Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Mariola Cieśla- Dul

OCENA WYNIKÓW OPERACYJNEGO LECZENIA ZWĘŻENIA LEWEGO UJŚCIA TĘNICZEGO U CHORYCH Z NISKĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ

Praca doktorska

Promotor: dr hab. med. Roman Pfitzner

Pracę wykonano w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

Kierownik jednostki: prof. dr hab. med. Jerzy Sadowski

Kraków, 2006

Składam serdeczne podziękowania Panu Docentowi doktorowi habilitowanemu medycyny

Romanowi Pfitznerowi

za ogromną życzliwość, słowa otuchy w chwilach zwątpienia i wiele cennych rad udzielonych mi w trakcie realizacji niniejszej pracy.

Mojemu nauczycielowi Panu Profesorowi doktorowi habilitowanemu medycyny Antoniemu Dziatkowiakowi składam wyrazy głębokiej wdzięczności za zachętę i wprowadzenie w tajniki kardiochirurgii.

Pragnę podziękować Panu Profesorowi doktorowi habilitowanemu medycyny Jerzemu Sadowskiemu za możliwość przeprowadzenia badań w kierowanej przez niego Klinice.

SPIS TREŚCI

WYKAZ UŻYTYCH SKRÓTÓW 5

I. WSTĘP 7

1. **Wprowadzenie** 7
2. **Anatomia chirurgiczna i funkcja zastawki aortalnej.** 9
3. **Etiologia i patomorfologia uszkodzeń zastawki.** 11
4. **Historia naturalna wady i następstwa nieleczonego ZLUT.** 14
5. **Symptomatologia, rozpoznawanie wady i wskazania do operacji wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej.** 21
6. **Chirurgiczna korekcja zastawki aortalnej i prowadzenie pacjenta w okresie okołooperacyjnym.** 25
7. **Problematyka przebiegu pooperacyjnego** 28

II. CEL PRACY 30

III. MATERIAŁ KLINICZNY I METODYKA BADAŃ 31

1. **Charakterystyka demograficzna i epidemiologiczna pacjentów przed operacją oraz przedoperacyjna ocena kliniczna chorych z dobrą i upośledzoną frakcją wyrzutową.** 31
2. **Technika chirurgicznego wszczepienia sztucznej zastawki w ujście aortalne w badanym materiale.** 38
3. **Badania wczesne.** 42
4. **Badania odległe.** 44
5. **Metody analizy statystycznej.** 49

IV. WYNIKI BADAŃ 53

1. **Dane śródoperacyjne i wczesne wyniki operacji – statystyka różnicowa (analiza funkcji dyskryminacyjnej).** 53
2. **Analiza zgonów i powikłań wczesnego okresu pooperacyjnego.** 59
3. **Analiza odległych wyników operacji.** 62
4. **Analiza powikłań i zgonów odległych.** 68

5. **Analiza zmiennych dyskryminujących zgon w grupach , analiza przeżycia Kaplana-Meiera. 72**
6. **Analiza zmiennych dyskryminujących podgrupy Ia, Ib, Ic w grupie z wyjściową niską frakcją wyrzutową. 75**
7. **Analiza wpływu leczenia operacyjnego na badane parametry – analiza zmiennych zależnych. 79**
8. **Analiza czynników ryzyka- analizy regresji wielokrotnej i regresji logistycznej oraz model hazardu Coxa. 85**
9. **Analiza wartości krytycznych – analiza ROC. 108**
10. **Analiza zmienności parametrów echokardiograficznych w czasie.114**
11. **Analiza ankiety QOL (Quality Of Life). 118**

V. OMÓWIENIE 126

VI. WNIOSKI 151

VII. STRESZCZENIE 152

VIII. PIŚMIENNICTWO 156

IX. SPIS TABEL, RYCIN I WYKRESÓW 169

X. SUMMARY 174

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

AHA	- American Heart Association
ARDS	- zespół niewydolności oddechowej dorosłych
AVA	- pole powierzchni lewego ujścia tętniczego
AVR	- wszczepienie sztucznej zastawki aortalnej
CEC	- krążenie pozaustrojowe
CSN	- centralny system nerwowy
DB	- dobutamina
DM	- dopamina
EF	- frakcja wyrzutowa lewej komory
EKG	- zapis elektrokardiogramu
FA	- migotanie przedsionków
IM	- niedomykalność zastawki mitralnej
IT	- oddział intensywnej terapii pooperacyjnej
IVSd	- grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu
IVSs	- grubość przegrody międzykomorowej w skurczu
IZW	- infekcyjne zapalenie wsierdzia
LA	- lewy przedsionek
LV mass	- masa serca
LV	- lewa komora
LVIDd	- wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory
LVIDs	- wymiar końcowo-skurczowy lewej komory
LVPWd	- grubość tylnej ściany lewej komory w rozkurczu
LVPWs	- grubość tylnej ściany lewej komory w skurczu
MAS	- zespół Morgagniego-Adamsa-Stockesa
MOF	- niewydolność wielonarządowa
NZK	- nagłe zatrzymanie krążenia
ONN	- ostra niewydolność nerek
OUN	- ośrodkowy układ nerwowy
P max.	- gradient przezzastawkowy (maksymalny)

P śr.	- gradient przezzastawkowy (średni)
P.pok.	- przewód pokarmowy
POCHP	- przewlekła obturacyjna choroba płuc
QOL	- Quality Of Life (badanie jakości życia)
ROC	- Receiver Operating Characteristic
RR roz.	- ciśnienie tętnicze krwi (rozkurczowe)
RR sk.	- ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe)
RV	- prawa komora
SERCA	- ATP-aza sodowo-wapniowa retikulum sarkoendoplazmatycznego
SV	- objętość wyrzutowa lewej komory
SVE	- nadkomorowe pobudzenia dodatkowe
Urgens	- operacja w trybie nagłym
VE	- komorowe pobudzenia dodatkowe
vs	- versus
WZW	- wirusowe zapalenie wątroby
ZLUT	- zwężenie lewego ujścia tętniczego
ZMR	- zespół małego rzutu serca

I. WSTĘP

1. Wprowadzenie

Wady zastawki aortalnej do niedawna były rzadziej spotykane niż zastawki mitralnej. Obecnie jednak ilość operacji z tego powodu przeważa wśród operacji zastawek serca. Dotyczą one głównie mężczyzn (w 80%) i najczęściej ujawniają się w 50 – 60 roku życia. Dominującą patologią jest zwężenie lewego ujścia tętniczego (ZLUT) najczęściej z towarzysząca niedomykalnością zastawek półksiężycowatych aorty. Może by wrodzone i nabyte. Niejednokrotnie współwystępuje z wadą zastawki mitralnej.

Pierwsze doniesienia o chirurgicznym leczeniu ZLUT pochodzą z 1914 roku, kiedy to Tuffier w Paryżu podjął próbę poszerzenia zwężonej zastawki aortalnej, wprowadzając palec przez ścianę aorty. Od tego czasu rozpoczęły się poszukiwania i rozwój technik operacyjnych w tej wadzie serca, począwszy od walwulotomii, poprzez wszczepianie homograftów i allograftów (naturalna zastawka aortalna lub wytworzona z tkanek zwierzęcych) oraz wciąż doskonalonych zastawek mechanicznych. Protezowanie zastawki stało się możliwe dzięki wprowadzeniu krążenia pozaustrojowego [1].

Pierwsze historyczne zastawki sztuczne z zaworkiem kulkowym wszczepili w ujście aortalne Harken w 1960 oraz Starr w 1961, a w Polsce Moll w 1965 roku. Z upływem czasu doskonalono budowę sztucznych zastawek mechanicznych wprowadzając kolejno zastawkę dyskową(Björk), a następnie od 1973 roku zastawkę dwupłatkową(Villafan). Znaczącym postępem było zastosowanie otrzymywanego pirolitycznie węgla (pyrolite carbon), który cechuje się bardzo dużą trwałością i obojętnością biologiczną oraz niską skłonnością do wywoływania krzepnięcia krwi. Największą zaletą zastawek mechanicznych jest ich trwałość - wadą, konieczność stosowania antykoagulantów. Główna zaleta zastawek biologicznych to brak konieczności leczenia antykoagulacyjnego u większości chorych, wada – ograniczona trwałość.

W Polsce przeprowadza się rocznie kilka tysięcy operacji wad zastawkowych serca, najczęściej poreumatycznych. Na przykład w 2004 roku wykonano ich 3282 w tym z powodu wad zastawki aortalnej 1579**.** W Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Instytutu Kardiologii Collegium Medium Uniwersytetu Jagiellońskiego w roku 2004 wykonano 551 operacji z powodu wad zastawkowych serca oraz 110 z równoczesną rewaskularyzacją mięśnia sercowego. Z powodu samej wady aortalnej przeprowadzono 282 operacje. Natomiast od początku działalności Kliniki - od 1979 do 2004 roku, na 22 760 operacji w krążeniu pozaustrojowym, ponad 5300 dotyczyło wady aortalnej.

Do niedawna uważano, że ryzyko operacji u chorych z zaawansowaną wadą aortalną, cechującą się niską frakcją wyrzutową (EF) rzędu 40-30% i mniej, jest zbyt wysokie i nieakceptowalne, a wyniki leczenia chirurgicznego – niezadowalające[2, 3, 4]. Z tego powodu część tych chorych nie była kwalifikowana do leczenia operacyjnego. Było to zgodne z ugruntowanym w piśmiennictwie poglądem, że najlepsze wyniki odległe i najmniejsze ryzyko stwarzają operacje przeprowadzane odpowiednio wcześnie, zanim dojdzie do rozwoju niewydolności lewokomorowej [5, 6, 7]. Z tego też powodu do operacji powinni być kierowani chorzy z wadą aortalną, ale jeszcze bez istotnych dolegliwości. Odkładanie, bowiem decyzji o operacji, stwarza możliwość wystąpienia nagłych i groźnych dla życia powikłań jak: obrzęk płuc, zaburzenia rytmu serca, zawał mięśnia sercowego, czy ogniskowe uszkodzenie mózgu [8, 9]. Natomiast większość różnic w ocenie rezultatów operacji wynikała z faktu interpretacji badań przez różnych badających, w różnym czasie od AVR i w bardzo niejednorodnych grupach. Zagadnienie optymalnego doboru czasu operacji komplikuje również fakt rozbieżności ocen, co do czasu regresji zmian w okresie pooperacyjnym. Większość autorów jest zdania, że okres największych zmian naprawczych po wszczepieniu sztucznej zastawki aortalnej następuje do końca pierwszego roku po przebytej operacji [10]. Celowe, zatem stały się poszukiwania obiektywnych kryteriów, pozwalających na wybór optymalnego czasu dla AVR i rokujących pozytywny przebieg pooperacyjny i odwracalność zaburzeń hemodynamicznych. Istotne było wyodrębnienie grupy najwyższego ryzyka oraz odpowiedzialnych za nie czynników, co pozwoliłoby na opracowanie prawidłowego postępowania dla tej grupy chorych. Konieczne było również wypracowanie dokładnych, mało inwazyjnych metod diagnostycznych. Wśród nich od wielu lat na naczelnym miejscu znajduje się echokardiografia dopplerowska -

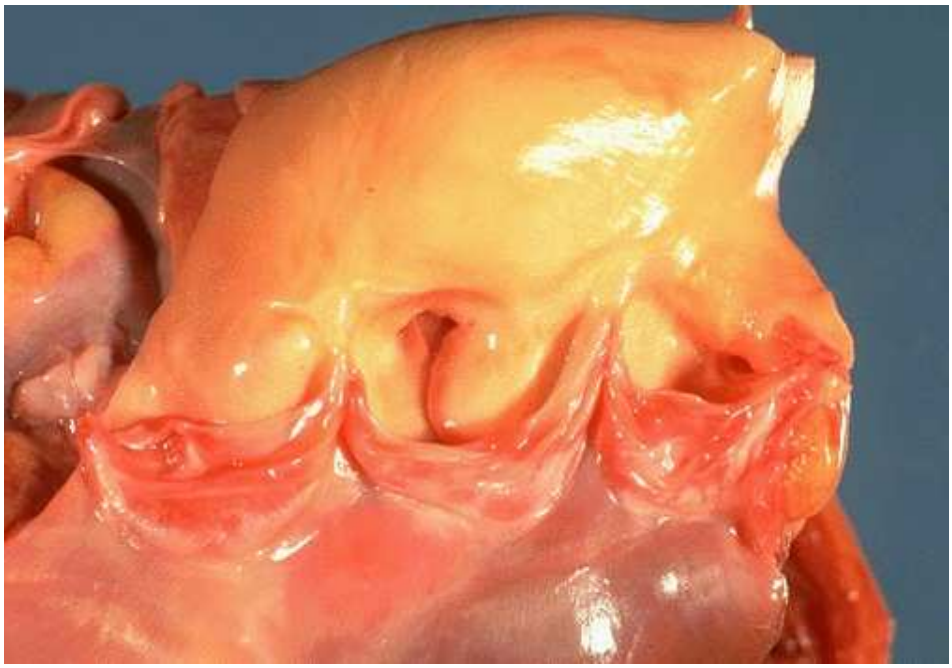
uważana za jedną z najlepszych metod w diagnostyce wad serca, pozwalającą na wiarygodną ocenę stopnia zaawansowania wady i jej następstw. Wśród badaczy zajmujących się historią naturalną wad aortalnych nadal toczy się dyskusja na temat wartości parametrów echokardiograficznych, najbardziej przydatnych do oceny stopnia dysfunkcji lewej komory[11, 12, 13]. Powszechnie stosowane są wskaźniki czynności skurczowej LV, jak: frakcja wyrzutowa, prędkość skracania włókien okrężnych czy frakcja skracania wymiaru wewnętrznego. Obniżenie wartości tych parametrów wskazuje na dysfunkcję lewej komory. [2, 4].

2. Anatomia chirurgiczna i funkcja zastawki aortalnej.

Zastawkę aortalną tworzą trzy płatki, trzy zatoki Valsalvy oraz szkielet włóknisty. Jest ona usytuowana w miejscu „połączenia" jamy lewej komory z aortą. Szkielet włóknisty zastawki składa się z pierścienia oraz centralnego ciała włóknistego. Pierścień włóknisty obejmuje lewe ujście tętnicze i stanowi miejsce przyczepu włókien mięśniowych komory oraz płatków zastawki. Łączy się on z pierścieniem pnia płucnego łącznotkankowym pasmem zwanym „ścięgnem stożka." Centralne ciało włókniste tworzą dwa trójkąty włókniste: prawy i lewy. Trójkąt włóknisty prawy leży ku tyłowi od ujścia aorty między pierścieniami włóknistymi ujść przedsionkowo – komorowych i łączy się z częścią błoniastą przegrody międzyprzedsionkowej. W tym miejscu po lewej stronie przegrody, pomiędzy płatkiem prawowieńcowym a bezwieńcowym przebiega lewa odnoga pęczka przedsionkowo – komorowego. Trójkąt włóknisty lewy leży pomiędzy pierścieniem przedsionkowo – komorowym lewym a pierścieniem włóknistym aorty. Stanowi on główne miejsce przyczepu przedniego płatka zastawki mitralnej. Centralne ciało włókniste łączy płatek bezwieńcowy z płatkiem prawowieńcowym zastawek półksiężycowatych aorty. Interwencje chirurgiczne w obrębie centralnego ciała włóknistego mogą doprowadzić do uszkodzeń układu przewodzącego lub przedniego płatka zastawki mitralnej.

Płatki zastawki aortalnej mają charakterystyczny półksiężycowaty kształt jaskółczych gniazd i są przyczepione do pierścienia włóknistego wypukłym brzegiem. Drugi, „wolny" brzeg, prawie prosty zwrócony jest do światła aorty. Jego środek wzmocniony jest małym guzkiem Arancjusza, tzw. ,,grudką płatka półksiężycowatego", od którego w obie strony biegnie cienkie pasemko – obłączek płatka. Każdy płatek ma

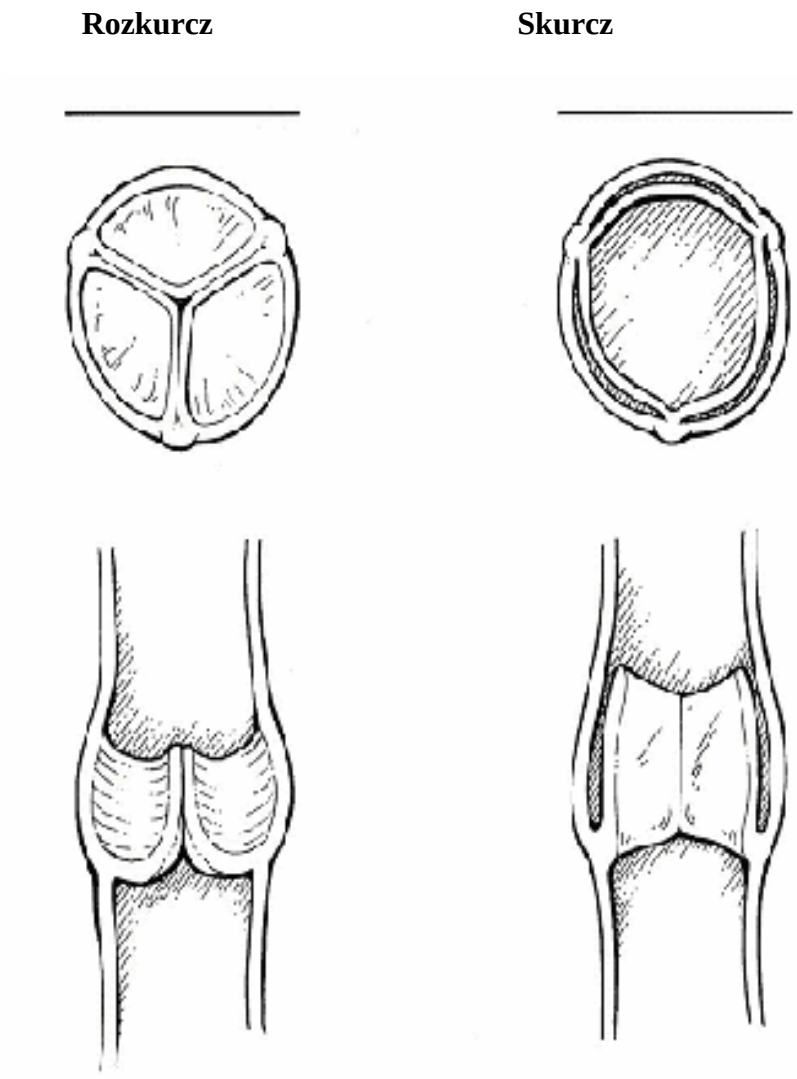
powierzchnię ok. 300 mm², waży ok. 0,08 g, zaś pojemność wynosi ok. 1 ml. W połowie przypadków jeden z płatków jest większy od pozostałych. Dla celów chirurgicznych płatki nazywane są w zależności od usytuowania ich w stosunku do ujść tętnic wieńcowych: prawowieńcowym, lewowieńcowym i bezwieńcowym (ryc. 1).W chwili rozkurczu komór płatki półksiężycowate uwypuklają się ku komorom a ich ,,wolne" brzegi stykają się ze sobą wytwarzając trójramienną gwiazdę. W skurczu, gdy krew wtłaczana jest do aorty, rozstępują się i zbliżają do ściany aorty.



Ryc.1. Prawidłowa budowa morfologiczna zastawek półksiężycowatych aorty

Wyróżnia się trzy warstwy płatka: włóknistą lub tętniczą, gąbczastą (środkową) i komorową. Powierzchnia płatka pokryta jest śródbłonkiem. Struktura wykazuje obecność włókien kolagenu i elastyny ułożonych w różnych płaszczyznach oraz glikozaminoglikanów, co umożliwia prawidłową czynność w różnych fazach pracy serca. Zatoki Valsalvy są to przestrzenie utworzone pomiędzy ścianą aorty a brzegiem płatka, w czasie, gdy zastawka jest otwarta. Odchodzą od nich tętnice wieńcowe. Stanowią one rezerwuar krwi dla tętnic wieńcowych w czasie rozkurczu, gdy płatki zastawki wypełniają się krwią. Zadaniem zastawek półksiężycowatych aorty jest kierowanie przepływu krwi wyrzucanej z lewej komory do aorty i zapobieganie jej cofaniu się. Główny wpływ na ruch płatków wywiera różnica ciśnień pomiędzy jamą

lewej komory a aortą Jest to mechanizm pasywny. Wzrost gradientu ciśnień między LV a aortą powoduje otwarcie zastawki, a jego odwrócenie zamknięcie płatków (ryc.2)[14].



Ryc.2. Mechanizm działania zastawek półksiężycowatych aorty [14].

3. Etiologia i patomechanizm zwężenia lewego ujścia tętniczego.

ZLUT może występować na trzech poziomach jako zwężenie: zastawkowe, nadzastawkowe lub podzastawkowe. Niekiedy równocześnie występuje na 2 lub 3 poziomach. Zwężenie nadzastawkowe jest spowodowane przez zaciskający wał tkanki włóknistej na górnej krawędzi zatoki Valsalvy poza ujściami tętnic wieńcowych. Powoduje nadciśnienie w układzie wieńcowym.

Zwężenie podzastawkowe może być skutkiem ograniczonego przerostu pierścienia włóknisto - mięśniowego, kardiomiopatii przerostowej, tunelowego zwężenia podaortalnego, nieprawidłowego położenia przedniego płatka zastawki np. w kanale przedsionkowo - komorowym lub spadochronowego zniekształcenia zastawki dwudzielnej ze zrośnięciem mięśni brodawkowatych. Ograniczone zwężenie przez włóknisto - mięśniowy pierścień podzastawkowy stanowi przyczynę 10% przypadków wrodzonego ZLUT.

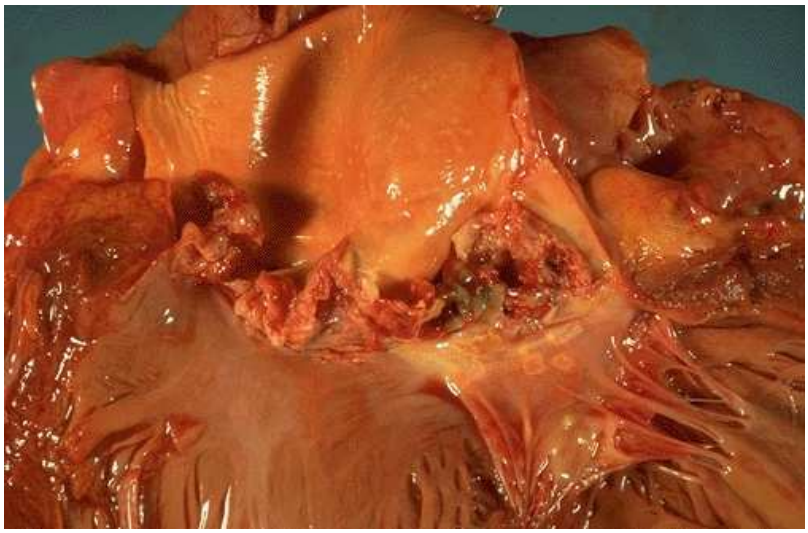
Zastawkowe przyczyny ZLUT są zróżnicowane:

1. Wrodzona wada zastawkowa - jest to najczęściej spotykana przyczyna izolowanego ZLUT [15]. Przeważnie dotyczy płci męskiej (4:1). Zazwyczaj występuje w postaci zastawki dwupłatkowej (u ok. 1-2% populacji [16], lecz u ponad 1/3 operowanych z powodu wady aortalnej). Powoduje zwężenie ujścia aortalnego na skutek sklejenia lub niewykształcenia spoideł. Indukuje turbulentny przepływ krwi, który traumatyzuje płatki i w następstwie doprowadza do ich zwłóknienia, usztywnienia i zwapnienia, co nasila wadę. Zastawka dwupłatkowa jest bardziej podatna na infekcje niż prawidłowa trójpłatkowa. W tej postaci jawna mineralizacja może pojawiać się już w 20 - 30 roku życia [1, 17,18,19]. Niejednokrotnie współistnieje z innymi wadami wrodzonymi (np. koarktacją aorty, ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej, przetrwałym przewodem tętniczym Botalla, ze skorygowanym przełożeniem wielkich tętnic i zwężeniem tętnicy płucnej, jako część zespołu hipoplazji lewej połowy serca). Rzadko spotykana jest zastawka „ jednopłatkowa”, bezspoidłowa lub jednospoidłowa z mimośrodkowo lub centralnie umieszczonym otworem. Jest to najczęstsza przyczyna ZLUT u dzieci poniżej 1 roku życia. [16].

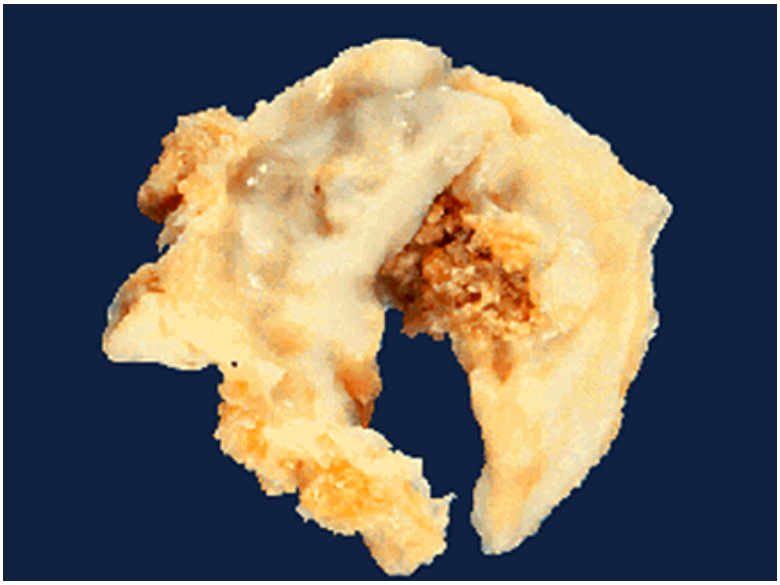
Występuje również zastawka trójpłatkowa ze zrośniętymi spoidłami i asymetrycznymi płatkami (ryc.3).

2. Choroba reumatyczna - jest najczęstszą przyczyną nabytych wad zastawkowych serca (ok. 50% przypadków). Proces zapalny wywołuje obrzęk, nacieki limfocytarne i neowaskularyzację płatków zastawki, co doprowadza do sklejania i zrastania płatków wzdłuż spoideł, a następnie włóknienia, grubienia i wapnienia (nieraz masywnego) płatków i pierścienia. W konsekwencji może wytworzyć się nieruchoma przepona z centralnym, szczelinowatym otworem. Proces zapalny może równocześnie doprowadzić do powstania wad wielozastawkowych. (ryc.4) [1, 17, 20]
3. Starcze zmiany zwyrodnieniowo - wapniejące, stanowią najczęstszą przyczynę ZLUT powyżej 65 roku życia i są bardziej wynikiem aktywnego procesu chorobowego niż tylko zmian związanych z wiekiem. Dochodzi do uszkodzenia śródbłonka oraz głębszych warstw płatków, gromadzenia lipoprotein, makrofagów i limfocytów T, a także złogów mineralnych. Do ZLUT dochodzi bardziej w wyniku usztywnienia płatków niż zlewania się spoideł (ryc.5).
4. Inne przyczyny: miażdżyca, reumatoidalne zapalenie stawów, układowy toczeń rumieniowaty, choroba Pageta, ochronoza, radioterapia - w przebiegu choroby nowotworowej.

Ryc.3. Wada wrodzona – zastawka dwupłatkowa



Ryc. 4. Choroba reumatyczna – obraz poreumatycznej wady zastawki aortalnej.



Ryc.5. Masywne zwapnienia zastawki aortalnej.

4. Historia naturalna wady oraz następstwa hemodynamiczne i patomorfologiczne nieleczonego ZLUT.

Początkowo, nawet przez wiele lat przebieg wady jest bezobjawowy, natomiast wystąpienie objawów klinicznych w ciężkiej postaci ZLUT zmienia rokowanie w sposób dramatyczny. Ocenia się, iż średnie przeżycie nieleczonej wady wynosi wtedy: ok. 4 lata od wystąpienia angina pectoris, ok. 2 lata od wystąpienia omdleń, ok. 1 rok od wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. Natomiast w umiarkowanej postaci ZLUT (AVA 0,7 - 1,2 cm^2) nawet do 60% pacjentów może pozostawać bez objawów

przez około 4 lata od rozpoznania wady [14, 17, 21]. Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, ale z różnych przyczyn nieoperowanych, tylko około 18% przeżywa 5 lat. Ryzyko nagłej śmierci w ZLUT wynosi 1 - 2% rocznie u pacjentów bezobjawowych, podczas gdy ponad 10% u objawowych [14, 17, 21, 22]. Najczęstszą przyczyną umieralności oraz powikłań w ZLUT są: zawał serca, zaburzenia rytmu, obrzęk płuc, ogniskowe uszkodzenie mózgu.

