 - за жените (2).

ЛПП може да претърпи обратно развитие. Интимните особености и клиничното значение на този процес все още не са недостатъчно проучени. Структурно и функционално обратно ЛПП се наблюдава при лечение с някои медикаменти (АСЕ-инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери), при възстановяване на синусовия ритъм, при ресинхронизираща терапия (1), както и след корекция на стенотична или инцифицирна митрална клапа (3,7).

Възстановяването на функцията на митралната клапа е в основата на ползата от оперативната интервенция по отношение структурата и функцията на ЛП. ИМР е вторичен феномен вследствие на левокамерна дисфункция и дилатация, папиларномускулна дислокация и дилатация на митралния анулус с първопричина значима коронарна атеросклероза. Оперативната реваскуларизация възстановява коронарната перфузия, с което подобрява функцията на лявата камера и отключва обратно левокамерно ремоделиране, което подобрява функцията на митралния апарат. Хемодинамичното разтоварване дори при малко по степен подобрене в клапната функция неминуемо се отразява благоприятно върху ЛП, което се обективизира с намаляване на размерите на ЛП след изолиран АКБ в условията на ИМР.

Хроничният характер на ИМР е честа причина за значима ИМР, която следва да се коригира едноетапно с реваскуларизацията. Комбинирането на коронарна с клапна хирургия

dislocation and annular dilatation, all of them caused by a significant coronary artery disease. Surgical revascularization restores coronary perfusion, thus improving left ventricular function and, theoretically, relieving the mitral dysfunction. The hemodynamic unloading in even mild improvement of valvular function beneficially reflects on the LA, which can be documented by LA size reduction after isolated CABG in patients with IMR.

However, the chronic nature of IMR often results in significant regurgitation, which needs simultaneous surgical correction at the time of revascularization. The combined bypass and valve procedure adds certain surgical risk such as longer times of cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamp time, higher risk of embolization, bleeding, rhythm and conduction complications, need of postoperative anticoagulation, etc., however, completely restores the mitral valve function and distinctly lowers LA volumes and pressures. This explains the more significant decrease of LA size during the early postoperative period, which persists constantly lower as seen in the follow-up examinations.

CONCLUSION

Despite the advanced process of LAR, combined coronary and mitral surgery provide for many patients the chance of reversal of structural LAR, which should theoretically result in a gradual transition into a lower risk group with better corresponding long-term prognoses and results. In comparison, isolated surgical revascularization results in less manifested early changes and does not reverse the LAR process.

Address for correspondence:

Plamen Panayotov, MD, FETCS
 Division of Cardiac Surgery
 St. Marina University Hospital of Varna
 1 Hristo Smirnenski Street
 BG-9010 Varna
 Bulgaria
 E-mail: pl.panayotov@gmail.com

добавя известен риск към хирургичната интервенция (по-дълги времена на КПБ и аортен клампаж, повишен риск от емболизация, кървене и ритъмно-проводни нарушения, необходимост от следоперативна антикоагулация и др.), но води до категорично възстановяване на функцията на митралната клапа. По този начин се постига по-отчетливо намаляване на натоварването на ЛП. Това обяснява и по-значимото намаляване на размерите на ЛП през ранния следоперативен период, което се запазва и при проследяването на болните.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от това, че процесът на ЛПР е значително напреднал, комбинираната коронарна и митрална хирургия дава възможност за обратно развитиенаструктурното ЛПР при много пациенти. Това следва да води до постепенно преминаване в по-нискорискова група със съответните за това по-добри дългосрочни прогнози и резултати. За сметка на това изолираната реваскуларизация води до сравнително по-слабо изразени ранни промени и не реверзира ЛПР.

Адрес за кореспонденция:

д-р Пламен Панайотов
Отделение по кардиохирургия
МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД-Варна
ул. „Христо Смирненски“ № 1
гр. Варна 9010
E-mail: pl.panayotov@gmail.com

REFERENCES

1. Петровски, П. Оптимизация на междуентрикуларното закъснение (V-V timing) при пациенти, подложени на сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) с използване на 3-размерна ехокардиография и избор между 4 пейсирани режима. *Воен. мед.*, 2009;51(3):10-13.
2. Benjamin, E. J., R. B. D'Agostino, A. J. Belanger, P. A. Wolf, D. Levy. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 1995;92(4):835-841.
3. Casacang-Verzosa, G., B. J. Gersh, T. S. Tsang. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008;51(1):1-11.
4. Nattel, S., B. Burstein, D. Dobrev. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2008;1(1):62-73.
5. Psaty, B. M., T. A. Manolio, L. H. Kuller, R. A. Kronmal, M. Cushman, L. P. Fried, R. White, C. D. Furberg, P. M. Rautaharju. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*, 1997;96,(7):2455-2461.
6. Vaziri, S. M., M. G. Larson, E. J. Benjamin, D. Levy. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 1994;89(2):724-730.
7. Westenberg, J. J., R. J. van der Geest, H. J. Lamb, M. I. Versteegh, J. Braun, J. Doornbos, A. de Roos, E. E. van der Wall, R. A. Dion, J. H. Reiber, J. J. Bax. MRI to evaluate left atrial and ventricular reverse remodeling after restrictive mitral annuloplasty in dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2005;112(9, Suppl.):I437-I442.