Zwężenie efektywnej powierzchni zastawki doprowadza do zaburzenia przepływu strumienia krwi wyrzucanej z lewej komory do aorty. Uważa się, że pole powierzchni ujścia musi zmniejszyć się o około ¼ normalnej wielkości, aby wystąpiły znaczące zmiany hemodynamiczne. Historycznie ocena ZLUT opiera się na formule Gorlinów, która określa powierzchnię lewego ujścia tętniczego wyliczoną z objętości przepływu krwi w czasie przez zastawkę aortalną, mierzonej metodą Ficka, oraz różnicy ciśnień przez zastawkę. Jako duże zwężenie uważa się zwężenie poniżej 0,75 cm^2. Formuła ta ma jednak wiele ograniczeń, a błąd pomiaru wynosi około 15%[14, 23]. Obecnie do określenia powierzchni zastawki stosowana jest metoda dopplerowskiego pomiaru fali ciągłej, oparta na prawie Bernoulliego, zakładająca, że pole powierzchni ujścia jest wprost proporcjonalne do objętości skurczowej (SV) LV a odwrotnie proporcjonalne do iloczynu czasu wyrzutu i szybkości wypływu krwi z LV. Jest to pomiar efektywnej powierzchni ujścia zastawkowego. Również i ta metoda posiada swoje ograniczenia.

Na podstawie pomiarów powierzchni ujścia (AVA), gradientu maksymalnego przez zastawkę aortalną (P max.) i indeksu zastawkowego ustalono, iż umiarkowane zwężenie występuje, gdy: AVA = 0,7 – 1,2 cm^2, index = 0,5 cm^2/m^2, Pmax.< 50 mmHg, a ciężkie przy AVA < 0,7 cm^2 , index < 0,5 cm^2/m^2, Pmax.>100mmHg , podczas gdy dla normalnego ujścia przyjmuje się wartości: AVA = 2,6 - 3,5 cm^2, index = 2 cm^2/m^2

[14 , 24].

Objawy kliniczne często nie korespondują ze stopniem zaawansowania wady. Dlatego też decyzja terapeutyczna opiera się głównie na ocenie echokardiograficznej oraz stanu klinicznego pacjenta.

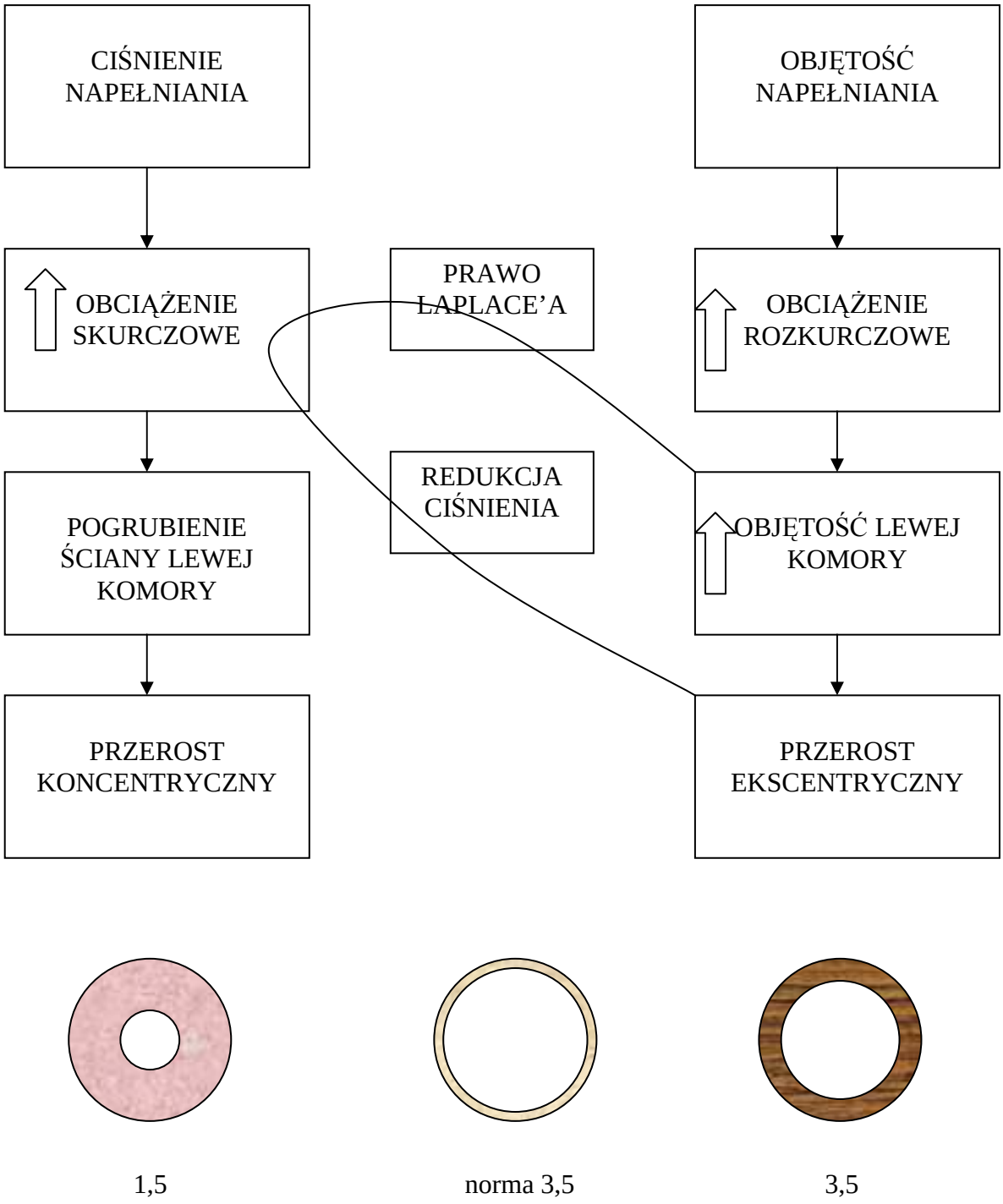
Odpowiedzią na utrudnienie wypływu krwi z LV jest wzrost jej obciążenia skurczowego, zwiększenie pracy serca (wzrost obciążenia następczego); uruchomienie mechanizmów wyrównawczych układu krążenia (wzrost ciśnienia skurczowego w LV i napięcia skurczowego jej ściany, wydłużenie czasu wyrzutu krwi z LV, oraz wzrost

oporu obwodowego z ukierunkowaniem przepływu krwi do życiowo ważnych narządów, przy obniżeniu ciśnienia w aorcie wstępującej).Wzrost ciśnienia skurczowego i napięcia skurczowego ściany LV, prowadzi do przerostu koncentrycznego- pogrubienia ściany komory i zwiększenia masy, przy czym objętość jej się nie zwiększa. Zwykle wystarcza to do zrównoważenia panującego w LV wysokiego ciśnienia skurczowego, wobec czego skurczowe napięcie ściany komory (obciążenie następcze) nie narasta. Jednakże, gdy przerost jest niedostateczny, narastające obciążenie następcze doprowadza do zmniejszenia SV i EF, a w konsekwencji do niewydolności skurczowej LV i niewydolności zastoinowej serca. Wieloletni przerost mięśnia sercowego może doprowadzać do usztywnienia ściany LV i w następstwie zmniejszenia jej podatności, upośledzenia kurczliwości mięśnia sercowego i spadku EF. Zjawiska te oraz niski stosunek objętości do masy komory, prowadzą do wzrostu ciśnienia końcowo - rozkurczowego bez poszerzenia jamy komory, które jest wyrazem dysfunkcji rozkurczowej. Ważną rolę w napełnianiu komór odgrywa tutaj silny skurcz przedsionków, przyczyniający się do wzrostu ciśnienia końcowo - rozkurczowego, nie zwiększając średniego ciśnienia w LA i żyłach płucnych. LA kompensacyjnie może powiększać swoją objętość nawet do 40% objętości LV. Utrata skurczu przedsionków jak w migotaniu przedsionków, często prowadzi do znacznego pogorszenia stanu klinicznego i rozwoju niewydolności skurczowej LV. Przerost koncentryczny może być, lecz tylko do pewnego czasu, korzystną formą adaptacji, kompensującą podwyższone ciśnienie wewnątrz jamy serca. Jest to przerost dośrodkowy ściany LV i polega na zwiększeniu grubości ściany przy zachowaniu prawie normalnej wielkości LV. Zgodnie z prawem Laplace'a jest on wprost proporcjonalny do ciśnienia panującego w LV i odwrotnie proporcjonalny do skurczowego napięcia ściany. Stosunek wewnętrznego promienia komory do grubości ściany w normalnym mięśniu wynosi 3,5, a w koncentrycznym przeroście może zmaleć nawet do 1,5 (ryc.6) [14].

Niestety ta adaptacja komory wiąże się również z niepożądanymi konsekwencjami w postaci dysproporcji zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen a jego podażą. Jest to spowodowane:

- skróceniem czasu rozkurczu LV (ok.80% przepływu wieńcowego obywa się w tym czasie)

- nieprawidłową relaksacją komory spowodowaną zmniejszeniem podatności mięśnia, co powoduje spadek przepływu wieńcowego w rozkurczu
- odwróceniem przepływu wieńcowego podczas skurczu na skutek niskiego ciśnienia krwi w zatokach Valsalvy - efekt Venturiego w zwężonym ujściu
- niskim ciśnieniem perfuzyjnym w aorcie w fazie rozkurczu na skutek podwyższonego ciśnienia końcowo - rozkurczowego w LV
- wysokim ciśnieniem śródściennym w czasie skurczu utrudniającym przepływ wieńcowy w tej fazie, głównie w naczyniach podwsierdziowych. Stosunek przepływu endo do epikardialnego zmniejsza się z 1,2 (normalnie) do 0,9 (zawały podwsierdziowe).



Ryc. 6. Schemat patofizjologii zmian ciśnienia i objętości napełniania lewej komory w przebiegu ZLUT [14].

Zaburzenia te szczególnie nasilają się podczas wysiłku i tachykardii, co może

powodować niedokrwienie podwsierdziowe. Przerośnięte serce jest również nadmiernie wrażliwe na uszkodzenie. Współistnienie choroby wieńcowej dodatkowo znacznie podwyższa ryzyko uszkodzenia mięśnia serca - zawały są bardziej rozległe, a śmiertelność większa.

Przerost ściany LV większy niż jest to konieczne do zrównoważenia ciśnienia wewnątrzjamowego powoduje, iż napięcie skurczowe ściany LV jest małe a EF – duża. Zjawisko to podobne jak u chorych z nadciśnieniową kardiomiopatią przerostową spotyka się częściej u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u kobiet. Wiąże się ono z dużą częstością powikłań i śmiertelnością okołooperacyjną [22].

Wzrost ciśnienia skurczowego ściany LV stymuluje kinazy proteinowe A i C, aktywujące transkrypcję genów powodujących zwiększenie stężenia sercowego RNA i wzrostu syntezy protein. W następstwie dochodzi do zwiększenia rozmiarów poszczególnych miocytów oraz wzrostu ilości elementów miozynowych i liczby miofibrylli. Wzrasta ilość elementów niekurczliwych zwiększających stopień zwłóknienia i usztywnienia ściany LV. Nie wzrasta natomiast liczba elementów aktynowych. Dochodzi do zaburzeń wymiany sodowo - wapniowej w retikulum sarkoendoplazmatycznym wskutek relatywnego zmniejszenia ilości kontrolującej ten proces SERCA oraz obniżenia ekspresji receptorów kanałów wapniowych (ryanodyna, dihydropirydyna). W efekcie dochodzi do wydłużenia czasu relaksacji poszczególnych sarkomerów. Zaburzenia te są również podłożem złośliwej arytmii i w konsekwencji nagłej śmierci sercowej [14, 25]. Uważa się, że mechanizmy te kontrolowane są genetycznie. Obciążenie ciśnieniowe bowiem powoduje aktywację protoonkogenów: c - fos, c - jun, c - nyc. Produkt ich transkrypcji - kompleks TRE/AP1, łącząc się z RNA jądrowym komórek sercowych wywołuje zmiany strukturalne i czynnościowe indywidualnych genów. Protoonkogeny mogą być również aktywowane przez inne czynniki, takie jak: endotelina, angiotensyna, α i β agoniści, hipoksja[14, 26].

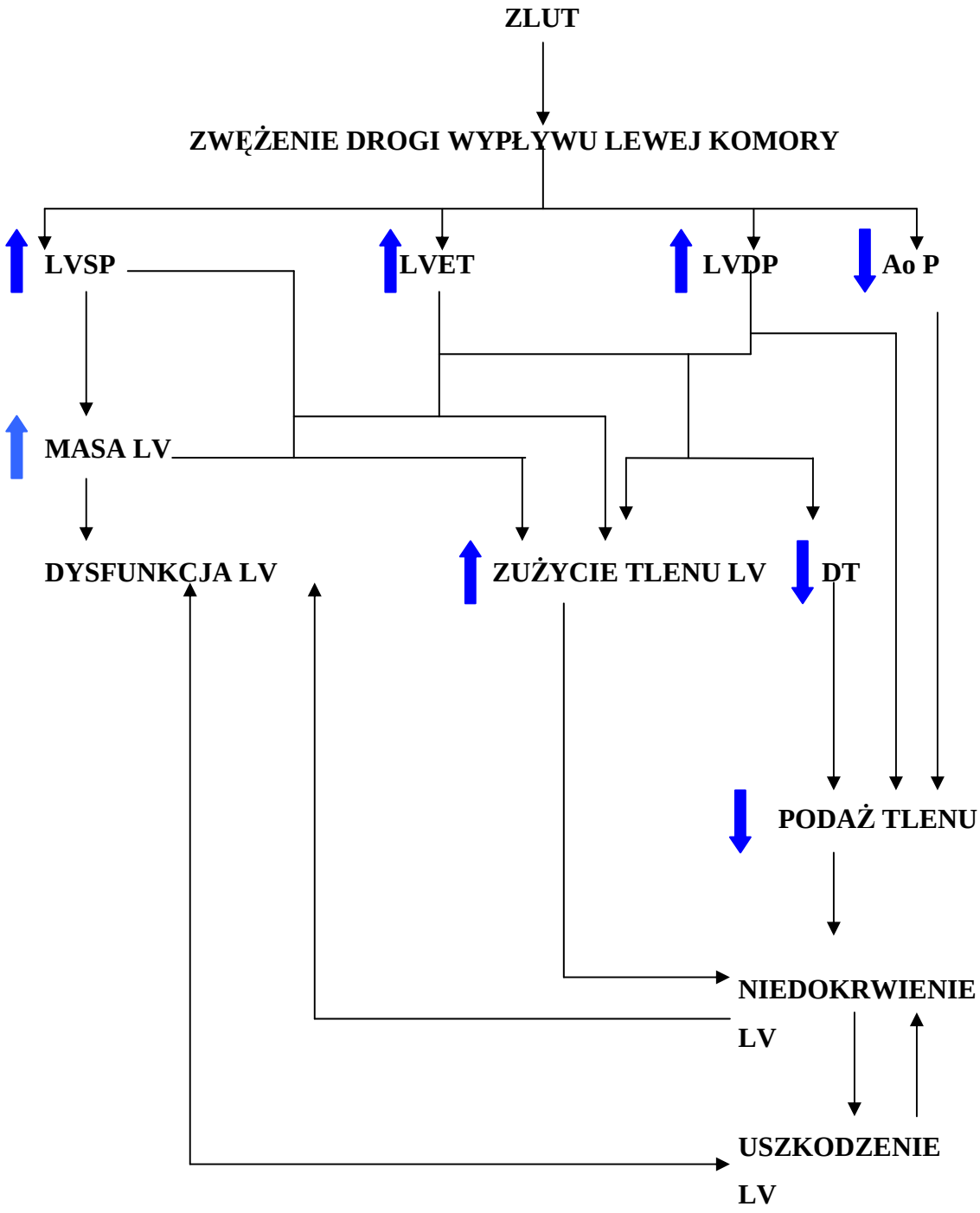
W przebiegu ZLUT może wystąpić zastoinowa niewydolność krążenia, w wyniku nagłego załamania się mechanizmów kompensujących wadę. Do niewydolności krążenia doprowadza spadek objętości wyrzutowej LV zależnej bezpośrednio od obciążenia wstępnego i następczego oraz kurczliwości mięśnia serca. Pośrednią jej miarą jest frakcja wyrzutowa (część objętości końcowo - rozkurczowej wyrzucanej w czasie jednego skurczu). A zatem wielkość frakcji wyrzutowej, którą łatwo obliczyć podczas rutynowego badania echokardiograficznego świadczy o wydolności lewej

komory. Niewydolność LV w przebiegu ZLUT jest wynikiem rozwijającej się dysfunkcji rozkurczowej i skurczowej.

Dysfunkcja rozkurczowa LV przebiega dwufazowo:

- I faza - dotyczy wczesnego (aktywnego) rozkurczu i przede wszystkim wynika z zaburzeń transportu jonów wapniowych w retikulum sarkoendoplazmatycznym, co doprowadza do inaktywacji części mostków aktynowo - miozynowych odpowiedzialnych za skurcz włókien. Powoduje to wydłużenie czasu relaksacji włókien mięśnia sercowego przy zamkniętej zastawce aortalnej i utrudnia szybkie wypełnianie komory we wczesnym diastole. Skutkiem tego jest zmniejszenie objętości końcowo - rozkurczowej LV i relatywny spadek przepływu wieńcowego, wywołujący niedotlenienie mięśnia sercowego i upośledzenie kurczliwości.
- II faza - dotyczy późnego (pasywnego) rozkurczu - związana jest z upośledzeniem podatności skurczowej włókien LV i jest wprost proporcjonalna do stopnia jej przerostu. W ZLUT objętość wyrzutowa jest utrzymywana na prawidłowym poziomie dopóki działają mechanizmy kompensacyjne. Postęp wady i towarzyszący przerost mięśnia LV w ostateczności doprowadza do spadku EF.

Dysfunkcja skurczowa LV jest objawem stosunkowo późnym w ZLUT i bezpośrednio związanym z przerostem koncentrycznym LV, w wyniku którego dochodzi do utraty podatności skurczowej ściany oraz jej niedotlenienia. Czynniki te doprowadzają do upośledzenia kurczliwości LV i zmniejszenia siły skurczu mięśnia, niezbędnego do pokonania oporu, jaki stanowi zwężona zastawka.. Zmniejsza się SV i EF. W schyłkowym okresie wady dochodzi do rozwoju zastoinowej niewydolności krążenia. Jeśli jednak kurczliwość mięśnia sercowego nie zostaje uszkodzona w sposób nieodwracalny (np. przez zawał mięśnia sercowego), zarówno w przebiegu niewydolności rozkurczowej jak i skurczowej LV, to AVR wiążąca się z radykalnym zmniejszeniem obciążenia następczego nawet przy niskiej wartości EF, rokuje odwrócenie przerostu i zatrzymanie związanych z nim niekorzystnych mechanizmów, oraz poprawę czynności LV. W związku z tym w czystej postaci wady obniżona frakcja wyrzutowa nie powinna stanowić przeciwwskazania do operacji zastawki (Ryc. 7) [17,21].



Ryc.7 Patofizjologia niewydolności lewej komory w przebiegu ZLUT [21].

LV – lewa komora, LVSP – ciśnienie skurczowe w LV, LVDP – ciśnienie rozkurczowe w LV, AoP – ciśnienie w aorcie, LVET – czas wyrzutu z LV, DT – czas rozkurczu.

5. Symptomatologia i metody rozpoznawania zwężenia lewego ujścia tętniczego.

Pomimo znacznego zaawansowania wady w badaniu echokardiograficznym ZLUT nawet przez długi okres czasu może nie powodować istotnych dolegliwości. Szczególnie dotyczy to dzieci i młodzieży.

Częstym (30 - 50%) [14] i najczęściej pierwszym objawem ZLUT jest dusznica bolesna, spowodowana głównie zaburzeniem równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem i dystrybucją tlenu w przerośniętym mięśniu. Z kolei duszność, związana jest z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym w lewej komorze, narastającym podczas wysiłku. W miarę pogorszenia funkcji LV lub w przypadku wystąpienia migotania przedsionków, pojawia się ortopnoe, albo napadowa duszność nocna. Zawroty głowy lub omdlenia po wysiłku można wiązać z: odruchową bradykardią, zaburzeniami rytmu i przewodzenia oraz rozszerzeniem naczyń. Kolejnym objawem zaawansowanej wady może być zastoinowa niewydolność krążenia jako wynik dysfunkcji rozkurczowej i skurczowej LV. Do innych objawów zaliczyć można: zatorowość w krążeniu dużym (często w naczyniach siatkówki, wieńcowych, mózgu, nerek) oraz IZW. Nagły zgon w przebiegu stenozy aortalnej występuje u ok. 7,5% chorych (najczęściej z powodu migotania komór lub zawału serca) zanim jeszcze wystąpią poważniejsze zmiany w ekg [8, 27].W rozpoznawaniu ZLUT najważniejszą rolę odgrywa prawidłowe zebranie wywiadu, ze szczególnym zwróceniem uwagi na progresję objawów, oraz badanie fizykalne i ocena echokardiograficzna zaawansowania wady.

W badaniu fizykalnym należy zwrócić uwagę na wygląd chorego - często budowa ciała jest asteniczna, skóra zabarwiona bladoróżowo, porcelanowo, uderzenie koniuszkowe unoszące, przesunięte w lewo ku dołowi, mruk skurczowy nad podstawą serca i tętnicami szyjnymi, wolna czynność serca, tętno na obwodzie małe, twarde i leniwe, mała amplituda ciśnienia krwi, wynikająca z obniżenia ciśnienia skurczowego i podwyższenia rozkurczowego.

Osłuchowo, najczęściej I ton jest prawidłowy, II ton może być pojedynczy, bądź paradoksalnie rozdwojony. Szmer zwężenia zastawki jest typowym szmerem wyrzucania o kształcie crescendo - decrescendo. Jego maksimum znajduje się w II, III przestrzeni międzyżebrowej lub w punkcie Erba.

Badaniem ekg stwierdza się zazwyczaj rytm zatokowy; obecność migotania przedsionków nasuwa podejrzenie dodatkowej wady mitralnej lub choroby wieńcowej serca. Stwierdza się również przerost LV i cechy przeciążenia w odprowadzeniach znad ściany bocznej, odchylenie osi elektrycznej w lewo, brak progresji załamka R w odprowadzeniach przedsercowych, często blok lewej odnogi pęczka Hisa, lub całkowity blok serca zwłaszcza przy zwapniałym pierścieniu zastawki.

W badaniu radiologicznym najbardziej typowym objawem ZLUT jest wybiórcze poszerzenie aorty wstępującej. Poza tym mogą być widoczne zwapnienia w rzucie zastawki aortalnej. W okresie niewydolności LV stwierdza się przekrwienie żylne płuc i inne cechy niewydolności lewej komory np. jej powiększenie.

Podstawowym badaniem dodatkowym w rozpoznawaniu ZLUT jest badanie echokardiograficzne. Przy jego użyciu można potwierdzić istnienie wady, stwierdzić obecność zastawki dwupłatkowej, zwapnień zastawki, obecność przerostu LV z oceną jej kurczliwości (EF), ocenić gradient przezzastawkowy oraz obliczyć powierzchnię ujścia, ocenić szerokość aorty wstępującej oraz jej opuszki, a także zwapnienia i zmiany aorty wstępującej (tętniak, rozwarstwienie, aorta porcelanowa), zobaczyć trzepotanie rozkurczowe płatka przedniego zastawki mitralnej (najczęściej przy współistnieniu niedomykalności aortalnej).

Aby potwierdzić lub wykluczyć istnienie choroby wieńcowej należy wykonać koronarografię. Cewnikowanie serca może dostarczyć dalszych informacji, dotyczących zwłaszcza zastawki aortalnej i aorty wstępującej. Nie jest to jednak niezbędne badanie w diagnostyce ZLUT.

Wskazania do protezowania zastawki aortalnej.

U ogromnej większości dorosłych jedynym sposobem leczenia jest wymiana zastawki. Pacjenci w młodym wieku mogą być kwalifikowani do walwulotomii. W kwalifikacji do AVR należy przede wszystkim wziąć pod uwagę zaawansowanie wady, dotychczasowy jej przebieg, ryzyko operacyjne i rokowanie po operacji, uwzględniając dodatkowe czynniki ryzyka.

Według zaleceń AHA [22] do wymiany zastawki aortalnej kwalifikują się**:**

Klasa I

1. Chorzy z dużym ZLUT i objawami podmiotowymi; średnim gradientem $\geq$ 50 mmHg, powierzchnią ujścia zastawkowego $\leq$ 0,75cm^2 lub indeksem zastawkowym

≤ 0,4 cm²/m², zastoinową niewydolnością krążenia, bólami wieńcowymi, i/lub omdleniami.

2. Chorzy z dużym ZLUT poddawani operacji wszczepienia pomostów aortalno - wieńcowych.
3. Chorzy z dużym ZLUT poddawani operacji aorty i/lub innej wady zastawkowej (nawet przy braku objawów klinicznych ZLUT).

Klasa II a

1. Chorzy z dużym ZLUT, bez objawów podmiotowych; średnim gradientem < 50 mmHg, powierzchnią ujścia > 0,7 - 1,2 cm², poddawani operacji wszczepienia pomostów aortalno- wieńcowych, aorty i/ lub innych zastawek serca.
2. Chorzy z dużym ZLUT bez objawów podmiotowych; średnim gradientem ≥ 50 mmHg, powierzchnią ujścia ≤ 0,75 cm², lub mniej oraz:
   - z dysfunkcją skurczową LV (wzrost objętości i ciśnienia końcowo - rozkurczowego w spoczynku, lub po pobudzeniu w czasie cewnikowania)
   - chorzy z postępującym powiększaniem się LV
   - z nieprawidłową reakcją na wysiłek fizyczny

Klasa II b

1. Chorzy z dużym ZLUT bez objawów podmiotowych oraz:
   - z częstoskurczem komorowym
   - z dużym przerostem LV ≥ 15 mm

Klasa III

1. Zapobieganie nagłej śmierci sercowej u chorych bez objawów podmiotowych i bez nieprawidłowości wymienionych w klasie II a i b.

Szczególnie trudną grupę stanowią pacjenci z niskogradientowym ZLUT**.** Może on wynikać ze zmniejszenia rzutu serca i spadku EF na skutek wysokiego obciążenia następczego, jaki stanowi zwężona zastawka, jak również z pierwotnego zmniejszenia kurczliwości mięśnia sercowego przy umiarkowanym zwężeniu. W tej sytuacji kryteria kwalifikacji do AVR są niepewne a rokowanie gorsze. Należy zawsze przeprowadzić dokładną diagnostykę włącznie z koronarografią w celu ustalenia przyczyny obniżonego rzutu serca. Szczególnie wskazane jest wykonanie obciążeniowego badania echokardiograficznego (test z dobutaminą), oraz oznaczenie przed i po obciążeniu - gradientu, EF , przyrostu powierzchni ujścia oraz oporu zastawki. Jeśli po wlewie DB powodującym wzrost rzutu serca AVA przyrasta o co najmniej 0,3 cm², do ponad 1 cm² i obniża się opór zastawki, to prawdowpodobnie niedoszacowano AVA w

spoczynkowej echokardiografii [28, 29, 30]. Może to mieć miejsce np. w kardiomiopatii ze średnio zaawansowannym zwężeniem. Natomiast wzrost gradientu i EF powyżej 30% wartości wyjściowej z równoczesnym niewielkim (nieprzekraczającym przedziału wartości dla ciężkiego zwężenia) przyrostem AVA, świadczy o zmniejszeniu rzutu serca wywołanym ciężkim zwężeniem i stanowi bezwzględne wskazanie do leczenia operacyjnego. Z kolei brak przyrostu wartości EF i średniego gradientu po obciążeniu wiąże się z prawdopodobieństwem ciężkiego nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia sercowego wynikającego nie tylko z nadmiernego obciążenia następczego.

Grupę wymagającą szczególnej uwagi stanowią chorzy z wadą średnio zaawansowaną hemodynamicznie bez objawów podmiotowych, ale w podeszłym wieku. Rozważając kwalifikacje do AVR należy przeanalizować ryzyko operacyjne, potencjalne korzyści z operacji i oczekiwane przeżycie [20].

Bezwzględnym przeciwwskazaniem do operacji jest natomiast zaawansowana choroba nowotworowa i świeży udar mózgu. Dla pacjentów ze ZLUT, nie poddanych z różnych przyczyn leczeniu operacyjnemu, alternatywą pozostaje leczenie zachowawcze. Zaleca się wówczas kontrolę echokardiograficzną, co 6 - 12 miesięcy, w przypadku zaawansowanej wady, a co 1-2 lata w średnio zaawansowanej postaci wady. Postępowanie farmakologiczne ma na celu opanowanie objawów podmiotowych. Przy zastoinowej niewydolności krążenia należy stosować diuretyki i inhibitory konwertazy, a w przypadku upośledzonej czynności skurczowej lub migotaniu przedsionków ostrożnie glikozydy naparstnicy. Zaburzenia rytmu mogą być wskazaniem do stosowania leków antyarytmicznych (np. amiodaronu), a w przypadku FA należy rozważyć wykonanie kardiowersji. Przy dominacji objawów stenokardialnych stosuje się niewielkie dawki azotanów i β - blokerów. Nie ma swoistego leczenia w przypadku omdleń, chyba, że są one spowodowane brady lub tachyarytmią [17, 21].

Czynniki ryzyka AVR w ZLUT należy rozpatrywać po uwzględnieniu funkcjonalnego i fizykalnego stanu pacjenta. Jako czynniki ryzyka wczesnej śmiertelności podawane są: zaawansowany wiek, nagła operacja, migotanie przedsionków, dysfunkcja LV, obniżona EF, wyższa klasa NYHA, dysfunkcja nerek, ostre zapalenie wsierdzia, poprzednia implantacja zastawki sztucznej, obecność stenokardii. Na późną śmiertelność wpływają wyżej wymienione czynniki, a także: płeć żeńska, podwyższone ciśnienie końcowo – rozkurczowe [14, 17, 21], zmiany w tętnicach wieńcowych, współistnienie istotnej niedomykalności aortalnej [17, 21].

6. Chirurgiczna korekcja zastawki aortalnej i prowadzenie pacjenta w okresie okołooperacyjnym.

Jedynym radykalnym leczeniem zwężenia lewego ujścia tętniczego jest leczenie operacyjne**.** Wybór metody zależy od wielu czynników, w tym od wieku chorego i rodzaju zmian na zastawce aortalnej. U dzieci i młodzieży przed ukończeniem wzrostu z wrodzonym zwężeniem metodą z wyboru jest plastyka zastawki lub walwulotomia balonowa o małym ryzyku operacyjnym. Z reguły w przyszłości konieczna jest jednak wymiana zastawki. Komisurotomia balonowa polecana jest również u starszych osób z wysokim ryzykiem operacyjnym. Wykonywana jest też operacja Rossa (pulmonary autograft operation).Polega ona na wszyciu w pozycję aortalną własnej zastawki płucnej z częścią tętnicy płucnej, a na jej miejsce wszywany jest zwykle homograft z zastawką aortalną. Typowym leczeniem jest protezowanie zastawki z zastosowaniem zastawki biologicznej (coraz bardziej popularne) lub mechanicznej (najczęściej stosowane).

Do dyspozycji pozostają następujące typy zastawek:

1. Biologiczne

a. autogenna zastawka płucna przemieszczana w pozycję aortalną (w jej miejsce wszczepiana jest allogenna zastawka) - operacja Rossa

b. allogenna zastawka (ludzka) wszczepiana jako świeża lub po przechowywaniu w temperaturze ciekłego azotu. Jest wszczepem biowitalnym bezstentowym.

c. ksenogenna zastawka (zwierzęca) - wykorzystywana naturalna zastawka lub wytworzona z tkanek (osierdzie, powięź, opona twarda). Jest wszczepem biostatycznym konserwowanym glutaraldehydem. Zastawki starszego typu mocowane są na rusztowaniu (stent), zastawki nowej generacji – bezstentowe. W ich przypadku dodatkowo stosowane są procedury mające na celu usunięcie nadmiaru glutaraldehydu oraz zapobieganie wapnieniu.

2. Mechaniczne

a. o bocznym przepływie (wysokooporowe) z zaworkiem w postaci kulki lub dysku umieszczonego w koszyczku

b. o centralnym przepływie (niskooporowe)

- o uchylnym dysku (wprowadzone przez Björka) – istnieją liczne odmiany konstrukcyjne

- dwupłatkowe

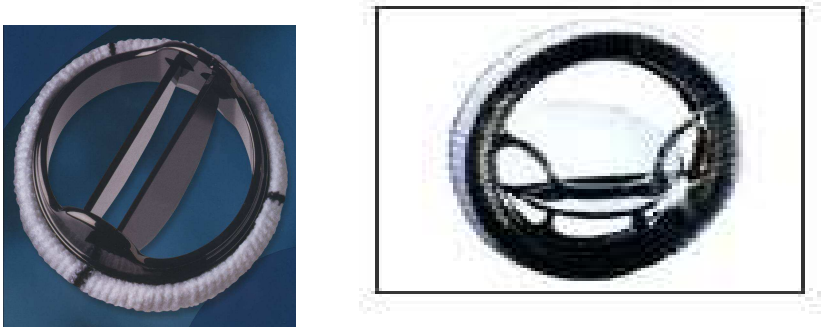
Liczne odmiany konstrukcyjne zastawek świadczą o poszukiwaniach optymalnego rozwiązania, które powinno charakteryzować się następującymi parametrami [31, 32]:

- dobrym profilem hemodynamicznym nie powodującym zwężenia ujścia, szczelnością po zamknięciu (poza celową, tzw. konstrukcyjną śladową niedomykalnością), z jak najniższym gradientem i falą zwrotną
- nietrombogennością
- trwałością
- brakiem oddziaływania na elementy krwi
- łatwością usuwania w razie dysfunkcji
- brakiem uciążliwości dla pacjenta

Zastawka sztuczna składa się ze: sztywnego pierścienia, ruchomego zaworka (kulka, dysk, płatki), mechanizmu utrzymującego zaworek (koszyczek, rozpórki, zawiasy motylkowe) i z elastycznego pierścienia szewnego. Do konstrukcji zastawek stosowano różne materiały: tworzywa sztuczne, stopy metali; obecnie najpowszechniejsze jest zastosowanie węgla pirolitycznego w najwyższym stopniu spełniającego powyższe parametry. Zaletą zastawek sztucznych jest ich trwałość, wymagają jednak stałego stosowania antykoagulacji i systematycznej kontroli wskaźnika protrombiny (INR). Zastawki biologiczne, zwłaszcza allogenne, naśladują naturalne zastawki. Na ogół nie wymagają trwałej antykoagulacji, ulegają jednak degeneracji i uszkodzeniom, co powoduje konieczność wymiany części z nich.

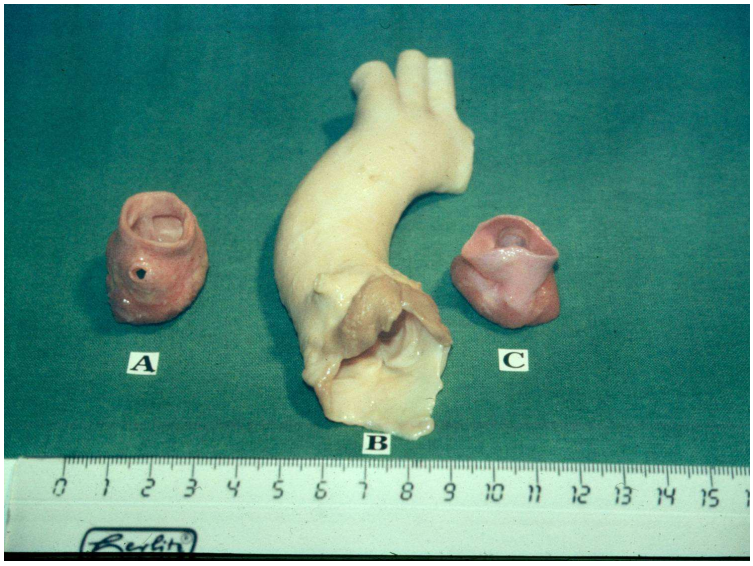
Wybór typu zastawki zależy od preferencji chirurga (ośrodka), akceptacji przez pacjenta, a przede wszystkim parametrów anatomicznych i patologii ujścia aortalnego, ryzyka antykoagulacji i możliwości prawidłowego jej prowadzenia. Zastawki biologiczne polecane są zatem szczególnie u osób starszych, w przypadku wykonywania niektórych zawodów (np. muzyk), u kobiet w wieku rozrodczym, w tym allogenne w ciężkich przypadkach zapalenia wsierdzia.[14]. Według AHA sztuczną zastawkę powinno się użyć u pacjentów z oczekiwanym długim przeżyciem, u chorych już posiadających zastawkę mechaniczną w innej pozycji, w przypadku niewydolności nerek zwłaszcza leczonej dializami, lub z hyperkalcemią, u chorych wymagających leczenia doustnymi antykoagulantami z powodu obecności czynników ryzyka powikłań

zakrzepowo - zatorowych (migotanie przedsionków, ciężka dysfunkcja lewej komory, przebyty incydent zakrzepowo - zatorowy, stan nadkrzepliwości krwi), u pacjentów ≤65 lat (zastawka aortalna) i ≤ 70 lat (zastawka mitralna) oraz w przypadkach konieczności wymiany zastawki biologicznej [22].



Ryc. 8 Zastawki sztuczne

Bioprotezy



Zastawka allogenna

Ryc.9. Zastawki biologiczne

Operacje protezowania zastawki aortalnej przeprowadza się w krążeniu pozaustrojowym w hipotermii ogólnej i miejscowej z zastosowaniem kardioplegii celem unieruchomienia i protekcji mięśnia sercowego. Dostęp do zastawki uzyskuje się poprzez aortotomię, usuwa się zmienioną zastawkę oraz znajdujące się w okolicy zwapnienia. Ważny jest dobór wielkości zastawki stosowny do rozmiarów ujścia aortalnego. Konieczne zatem jest posiadanie pełnego zestawu zastawek o różnych rozmiarach. W przypadku małego ujścia i potencjalnej dysproporcji światła zastawki w stosunku do potrzeb wynikających z masy ciała pacjenta do dyspozycji pozostają zastawki o zwiększonej średnicy prześwitu w stosunku do ich zewnętrznego wymiaru. Stosuje się różne techniki wszywania zastawki, a mianowicie szwem ciągłym, pojedynczymi szwami prostymi lub materacowymi z użyciem lub bez podkładek. Zawsze stosuje się atraumatyczne szwy niewchłanialne. W 2005 roku po raz pierwszy na świecie w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii IK CMUJ wszczepiono bioprotezę zastawki aortalnej zamocowaną na samorozprężalnym stencie bez stosowania szwów.

Szczegółowo technika operacji oraz prowadzenie okołooperacyjne opisane są w rozdziale III. Stosowane w naszej Klinice procedury zbliżone są do ogólnie przyjętych standardów.

7. Problematyka przebiegu pooperacyjnego.

Wyniki leczenia operacyjnego ZLUT są dobre. Wczesna śmiertelność w zależności od ośrodka i populacji operowanych chorych wynosi od ok. 1 - 8 % [1, 14]. U przeważającej większości chorych uzyskuje się zgodnie z założeniem długo utrzymującą się istotną poprawę kliniczną. Ponad 85% pacjentów przeżywa 5 lat. W obserwacjach odległych stwierdza się obniżenie dolegliwości wieńcowych, redukcję objętości i ciśnienia końcowo - rozkurczowego, normalizację czynności skurczowej i rozkurczowej LV, zmniejszenie przerostu i masy LV, poprawę parametrów hemodynamicznych i klasy NYHA.

Czynniki wpływające na stan kliniczny oraz śmiertelność pooperacyjną wczesną i odległą można podzielić na: zależne od zastawki i niezależne od niej w tym sercowe i pozasercowe, oraz związane z samą operacją.

Do czynników zależnych od wszczepionej zastawki należą: zakrzepica lub krwawienie po leczeniu przeciwzakrzepowym, IZW na zastawce sztucznej, dysfunkcja

niestrukturalna (anemia hemolityczna, przeciek okołozastawkowy, zły dobór zastawki), uszkodzenie strukturalne zastawki (zwłaszcza biologicznej). Czynniki te rzadko są przyczyną zgonów szpitalnych (około 1,2%), większą rolę odgrywają dla śmiertelności później (około 20%).

Czynniki związane z funkcją mięśnia sercowego mają największy wpływ zarówno na śmiertelność wczesną (3%), jak i późną (36%). Są to niewydolność zastoinowa serca, arytmia, choroba wieńcowa zwłaszcza powikłana zawałem, ZMR, wtórna niewydolność wielonarządowa.

Czynniki pozasercowe śmiertelności wczesnej (około 0,6%) to: niewydolność oddechowa, niewydolność nerek, posocznica, krwotok, koagulopatia, krwotok do CSN. Rola tych czynników dla śmiertelności później znacznie wzrasta (do około 31%), oraz powiększa się o dodatkowe czynniki takie jak: uraz, choroba nowotworowa, zatorowość płucna, niewydolność wątroby, krwotok z przewodu pokarmowego, nadciśnienie tętnicze i inne.

Z samą operacją związane są następujące czynniki: błąd techniczny, krwawienie chirurgiczne okołooperacyjne, zakażenie. Są one przyczyną mniej niż 0,5% zgonów, zarówno śmiertelności wczesnej jak i później [14,33].

W przypadku braku poprawy wydolności serca po AVR należy wyjaśnić jej przyczynę celem wdrożenia odpowiedniego postępowania oraz możliwości terapeutycznych. Postępowanie to obejmuje również rozważenie konieczności reoperacji podejmowanej z powodu dysfunkcji protezy.

II.CEL PRACY

Do podjęcia tematu skłoniły mnie liczne kontrowersje i rozbieżności pojawiające się nadal w opiniach badających oraz ciągłe dyskusje w piśmiennictwie na temat wskazań i czynników prognostycznych dla operacji zwężenia lewego ujścia tętniczego z niską frakcją wyrzutową i dysfunkcją lewej komory. Duże znaczenie miała również możliwość opracowania go na największym w Polsce materiale klinicznym, który stanowią pacjenci Kliniki Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii IK CMUJ w Krakowie.

Celem pracy jest odpowiedź na pytanie, w jaki sposób upośledzona kurczliwość lewej komory wpływa na wyniki wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej w izolowanym zastawkowym zwężeniu lewego ujścia tętniczego. Aby ją uzyskać przeprowadzę:

1. Retrospektywną analizę wyników wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej z powodu izolowanego zwężenia lewego ujścia tętniczego u pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory operowanych w Klinice Chirurgii Serca i Naczyń IK CMUJ w latach 1990 – 2003.

2. Porównam wyniki operacji w grupie chorych z prawidłową oraz niską frakcją wyrzutową ($\leq$ 40%) pod kątem określenia rzeczywistej wartości prognostycznej frakcji wyrzutowej dla tego rodzaju operacji.

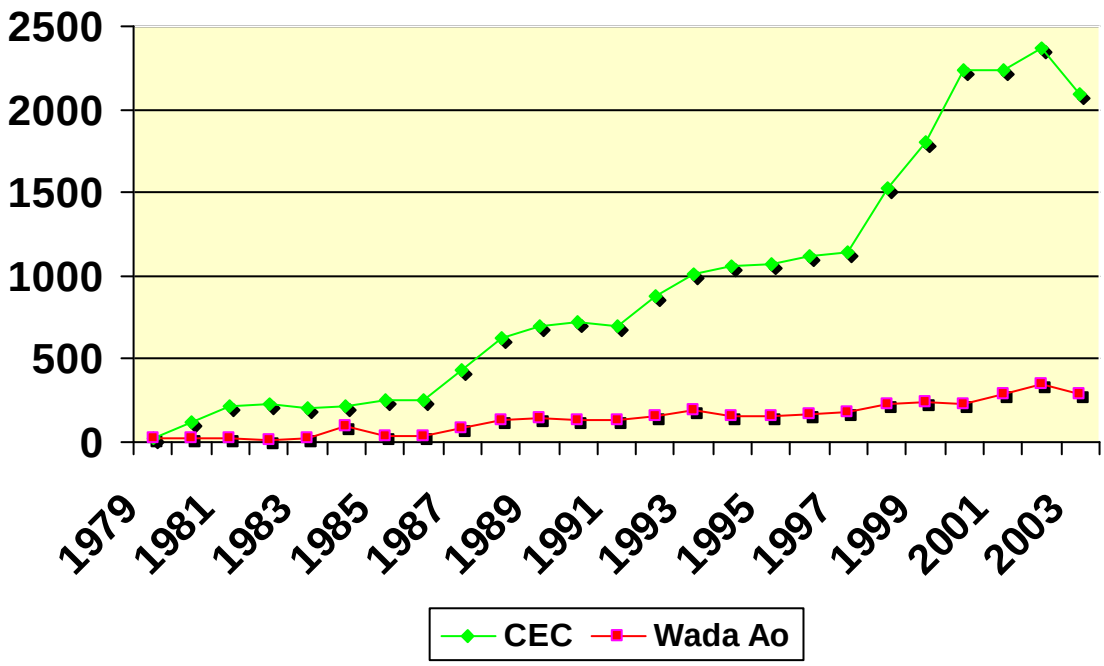
3. Ocenię inne czynników ryzyka w tych operacjach.

4. Określę wielkość frakcji wyrzutowej i innych parametrów jako wskaźników ryzyka operacyjnego i czynników prognostycznych pod kątem optymalizacji wskazań do leczenia operacyjnego zwężenia lewego ujścia tętniczego.

III. MATERIAŁ KLINICZNY I METODYKA BADAŃ

1. Charakterystyka demograficzna i epidemiologiczna pacjentów przed operacją oraz przedoperacyjna ocena kliniczna chorych z dobrą i upośledzoną frakcją wyrzutową.

W Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii IK CMUJ w latach 1979 do 2004 przeprowadzono około 22 760 operacji w krążeniu pozaustrojowym, w tym około 5300 AVR, co stanowiło 23,3% wszystkich operacji. Spośród wad zastawkowych operowanych w Klinice do 1995 roku dominowały wady lewego ujścia żylnego, w 1996 wyrównała się liczba operacji na zastawce aortalnej i mitralnej, natomiast następne lata przyniosły stale rosnącą przewagę operacji na zastawce aortalnej i trend ten utrzymuje się do dzisiaj (ryc.10).



Ryc.10. Operacje zastawki aortalnej na tle ogólnej liczby operacji w krążeniu pozaustrojowym w latach 1979 – 2004.

W latach objętych badaniem a mianowicie 1990 – 2003 wykonano 2320 operacji wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej, w tym u 1100 pacjentów z powodu izolowanego poreumatycznego ZLUT. W tej grupie chorych odnalazłam 128 osób, u których stwierdzono upośledzoną kurczliwość lewej komory z niską frakcją wyrzutową poniżej 40%. Jednak braki w dokumentacji badań echokardiograficznych 2 chorych były przyczyną wykluczenia ich z pracy. W ten sposób została utworzona 126 osobowa grupa badana (I).

Czynniki kwalifikujące pacjentów do grupy badanej:

1. Potwierdzone klinicznie i echokardiograficznie izolowane poreumatyczne zwężenie lewego ujścia tętniczego.
2. Echokardiograficzna i/lub angiograficzna ocena wartości EF (równa lub mniejsza od 40%).
3. Potwierdzony koronarograficznie brak istotnych zmian w naczyniach wieńcowych (wszystkim pacjentom z niską EF wykonano koronarografię).
4. Brak innych wad serca potwierdzony kliniczne i echokardiograficzne.

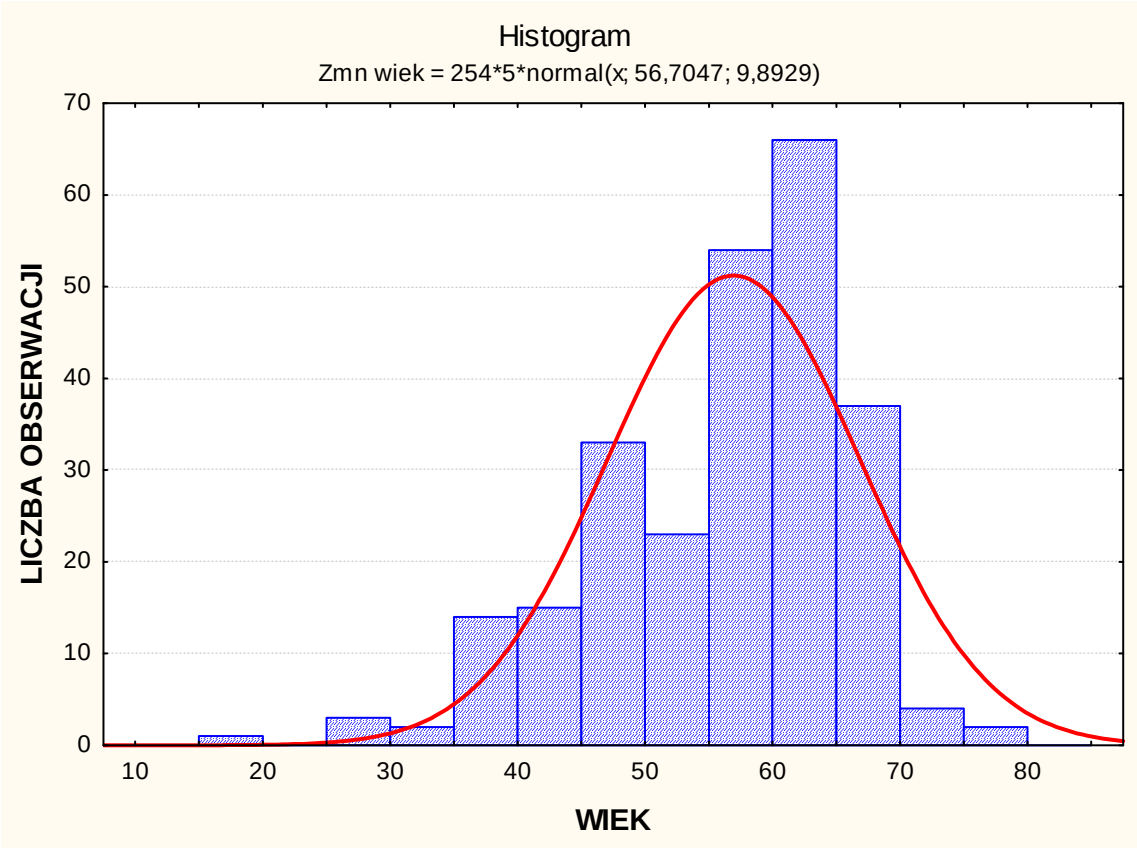
W grupie badanej wyodrębniłam podgrupy chorych w zależności od wielkości EF lewej komory serca:

a. EF = 30 - 40% (Ia) – 87 osób
b. EF = 20 - 30% (Ib) - 27 osób
c. EF < 20% (Ic) - 12 osób

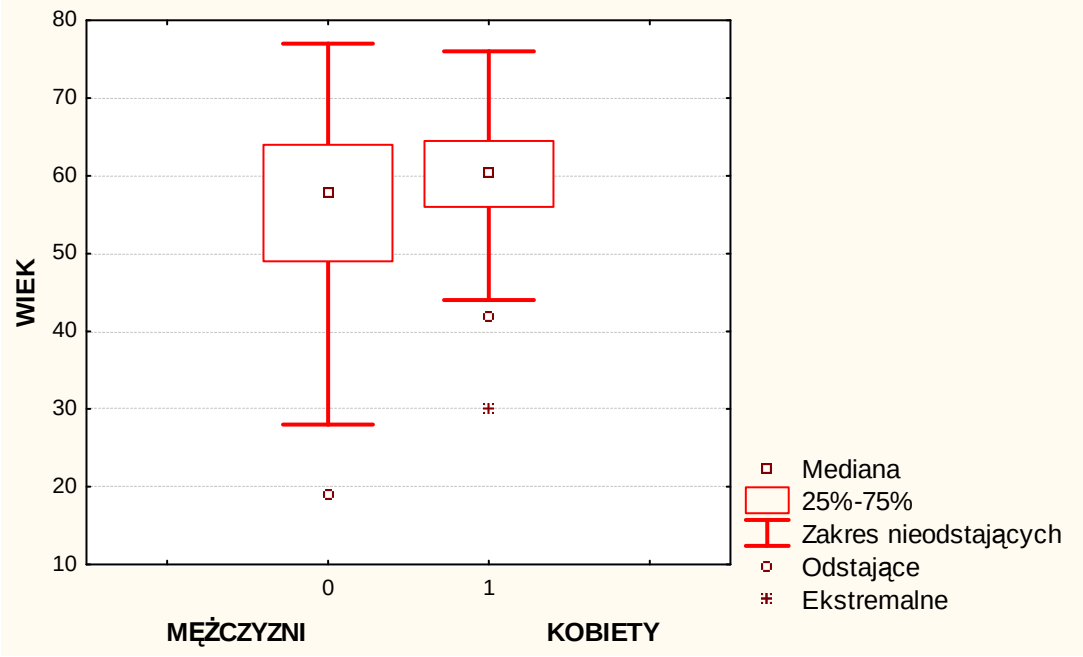
Powyższy podział uczyniłam z zamiarem przeanalizowania grup chorych o najwyższym stopniu ryzyka i określenia krytycznej wartości EF i innych parametrów, przy których należałoby rozważyć odstąpienie od AVR i przeprowadzenie dalszej diagnostyki w celu zakwalifikowania pacjenta do innego sposobu leczenia w tym do operacji przeszczepienia serca.

Z pozostałej grupy pacjentów ze ZLUT dobrałam grupę kontrolną (II), obejmującą 128 chorych, operowanych planowo z powodu izolowanej stenozy aortalnej. Wybór pacjenta do grupy kontrolnej był losowy i polegał na wyborze następnego chorego operowanego z powodu ZLUT po pacjencie z grupy badanej (najczęściej w tym samym tygodniu), w zbliżonym do niego wieku oraz spełniającego te same kryteria kwalifikacyjne, co pacjenci grupy badanej, lecz z EF większą od 40%.

W obydwu grupach zdecydowaną większość stanowili mężczyźni – w I -83% w II – 64%. Średni wiek chorych był podobny w obydwu grupach i wynosił w I– 57,4 (± 9,53, od 29 –76) lat, a w II – 56 (± 10,2, od 19 – 77) lat. Rozkład wieku w całej grupie pacjentów był rozkładem normalnym i nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (p=0,25, ns) (wykresy 1 i 2).



Wykres 1. Rozkładu wieku w badanej grupie pacjentów



Wykres 2. Rozkład wieku względem płci w badanej grupie pacjentów.

U pacjentów grupy I ryzyko operacyjne policzone wg skali euroscore (logistic) było ponad dwukrotnie wyższe niż w grupie II. Typowa dla ZLUT triada objawów: zasłabnięcia, duszności i bóle zamostkowe, nieco częściej pojawiała się u chorych grupy I. Pacjenci tej grupy zdecydowanie częściej skarżyli się na występowanie objawów niewydolności krążenia takich jak obrzęk płuc, czy obrzęki obwodowe. Podobne w obydwu grupach były czasokresy trwania wady od momentu rozpoznania (grupa I -0,5 do 600 mies., grupa II – 1 do 612 mies.) oraz występowania objawów **(**I – od 1 – 292 mies**.,** II –od 1-564 mies.) do momentu operacji (tabela 1).

Tabela 1. Dane uzyskane z wywiadu przed operacją.

WYWIAD	**EF<40, N=126**	**EF>40, N=128**	**Istotność i poziom P**
Wiek (lata)	57,4 (±9,5) (35 – 76)	56 (±10,2) (19-70)	P =0,25, ns
Płeć	K-22, M-104	K-46, M-82	ns
Euroscore logistic (%)	7,7% (±6,64)	3,03% (± 2,2)	p<0,001
Euroscore	6,17 (±2,08)	3,69 (±1,6)	p<0,001
Bóle zamostkowe	72 (57%)	80 (62,5%)	ns
Zasłabnięcia	41 (32,5%)	51 (39,8%)	ns
Duszności	101 (80%)	74 (57,8%)	p<0,001
Obrzęk płuc	36 (28,6%)	7 (5,5%)	p<0,001
Obrzęki obwodowe	33 (26%)	4 (3,1%)	p<0,001
Męczliwość	60 (47,6%)	76 (59,3%)	ns
Czas objawów (mies)	47,1 (± 59)	52,8 (± 75)	ns
Czas rozpoznania (mies)	128 (±149)	106 (±148)	ns

Badanie podczas przyjęcia do szpitala wykazało istotnie częstsze występowanie objawów niewydolności krążenia w grupie I, jak również potwierdzonej klinicznie i/ lub laboratoryjnie niewydolności wątroby. Poza tym zdecydowana większość chorych

grupy I znajdowała się w IV klasie niewydolności wg NYHA, podczas gdy grupy II w III klasie (tabela 2).

Tabela 2. Dane uzyskane z badania fizykalnego przed operacją.

BADANIE FIZYKALNE	EF<40%, N=126	EF>40%, N=128	P
RR skurcz	122 (±20)mmHg	129 (±20) mmHg	p<0,001
RR rozkurcz	76 (± 11) mmHg	79 (± 9) mmHg	p=0,004
Akcja serca/min	79/min.	77/min.	ns
Obrzęki	16 (12,7%)	3 (2,3%)	p=0,004
Zastój w płucach	27 (21,4%)	1 (0,78%)	p<0,001
Hepatomegalia	26 (20,6%)	1 (0,8%)	p<0,001
NYHA (śr.)	3,78 (± 0,4)	3,1 (± 0,4)	p<0,001
NYHA III	27 (21,4%)	104 (81,3%)	p<0,001
NYHA IV	99 (78,%)	24 (18,6%)	p<0,001

W wykonanych badaniach EKG stwierdzono występowanie zaburzeń rytmu najczęściej w postaci FA oraz napadowych częstoskurczów nadkomorowych. Wśród zaburzeń przewodzenia dominowały blok lewej odnogi pęczka Hisa oraz blok przedsionkowo- komorowy I stopnia (tabela 3). W obu grupach nie było pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca .

Tabela 3. Dane uzyskane z badania EKG przed operacją

EKG	EF < 40%, N=126	EF>40%, N=128	Istotność i poziom p
Zaburzenia rytmu	32 (25,4%)	38 (29,7%)	ns
Zaburzenia przewodzenia	5 (3,96%)	8 (6,3%)	ns

Różnice pomiędzy grupami stwierdzone badaniem echokardiograficznym dotyczyły naturalnie wielkości EF, która stanowiła kryterium kwalifikacyjne pacjentów (średnia EF w grupie I – 31% w II – 59%), oraz przede wszystkim zaznaczały się w wymiarach LV i LA, jak również częstości występowania odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Natomiast na podobnym poziomie kształtowały się inne parametry jak:

pole powierzchni ujścia zastawkowego, gradient przezzastawkowy, grubość ściany tylnej LK oraz przegrody międzykomorowej, czy masa serca (tabela 4).

Tabela 4. Dane uzyskane z badania echokardiograficznego przed operacją.

ECHOKARDIOGRAFIA	**EF < 40% N=126**	**EF>40% N=128**	**Istotność i poziom p**
EF (%)	31% (±7,6)	59 %(± 8,89)	<0,001
Średnica pierścienia aortalnego (cm)	3,24 (± 0,51)	3,1 (± 0,54)	ns
Szerokość aorty wstęp.(cm)	3,95 (± 0,98)	3,9 (±0,58)	ns
LVIDs (cm)	5,06 (± 1,27)	3,64 (± 0,88)	<0,001
LVIDd (cm)	6,3 (± 1,3)	5,2 (± 0,83)	<0,001
LVPWs (cm)	1,79 (0,46)	1,94 (0,43)	<0,029
LVPWd (cm)	1,31 (± 0,32)	1,4 (± 0,43)	ns
IVSs (cm)	1,82 (± 0,48)	1,9 (± 0,41)	<0,003
IVSd (cm)	1,49 (0,43)	1,5 (± 0,36)	ns
IVSd/LVPWd	1,12 (± 0,19)	1,11(±0,23)	ns
P max.(mmHg)	73 (±23,3)	83 (± 22)	<0,001
P śr. (mmHg)	41,6 (±14,4)	47 (± 16)	0,015
AVA (cm^2)	0,61 (± 0,18)	0,76 (± 0,21)	ns
LA (cm)	4,46 (± 0,89)	3,8± (0,8)	<0,001
RV (cm)	2,57 (± 0,62)	1,9 (± 0,53)	<0,001
LV mass (g)	479 (±157,3)	386 (±119,7)	0,001
Zaburzenia kurczliwości	47 (37,3%)	10 (7,8%)	<0,001

Jak pokazuje tabela 1 wysokie ryzyko operacyjne obliczone wg euroscore logistic zdecydowanie częściej dotyczyło grupy I , nie tylko z powodu upośledzonej EF, ale również obciążeń dodatkowych. Tylko w tej grupie znajdowali się chorzy, którzy wymagali operacji w trybie nagłym z powodu ostrej niewydolności krążenia, znamiennie więcej też było pacjentów, których stan kliniczny został określony jako ciężki (NYHA IV), i u których stwierdzono echokardiograficznie nadciśnienie płucne, niewydolność wątroby, nerek czy przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

Tymczasem incydenty zatorowości do CSN zdarzały się częściej w grupie II, podobnie jak choroby endokrynologiczne (cukrzyca, wole nadczynne tarczycy w stanie eutyreozy), czy choroba wrzodowa. Inne obciążenia i schorzenia dodatkowe jak pokazuje tabela 5 występowały sporadycznie z różną częstością w obydwu grupach.

Tabela 5. Obciążenia dodatkowe i schorzenia towarzyszące przed operacją.

OBCIĄŻENIA DODATKOWE	EF <40%, N=126	EF > 40%, N=128	Istotność i poziom p
Stan ciężki	18 (14,3%)	2 (1,6%)	<0,001
Urgens	5 (4%)	0	ns
POCHP	18 (14,2%)	11 (8,6%)	ns
Nadciśnienie płucne	25 (19,8%)	5 (3,9%)	<0,001
Niewydolność nerek	3 (2,4%)	1 (0,78%)	ns
Niewydolność wątroby	16 (12,7%)	1 (0,78%)	<0,001
Incydent neurologiczny	3 (2,4%)	7 (5,5%)	ns
Nadciśnienie tętnicze	31 (24,6%)	31 (24,2%)	ns
Cukrzyca	9 (7,2%)	11 (8,6%)	ns
Wole tarczycy	2(1,6%)	3 (2,3%)	ns
Choroba wrzodowa	4 (3,2%)	11 (8,6%)	ns
Kamica nerkowa	3 (2,4%)	3 (2,3%)	ns
Kamica pęcherzyka żółć.	0	3 (2,3%)	ns
Przebyta gruźlica płuc	2 (1,6%)	0	ns
Trombocytopenia	2 (1,6%)	0	ns
Dna moczanowa	1 (0,8%)	0	ns
Uraz głowy	1 (0,8%)	0	ns
Przebyte WZW	2 (1,6%)	0	ns
Jaskra	1 (0,8%)	0	ns
Rak płuca	1 (0,8%)	0	ns

Spośród leków zażywanych przez pacjentów przed operacją, dominowały leki moczopędne i nitraty oraz glikozydy naparstnicy. Grupa badana chorych otrzymywała diuretyki i naparstnicę znamiennie częściej niż kontrolna (tabela 6).

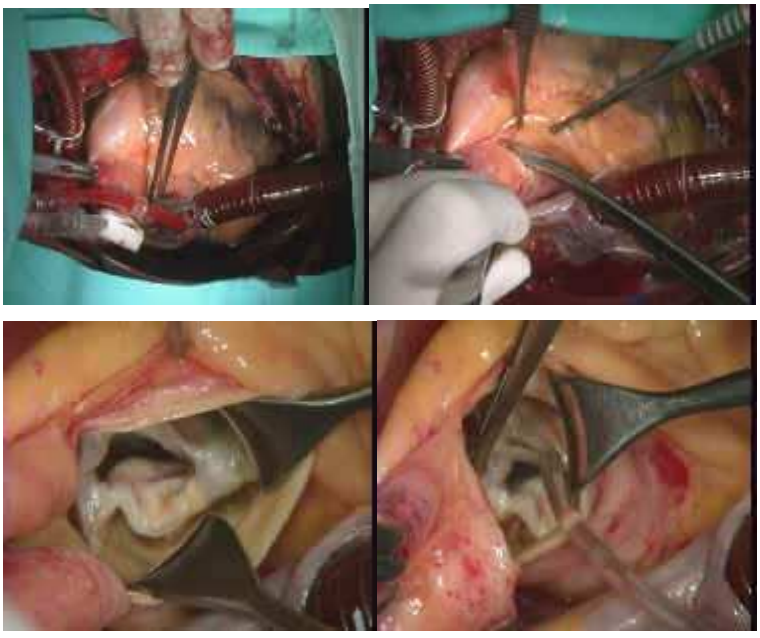
Tabela 6. Leki zażywane przed operacją.

ZAŻYWANE LEKI	EF<40%,N=126	EF>40%, N=128	Istotność i poziom p
Diuretyki	102 (81%)	49 (38,3%)	<0,001
Naparstnica	52 (41,3%)	26 (20,3%)	<0,001
B-blokery	17 (13,5%)	27 (21%)	ns
Nitraty	61 (48,4%)	66 (51,6%)	ns
Inhibitory konwertazy	50 (3,96%)	35 (27,3%)	ns

2. Technika chirurgicznego wszczepienia sztucznej zastawki w ujście aortalne w badanym materiale.

Operacje przeprowadzane były przez różne zespoły chirurgiczne, ale zawsze według tego samego protokołu. Na około 60 minut przed operacją pacjenci otrzymywali premedykację przez podanie benzodwuazepin (Lorafenu 1 – 2 mg), w dawce zależnej od masy ciała. W pokoju przygotowawczym pacjenta oprzyrządowywano, zakładając monitorowanie EKG, wkłucie dotętnicze, dwa wkłucia dożylne obwodowe i jedno centralne do żyły szyjnej wewnętrznej. Cewnik Swann-Ganza do pomiaru rzutu serca wprowadzano tylko u szczególnie obciążonych pacjentów, najczęściej u operowanych w stanie ciężkiej niewydolności krążenia. We wprowadzeniu do znieczulenia stosowano wlew hypnomidatu, propofolu lub midazolamu i sufentanylu jako składników TIVA (Total Intravenous Anesthesia).Wprowadzano cewnik do pęcherza moczowego, miernik temperatury do przełyku i sondę żołądkową. Klatkę piersiową otwierano przez sternotomię pośrodkową. Następnie otwierano worek osierdziowy i podawano heparynę

w dawce 3mg/kg m.c, aby uzyskać ACT (aktywowany czas krzepnięcia) powyżej 480 sekund. Po założeniu szwów kapciuchowych na aorcie i uszku prawego przedsionka, podłączano krążenie pozaustrojowe – kaniulacja tętnicza do aorty wstępującej, żylna (kaniulą o dwóch poziomach otworów) do żyły głównej dolnej przez uszko prawego przedsionka. Następnie uruchamiano krążenie pozaustrojowe. Prowadzono je z zastosowaniem aparatów firmy Stökert i Jostra. Używano membranowych oksygenatorów Bentley, Sorin, Dideco, Jostra. Należny rzut serca obliczano w odniesieniu do całkowitej powierzchni ciała (wg tabel). Po uruchomieniu krążenia pozaustrojowego i osiągnięciu należnego rzutu, wyłączano oddychanie i schładzano chorego do temperatury 28 stopni C. Wprowadzano cewnik linii ssącej zwany ventem przez żyłę płucną górną prawą i lewy przedsionek do lewej komory. Aortę zakleszczano poprzecznie, po czym, za pomocą igły wprowadzonej do aorty wstępującej podawano izoosmotyczny roztwór zimnej kardiopleginy krystalicznej (o temperaturze 4°C) wzorowanej na ST. Thomas Hospital (skład: 20 mEq KCl, 11 mEq NaHCO3,2 mEq MgCl2 na 1000 ml PWE lub roztworu Ringera), pod ciśnieniem 80 – 100 mmHg w początkowej ilości 1000 ml. Następnie otwierano aortę poprzecznie nad zatokami Valsalvy. Dodatkowe dawki kardiopleginy podawano bezpośrednio do ujść wieńcowych zależnie od czasu zakleszczenia aorty i przerostu mięśnia LV. W części przypadków podawano kardiopleginę dopiero po otwarciu aorty, specjalnymi kaniulkami bezpośrednio do ujść tętnic wieńcowych (ryc.11).W ten sposób zatrzymywano serce i schładzano do temperatury 10-14 °C.

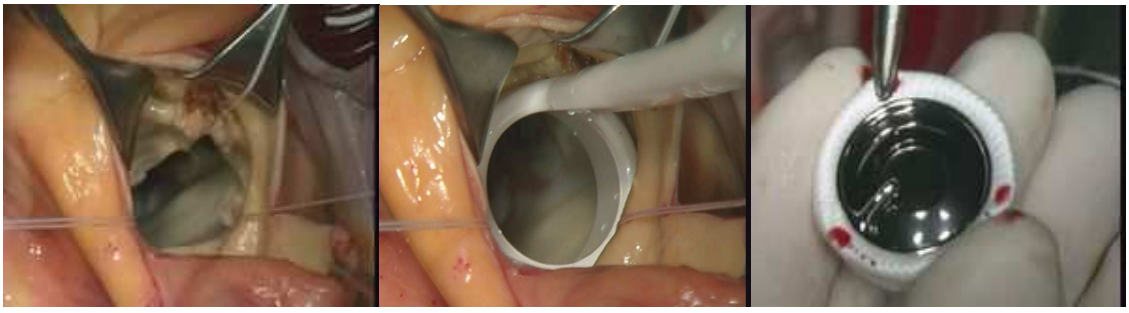


Ryc.11. AVR- podłączenie CEC, aortotomia, podanie kardiopleginy.

W części przypadków dodatkowo ochładzano serce miejscowo solą fizjologiczną o temperaturze 4° C, wlewaną do worka osierdziowego. Po dokonaniu protekcji mięśnia serca wycinano zniszczoną zastawkę aortalną, i usuwano złogi wapniowe za pomocą specjalnego narzędzia. Rolowana gaza wprowadzana do LV przez ujście aortalne chroniła przed wpadaniem odłamków (ryc.12).

Ryc.12. AVR – wycięcie zniszczonej zastawki

Po wyczyszczeniu pierścienia i usunięciu gazy płukano komorę zimną solą fizjologiczną. Następnie wybierano typ i rozmiar protezy zastawkowej. Używano zastawek jednodyskowych: Sorin Carbocast, Björk – Shiley, Medtronic Hall i Jomed oraz dwudyskowych: St. Jude Medical i Orbis Carbomedics (ryc.13).



Ryc.13. AVR – Dobór protezy zastawkowej.

Sztuczną zastawkę po uprzednim nasączeniu kołnierza roztworem antybiotyku (tego samego, którego używano w profilaktyce okołooperacyjnej), wszywano w ujście aortalne za pomocą szwów pojedynczych Ti Crone 2-0. Zastawkę dwupłatkową

ustawiano tak, aby centralna oś była równoległa do przegrody. Zastawkę jednodyskową natomiast tak, aby większym otworem otwierała się w stronę łuku aorty (ryc.14).

Ryc.14. AVR – wszczepienie sztucznej zastawki

Po związaniu szwów zastawki kontrolowano ruchomość dysku i szczelność szwów mocujących i rozpoczynano ogrzewanie chorego. Aortę zamykano szwem dwupiętrowym (Blalocka) Prolene 4-0.Serce odpowietrzano przez kaniulę wkłutą do aorty w linii szwu zamykającego (ryc.15).

Ryc. 15. AVR – zamknięcie aorty i odpowietrzenie serca.

Jeśli serce nie podjęło samoistnej czynności skurczowej wyprowadzano je z migotania komór, za pomocą bezpośredniej defibrylacji o mocy 10 – 30 J. Włączano oddychanie czystym tlenem. Po reperfuzji, trwającej proporcjonalnie do czasu zakleszczenia i ogrzaniu pacjenta do normotermii, zatrzymywano krążenie pozaustrojowe, ostatecznie odpowietrzano serce, usuwano vent i po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej chorego- odłączano krążenie pozaustrojowe. W pierwszej kolejności usuwano kaniulę aortalną. Po wypełnieniu pacjenta krwią usuwano linię żylną. Po odłączeniu krążenia podawano protaminę we wlewie dożylnym w dawce 1 mg protaminy/1 mg heparyny. W razie konieczności wobec wystąpienia zaburzeń przewodzenia naszywano elektrody podnasierdziowe i podłączano rozrusznik zewnętrzny. Przeprowadzano staranną hemostazę, zakładano dwa dreny: do worka

osierdziowego i do śródpiersia przedniego, które podłączano do układu ssącego z ujemnym ciśnieniem 15 – 20 cm słupa wody. Usuwano je zwykle w pierwszej lub drugiej dobie pooperacyjnej. Szwami pojedynczymi zeszywano tkanki śródpiersia i częściowo worek osierdziowy. Do zeszycia mostka używano szwów metalowych. Tkankę podskórną i powięź zeszywano pojedynczymi szwami wchłanianymi (Dexon lub Vicryl 2-0). Na skórę stosowano śródskórny szew ciągły (Prolene lub PDS 3-0).Ranę zabezpieczano jałowym opatrunkiem. Pacjenta przewożono do oddziału intensywnej terapii pooperacyjnej, gdzie spędzał dobę operacyjną, a następnie, jeśli był stabilny przenoszono go na odcinek pooperacyjny. Antykoagulację początkowo prowadzono stosując dożylny wlew heparyny pod kontrolą APTT co 4-6 godzin, a od momentu usunięcia drenów włączano acenokumarol według INR. Do czasu uzyskania terapeutycznego wskaźnika INR (2,5-3,5) podawano Clexane.

3. Badania wczesne.

W celu oceny stanu klinicznego chorych w okresie przedoperacyjnym, śródoperacyjnym i wczesnym okresie pooperacyjnym posłużyłam się retrospektywnie zebranymi danymi z historii choroby, znajdującymi się w Archiwum Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Pawła II, oraz z protokołów operacyjnych, kart znieczulenia, raportów pracowni krążenia pozaustrojowego i kart obserwacji w Klinice. Chorzy kierowani byli z różnych ośrodków kardiologicznych. Ocena przedoperacyjna zostało przeprowadzone na 1 - 2 dni przed operacją. Oprócz badania fizykalnego wykonywano wówczas badanie EKG, echokardiograficzne oraz koronarografię. Szczegółowej analizie poddałam następujące parametry uzyskane z wywiadu, badania przedmiotowego i badań dodatkowych:

<u>W okresie przedoperacyjnym</u>

- Wiek
- Płeć
- Ocena ryzyka operacyjnego wg euroscore i euroscore logistic
- Objawy: męczliwość, duszności, bóle stenokardialne, zasłabnięcia, przebyty obrzęk płuc, obrzęki obwodowe,

- Dane z badania klinicznego: ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, obrzęki obwodowe, zastój w płucach, hepatomegalia, klasa niewydolności wg NYHA
- Dane z badania EKG : zaburzenia rytmu i przewodzenia
- Wskaźniki echokardiograficzne: frakcja wyrzutowa, szerokość pierścienia aortalnego, szerokość aorty wstępującej, wymiar wewnętrzny LV skurczowy i rozkurczowy, grubość wolnej ściany lewej komory oraz grubość przegrody międzykomorowej w skurczu i rozkurczu, gradient przez zastawkę aortalną maksymalny i średni, pole powierzchni ujścia zastawkowego, kurczliwość LV, wymiar LA, masa serca, morfologia zastawki,ocena nadciśnienia płucnego
- Czas od wystąpienia objawów do operacji
- Czas od rozpoznania wady do operacji
- Przyjmowane leki
- Obecność obciążeń dodatkowych: stan ciężki pacjenta, operacja w trybie pilnym, nadciśnienie płucne, nadciśnienie tętnicze, przebyty udar mózgu, niewydolność nerek, POCHP, niewydolność wątroby, inne obciążenia (choroba wrzodowa, cukrzyca, wole nadczynne tarczycy, kamica nerek, trombocytopenia, urazy i in.).

<u>W okresie śródoperacyjnym:</u>

- Morfologia zastawki – uzupełnienie oceny przedoperacyjnej- umiejscowienie zwapnień, konieczność dekalcyfikacji przedniego płatka zastawki mitralnej, obecność innych zmian na zastawce aortalnej (IZW)
- Przerost, rozstrzeń LV
- Czas zakleszczenia aorty
- Ilość podanej kardiopleginy
- Czas krążenia pozaustrojowego
- Rozmiar zastawki sztucznej
- Rodzaj sztucznej zastawki (jedno lub dwupłatkowa)
- Samoistne podjęcie czynności (skurczów) serca
- Liczba defibrylacji
- Leki inotropowe po odłączeniu krążenia pozaustrojowego

- Zaburzenia rytmu i przewodzenia i konieczność stosowania leków antyarytmicznych i/ lub elektrostymulacji (chwilowej, przedłużonej)

W okresie pooperacyjnym wczesnym (do 30 dni)

- Ocena wydolności krążenia: ciśnienie tętnicze krwi, obrzęki obwodowe, zastój w płucach (osłuchowo i radiologicznie), hepatomegalia,
- Częstość, występowanie i nasilenie ZMR
- Częstość występowania ONN (konieczność i częstotliwość dializ)
- Wydolność oddechowa: w tym konieczność przedłużonej wentylacji powyżej 36 godzin, ARDS, niedodma, odma, zapalenie płuc, płyn lub krew w jamie opłucnej
- Zaburzenia rytmu i przewodzenia i konieczność stosowania leków antyarytmicznych i/ lub elektrostymulacji (chwilowej, przedłużonej)
- Występowanie infekcji (infekcja rany pooperacyjnej, wczesne zakażenia protezy, posocznica, inne)
- Inne ewentualne powikłania jak: zakrzepy, zatory obwodowe i centralne, powikłania ze strony układu pokarmowego, zawał mięśnia serca,
- Ocena czynności sztucznej zastawki (wczesny przeciek okołozastawkowy, dysfunkcja sztucznej zastawki)
- Okres pobytu na IT (dni)
- Okres hospitalizacji (dni)
- Zgon wczesny – przyczyna

4. Badania odległe.

W okresie pooperacyjnym – późnym(1 do14 lat, śr.56 mies.) oceniałam następujące parametry:

- Czas obserwacji po operacji (w miesiącach)
- Występowanie objawów: zasłabnięcia, bóle zamostkowe, duszności, obrzęki obwodowe, kołatania serca, nadmierna męczliwość
- Wydolność układu krążenia: ciśnienie tętnicze krwi,obrzęki obwodowe, zastój w płucach (osłuchowo i radiologicznie), hepatomegalia
- Ocena wydolności hemodynamicznej wg klasyfikacji NYHA

- Uzyskanie i czas utrzymywania się poprawy klinicznej
- Wskaźniki echokardiograficzne (jak w okresie przedoperacyjnym)
- Samoocena stanu zdrowia przez pacjentów (poprawa, brak poprawy, pogorszenie w określonym czasie od operacji)
- Ocena prawidłowości postępowania antykoagulacyjnego, powikłania zatorowo – zakrzepowe względnie krwotoczne
- Występowanie dysfunkcji zastawki, przecieku okołozastawkowego,
- IZW (na sztucznej zastawce)
- Zawał mięśnia serca
- Wystąpienie innych dolegliwości i powikłań
- Występowanie zaburzeń snu oraz innych zaburzeń natury psychicznej
- Funkcjonowanie w społeczeństwie
- Zgon późny – czas od AVR - przyczyna

Informacje o wynikach odległych leczenia operacyjnego uzyskałam na podstawie:

- Badania przedmiotowego i podmiotowego pacjentów, którzy zgłaszali się do Przychodni Kardiochirurgicznej na listowne lub telefoniczne zaproszenie wraz z posiadaną dokumentacją medyczną i wynikami badań(EKG, echokardiografia, Holter, INR i inne).
- Ankiety oceniającej jakość życia po operacji wypełnianej w czasie badania, lub odesłanej przez pacjenta drogą pocztową
- Badania echokardiograficznego wykonywanego w Pracowni Echokardiografii Kliniki u pacjentów zgłaszających się na badanie kontrolne
- Bezpośredniej rozmowy telefonicznej z pacjentem lub jego rodziną
- Zapisów z badań kontrolnych w karcie ambulatoryjnej pacjenta
- Adnotacji poczty na korespondencji, która z różnych przyczyn nie dotarła do adresata

Badanie elektrokardiograficzne w spoczynku obejmowało 12 standardowych odprowadzeń kończynowych i przedsercowych. Na podstawie tego badania oceniałam rytm serca, obecność zaburzeń rytmu i przewodzenia. W wybranej grupie chorych wykonywałam 24 godzinną rejestrację zapisu EKG metodą Holtera. Badaniem tym objęłam chorych, u których w elektrokardiogramach spoczynkowych stwierdzałam zaburzenia rytmu typu komorowego lub nadkomorowego oraz zaburzenia

przewodzenia śródkomorowego. Badanie wykonywane było w pracowni holterowskiej Kliniki przy użyciu aparatu Medilog Oxford Excel 2 z wykorzystaniem typowych odprowadzeń CM5, CS1.Przy ocenie arytmii komorowych posługiwałam się skalą Lowna-Wolfa.

Badanie echokardiograficzne M i 2D z dopplerem wykonywane było w pracowni echokardiograficznej Kliniki aparatem Vivid 7 firmy GE, za pomocą elektronicznej sondy sektorowej emitującej ultradźwięki o częstotliwości 3,5 MHz. U wszystkich chorych badanie przeprowadzane było w pozycji lewo – bocznej pacjenta zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego i Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [24, 34]. Prezentacji jednowymiarowej typu M dokonywano z przyłożenia przymostkowego głowicy w osi długiej. W ten sposób oceniano parametry strukturalne serca:

- wymiar wewnętrzny jamy lewej komory w skurczu (LVIDs) – norma od 2 – 3,8 cm
- wymiar wewnętrzny jamy lewej komory w rozkurczu (LVIDd) – norma od 4 – 5,6 cm
- grubość tylnej ściany lewej komory w rozkurczu (LVPWd)- norma od 0,6 – 1,1
- grubość tylnej ściany lewej komory w skurczu (LVPWs) - norma < 1,2 cm
- grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu (IVSd) – norma od 0,7 – 1,1 cm
- grubość przegrody międzykomorowej w skurczu (IVSs) - norma < 1,2 cm
- wymiar lewego przedsionka (LA) – norma od 1,9 – 4 cm
- stosunek IVS do LVPW- norma<1,3:1(wg Reynoldsa) [34]
- masę serca wykorzystując oprogramowanie firmowe aparatu

Obrazy dwuwymiarowe rejestrowano z przyłożenia przymostkowego głowicy w osi długiej i krótkiej na poziomach zastawki aortalnej, zastawki mitralnej i mięśni brodawkowatych LV (ryc.16). Oceniano w ten sposób ruchomość pierścienia zastawki i jej dysków, określając ją jako prawidłową lub nieprawidłową. Z przyłożenia koniuszkowego głowicy w osi długiej i projekcji pięciojamowej przy użyciu dopplera, oceniano wielkość maksymalnego i średniego gradientu przezzastawkowego mierzonego metodą fali ciągłej i impulsacyjnej, ewentualną falę zwrotną przez sztuczną zastawkę, EF lewej komory metodą Simpsona oraz frakcję skracania włókien.

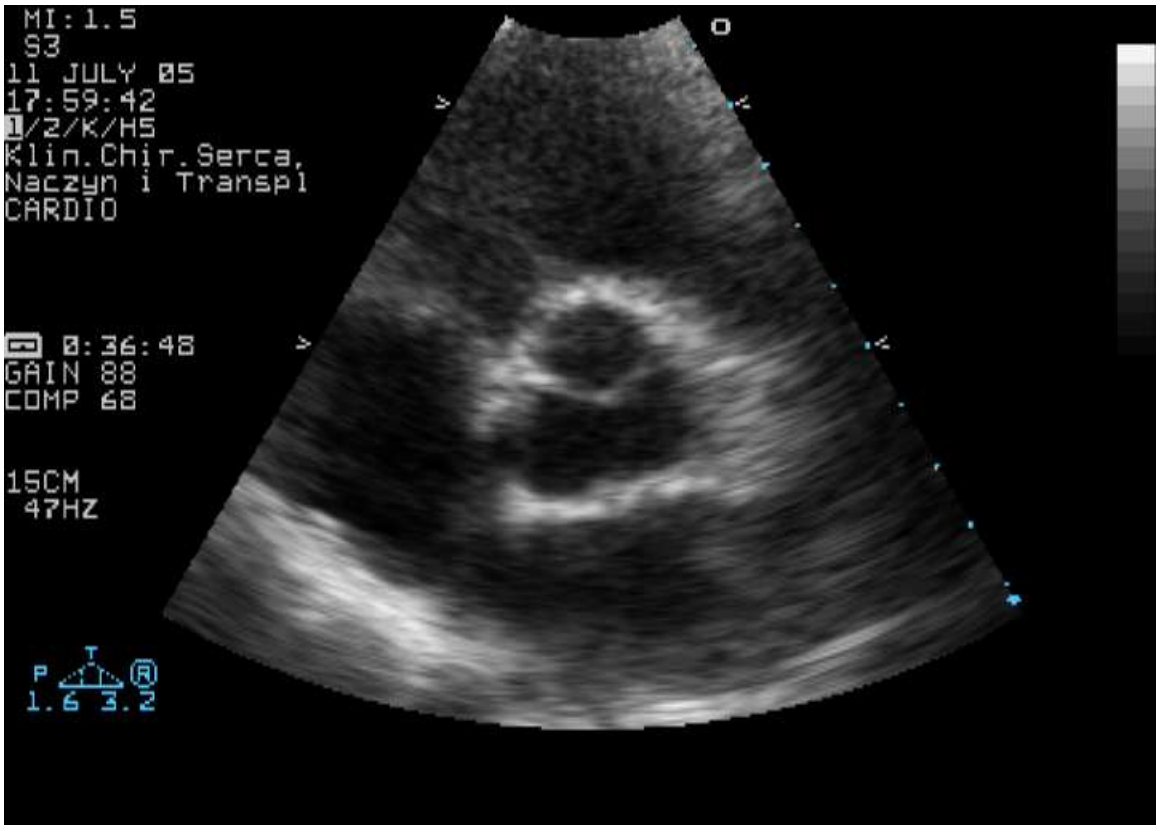
Stopień ewentualnej fali zwrotnej do lewej komory określano metodą kolorowej echokardiografii dopplerowskiej w czterostopniowej skali podanej przez Sadowską[35]:

I – strumień zwrotny tuż pod zastawką

II – strumień sięga do poziomu przedniego płatka mitralnego,

III – dochodzi do poziomu mięśni brodawkowatych

IV – w ujęciu przymostkowym na poziomie mięśni brodawkowatych fala zwrotna obejmuje ponad 50% przekroju komory.



Ryc.16.Zastawka aortalna w badaniu echokardiograficznym- projekcja przymostkowa krótka.

Jakość życia pacjentów po operacji oceniałam za pomocą następującej ankiety wypełnianej w czasie badania kontrolnego lub w domu i odsyłanej drogą pocztową.

ANKIETA

WYKSZTAŁCENIE: □ podstawowe □średnie □wyższe
ZAMIESZKANIE: □ wieś □miasto do 40 tys. □ miasto > 40 tys.
STAN CYWILNY: □zamężna/żonaty □panna/kawaler □wdowa/wdowiec

1. Jak się Pan/i/ obecnie czuje?
   □gorzej niż przed operacją
   □lepiej niż przed operacją
   □ tak sarno jak poprzednio

2. Jeżeli do czasu operacji był/a/ Pan/i/ zatrudniony/a/ to czy po operacji:
   Zmienił Pan/i/ pracę □ tak □ nie
   Przeszedł Pan/i/ na rentę inwalidzką □ tak □ nie

Przeszedł Pan/i/ na emeryturę tak nie

3. Jeżeli po operacji zmienił Pan/i/ pracę lub przestał pracować to czy zależało to od stanu zdrowia?
   tak nie

4. Czy prowadzi Pan/i/ obecnie normalne życie płciowe?
   tak nie
5. Czy po operacji jakość Pana/i/ życia płciowego uległa poprawie?
   tak
   pozostała bez zmian
   pogorszyła się
6. Jak rodzina, znajomi reagują na fakt, że przebył/a/ Pan/i/ operację serca?
   nie ma to wpływu na moje relacje z innymi ludźmi
   traktują mnie jak osobę niepełnosprawna fizycznie
7. Czy w Pana/i/ ocenie operacja pozwoliła na powrót do normalnej, codziennej aktywności poza-zawodowej?
   tak, całkowicie
   tak, częściowo
   nie, nic się nie zmieniło
8. Jak ocenia Pan/i/ swoja wydolność fizyczną po operacji?
   lepsza niż przed operacją
   bez zmian
   gorsza
9. Czy obecnie występuje:
   brak dolegliwości zarówno po wysiłku jak i spoczynku od kiedy
   dolegliwości tylko po większych wysiłkach od kiedy
   dolegliwości po każdym wysiłku od kiedy
   dolegliwości w spoczynku i po najmniejszym wysiłku od kiedy
10. Czy Pana/i/ sytuacja finansowa po operacji
    pogorszyła się znacznie
    pogorszyła się nieznacznie
    nie zmieniła się
    polepszyła się
11. Wynik operacji okazał się:
    taki jakiego Pan/i/ oczekiwał/a/ przed operacją
    gorszy niż oczekiwany
    lepszy niż oczekiwany
12. Czy odczuwa Pan/i/ potrzebę psychoterapii po operacji
    nie tak,
    ponieważ .....
13. Czy zgłasza się Pan/i/ regularnie do lekarza celem kontroli po operacji?
    tak, ale jest to dla mnie kłopotliwe
    tak, nie sprawia mi to kłopotu
    nie, z powodów niezależnych ode mnie
    nie, ponieważ nie odczuwam takiej potrzeby
14. Czy obecnie u Pana/i/ występują następujące objawy
    omdlenia od kiedy

□ bóle piekące zamostkowe od kiedy
□ duszności od kiedy
□ zaburzenia rytmu serca od kiedy
□ nadmierna męczliwość od kiedy

15. Co uważa Parni za główne dolegliwości?.....
16. Czy występują dolegliwości ze strony innych narządów?. .....
17. Czy od czasu operacji występowały jakieś powikłania (np. zapalenie wsierdzia, zatory, krwawienia z przewodu pokarmowego, konieczność powtórnej operacji zastawki, inne-jakie?) -jeśli tak, to kiedy?
18. Zalecenia lekarskie i przepisane leki stosuję
    □ dokładnie według zleceń
    □ części zleceń przestrzegam, a części nie
    □ na ogół nie przestrzegam zaleceń lekarskich
19. Czy występują u Pana\i zaburzenia snu?
    □ tak od kiedy
    □ nie
20. Czy miewa Pan\i uczucie lęku ?
    □ tak przed czym?..... od kiedy
    □ nie
21. Na które piętro wejdzie Pan\i bez wysiłku ?
22. Jakie Pan/i/ chce przekazać dodatkowe uwagi o stanie swojego zdrowia?

5. Metody analizy statystycznej.

Dane pacjentów uzyskane z historii choroby, wywiadu i badania przedmiotowego zostały zebrane i uporządkowane w specjalnie do tego celu utworzonej bazie danych w programie do obliczeń statystycznych Sigma Plot i Sigma Stat z pakietu SPSS (nr licencji B05407). Obliczeń statystycznych dokonywałam również za pomocą programu Statistica 5.0 (nr licencji SP 7127968105G51).

Zmienne mierzalne, czyli zależne oceniałam za pomocą średniej arytmetycznej oraz przedziału zmienności i odchylenia standartowego, opisujących poziom rozproszenia grupy. W tym celu posłużyłam się również tzw. współczynnikiem rozproszenia grupy. Dla wszystkich grup zmiennych zależnych, przeprowadziłam test Kołmogorowa-Smirnowa, którym zbadałam zgodność rozkładu badanej populacji z rozkładem normalnym. Zmienne niemierzalne, czyli cechy jakościowe opisałam za pomocą rozkładu częstości bezwzględnych i względnych wyrażonych procentami, przyjmując wielkość badanej populacji a niekiedy i subpopulacji za 100%.

Relacje pomiędzy zmiennymi charakteryzowałam za pomocą dwóch parametrów: siły (wielkości) oraz istotności (wiarygodności) tej relacji. Jako graniczną

wartość akceptowalnego poziomu błędu przyjęłam poziom istotności p równy 0,05.W celu określenia tych relacji zastosowałam metodę analizy funkcji dyskryminacyjnej, aby odnaleźć istotne statystycznie różnice pomiędzy zmiennymi i tym samym ocenić, które z nich dyskryminują analizowane grupy. Posługiwałam się testami jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) dla rozkładu nieparametrycznego danych, testem t dla zmiennych niezależnych o rozkładzie normalnym a także testem chi² lub chi² z poprawką Yates'a oraz testem znaków rangowanych (test Manna-Whiteney'a) w przypadku analizy zmiennych dychotomicznych (jakościowych).

Ocenę skuteczności leczenia operacyjnego przeprowadziłam analizując stopień zmienności wszystkich parametrów po AVR w porównaniu z ich wartościami przed operacją w obydwu grupach. Dla porównania cech mierzalnych wykorzystałam test różnic oparty na rozkładzie t – Studenta (test t-Studenta dla par). Dla zbadania wpływu leczenia operacyjnego na poziom cech niemierzalnych wykorzystałam test mediany oparty o rozkład chi² lub test Fishera. W przypadkach, w których odrzucałam hipotezę o zgodności rozkładów empirycznych z rozkładem normalnym, wnioskowanie statystyczne zostało oparte o wyniki testów nieparametrycznych. W tych sytuacjach wykorzystałam test Wilcoxona dla zmiennych powiązanych (zależnych), w celu porównania wartości średnich mierzalnych oraz test znaków rangowanych dla cech niemierzalnych (test Manna- Whitney'a).

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń (np. prawdopodobieństwo przeżycia w czasie, prawdopodobieństwo utrzymania się poprawy lub wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia w czasie) przeanalizowałam graficznie przy użyciu testów Kaplana- Meiera. Funkcja przeżycia podaje prawdopodobieństwo, że osoba przeżyje dłużej niż pewien przyjęty czas t lub inaczej – że dożyła do czasu t. Dokonywałam porównania krzywych przeżycia w grupach, aby udowodnić lub zanegować istnienie różnicy między prawdopodobieństwem przeżywalności, zależnie od wielkości EF. Ponieważ czasy przeżycia nie podlegają rozkładowi normalnemu, do porównania posłużyłam się testem nieparametrycznym log- rank. Test ten weryfikuje hipotezę zerową mówiącą o braku różnic między funkcjami przeżycia.

Poszukiwanie czynników ryzyka dla AVR w ZLUT, rozpoczęłam od oceny, które ze zmiennych liczbowych mają największy udział w przewidywaniu czasu przeżycia po leczeniu operacyjnym. W tym celu posłużyłam się analizą regresji wielokrotnej, której celem jest badanie związków pomiędzy wieloma zmiennymi niezależnymi (objaśniającymi), a zmienną zależną (objaśnianą).W ogólności regresja wielokrotna

wykazuje, jakie wielkości w najlepszy sposób opisują daną zmienną. Ocena procedury regresyjnej opiera się na równaniu regresji, które dopasowuje linie regresji do rozrzutu zmiennych.

W ocenie zmiennych analiza regresji wielokrotnej wykorzystuje kilka współczynników. Są to :

- współczynnik determinacji R^2, który stanowi wskaźnik jakości dopasowania modelu regresji do danych, czyli „siłę ”zależności
- współczynnik korelacji R, określa stopień , w jakim dwie lub więcej zmiennych niezależnych jest powiązane ze zmienną zależną
- współczynnik regresji B, określa kierunek zależności od poszczególnej zmiennej, jego wartość ujemna świadczy o zależności negatywnej, dodatnia o pozytywnej
- standaryzowany współczynnik regresji Beta- otrzymuje się go przez standaryzację wszystkich zmiennych do wartości średniej równej 0 i odchylenia standardowego równego 1- jest to współczynnik najlepiej opisujący zależność między zmiennymi
- p, czyli poziom istotności dla każdego współczynnika korelacji, jest źródłem informacji o wiarygodności korelacji

W celu wyodrębnienia i oszacowania czynników ryzyka zgonu dla AVR z powodu ZLUT użyłam modelu regresji logistycznej. Opisuje ona wartości prawdopodobieństwa określające najczęściej ryzyko zachorowania lub szansę wyzdrowienia. Ogólnie mówiąc, regresja logistyczna jest pewnym matematycznym modelem, którego możemy użyć w celu opisania wpływu kilku zmiennych x_1, x_2,...x_k (zarówno ilościowych, jak i jakościowych) na dychotomiczną zmienną zależną y**.** Kształt funkcji przypomina rozciągniętą literę S. Pokazuje on, że zmiany funkcji są minimalne, jeśli wartości zmiennych są mniejsze od pewnej wartości progowej. Gdy ją przekroczą, wówczas wartość funkcji zaczyna gwałtownie rosnąć do 1; prawdopodobieństwo utrzymuje się na wyjątkowo wysokim poziomie - blisko 1. W modelu logistycznym dochodzi dodatkowy parametr - iloraz szans (odds ratio). Parametr ten jest często stosowany w badaniach klinicznych i epidemiologicznych. ”Szansa” jest to stosunek prawdopodobieństwa, że jakieś zdarzenie wystąpi, do prawdopodobieństwa, że to zdarzenie nie wystąpi.

W celu oceny zależności pomiędzy czynnikami ryzyka występującymi od momentu operacji a przewidywanym czasem przeżycia, posłużyłam się modelem regresji dla zmiennych o rozkładzie nieparametrycznym – modelem proporcjonalnego hazardu Coxa. Do takiej analizy niemożliwe jest bowiem użycie analizy regresji wielokrotnej, ponieważ nie jest spełniony warunek o normalności rozkładu oraz dochodzi problem obserwacji uciętych.

Model proporcjonalnego hazardu Coxa jest jednym z najbardziej ogólnych i popularnych modeli regresji stosowanych w analizie przeżycia. Nie wymaga on bowiem jakichkolwiek założeń dotyczących kształtu ukrytego rozkładu przeżyć. Model ten wyraża ryzyko w czasie *t* dla badanego układu zmiennych niezależnych. Ocenia on zatem ryzyko tylko dla zmiennych, które pojawiają się od danego momentu w czasie, czyli w tym przypadku od momentu operacji.

Funkcja hazardu (ryzyka) - przeciwnie do funkcji przeżycia skupia się na pojawieniu niekorzystnego zdarzenia, na przykład śmierci. Przedstawia jakby "negatywne" uzupełnienie informacji niesionej przez funkcję przeżycia. Wartość funkcji hazardu w momencie t traktujemy jako chwilowy potencjał pojawiającego się zdarzenia (np. śmierci lub choroby), pod warunkiem, że osoba dożyła czasu t.

Pozostałe współczynniki obliczane w modelu hazardu Coxa to:

- współczynnik Beta - zawiera wartości ocen parametrów każdej zmiennej uwzględnionej w modelu.
- wykładnik beta- podaje wartości współczynnika ryzyka (hazard ratio), zwanego też hazardem względnym. Współczynnik ryzyka definiujemy jako stosunek wartości ryzyka dla jednego pacjenta do wartości ryzyka dla innego pacjenta.
- wartość statystyki Walda oceniającej istotność otrzymanych parametrów oraz odpowiadające jej poziomy prawdopodobieństwa p.

Dla oceny wartości krytycznych zmiennych mierzalnych o największej czułości dla zjawiska wystąpienia zgonu zastosowałam analizę ROC (Receiver Characteristic Curve). Analiza krzywych ROC pozwala stwierdzić, czy badany parametr posiada dobre własności różnicujące dla różnych punktów odcięcia. Krzywa ROC jest to wykres czułości jako funkcji wartości (1-swoistość), czyli częstości odpowiedzi prawdziwie pozytywnych do fałszywie pozytywnych. Poszukuje się takich wartości granicznych punktów odcięcia, dla których czułość i swoistość jest jak największa [36, 37, 38].

IV.WYNIKI

1. Dane śródoperacyjne i wczesne wyniki operacji – statystyka różnicowa (analiza funkcji dyskryminacyjnej).

W celu oceny wyników AVR u pacjentów z niską EF przeprowadziłam analizę wszystkich badanych parametrów w grupie I, a następnie porównałam wartości i częstości występowania tych parametrów między grupą I i II w kolejnych okresach obserwacyjnych.

Rozkład zmiennych w okresie przedoperacyjnym umieściłam w rozdziale **MATERIAŁ KLINICZNY I METODYKA BADAŃ** przy charakterystyce demograficznej i klinicznej grup.

Analiza parametrów badanych w czasie AVR wykazała, że w grupie I średnio o około 9 minut dłużej prowadzono krążenie pozaustrojowe niż w grupie II ,a różnica ta okazała się istotna statystycznie. Natomiast czas zakleszczenia aorty oraz ilość podanej kardiopleginy nie różniły się istotnie. Znamiennie częściej w grupie I w porównaniu z II znajdowano masywne zwapnienia płatków zastawki aortalnej (100%), przechodzące na przegrodę międzykomorową (19%) jak również zwapnienia przedniego płatka zastawki mitralnej (30,2%) z koniecznością jego dekalcyfikacji (23%). Podobnie częściej stwierdzano masywny przerost koncentryczny (84%) oraz rozstrzeń LV (26,2%). Zwapnienia pierścienia aortalnego występowały równie często w obydwu grupach. Z kolei w grupie II istotnie więcej pacjentów miało wrodzoną dwupłatkową, trójspoidłową zastawkę aortalną. Cechy zapalenia wsierdzia częściej stwierdzano w grupie II, jak również ropnie pierścienia oraz postenotyczne poszerzenia aorty wstępującej. Nie były to jednak różnice istotne statystycznie (tabela 7).

Nie było istotnych różnic wśród typów wszczepianych zastawek sztucznych implantowanych w obydwu grupach, natomiast rozmiar zastawek u pacjentów w grupie I (24,4) był istotnie większy niż w II (23,3)($p<0,001$). Po odkleszczeniu aorty, tylko w

9 przypadkach łącznie (grupa I – 6, II-3) zanotowano samoistny powrót czynności serca, natomiast liczba defibrylacji koniecznych do uruchomienia serca nie różniła się w poszczególnych grupach. W czasie reperfuzji częściej u pacjentów grupy I (w 38%) w stosunku do II (w 15,5%), wystąpiły zaburzenia przewodzenia, z koniecznością naszycia elektrod podnasierdziowych i prowadzenia czasowej elektrostymulacji serca z rozrusznika zewnętrznego. W większości przypadków te zaburzenia ustępowały po krótkim czasie, a konieczność prowadzenia elektrostymulacji krótkotrwałej (do 2 dni) na IT wystąpiła w grupie I u 11,9% chorych, zaś przedłużonej (do 8 dni) u 7,1%; nie było istotnej różnicy między grupami. Odłączenie krążenia pozaustrojowego znamiennie częściej związane było z koniecznością podawania leków presyjnych u pacjentów grupy I (67,5%), jak również częściej w tej grupie dochodziło do zaburzeń rytmu serca (17,5%), głównie w postaci migotania przedsionków oraz częstoskurczów nadkomorowych i komorowych. Zarówno śródoperacyjna utrata krwi, jaki i drenaże pooperacyjne nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między grupami. Retorakotomię w dobie operacyjnej wykonano łącznie w 14 przypadkach (6,3% w I i 4,7% w II grupie). Na stole operacyjnym zginęło 3 (2,4%) pacjentów należących tylko do grupy badanej.Wszystkie dane liczbowe wraz z procentowymi oraz wartość poziomu prawdopodobieństwa p zawarte są w tabeli 7.

Tabela 7. Dane śródoperacyjne

DANE ŚRÓDOPERACYJNE	EF < 40%, N=126	EF>40%, N=128	Istotność i poziom p
Czas zakleszczenia aorty (min)	61 (±14,5)	60 (±12)	ns
Czas CEC (min)	102 (±55)	93 (±35)	0,048
Objętość kardiopleginy(ml)	1413 (±375)	1362 (±348)	ns
Zwapnienia płatków	126(100%)	121 (94,5%)	0,023
Zwapnienia pierścienia	104 (82,5%)	109 (85,2%)	ns
Zwapnienia przegrody międzykomorowej	24(19%)	12 (9,4%)	0,001
Zwapnienia zastawki mitralnej	38 (30,2%)	18 (14%)	0,003
Dekalcyfikacja z. mitralnej	29 (23%)	12 (9,4%)	0,012
IZW	2 (1,6%)	4 (3,1%)	ns

Ropień pierścienia	0	3 (2,3%)	ns
Zastawka dwupłatkowa trójspoidłowa	36 (28,6%)	59(46%)	0,006
Poszerzenie aorty wstęp.	18 (14,3%)	20 (15,6%)	ns
Przerost LV	106 (84%)	93(72,7%)	0,039
Rozstrzeń LV	33 (26,2%)	16 (4,7%)	<0,001
Rozmiar zastawki	24,4 (±2,26)	23,3 (±2,07)	<0,001
<u>Rodzaje zastawek</u>: **ST. Jude Medical** **Medtronic – Hall** **Bjórk – Shiley** **Sorin Carbocast** **Orbis Carbomedics** **Jomed**	 45 (35,7%) 27 (21,4%) 23 (18,3%) 22 (17,5%) 7 (5,6%) 2 (1,6%)	 57 (44,5%) 19 (14,8%) 24 (18,8%) 13 (10,2%) 11 (8,6%) 4 (3,1%)	ns
Samoistny powrót akcji serca	6 (4,8%)	3 (2,3%)	ns
Liczba defibrylacji	1,8 (±2,17)	1,4 (±0,8)	ns
Leki inotropowe po odłączeniu CEC	85 (67,5%)	41 (32%)	0,001
Naszycie elektrod	49 (38,9%)	25 (15,5%)	0,001
Zaburzenia rytmu po CEC	22 (17,5%)	9 (7%)	0,019
Elektrostymulacja chwilowa po CEC	15 (11,9%)	8 (6,3%)	ns
Elektrostymulacja przedłużona po CEC	9 (7,1%)	4 (3,1%)	ns
Utrata krwi (ml)	470 (±201)	434 (±142)	ns
Drenaż (ml)	508 (±309)	493 (±345)	ns
Retorakotomia	8 (6,3%)	6 (4,7%)	ns
Zgon na stole operacyjnym	4 (3,2%)	0	ns

We wczesnym przebiegu pooperacyjnym na oddziale IT zanotowano istotnie niższe, mierzone metoda krwawą, średnie ciśnienia rozkurczowe u pacjentów grupy I

(72 ± 10 mmHg), jak również istotnie niższą średnią EF lewej komory (28% vs 44,7%).Nie zanotowano takich różnic w zakresie przezzastawkowego gradientu maksymalnego i średniego. Znamiennie częściej w grupie I wystąpiły komorowe (16,%) i nadkomorowe (28,6%) zaburzenia rytmu serca, wymagające włączenia leczenia antyarytmicznego a u 7,1% chorych grupy badanej, wykonania kardiowersji. Odnotowano również w tej grupie większą częstość zaburzeń przewodzenia (u 15%) oraz nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór z koniecznością podjęcia akcji reanimacyjnej (9,5%) i stosowania defibrylacji (8,9%). Jednakże w zakresie tych zmiennych nie była to różnica istotna statystycznie w stosunku do chorych z grupy II**.** ZMR u pacjentów z wyjściową niską EF wystąpił znamiennie częściej, bo w 79,4% vs 45,3% (p<0,001), podobnie jak obrzęk płuc (6,3%), obrzęki obwodowe (14,3%) i hepatomegalia (16,7%) w stosunku do grupy II. Pacjenci grupy I wymagali stosowania leków presyjnych w większym odsetku przypadków niż grupy II, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Wśród powikłań ze strony układu oddechowego zarówno konieczność przedłużonej intubacji powyżej 36 godzin (10,3%) jak i częstość wystąpienia niedodmy (25,4%), potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc (4,7%), płynu (8,6%) lub krwi (1,6%) w jamie opłucnej oraz ARDS (2,4%) była większa w grupie I, ale różnica w porównaniu z grupą II nie była istotna. Natomiast odma opłucnowa częściej pojawiała się w grupie II. U chorych z grupy I znamiennie częściej wystąpiła ostra niewydolność nerek (11,9%), wymagająca wspomagania diurezy dożylnymi lekami moczopędnymi (u 15%), poza tym 4 chorych wymagało forsowania diurezy z powodu przewodnienia po CEC. Natomiast chorzy z grupy II nieistotnie częściej wymagali zastosowania dializy otrzewnowej (u 2,3%) i hemodializy (u 0,8%). Wśród pacjentów z EF <40% w istotnie większym odsetku stwierdzano uszkodzenia centralnego systemu nerwowego w tomografii komputerowej (7% vs 0,8%, p <0,001), częściej też występowały psychozy reaktywne (7%) wymagające leczenia psychiatrycznego. W obydwu grupach w podobnym odsetku wystąpił stan septyczny (3,2% vs 2,3%), a także infekcja dróg moczowych (0,8%) .U żadnego chorego nie stwierdzono zakażenia protezy zastawkowej, ani przecieku okołozastawkowego, jak również nie odnotowano ani jednego epizodu zatorowości, czy zakrzepicy centralnej lub obwodowej. U jednego pacjenta w grupie I (0,8%) wystąpiła dysfunkcja zastawki St.Jude Medical z przyczyn mechanicznych, utrzymujący się stały wysoki gradient przezzastawkowy około 60 mmHg z wysokim stopniem hemolizy około

30 %.U tego pacjenta nie podjęto próby reoperacji z powodu ciężkiego stanu ogólnego, nie rokującego powodzenia ponownej interwencji chirurgicznej. Istotnie częściej w grupie I zanotowano powikłania ze strony przewodu pokarmowego (7%), głównie w postaci krwawienia, oraz perforacji wrzodu żołądka lub dwunastnicy oraz ściany jelita cienkiego. Zawał serca równie często wikłał przebieg pooperacyjny w obydwu grupach pacjentów

(I-2,4%, II-2,3%). Znamiennie dłuższego pobytu (średnio 4,4 dni) na oddziale intensywnej terapii wymagali chorzy grupy I, zaś czasy hospitalizacji i okresy pooperacyjne były zbliżone.

Dwukrotnie więcej pacjentów, bo 11% w grupie **I** w stosunku do **II** (5,5%) umarło we wczesnym przebiegu operacyjnym. Jednakże różnica częstości zgonów obliczona za pomocą testu chi² okazała się nieistotna statystycznie. Wartości liczbowe, procentowe oraz wartość poziomu **p** podano w tabeli 8.

Tabela 8. Wczesne wyniki operacji

WCZESNE WYNIKI OPERACJI	EF < 40%, N=126	EF>40%, N=128	Istotność i poziom p
RR skurcz.(mmHg)	120(±14)	122 (±13)	ns
RR rozkurcz.(mmHg)	72 (±10)	74 (±9)	0,047
Akcja serca/min	93 (±17)	91 (±12)	ns
Zaburzenia rytmu SVE	36 (28,6%)	18 (14%)	0,008
Zaburzenia rytmu VE	21 (16,7%)	7 (5,5%)	<0,001
Zaburzenia przewodzenia	19 (15%)	16 (12,5%)	ns
Kardiowersja	9 (7,1%)	5 (3,9%)	ns
Defibrylacja	11 (8,7%)	5 (3,9%)	ns
NZK i reanimacja	12 (9,5%)	5 (3,9%)	ns
EF (%)	28 (±6,8)	44,7 (±8,5)	<0,001
P max. (mmHg)	17,3 (±8,3)	17,5 (±9,3)	ns
P śr. (mmHg)	8,9 (±5)	9,6 (±5,5)	ns
ZMR	100 (79,4%)	58 (45,3%)	<0,001
Obrzęk płuc	8 (6,3%)	1 (0,8%)	0,039
Obrzęki obwodowe	18 (14,3%)	2 (1,6%)	<0,001
Hepatomegalia	21 (16,7%)	0	<0,001
Adrenalina	71 (56,3%)	30 (23,4%)	ns

Levonor	46 (36,5%)	21 (16,4%)	ns
DM	49 (38,9%)	39 (30,5%)	ns
DB	55 (43,7%)	32 (25%)	ns
Vincoram	18 (14,3%)	6 (4,7%)	ns
ONN	15 (11,9%)	4 (3,1%)	0,015
Dializa otrzewnowa	1 (0,8%)	3 (2,3%)	ns
Hemodializa	0	1 (0,8%)	ns
Wspomaganie diurezy	19 (15%)	7 (5,5%)	0,02
Przedłużona intubacja	13 (10,3%)	9 (7%)	ns
Niedodma płuc	32 (25,4%)	30 (23,4%)	ns
Odma opłucnowa	2 (1,6%)	3 (2,3%)	ns
Zapalenie płuc	6 (4,7%)	3 (2,3%)	ns
Hydrothorax	11 (8,6%)	3 (2,3%)	ns
Hemothorax	2 (1,6%)	1 (0,8%)	ns
AIDS	3 (2,4%)	2 (1,6%)	ns
Posocznica	4 (3,2%)	3 (2,3%)	ns
Infekcja rany	4 (3,2%)	1 (0,8%)	ns
Zakażenie protezy	0	0	ns
Infekcje moczowe	1 (0,8%)	1 (0,8%)	ns
Psychoza	9 (7%)	2 (1,6%)	ns
Uszkodzenie CSN	9 (7%)	1 (0,8%)	0,02
Powikłania z p. pok.	9 (7%)	1 (0,8%)	0,022
Zawał serca	3 (2,4%)	3 (2,3%)	ns
Dysfunkcja zastawki	1 (0,8%)	0	ns
Reperacje	9 (7%)	7 (5,5%)	ns
Czas na IT(dni)	4,4 (±7,4)	2,5 (±3,4)	<0,001
Okres pooperacyjny (dni)	13,4 (±10,5)	12 (±7,4)	ns
Czas hospitalizacji (dni)	17,9 (±10,5)	16,7 ± (8,3)	ns
Zgon wczesny	14 (11%)	7 (5,5%)	ns
Czas zgonu (dni)	9,9 (±15,4)	10,8 (±8,4)	ns

2. Analiza zgonów i powikłań wczesnego okresu pooperacyjnego.

We wczesnym okresie pooperacyjnym umarło łącznie 21(8,2%) pacjentów, w tym 14 (11%) z grupy I**,** a 7 (5,5%) z grupy II**.** Pomimo dwukrotnie większej liczby zgonów w grupie I nie stwierdziłam jednak istotnej statystycznie różnicy między grupami. Wiek pacjentów, którzy umarli nie różnił się istotnie statystycznie. Spośród pacjentów grupy I zginęło 10 mężczyzn i 4 kobiety, a więc odsetek płci wynosił odpowiednio 71,4% i 28,6%, podczas gdy w grupie II zmarł 1 mężczyzna i 6 kobiet (14,3% i 85,7%). Śmiertelność mężczyzn w grupie I wynosiła 9,6% a kobiet 18%, natomiast w II – mężczyzn 1,2% a kobiet 13%.Śmiertelność kobiet w obydwu grupach była wyższa niż śmiertelność mężczyzn, przy czym w grupie II była to różnica istotna statystycznie (grupa I p=0,059, grupa II p=0,029). Analiza statystyczna wykazała także znamiennie wyższą umieralność kobiet grupy II w porównaniu z grupą I, i analogicznie wyższą umieralność mężczyzn grupy I w stosunku do II. Spośród innych zmiennych charakteryzujących pacjentów, którzy umarli we wczesnym okresie pooperacyjnym znamiennie częściej występowały epizody obrzęku płuc (50%) w wywiadzie oraz zastój nad płucami w badaniu fizykalnym (50%) przy przyjęciu wśród chorych grupy I, jak również obliczone według skali euroscore logistic i euroscore ryzyko zgonu. W obu grupach obserwowano obniżenie EF bezpośrednio po operacji (tabela 9).

Najczęstszą przyczyną zgonu we wczesnym okresie pooperacyjnym był w obydwu grupach ZMR, powikłany wstrząsem kardiogennym (50% vs 71,4%), na drugim miejscu należy wymienić niewydolność wielonarządową (28,6% vs 42,9%), dalej nieodwracalne uszkodzenie centralnego systemu nerwowego i ostrą niewydolność nerek (po 21,4% w grupie I), u pojedynczych pacjentów przyczyną śmierci był zawał mięśnia sercowego (tylko w grupie I- 7,2%), posocznica (tylko w grupie II – 14,3%). Na stole operacyjnym zginęło 4 pacjentów, wszyscy z grupy I. W dwóch przypadkach nie udało się odłączyć CEC w czasie AVR– raz z powodu pęknięcia lewej komory z niemożnością chirurgicznego zaopatrzenia i wstrząsu krwotocznego, i raz z powodu wstrząsu kardiogennego z asystolią i litycznego spadku ciśnienia pomimo maksymalnych dawek leków presyjnych. Natomiast już po AVR u jednego pacjenta doszło do pęknięcia aorty w dobie operacyjnej, zaś u drugiego do powstania tamponady na skutek krwotoku do śródpiersia i jamy opłucnowej z nagłym zatrzymaniem krążenia. W obu przypadkach konieczna była retorakotomia i podłączenie CEC (tabela 10).

Najczęstszą przyczyną reoperacji (14 pacjentów – 5,5%) w okresie szpitalnym był wysoki drenaż w 0 dobie (I- 88,9% vs II- 85,7% wszystkich reoperacji w grupach).

Przyczyną wysokiego drenażu było w 10 przypadkach krwawienie chirurgiczne (z tętniczek mostka lub ze szwu aorty), zaś w 4 nie odnaleziono ewidentnego miejsca krwawienia, natomiast stwierdzono uogólnione zaburzenia krzepnięcia. U jednego chorego w grupie I (11,1%) i II (14,3%) doszło do infekcji rany z zapaleniem śródpiersia i koniecznością leczenia drenażem przepływowym (tabela 11).

Tabela 9. Czynniki statystycznie istotne w grupach zgonów wczesnych.

ZGON WCZESNY	EF < 40%, N=14	EF>40%, N=7	Istotność i poziom p
Wiek (lata)	56,6 (±12,5)	63 (±4,5)	ns
Płeć męska	10 (71,4%)	1 (14,3%)	0,024
Płeć żeńska	4 (28%)	6 (85,7%)	0,024
Śmiertelność ogółem	14 (11%)	7 (5,5%)	0,437
Śmiertelność wśród mężczyzn	9,6%	1,2%	0,024
Śmiertelność wśród kobiet	18%	13%	0,024
Euroscore logistic (%)	13,48 (±9,4)	4,4 (±2)	0,019
Eoroscore	7,9 (±2,7)	5,1 (±1,4)	0,021
Obrzęk płuc	7 (50%)	0	0,047
Zastój przy przyjęciu	7 (50%)	0	0,047
EF przed AVR (%)	31,5 (±7,6)	57,1 (±10)	<0,001
EF po AVR (%)	19,5 (±6,3)	47 (±9,8)	0,042

Tabela 10. Przyczyny zgonów wczesnych w grupach I i II.

PRZYCZYNY ZGONU WCZESNEGO	EF < 40%, N=14	EF>40%, N=7	Istotność i poziom p
Zgon na stole:	4	0	ns

Pęknięcie LK **Wstrząs kardiogenny** **Pęknięcie aorty** **Tamponada serca, hemothorax i wstrząs krwotoczny**	1 (7,2%) 1(7,2%) 1(7,2%) 1 (7,2%)		
MOF	4 (28,6%)	3 (42,9%)	ns
Wstrząs kardiogenny	7 (50%)	5 (71,4%)	ns
Uszkodzenie CSN	3 (21,4 %)	0	ns
ONN	2 (14,4 %)	1 (14,3%)	ns
Zawał serca	1 (7,2%)	0	ns
Posocznica	0	1 (14,3%)	ns
Dysfunkcja sztucznej zastawki	1 (7,2%)	0	ns

Tabela 11. Przyczyny reoperacji w okresie szpitalnym.

PRZYCZYNY REOPERACJI W OKRESIE SZPITALNYM	**EF < 40%, EF<40%,N=9**	**EF>40%, EF>40%, N=7**	**Istotność i Istotność i poziom p**
Wysoki drenaż w 0 dobie	8 (88,9)	6 (85,7%)	ns
Infekcja rany i konieczność drenażu przepływowego	1 (11,1%)	1 (14,3%)	ns

We wczesnym okresie pooperacyjnym wystąpiły zaburzenia przewodzenia w grupie I

u 15%, a w II u 12,5% pacjentów (różnica niezamienna statystycznie). Najczęściej były to: bradykardia zatokowa, blok lewej odnogi pęczka Hisa, oraz przemijający blok przedsionkowo – komorowy III stopnia. Większość tych zaburzeń ustąpiła po leczeniu farmakologicznym w zabezpieczeniu krótkotrwałą elektrostymulacją z rozrusznika zewnętrznego. U 3,4 % pacjentów grupy I i 1,6% grupy II wszczepiono rozrusznik na stałe. W grupie I przyczynami wszczepienia stałego elektrostymulatora serca były: zespół tachy-brady z blokiem III stopnia, blok przedsionkowo – komorowy IV stopnia i blok przedsionkowo – komorowy III stopnia z bradykardią poniżej 40 uderzeń / minutę.

W grupie II w dwóch przypadkach wszczepienia rozrusznika wymagali pacjenci z nieustępującą istotną bradykardią zatokową poniżej 50 uderzeń / minutę.

W celu identyfikacji parametrów, mogących ewentualnie wpływać na śmiertelność po operacji wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej wykorzystałam, oprócz wartości frakcji wyrzutowej, drugą zmienną grupującą – zgon. W ten sposób otrzymałam dwie podgrupy w obydwu grupach głównych – podgrupę pacjentów, którzy przeżyli i podgrupę pacjentów, którzy umarli po operacji.

Następnie przeanalizowałam wszystkie parametry z okresu przedoperacyjnego i szpitalnego.

W wyniku analizy dyskryminacyjnej stwierdziłam, że u pacjentów, którzy zmarli w grupie I w stosunku do tych, którzy przeżyli, występowało znamiennie wyższe ryzyko operacyjne obliczone według skali euroscore i eroscore logistic, istotnie większy LVIDs oraz IVSs, częściej stwierdzano zastój w płucach w badaniu fizykalnym, częściej również występowały komorowe zaburzenia rytmu na oddziale intensywnej terapii pooperacyjnej, epizody NZK, częstszy był ZMR wymagający leczenia lekami presyjnymi jak adrenalina, lewonor i dopamina, konieczność stosowania przedłużonej intubacji powyżej 36 godzin, częstsza ONN wymagająca forsowania diurezy lekami dożylnymi jak również objawy uszkodzenia mózgu potwierdzonego badaniem tomograficznym.. Wszystkie te powikłania powodowały istotne wydłużenie okresu pooperacyjnego, pobytu na oddziale intensywnej terapii i całkowitego czasu hospitalizacji.

Natomiast u pacjentów, którzy umarli w grupie II do wymienionych wyżej czynników determinujących zgon w grupie I, dołączył jeszcze starszy wiek (średnio powyżej 63 roku życia) oraz płeć żeńska. Co znamienne, ani w grupie badanej, ani w kontrolnej EF pacjentów, którzy umarli i którzy przeżyli nie różniła się istotnie, czyli nie stanowiła czynnika determinującego zgon. Wszystkie istotne statystycznie zmienne związane z umieralnością w grupach przedstawia tabela 12.

Tabela 12. Czynniki dyskryminujące zgon wczesny w grupach I i II.

	EF <40%			**EF>40%**		
	PRZEŻYLI N=112	**ZMARLI N=14**	**p**	**PRZEŻYLI N=121**	**ZMARLI N=7**	**p**
Wiek (lata)	57,5 (±9,1)	56,6 (±12,6)	ns	55,6 (±10,3)	63,1 (±4,6)	0,036
Płeć	K- 18 (16%)	K- 4 (28,6%)	ns	K- 40 (33%)	K- 6 (85,7%)	0,02

	M- 94 (84%)	M-10(71,4%)		M- 81 (67%)	M- 1 (14,3%)	
Euroscore logistic (%)	6,9 (±5,6)	13,4 (±9,4)	<0,003	2,9 (±2,2)	4,5 (±2,0)	0,017
Euroscore	5,9 (±1,8)	7,9 (±2,7)	0,003	3,6 (±1,5)	5,1 (±1,5)	0,015
Zastój w badaniu fizykalnym	20 (17,8%)	7 (50%)	0,005	1 (0,8)%	0	0,049
EF przed AVR (%)	30,9 (±7,6)	31,5(±7,6)	0,77	59,3 (±8,85)	57,1(±10,2)	0,528
LVIDs (cm)	5,1 (±1,2)	4,44(±1,3)	0,05	5,13 (±0,8)	5,75 (±1,4)	ns
IVSs (cm)	1,76 (±0,44)	2,07 (±0,56)	0,044	1,99 (±0,4)	1,86 (±0,5)	ns
Poszerzenie aorty wstępującej	15 (13,4%)	3 (21,4%)	ns	16 (13,2%)	4 (57,1%)	0,05
VE po CEC	16 (14,3%)	7 (50%)	0,013	4 (3,3%)	3 (42,9%)	0,003
SVE po CEC	31 (27,7%)	5 (35,7%)	ns	14 (11,6%)	4 (57,1%)	0,043
Kardiowersje na IT	9 (8,03%)	0	ns	1 (0,8%)	4 (57,1%)	0,012
Defibrylacje na IT	4 (3,6%)	7 (50%)	0,002	1 (0,8%)	4 (57,1%)	0,012
NZK i reanimacja	5 (4,5%)	7 (50%)	0,002	1 (0,8%)	4 (57,1%)	0,012
EF po AVR (%)	28,7 (±6,4)	19,5(±6,3)	ns	43,7 (8,5)%	47 (9,8)%	ns
ZMR	83 (74,1%)	14 (100%)	0,03	50 (41,3%)	7 (100%)	0,009
Adrenalina	59 (52,7%)	12 (85,7%)	0,0048	24 (19,8%0	6 (85,7%)	0,003
Lewonor	37 (33,03%)	9 (64,3%)	0,002	15 (12,4%0	6 (85,7%)	0,001
DM	39 (34,8%)	10 (71,4%)	0,027	33 (27,3%)	6 (85,7%)	0,01
Przedłużona intubacja	4 (3,6%)	9 (64,3%)	<0,001	4 (3,3%)	5 (71,4%)	0,002
ONN	6 (5,4%)	9 (64,3%)	0,002	0	4 (57,1%)	0,011
Wspomaganie diurezy	10 (8,9%)	9 (64,3%)	<0,001	3 (2,5%)	4 (57,1%)	0,015
Uszkodzenie CSN	4 (8,9%)	5 (35,7%)	0,05	0	1 (14,3%)	0,049
Czas na IT (dni)	4,24 (±3,2)	12,8 (±21)	0,01	2,09 (±2,3)	9,8 (±7,8)	0,028
Okres pooperacyjny (dni)	13,5 (±7,5)	12,8 (±21)	0,007	12,3 (±7,7)	10 (±7,9)	ns
Okres hospitalizacji (dni)	18 (±8,5)	12,85 (±21,5)	0,021	17 (±8,6)	15,5(±9,5)	ns

3. Analiza odległych wyników operacji.

Do wszystkich 233 pacjentów, którzy przeżyli operację rozesłałam zaproszenia na badanie kontrolne, które przeprowadzałam w Konsultacyjnej Przychodni Kardiochirurgicznej. Informacje o wynikach odległych operacji uzyskałam od 164 osób łącznie, co stanowi 70,4% chorych, którzy przeżyli operację. W tym z grupy I od 75 pacjentów (66,9 %), zaś z grupy II 89 (73,6%).Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ilością procentową pacjentów obydwu grup. Natomiast znamienna różnica wystąpiła w podziale płci chorych w obserwacji odległej: istotnie więcej kobiet z grupy II i znamiennie więcej mężczyzn z grupy I zgłosiło się do badania kontrolnego.

Do Przychodni przybyło łącznie 147 pacjentów, natomiast o pozostałych, w tym również o zgonach, uzyskałam informacje z kart obserwacyjnych w Przychodni Kardiochirurgicznej oraz w wyniku rozmów telefonicznych z pacjentem i rodziną lub adnotacji poczty na zwrotach korespondencji.

Z wywiadu (zebranego z pacjentami) wynika, że najczęstszymi dolegliwościami po operacji w grupie I jest zwiększona męczliwość (45,3%) oraz duszności (32%) i zaburzenia rytmu serca (30,7%), w nielicznych przypadkach występowały bóle zamostkowe (10,7%), nadciśnienie tętnicze i obrzęk płuc. Podobne dane procentowe występowały w grupie II bez istotnej statystycznie różnicy między grupami (tabela 13).

Badaniem fizykalnym stwierdziłam, że zarówno średnia częstość akcji serca jak i ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w obydwu grupach były podobne. W grupie I w nielicznych przypadkach występowały obrzęki obwodowe (1,3%),zastój w płucach (5,3%) i powiększenie wątroby (5,3%). Najwięcej pacjentów znajdowało się w II klasie hemodynamicznej według NYHA (52%), następnie w I (36%) oraz III (8%) i IV (4%). Średnia ocena stanu wydolności hemodynamicznej według NYHA wyniosła w grupie I 1,8 vs 1,7 w grupie II. Średnia wartość wskaźnika protrombiny według INR 2,6. Wszystkie te wartości nie wykazywały znamiennej statystycznie różnicy między grupami (tabela 14).

Badaniem elektrokardiograficznym stwierdziłam, że u 76 % pacjentów wiodący był rytm zatokowy, miarowy o średniej częstości 71 uderzeń / min. Zaburzenia rytmu w grupie I pojawiły się w 32% głównie w postaci: migotania przedsionków (17,3%), dodatkowych skurczów nadkomorowych (16%) oraz komorowych (4%).O ile ogólna częstość zaburzeń rytmu w obydwu grupach nie różniła się istotnie, to znamienna różnica dotyczyła częstości występowania zaburzeń o typie komorowym, które częściej pojawiały się w grupie II.

Tabela 13. Dane z wywiadu w okresie odległym

WYWIAD	**EF<40, N=75**	**EF>40, N=89**	**Istotność i poziom p**
Wiek (lata)	64,3(±9,4) (41-79)	63,5(±9,9) (32-80)	ns
Płeć	K-14(18,7%) M-61(81,3%)	K-33(37%) M-56(63%)	0,015 0,015

Bóle zamostkowe	8 (10,7%)	13(14,6%)	ns
Zawroty głowy	9 (12%)	13 (14,6%)	ns
Duszności	24 (32%)	27(30,3%)	ns
Obrzęk płuc	3 (4%)	5(5,6%)	ns
Męczliwość	34 (45,3%)	35(39,3%)	ns
Kołatania serca	23 (30,7%)	30 (33,7%)	ns
Nadciśnienie tętnicze	13(17,3%)	25(28%)	ns

Tabela 14.Dane z badania fizykalnego w okresie odległym

BADANIE FIZYKALNE	**EF<40%, N=75**	**EF>40%, N=89**	**Istotność i poziom p**
RR skurcz.(mmHg)	131 (±17,3) mmHg	130 (±17,8) mmHg	ns
RR rozkurcz (mmHg)	80 (±12,6) mmHg	79 (±12,7) mmHg	ns
Akcja serca/min	71 (±11)/min	72(± 6)/min	ns
Obrzęki obwodowe	1 (1,3%)	5(5,6%)	ns
Zastój w płucach	4(5,3%)	1(1,1%)	ns
Hepatomegalia	4(5,3%)	3(3,4%)	ns
NYHA	1,8 (±0,70)	1,7 (±0,7)	ns
NYHA I	27(36%)	41(46%)	ns
NYHA II	39(52%)	38(42,6%)	ns
NYHA III	6(8%)	7 (7,7%)	ns
NYHA IV	3(4%)	3(3,4%)	ns
INR	2,6 (0,6)	3 (1,1)	ns

Wśród zaburzeń przewodzenia (łącznie u 10,7% pacjentów) najczęściej w grupie I występował blok przedsionkowo komorowy I stopnia (9,3%) oraz bradykardia zatokowa (2,7%), u 2,7% stwierdziłam obecność zespołu tachy – brady a u 1,3% zespołu MAS potwierdzonego badaniem holterowskim. Częstość zaburzeń przewodnictwa w grupie I nie różniła się w stosunku do grupy II.

W badaniu echokardiograficznym średnia frakcja wyrzutowa u pacjentów grupy I wyniosła 52% i była zbliżona do wartości EF w grupie kontrolnej – 55,6%.Wszystkie pozostałe wartości takie jak: frakcja skracania, wymiar końcowo – rozkurczowy i skurczowy lewej komory, grubość końcowo-rozkurczowa i skurczowa tylnej ściany i przegrody międzykomorowej oraz ich stosunek, jak również wymiar lewego

przedsionka i prawej komory oraz wartość gradientu przezzastawkowego i masy serca były w grupie I nieco wyższe, jednakże bez istotnej statystycznie różnicy w stosunku do grupy II. Jedynie znamienna statystycznie okazała się szerokość aorty wstępującej, która w grupie I wynosiła 3,8 cm a w II – 3,5 cm. Niedomykalność zastawki mitralnej II stopnia występowała nieco częściej w grupie II (w I -62,6% w II 64%), podobnie jak odcinkowe zaburzenia kurczliwości (w I -9,3%, w II – 10,1%). U żadnego pacjenta nie znalazłam cech nadciśnienia płucnego w badaniu echokardiograficznym (tabela 15 i 16).

Tabela 15. Dane z badania EKG w okresie odległym

EKG	**EF < 40%, N=75**	**EF>40%, N=89**	**Istotność i poziom p**
ZABURZENIA RYTMU:	24(32%)	29(32,5%)	ns
FA	13(17,3%)	15(17,8%)	
SVE	12(16%)	19(21,3%)	
VE	3(4%)	13(14,6%)	0,044
ZABURZENIA PRZEWODZENIA:	8(10,7%)	13(14,6%)	ns
Bradykardia	2(2,7%)	3(3,4%)	
Blok A-V	7(9,3%)	10(11,2%)	
Zespół tachy-brady	2(2,7%)	2(2,2%)	
MAS	1(1,3%)	4((4,5%)	

Najczęściej pacjenci grupy I zażywali leki moczopędne(46,7%) oraz inhibitory konwertazy (38,7%) i B-blokery (30,7%), następnie naparstnicę (13,3%) oraz nitraty (10,7%). B-blokery, i inhibitory konwertazy nieco częściej zażywali pacjenci grupy II, natomiast istotnie częściej zażywali oni nitraty (tabela 17).

Tabela 16. Dane z badania echokardiograficznego w okresie odległym

ECHOKARDIOGRAFIA	**EF < 40%, N=75**	**EF>40%, N=89**	**Istotność i poziom p**
EF (%)	52 (±11)	55,6 (±7,4)	ns
FS (%)	27,1 (±3,6)	28,1 (±5,1)	ns
Szerokość aorty	3,8 (±0,7)	3,5 (±0,6)	0,023

wstępującej (cm)			
LVIDs (cm)	3,98(± 0,97)	3,7 (±0,76)	ns
LVIDd(cm)	5,6 (±0,7)	5,1 (±0,7)	ns
LVPWs(cm)	1,63 (±0,2)	1,57 (±0,2)	ns
LVPWd(cm)	1,13 (±0,2)	1,13 (±0,2)	ns
IVSs(cm)	1,64 ± (±0,3)	1,6 (±0,2)	ns
IVSd(cm)	1,18 (±0,2)	1,16 (±0,2)	ns
IVSd/LVPWd	1,05 (±0,16)	1,04 (±0,2)	ns
P max. (mmHg)	17,1(±8,2)	19,5(±12,7)	ns
P śr. (mmHg)	9,25(±4,7)	11,4 (±8,3)	ns
LP(cm)	4 (±0,7)	3,97 (±0,6)	ns
PK(cm)	2,9 (±0,7)	2,76 (±0,5)	ns
LV mass (g)	330 (±97)	305 (±83)	ns
Zaburzenia kurczliwości	17(22,7%)	22(24,7%)	ns
Zaburzenia funkcji rozkurczowej	7(9,3%)	9(10,1%)	ns
IM II stopnia	47(62,6%)	57((64%)	ns
Nadciśnienie płucne	0	0	ns

Tabela 17. Leki w odległym okresie operacyjnym

LEKI W ODLEGŁYM OKRESIE POOPERACYJNYM	**EF < 40%, N=75**	**EF>40%, N=89**	**Istotność i poziom p**
Diuretyki	35(46,7%)	24(26,9%)	ns
Inhibitory konwertazy	29(38,7%)	36(40,4%)	ns
Nitraty	8(10,7%)	24(26,9%)	0,0015
Naparstnica	10(13,3%)	9(10,1%)	ns
B-blokery	23(30,7%)	30(33,7%)	ns

4. Analiza powikłań i zgonów odległych.

Najczęściej występującym powikłaniem w obydwu grupach były krwawienia z błon śluzowych, związane z reguły z podwyższonym poziomem INR wskutek przedawkowania acenokumarolu i nieistotnie częściej pojawiały się w grupie II (I-18,7% vs II-25,8%). Wszystkie inne powikłania występowały w bardzo niewielkim odsetku przypadków. Wśród pacjentów z grupy badanej częściej stwierdziłam konieczność wszczepienia rozrusznika (8%) z powodu zaburzeń przewodzenia, częściej występujące infekcje dolnych dróg oddechowych (6,7%), infekcję rany pooperacyjnej (8%), ale nie związaną z koniecznością usunięcia szwów metalowych mostka (2,7%), który to zabieg częściej wykonywano w grupie II.W grupie I również nieco częściej dochodziło do zatorów do CSN (5,3%), głównie w postaci udarów niedokrwiennych mózgu w 3 przypadkach i zatoru siatkówki w 1 przypadku. Inne powikłania jak przeciek okołozastawkowy (2,7%),dysfunkcja zastawki (2,7%), IZW na protezie zastawkowej (1,3%) i konieczność reoperacji w grupie I (2,7%), występowały nieznamiennie rzadziej niż w grupie II. Podobnie rzadziej zdarzały się w grupie I zatory obwodowe (1,3%) w postaci zatorowania do krezki jelita wraz z jego zgorzelą, tudzież powikłania ze strony przewodu pokarmowego (5,3%), głównie krwawienia oraz żółtaczka związana z niewydolnością wątroby.

W odległym okresie pooperacyjnym zmarły 22 osoby, w tym 10 (13,3%) w grupie badanej i 12 (13,5%) w grupie kontrolnej, po krótszym czasie dochodziło do zgonów w grupie I, ale zarówno częstość jak i czas wystąpienia zgonu nie różniły się istotnie w obydwu grupach. Średni czas obserwacji dla pacjentów grupy I był nieco krótszy niż II i wynosił 56 miesięcy. Wszystkie dane liczbowe i procentowe wraz z wartością poziomu p zawarte są w tabeli 18.

Tabela 18. Powikłania odległego okresu pooperacyjnego.

POWIKŁANIA PÓŹNEGO OKRESU POOPERACYJNEGO	**EF < 40%, N=75**	**EF>40%, N=89**	**Istotność i poziom p**
Konieczność wszczepienia rozrusznika	6(8%)	6(6,7%)	ns
Zapalenie płuc	5(6,7%)	3(3,4%)	ns
Infekcja rany	6(8%)	6(6,7%)	ns
Infekcja wokół szwów metalowych mostka	2(2,7%)	4(4,5%)	ns

Przeciek okołozastawkowy	2(2,7%)	3(3,4%)	ns
Dysfunkcja zastawki	2(2,7%)	4(4,5%)	ns
IZW na zastawce	1(1,3%)	4(4,5%)	ns
Reoperacja	2(2,7%)	4(4,5%)	ns
Zatory obwodowe	1(1,3%)	3(3,4%)	ns
Zatory centralne	4(5,3%)	4(4,5%)	ns
Krwawienia z błon śluzowych	14(18,7%)	23(25,8%)	ns
Powikłania z p. pok.	4(5,3%)	7(7,8%)	ns
Zgon odległy	10(13,3%)	12(13,5%)	ns
Czas zgonu (mies.)	25,2 (±26) (4 -73)	59,7 (±47) (4,5-131)	ns
Czas obserwacji (mies.)	56 (±40,5) (2-145)	69,9(±47,4) (1–136)	ns

Analizując wszystkie parametry wśród chorych, którzy umarli w obydwu grupach w odległym okresie pooperacyjnym stwierdziłam brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wieku i płci pomiędzy grupami, co świadczy o tym, że śmiertelność odległa nie była związana z wiekiem i płcią pacjentów. Natomiast występuje istotna statystycznie różnica w obliczonym według skali euroscore i euroscore logistic ryzyku przedoperacyjnym, jak również wielkości zmierzonego średniego ciśnienia skurczowego, LVIDs i LVIDd oraz przynależności do IV okresu hemodynamicznego według NYHA. Po operacji pacjenci, którzy umarli w grupie I byli w średnio wyższej klasie hemodynamicznej według NYHA, która wynosiła 1,75. Natomiast wszyscy pacjenci grupy II, którzy umarli w odległym okresie pooperacyjnym, znajdowali się w II okresie hemodynamicznym według NYHA (tabela 19).

Tabela 19. Czynniki statystycznie istotne w grupach zgonów odległych

ZGON ODLEGŁY	**EF < 40%, N=10 (13,3%)**	**EF>40%, N=12(13,5%)**	**Istotność i poziom p**
Wiek (lata)	59,9 (±7,6)	58,3 (±8,5)	ns
Płeć męska	8 (80%)	11 (91,7%)	ns
Płeć żeńska	2 (20%)	1 (8,3%)	ns
Euroscore logistic (%)	5,7 (±2,5)	3,23 (±2,4)	0,003

Euroscore	5,8 (±1,5)	3,6 (±1,96)	0,0012
RR skurcz.(mmHg)	136 (±28)	127 (±12)	<0,001
EF przed AVR (%)	32,9 (±0,6)	60,5 (±8,4)	<0,001
LVIDs (cm)	6,36 (±0,7)	4 (±0,58)	<0,001
LVIDd (cm)	6,99 (±1,2)	5,6 (±0,59)	<0,011
NYHA II po operacji	6 (60%)	12 (100%)	0,029
NYHA III	2 (20%)	8 (66,7%)	0,043
NYHA IV	8 (80%)	4 (33,3%)	0,043
NYHA śr. po AVR	1,75 (0,46)	1	0,048
NYHA II po AVR	6 (60%)	12 (100%)	0,029
Czas zgonu (mieś)	25,2 (±26) (4 -73)	59,7 (±47) (4,5-131)	ns

U 9 pacjentów łącznie (w grupie I-30%, w II-33,3%) nie udało się ustalić przyczyny zgonu odległego. U pozostałych pacjentów przyczyna zgonu została poznana dzięki rozmowie z rodziną lub nadesłanym kserokopiom kart zgonu. Przyczyny zgonów odległych oraz ich częstość w obydwu grupach pokazuje tabela 20.

Tabela 20. Przyczyny zgonu w kresie odległym

PRZYCZYNY ZGONU ODLEGŁEGO	**EF < 40%, N=10 (13,3%)**	**EF>40%, N=12 (13,5%)**	**Istotność i poziom p**
Nieznana	3 (30%)	6 (50%)	ns
Zator t. płucnej	1 (10%)	1 (8,3%)	ns
Zawał serca	1(10%)	0	ns
IZW i zator do CSN	1(10%)	1(8,3%)	ns
Udar mózgu krwotoczny	1(10%)	0	ns
Guz mózgu	1(10%)	1(8,3%)	ns
Rak jelita	1(10%)	1(8,3%)	ns
Żółtaczka	1(10%)	0	ns
Udar mózgu niedokrwienny	0	1(8,3%)	ns
Tętniak rzekomy aorty	0	1(8,3%)	ns

Na podstawie analizy dyskryminacyjnej stwierdziłam, że zmiennymi charakteryzującymi grupę pacjentów z wyjściową niską EF w stosunku do grupy o prawidłowej frakcji wyrzutowej LV w różnych okresach obserwacyjnych są:

I. **w okresie przedoperacyjnym** : wyższy stopień obliczonego wg euroscore i euroscore logistic ryzyka operacyjnego, częstsze występowanie objawów jak: duszności, obrzęk płuc, obrzęki obwodowe w wywiadzie, wyższa wartość klasy NYHA, częściej ciężki stan pacjenta przed AVR, wyższa wartość średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, częstsze obrzęki, zastój i hepatomegalia w badaniu fizykalnym, większy LVIDs i LVIDd , LA i RV, a także LVPWs i IVSs, niższy przezzastawkowy P max. i P śr., większa LV mass, częstsze zaburzenia kurczliwości i nadciśnienie płucne w badaniu echokardiograficznym, częściej występujące uszkodzenie wątroby potwierdzone laboratoryjnie, częstsza konieczność zażywania leków moczopędnych i sercowych preparatów naparstnicy.

II. **w okresie śródoperacyjnym** : dłuższy czas CEC związany z koniecznością dłuższej reperfuzji, częstsze występowanie masywnych zwapnień płatków i przegrody międzykomorowej oraz przedniego płatka zastawki mitralnej z koniecznością jego dekalcyfikacji, przerostu koncentrycznego i rozstrzeni LV, częstsza konieczność naszycia elektrod z powodu zaburzeń przewodzenia, większy wymiar wszczepianej zastawki aortalnej, częstsza konieczność wspomagania inotropowego przy odłączaniu CEC.

III. **w okresie pooperacyjnym wczesnym (szpitalnym) :** niższe średnie ciśnienie rozkurczowe krwi, i EF po operacji, częstsze występowanie zaburzeń rytmu komorowych i nadkomorowych, ZMR i obrzęku płuc, częściej stwierdzane obrzęki obwodowe i hepatomegalia, częstsze występowanie powikłań w postaci ONN z koniecznością wspomagania diurezy lekami dożylnymi, uszkodzenia CSN, powikłań ze strony przewodu pokarmowego, a także dłuższy pobyt w oddziale intensywnej terapii.

IV. **w okresie pooperacyjnym odległym** : rzadsze występowanie komorowych zaburzeń rytmu oraz konieczność zażywania nitratów, rzadziej stwierdzane występowanie fali zwrotnej konstrukcyjnej przez sztuczną zastawkę, natomiast nieco większy wymiar aorty wstępującej w badaniu echokardiograficznym.

5. Analiza zmiennych dyskryminujących zgon w grupach , analiza przeżycia Kaplana-Meiera.

Łączna śmiertelność wczesna i odległa według uzyskanych informacji wyniosła 43 zgony, 24 w grupie badanej i 19 w kontrolnej, co stanowi odpowiednio 19 % i 14,8% liczebności wyjściowej (w okresie obserwacji do160 miesięcy).

W celu wyodrębnienia zmiennych mogących ewentualnie wpływać na śmiertelność po operacji wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej wykorzystałam, oprócz wartości EF, drugą zmienną grupującą – zgon. W ten sposób otrzymałam dwie podgrupy w obydwu grupach głównych – podgrupę pacjentów, którzy przeżyli i podgrupę pacjentów, którzy umarli po operacji. Następnie przeanalizowałam wszystkie parametry z poszczególnych okresów obserwacyjnych oprócz okresu odległego z powodu niewielkiej ilości danych o pacjentach, którzy umarli.

W wyniku analizy dyskryminacyjnej stwierdziłam, że u pacjentów, którzy zmarli w grupie I w stosunku do tych, którzy przeżyli, występowało znamiennie wyższe ryzyko operacyjne obliczone według skali euroscore i euroscore logistic, istotnie większy LA, konieczność stałej elektrostymulacji po odłączeniu CEC, częstsze epizody NZK, wymagające podjęcia akcji reanimacyjnej i defibrylacji, częstsze epizody obrzęku płuc, konieczność stosowania przedłużonej intubacji powyżej 36 godzin, częstsze występowanie ONN wymagającej forsowania diurezy lekami dożylnymi, jak również ARDS, stanów septycznych oraz uszkodzenia mózgu.

Natomiast pacjentów, którzy umarli w grupie II w stosunku do tych, którzy przeżyli, oprócz wyżej wymienionych zmiennych za wyjątkiem konieczności elektrostymulacji oraz udarów mózgu, charakteryzował większy LVIDd, częstsze występowanie zaburzeń głównie nadkomorowych rytmu po odłączeniu, z CEC z koniecznością stosowania kardiowersji, częstsze występowanie ZMR z koniecznością podawania leków presyjnych jak levonor i dopamina.

Znamiennym jest jednak, że ani w grupie badanej ani w kontrolnej frakcja wyrzutowa pacjentów, którzy umarli i którzy przeżyli nie różniła się istotnie, czyli nie stanowiła czynnika determinującego zgon. Wszystkie istotne statystycznie zmienne związane z umieralnością w grupach przedstawia tabela 21.

Tabela 21. Czynniki dyskryminujące zgon w okresie odległym w grupach I i II.

	EF <40%			**EF>40%**		
	PRZEŻYLI N=75	**ZMARLI N=24**	**p**	**PRZEŻYLI N=89**	**ZMARLI N=19**	**p**
Wiek (lata)	57,3 (9,4)	58 (10,7)	ns	55,5(10,08)	60,1(7,6)	ns
Płeć	K- 14(18,7%) M-61(81,3%)	K- 6(25%) M-18(75%)	ns ns	K-33(37%) M-56(63%)	K-7 (36,8%) M-12(63,2%)	ns ns
Euroscore logistic (%)	7 (±5,8)	10,2(±8,2)	0,041	2,9 (±2,2)	3,6 (±2,3)	ns
Euroscore	7 (±5,8)	10,2(±8,2)	0,029	3,6 (±1,5)	4,2 (±1,9)	ns
Obrzęk płuc w wywiadzie	27 (26,5%)	9 (37,5%)	0,01	5 (4,6%)	2 (10,5%)	ns
EF przed AVR (%)	30,7 (±7,7)	32,8(±6,9)	ns	59,2 (±8,9)	59,2 (±8,9)	ns
LVIDd (cm)	6,34 (±1,3)	6,17(±1,3)	ns	5,1 (±0,8)	5,6 (±0,86)	0,03
LP (cm)	4,6 (±0,8)	3,89(±0,9)	0,003	3,7 (0,8)	3,94 (0,72)	ns
Zaburzenia rytmu po CEC	17 (16,6%)	5 (4,6%)	ns	5 (4,6%)	4 (21%)	0,035
Elektrostymulacja przedłużona	4 (3,9%)	5 (20,8%)	0,014	3 (2,8%)	1 (5,3%)	ns
SVE na IT	26 (25,5%)	10(47,7%)	ns	4 (3,7%)	5 (26,3%)	0,004
Kardiowersje na IT	8 (7,8%)	1 (4,2%)	ns	1 (0,9%)	4 (2,1%)	<0,001
Defibrylacje na IT	4 (3,9%)	7(29,2%)	<0,001	1 (0,9%)	4 (2,1%)	<0,001
NZK i reanimacja	5(4,9%)	7(29,2%)	<0,001	1 (0,9%)	4 (2,1%)	<0,001
ZMR	75 (73,5%)	22(91,7%)	ns	44(40,4%)	13 (68,4%)	0,043

Obrzęk płuc po AVR	3 (2,9%)	5 (20,8%)	0,006	1 (0,9%)	0	ns
Lewonor	35 (34,3%)	11(45,8%)	ns	14(12,8%)	7 (36,8%)	0,002
DM	35 (34,3%)	14(58,3%)	ns	27 (24,8%)	12 (63,2%)	0,002
Przedłużona intubacja	4 (3,9%)	9 (37,5%)	<0,001	4 (3,7%)	5 (26,3%)	0,002
ONN	6 (5,9%)	9(37,5%)	<0,001	0	4 (21%)	<0,001
ONN i dializa otrzewnowa	0	1 (4,2%)	ns	0	4 (21%)	<0,001
ONN i wspomaganie diurezy	9 (8,8%)	10(41,7%)	<0,001	3 (2,8%)	4 (21%)	0,007
Hydrothorax	8 (7,8%)	3 (12,5%)	ns	3 (2,8%)	0	<0,001
ARDS	0	3 (12,5%)	0,004	0	2 (10,%)	0,016
Posocznica	1 (0,98%)	3 (12,5%)	0,025	0	3 (15,8%)	<0,001
Uszkodzenie CSN	3 (2,9%)	6 (25%)	<0,001	0	1 (5,3%)	ns

Na wykresie 3 zobrazowałam prawdopodobieństwo przeżycia w czasie w obydwu grupach według analizy Kaplana – Meiera. Największa umieralność w grupie I ma miejsce w przeciągu pierwszego miesiąca po AVR, w którym to czasie przeżycie może spaść nawet do 87%, (w tym 6 to jest 42,9% zgonów w pierwszej dobie pooperacyjnej). Jest to zatem najbardziej niebezpieczny okres dla pacjentów z niską frakcją wyrzutową, poddanych AVR powodu ZLUT. Tendencja ta trwa, ale już w mniejszym stopniu do 20 miesiąca po operacji. Dalej spadek prawdopodobieństwa przeżywalności jest już niewielki i zbliżony do grupy kontrolnej, a 150 miesięcy po operacji ma szansę przeżyć 72% chorych. Następnie dokonałam porównania krzywych przeżycia obydwu grup, aby udowodnić lub zanegować istnienie różnicy między prawdopodobieństwem przeżywalności, zależną od wielkości frakcji wyrzutowej. Jak widać, wartość statystyki chi-kwadrat oraz poziom istotności testu porównującego wybrane krzywe przeżycia jest nieistotny (p =0,12882). Wynika z tego, że nie istnieją żadne istotne statystycznie różnice pomiędzy współczynnikami przeżycia w obydwu grupach (wykres 3).

6. Analiza zmiennych dyskryminujących podgrupy Ia,Ib,Ic w grupie z wyjściową niską frakcją wyrzutową.

W celu znalezienia granicznej wartości frakcji wyrzutowej oraz innych parametrów ryzyka dokonałam podziału grupy badanej na 3 podgrupy:

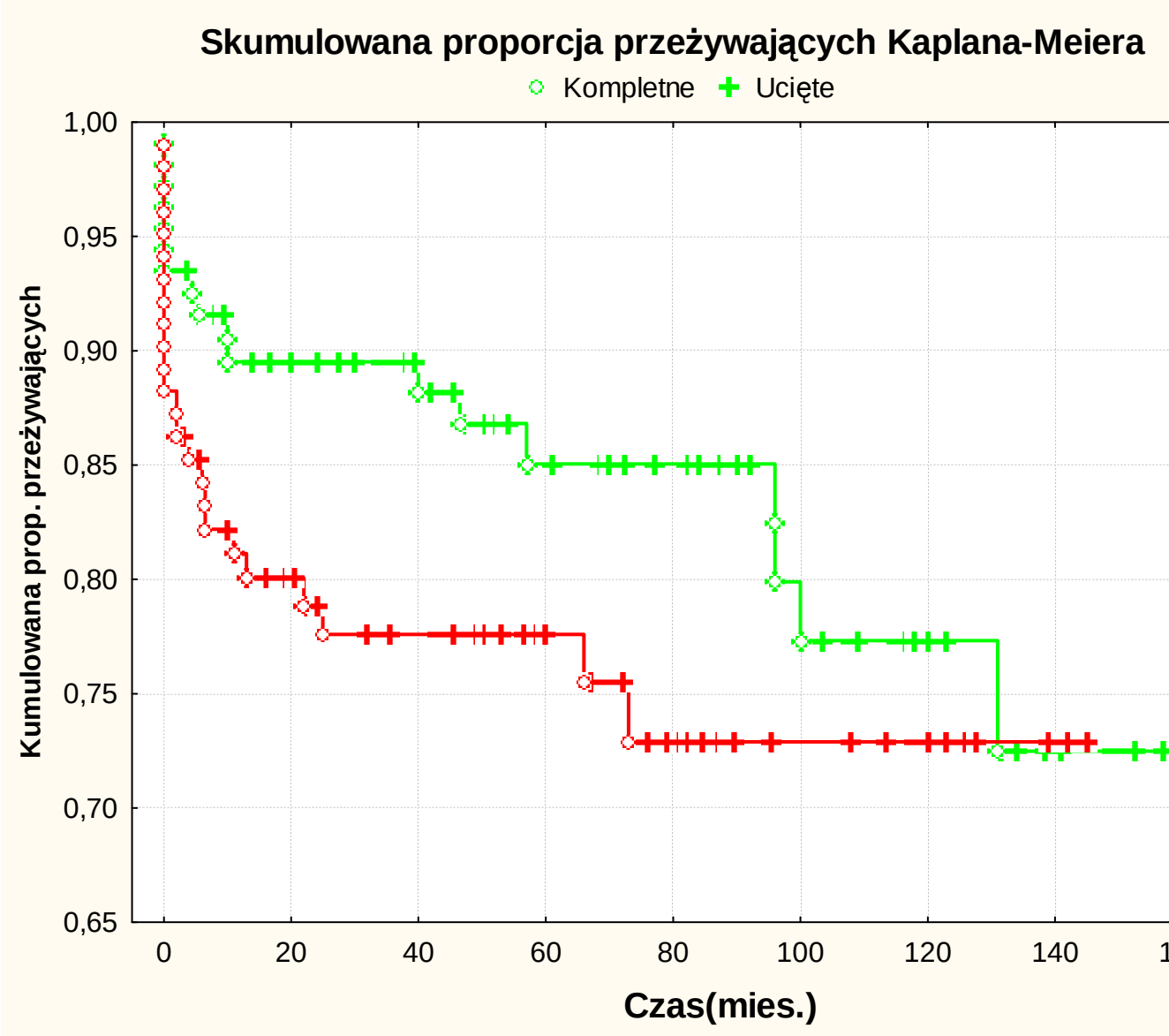
I a – EF= 30-40%

I b – EF = 20 – 29%

I c – EF < 20%

Wielkości frakcji wyrzutowej w podgrupach dobrane zostały tak, aby istniała między nimi istotna statystycznie różnica.

W podgrupach tych przeanalizowałam wszystkie zmienne, aby wyszukać ewentualne predyktory ryzyka AVR oraz ocenić, przy jakiej wartości frakcji wyrzutowej ryzyko zgonu jest największe. Wyniki analizy pomiędzy podgrupami Ia i Ib oraz Ia i Ic przedstawia tabela 22. Natomiast wyniki analizy pomiędzy grupami Ib i Ic opisano poniżej z uwagi na niewielką ilość istotnych statystycznie różnic pomiędzy zmiennymi.



Test log-rank (arkusz-przeżycie)
WW = -4,810 Suma= 39,960 Zmn = 10,030 , statystyka testu -1,51879 p = 0,12882

Wykres 3.Prawdopodobieństwo przeżycia po operacji w grupie I i II.

Jak wynika z tabeli 22 pomiędzy podgrupą Ia i Ib istnieje znamiennie statystyczna różnica w zakresie następujących zmiennych: wyższy stopień ryzyka operacyjnego obliczony według skali euroscore i eroscore logistic w podgrupie Ib jak również wyższy odsetek występowania duszności i obrzęków obwodowych w wywiadzie, powiększenia wątroby i jej uszkodzenia oraz obrzęków obwodowych stwierdzanych badaniem fizykalnym, częstsza konieczność operacji w stanie ciężkim, wyższa klasa NYHA, a zwłaszcza częstość przynależności do IV okresu hemodynamicznego, większy odsetek chorych zażywających leki moczopędne i inhibitory konwertazy, istotnie mniejsza powierzchnia ujścia zastawkowego, częściej konieczność stosowania leków inotropowych przy odłączaniu krążenia pozaustrojowego, częstsze występowanie hepatomegalii, zarówno we wczesnym jak i odległym okresie pooperacyjnym, większy odsetek powikłań ze strony układu pokarmowego, wyższy poziom wskaźnika protrombiny według INR.

Analiza zmiennych między podgrupami z najlepszą i najgorszą EF wykazała, że pacjenci podgrupy Ic byli średnio o 10 lat młodsi od pacjentów podgrupy Ia i była to różnica wieku istotna statystycznie. Poza tym istotne statystycznie dla grupy Ic okazało się wyższe ryzyko operacyjne obliczone według skali eroscore i euroscore logistic, odsetek występowania obrzęków obwodowych w wywiadzie oraz hepatomegalia, niższy P max.i AVA, dłuższy czas upływający od postawienia rozpoznania do operacji, większy odsetek chorych operowanych w stanie ostrej niewydolności krążenia oraz chorych zażywających inhibitory konwertazy przed AVR, wykazujących cechy powiększenia i uszkodzenia wątroby po operacji oraz obrzęków obwodowych jak również wymagających stosowania adrenaliny we wczesnym okresie pooperacyjnym oraz częstszą niedomykalność mitralną II stopnia w odległym okresie pooperacyjnym. Pomiędzy grupami Ib i Ic wystąpiły istotnie statystyczne różnice jedynie w częstości podawania wincoramu w oddziale IT(Ib-16%,Ic-50%,p=0,047,ss),oraz w częstości

występowania niedomykalności mitralnej II stopnia w odległym okresie pooperacyjnym (Ib-84,2%,Ic-14,3%, p=0,018,ss).

Jak można zauważyć nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy odsetkiem zgonów zarówno wczesnych jak odległych i łącznie (przeliczonych procentowo tylko na pacjentów, o których wiadomo , że przeżyli).Najmniej procentowo chorych umarło w grupie z najniższą wyjściową EF. Najwięcej zaś różnic statystycznych występuje między zmiennymi podgrupy z najlepszą frakcją wyrzutową a pozostałymi podgrupami. Pomiędzy grupą środkową i najgorszą właściwie nie ma istotnych różnic. Można zatem przyjąć, że graniczną niską wartością EF jest wartość 30%, stanowiąca dolną granicę w grupie Ia (tabela 22).

Tabela 22. Czynniki różnicujące grupy Ia, Ib, i Ic.

OKRES PRZED I OKOŁOOPERACYJNY	**EF = 30-40% N=83**	**EF= 20-29% N=31**	**p Ia:Ib**	**EF < 20% N=12**	**p Ia:Ic**
Wiek (lata)	59,3(±8,7)	55,4 (±9,8)	ns	49,25 (±9,1)	<0,001
Płeć	K-17 (20,5%) M-66 (79,5%)	K-5 (16%) M-26 (84%)	ns ns	K-0 M-12(100%)	
Euroscore logistic (%)	5,88 (±3,88)	11,9 (±9,38)	<0,001	11,15 (±6,9)	<0,001
Euroscore	5,5 (±1,79)	7,35 (±2,19)	<0,001	7,5 (±1,78)	<0,001
Duszności	61 (73,5%)	30 (96,7%)	0,013	10 (83,3%)	ns
Obrzęki obwodowe	14 (16,8%)	13 (42%)	0,011	6 (50%)	0,017
Hepatomegalia	8 (9,6%)	13 (42%)	<0,001	5(41,7%)	0,01
Obrzęki w badaniu fizykalnym	6 (7,2%)	8 (25,8%)	0,018	2 (16,7%)	ns
EF przed AVR(%)	35,66 (±3,9)	23,9(±2,98)	<0,001	16,9(±1,4)	<0,001
P max. (mmHg)	77,4(±23,1)	66,9(±23,6)	ns	60,6(±16,7)	0,016
Czas rozpoznania (mieś)	145(±158)	118(±141)	ns	26,1(±21,7)	0,014
Niewydolność wątroby	6 (7,2%)	8 (25,8%)	0,018	2 (16,7%)	ns
Stan ciężki przed AVR	6 (7,2%)	8 (25,8%)	0,018	4 (33,3%)	0,021
NYHA śr.	3,7 (±0,4)	3,93 (±0,2)	0,045	3,83 (±16,7%)	ns
NYHA III	23 (27,7%)	2 (6,4%)	0,029	2 (16,7%)	ns
NYHA IV	60 (72%)	29 (93,5%)	0,029	10 (83,3%)	ns
Naparstnica przed AVR	29 (35%)	19 (61,3%)	0,02	4 (33,3%)	ns
Inhibitory konwertazy	27 (32,5%)	14 (45%)	0,009	9 (75%)	0,009
Leki inotropowe po CEC	49 (59%)	27 (87%)	0,009	9 (75%)	ns
AVA	0,73(±0,67)cm²	0,56(±0,22)cm²	0,005	0,52(±0,2)cm²	0,045
EF po AVR (%)	28,9 (5,4)	27,5 (9,7)	ns	27,5(3,39)	ns
Obrzęki obwodowe po operacji	7 (8,4%)	7 (22,6%)	ns	4 (33,3%)	0,031

Hepatomegalia po operacji	6 (7,2%)	10 (32,3%)	0,002	5 (41,7%)	0,004
Adrenalina	40 (48%)	20 (32,3%)	ns	11 (91,7%)	0,012
Powikłania z p.pokarmowego	3 (3,6%)	6 (19,4%)	0,017	0	ns
Zgon wczesny	9 (10,8%)	4 (13%)	ns	1 (8,3%)	ns

OKRES POOPERACYJNY ODLEGŁY	**EF = 30-40% N=55**	**EF = 20-29% N=13**	**p Ia:Ib**	**EF < 20% N=7**	**p Ia:Ic**
EF odległa (%)	52,3(±10,9)	51,9(±11,2)	ns	50,3(±17,8)	ns
IM II stopnia	35 (63,6%)	11 (84,6%)	ns	1 (14,3%)	0,018
Hepatomegalia	0	3 (23%)	0,006	1 (14,3%)	ns
INR	2,54(±0,57)	2,9(±0,35)	0,032	3,1(±0,78)	ns
Zgon odległy	8 (14,5%)	2 (15,4%)	ns	0	ns
Czas przeżycia (mies.)	53 (±46)	38,9(±30)	ns	19(±17)	ns
Zgon łącznie	17 (30,9%)	6 (31,6%)	0,339,ns	1 (14,3%)	0,662,ns

7. Analiza wpływu operacji na badane parametry – analiza zmiennych zależnych.

Ocenę skuteczności AVR (czas obserwacji 2 – 145 mies, śr. 56 mies.) przeprowadziłam analizując stopień zmienności wszystkich parametrów po operacji w porównaniu z ich wartościami sprzed niej w obydwu grupach. Wszystkie poniższe tabele zawierają tylko istotne statystycznie wyniki analiz, dla których wartość p wynosiła <0,05.

Jak pokazuje tabela 23 większość parametrów uległa poprawie po operacji. Częstość podawanych przez pacjentów w wywiadzie objawów w grupie badanej zmalała w sposób istotny po AVR kolejno: dolegliwości dławicowych o 46%,zawrotów głowy o 20%, duszności o 48%,epizodów niewydolności krążenia o 24%,nadmiernej męczliwości o 2%. W grupie kontrolnej, również zmniejszyła się częstość podawanych przez pacjentów dolegliwości: stenokardii o 48%, zawrotów głowy o 25%,duszności o 27%, męczliwości o 20%.W sposób nieistotny statystycznie zmalała częstość obrzęków płuc (tabela 23).

W badaniu fizykalnym grupy I stwierdziłam istotny statystycznie wzrost średniego ciśnienia skurczowego krwi po AVR oraz zmniejszenie średniej częstości akcji serca, zmniejszenie częstotliwości występowania obrzęków obwodowych o 15%,

zastoju w płucach o 23%, powiększenia wątroby o 22%. Średni stopień klasyfikacji hemodynamicznej według NYHA obniżył się o 2 stopnie, a 92% pacjentów zakwalifikowałam do I lub II klasy według NYHA. Przynależność do III klasy NYHA zmniejszyła się o 13%, zaś do IV aż o 74%.

W grupie II przede wszystkim wystąpiła poprawa stanu ogólnego pacjentów objawiająca się zmniejszeniem średniego stopnia niewydolności hemodynamicznej według NYHA o 1,4, większość , bo ponad 88% pacjentów kwalifikowało się do I i II klasy NYHA, natomiast przynależność do klasy III spadła o 70% a do IV o ponad 15%. Zmniejszyła się również średnia częstość akcji serca.. Wszystkie te różnice były istotne statystycznie (tabela 24).

Tabela 23. Wpływ operacji na czynniki z wywiadu.

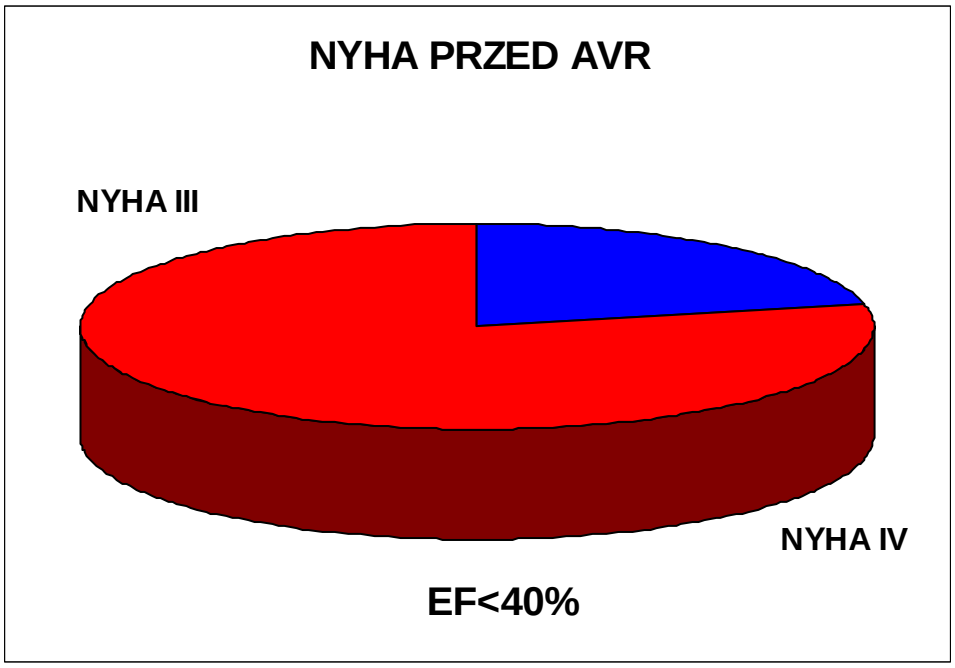
	EF<40		**p**	**EF>40**		**p**
WYWIAD	**PRZED N=126**	**PO N=75**		**PRZED N=128**	**PO N=89**	
Bóle zamostkowe	72(57%)	8 (10,7%)	<0,001	80(62,5%)	13(14,6%)	<0,001
Zawroty głowy	41(32,5%)	9 (12%)	<0,001	51(39,8%)	13(14,6%)	<0,001
Duszności	101(80%)	24 (32%)	<0,001	74(57,8%)	27(30,3%)	<0,001
Obrzęk płuc	36(28,6%)	3 (4%)	<0,001	7(5,5%)	5(5,6%)	ns
Męczliwość	60(47,6%)	34(45,3%)	<0,001	76(59,3%)	35(39,3%)	<0,001

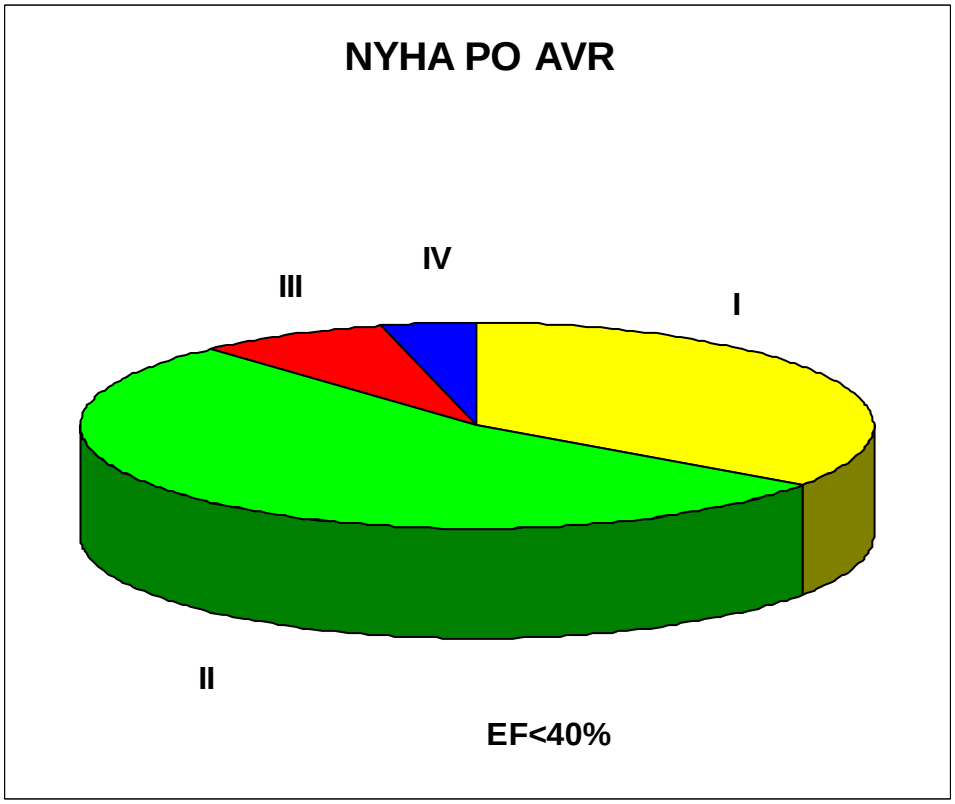
Tabela 24. Wpływ operacji na stan kliniczny pacjentów grupy I i II.

	EF<40%		**p**	**EF>40%**		**p**
BADANIE FIZYKALNE	**PRZED N=126**	**PO N=75**		**PRZED N=128**	**PO N=89**	
RR skurcz (mmHg)	122(±20)	131 (±17)	0,004	129(±20)	130 (±17)	ns
Akcja serca/min	79	71 (±11)	<0,001	77	72(±6)	<0,001
Obrzęki obwodowe	16(12,7%)	1 (1,3%)	<0,001	3(2,3%)	5(5,6%)	ns
Zastój w płucach	27(21,4%)	4(1,3%)	<0,001	1(0,8%)	1(1,1%)	ns
Hepatomegalia	26(20,6%)	4(1,3%)	<0,001	1(0,8%)	3(3,4%)	ns
NYHA	3,78(0,4)	1,8 (±0,7)	<0,001	3,1(0,4)	1,7 (±0,7)	<0,001
NYHA I	0	27(36%)	<0,001	0	41(46%)	<0,001
NYHA II	0	39(52%)	<0,001	0	38(42,6%)	<0,001

NYHA III	27(21,4%)	6(4%)	0,022	104(81,3%)	7 (7,7%)	<0,001
NYHA IV	99(78,6%)	3(4%)	<0,001	24(18,8%)	3(3,4%)	0,003

Zmianę wartości NYHA dla grupy badanej przedstawiono na wykresie nr 4.





Wykres 4. Porównanie klas NYHA przed i po operacji w grupie badanej. Test chi² dla zmiennych powiązanych, p<0,001

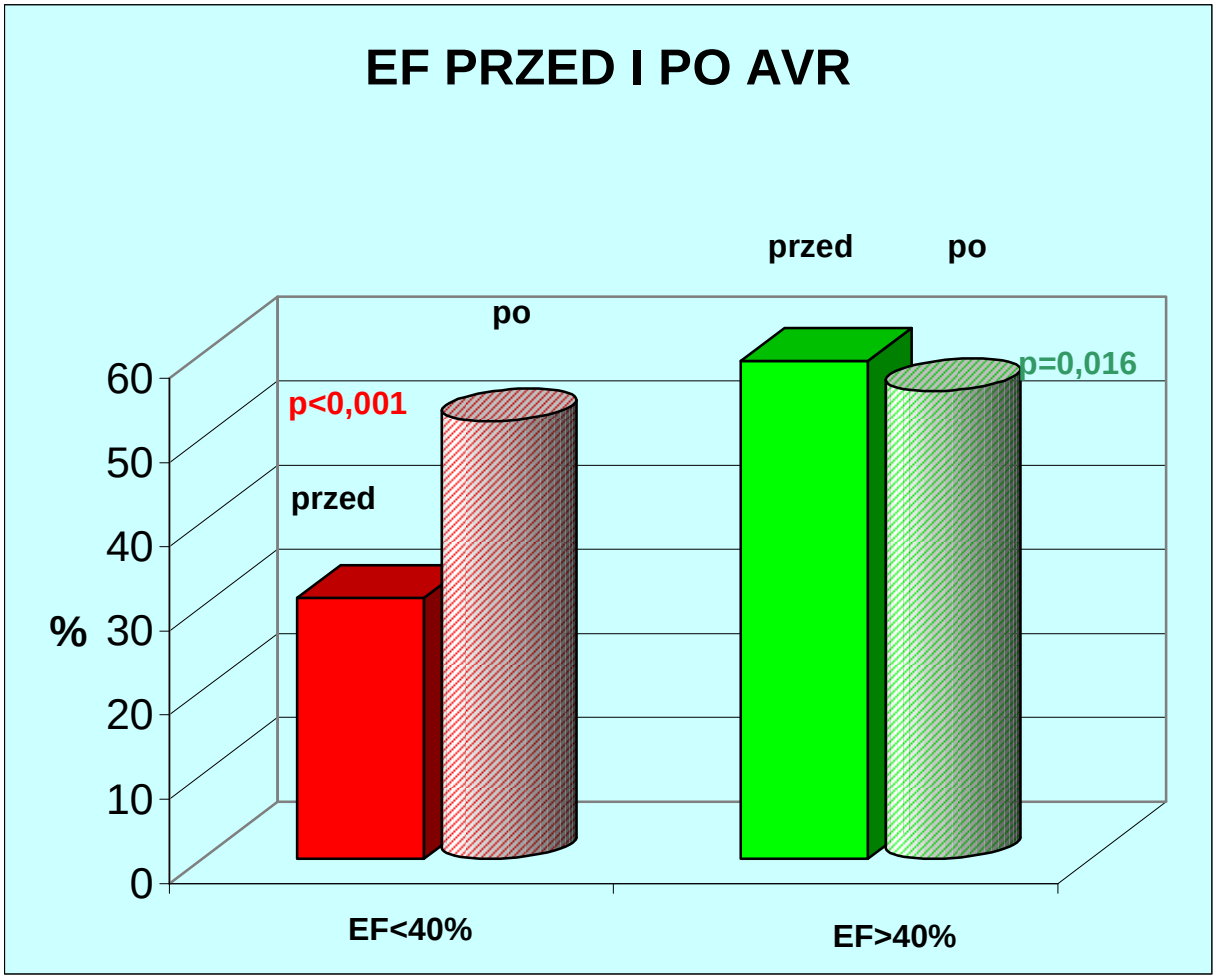
Wśród parametrów uzyskanych z badania echokardiograficznego w grupie badanej nie uległa istotnej statystycznie zmianie końcowo-skurczowa grubość tylnej ściany LV oraz przegrody międzykomorowej, jak również wielkość prawej komory. Natomiast średnia EF wzrosła o 21%,co stanowi 147,6% wartości wyjściowej. Wymiar LVIDs się o 1,08 cm(21,3% wartości wyjściowej) zaś LVIDd o 0,7 cm (11,1%), LVPWd o 0,18 cm (13,1%), IVSd o 0,31cm (20,8%), przezzastawkowy gradient maksymalny o 55,9 mmHg (76,6%), średni o 32,35 mmHg (77,8%), wymiar LP 0,46 cm (10,3%), masa LV o 149 (31%) g. O 14% zmniejszyła się częstość występowania zaburzeń kurczliwości, zaś cechy nadciśnienia płucnego nie występowały żadnego pacjenta. Wszystkie te zmiany były istotne statystycznie.

W grupie kontrolnej średnia wartość EF znamiennie się obniżyła o 3,6%,co stanowi 6% wartości wyjściowej. Zwiększył się również wymiar prawej komory o 0,76 cm (40% wartości wyjściowej) oraz o 17% wzrosła częstość występowania odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Poza tym znamiennej poprawie uległy wszystkie parametry za wyjątkiem LVIDs oraz LA, które nie uległy istotnej zmianie. Natomiast LVIDd zmniejszył się o 0,1 cm (1,9%), LVPWs o 0,37 cm(19%), LVPWd o 0,27 cm, IVSs o 0,3 cm, IVSd o 0,34 cm (19,3%), gradient przezzastawkowy maksymalny o 64 mmHg (71,1%), zaś średni o 35,6 mmHg (75,7%), masa serca o 81 g (20,9%).
Częstość występowania nadciśnienia płucnego spadła do zera, ale nie była to zmiana istotna statystycznie (tabela 25).
Na wykresie 5 przedstawiłam zmianę średniej wartości frakcji wyrzutowej przed i po AVR dla grupy I i II.

Po operacji zmniejszyła się również konieczność zażywania leków. W grupie I o 36% obniżyła się częstość stosowania leków moczopędnych, o 38% nitratów, o 28% glikozydów naparstnicy. Natomiast o 17% wzrosła częstotliwość zażywania B-blokerów. Nie zmienił się istotnie odsetek stosowania inhibitorów konwertazy.
W grupie II o 25% zmniejszyła się częstość zażywania nitratów i była to zmiana istotna statystycznie. Poza tym częstość stosowania innych leków nie zmieniła się istotnie (tabela 26).

Tabela 25. Wpływ operacji na czynniki z badania echokardiograficznego

ECHOKARDIOGRAFIA	EF < 40%, N=75		p	EF>40%, N=89		p
	PRZED N=126	PO N=75		PRZED N=128	PO N=89	
EF (%)	31(±7,6)	52 (±11)	<0,001	59,2(±8,9)	55,6(±7,4)	0,016
LVIDs (cm)	5,06(±1,27)	3,98(± 0,97)	<0,001	3,64(±0,9)	3,7(±0,76)	ns
LVIDd (cm)	6,3((±1,3)	5,6 (±0,7)	<0,001	5,2(±0,8)	5,1 (±0,7)	0,022
LVPWs (cm)	1,79(±0,5)	1,63 (±0,2)	ns	1,94(±0,43)	1,57(±0,2)	<0,001
LVPWd(cm)	1,31(±0,3)	1,13 (±0,2)	0,008	1,4(±0,4)	1,13(±0,2)	0,008
IVSs(cm)	1,82(±0,5)	1,64 (±0,3)	ns	1,9(±0,4)	1,6 (±0,2)	<0,001
IVSd(cm)	1,49(±0,4)	1,18 (±0,2)	0,008	1,5± (0,4)	1,16(±0,2)	<0,001
P max.(mmHg)	73(±23,3)	17,1(±8,2)	<0,001	83(±22)	19(±12,7)	<0,001
P śr. (mmHg)	41,6(±14,4)	9,25(±4,7)	<0,001	47(±16)	11,4(±8,3)	<0,001
LP(cm)	4,46(±0,9)	4 (±0,7)	<0,001	3,8(±0,8)	3,97(±0,6)	ns
PK(cm)	2,57(±0,6)	2,9 (±0,7)	ns	1,9(±0,5)	2,76(±0,5)	0,00
LV mass (g)	479(±157)	330 (±97)	<0,001	386(±119)	305(±83)	<0,001
Zaburzenia kurczliwości	47(37,3%)	17(22,7%)	0,046	10(7,8%)	22(24,7%)	0,001
Nadciśnienie płucne	25(19,8%)	0	<0,001	5(3,9%)	0	ns



Wykres 5. Wartość średniej frakcji wyrzutowej przed i po operacji dla grupy I i II. Test Wilcoxona dla zmiennych powiązanych, p<0,001, p=0,016

Tabela 26. Wpływ operacji na zażywanie leków

LEKI W ODLEGŁYM OKRESIE POOPERACYJNYM	EF < 40%, N=75		p	EF>40%, N=89		p
	PRZED N=126	PO N=75		PRZED N=128	PO N=89	
Diuretyki	102(80,95%)	35(46,7%)	<0,001	49(38,3%)	24(26,9%)	ns
Nitraty	61(48,4%)	8(10,7%)	<0,001	66(51,6%)	24(26,9%)	<0,001
Naparstnica	52(41,3%)	10(13,3%)	<0,001	26(20,3%)	9(10,1%)	ns
B-blokery	17(13,5%)	23(30,7%)	0,006	27(21%)	30(33,7%)	ns

8. Analiza czynników ryzyka- analizy regresji wielokrotnej i regresji logistycznej oraz model hazardu Coxa

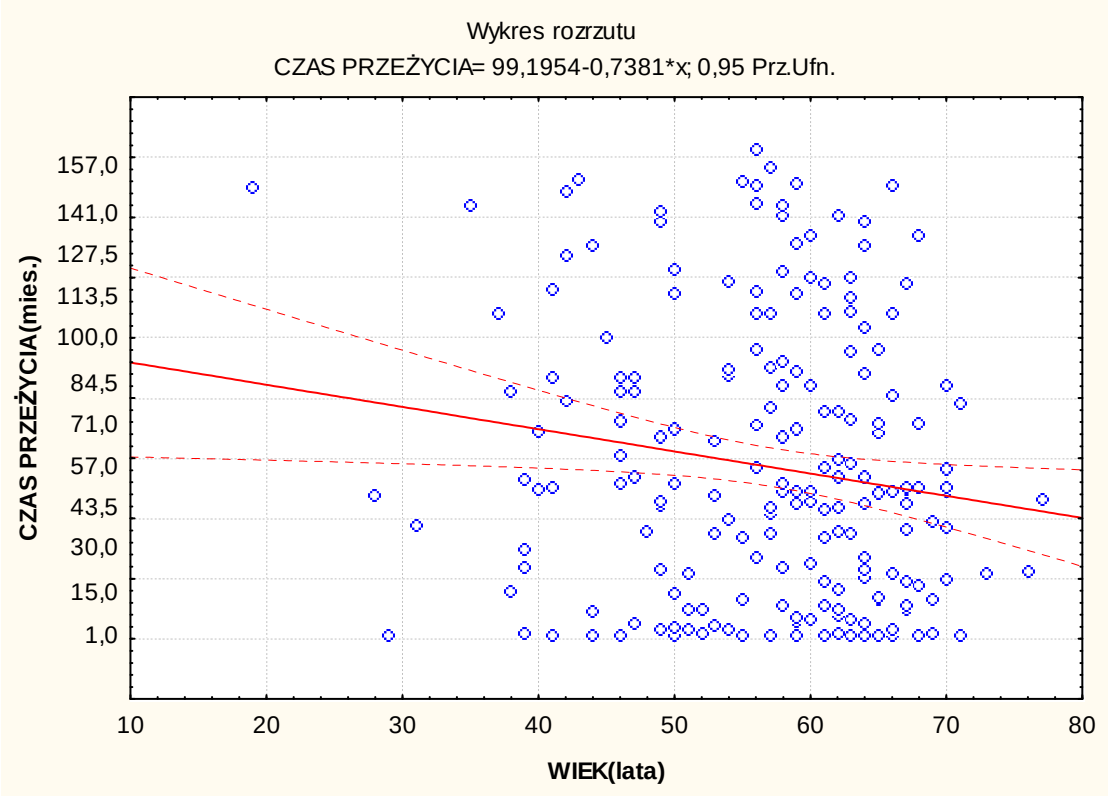
ANALIZA REGRESJI WIELOKROTNEJ

Identyfikację czynników ryzyka dla AVR w ZLUT, rozpoczęłam od oceny, które ze zmiennych liczbowych wykazują największy wpływ na długość czasu przeżycia po operacji. Poniższa tabela nr 27 zawiera zmienne liczbowe, dla których poziom istotności p jest mniejszy od 0,05. Spośród nich najsilniejszymi predyktorami przeżycia okazała się wartość IVSs, zaś ujemna wartość współczynnika Beta wskazuje, że zależność ta jest negatywna, czyli im grubsza przegroda przed AVR, tym krótszy czas przeżycia. Podobnie negatywne zależności wykazuje kolejno: wartość ryzyka operacyjnego według skali euroscore i euroscore logistic, ilość podanej kardiopleginy w czasie AVR, średnia wartość NYHA przed operacją, wiek i czas CEC. Im większe wartości podanych predyktorów, tym krótszy czas przeżycia. Dodatnią relację wykazuje jedynie wartość średniego ciśnienia skurczowego krwi mierzonego metodą krwawą po AVR na IT w dobie operacyjnej. Należy zwrócić uwagę, że zależność pomiędzy wielkością przedoperacyjną EF, a czasem przeżycia po operacji była słabo dodatnia i nieistotna statystycznie.

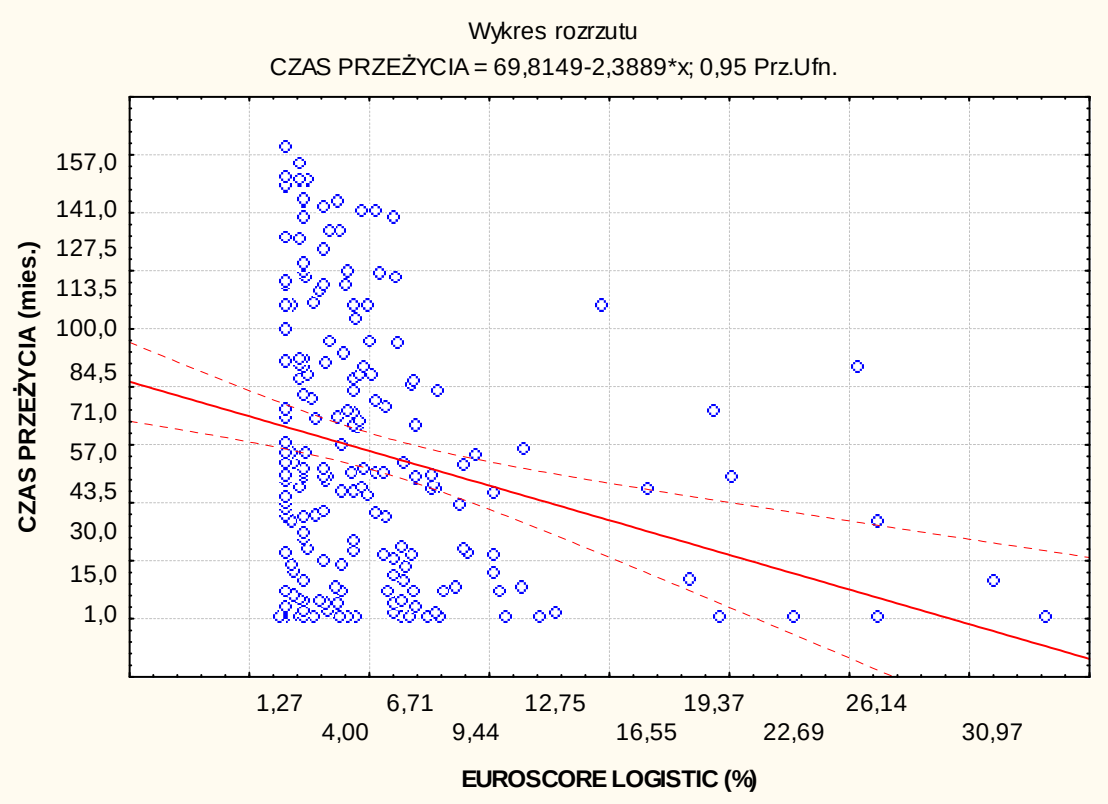
Tabela 27. Predyktory przeżycia w analizie regresji wielokrotnej

	WSPÓŁCZ. KORELACJI R	WSPÓŁCZ. DETERMINACJI R2	STAND. WSPÓŁCZYNNIK REGRESJI B	POZIOM p
WIEK	0 ,24839227	0,06169872	-0,155981	0,034094
EUROSCORE LOG.	0,07478311	0 ,07478311	-0,273465	0,000079
EUROSCORE	0 ,30366719	0,09221376	-0,303667	0,000011
NYHA PRZED AVR	0 ,15928524	0 ,02537179	-0,159285	0,023556
IVSs	0,84548397	0 ,71484314	-1,74030	0,022903
CZAS CEC	0,13853353	0 ,01919154	-0,138534	0,048710
ILOŚĆ KARDIOPLEGINY	0,36045915	0,12993080	-0,192421	0,011384
RR skurcz. PO AVR	0,36045915	012993080	0,285444	0,000672

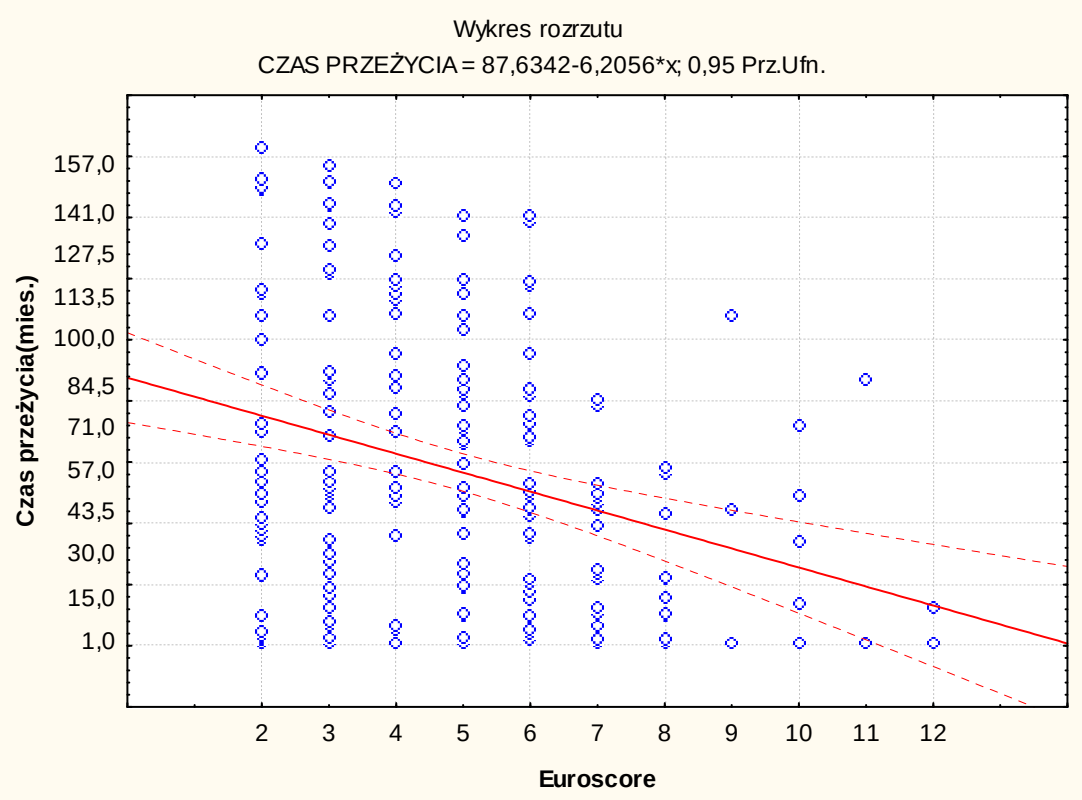
Poniżej zamieściłam wykresy rozrzutu dla zmiennych wraz z linią regresji obrazującą kierunek zależności pomiędzy zmiennymi niezależnymi i zmienną zależną, jaką jest czas przeżycia po AVR.



Wykres 6. Krzywa regresji dla wieku i czasu przeżycia

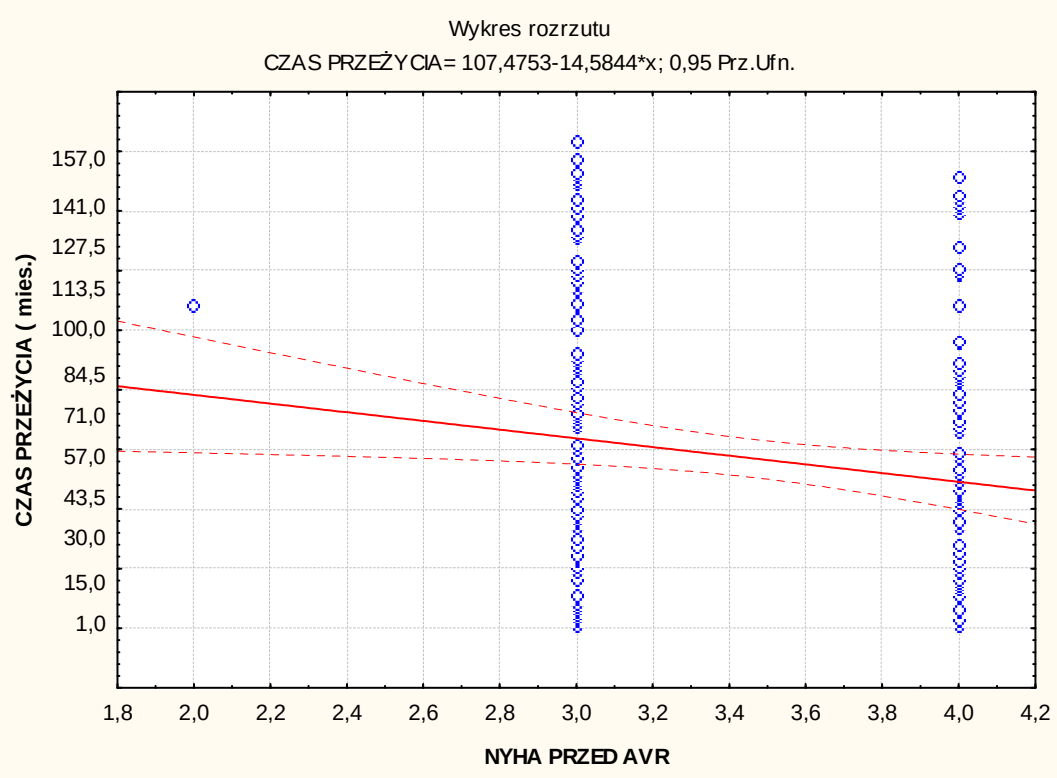


Wykres 7. Krzywa regresji dla euroscore logistic i czasu przeżycia.

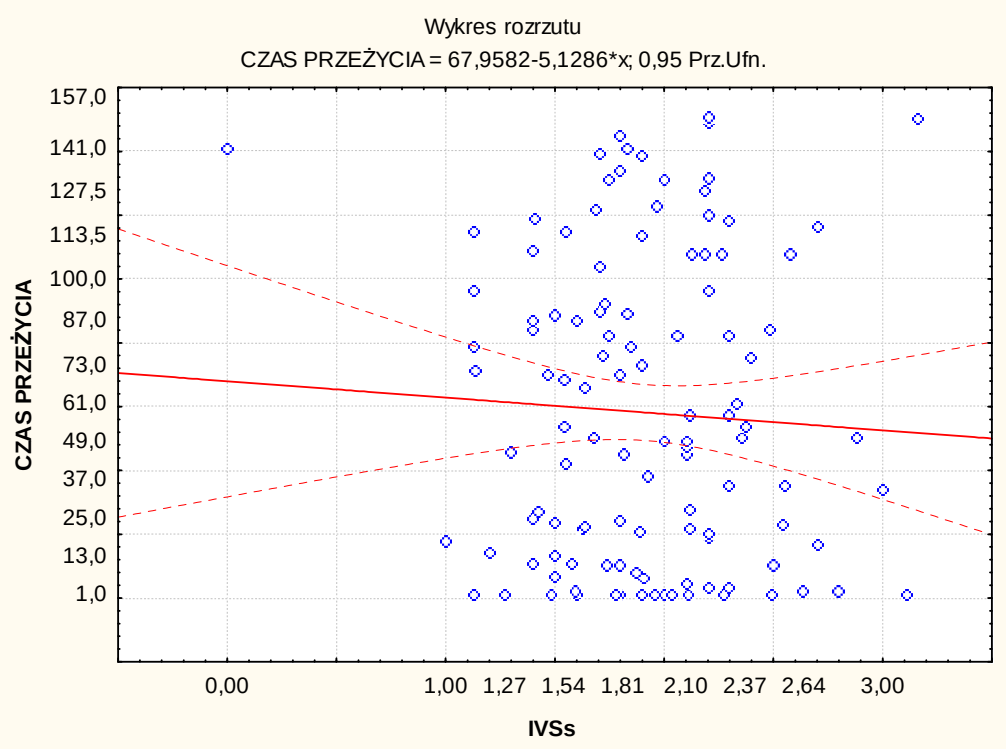


Wykres 8. Krzywa regresji dla euroscore i czasu przeżycia

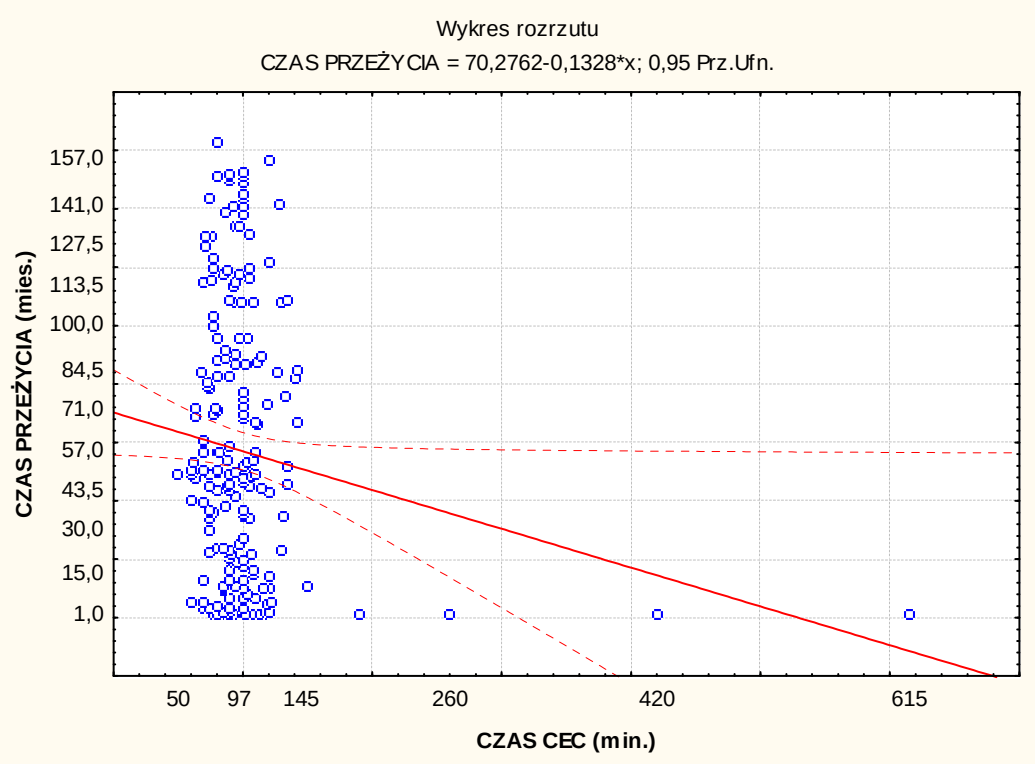
.



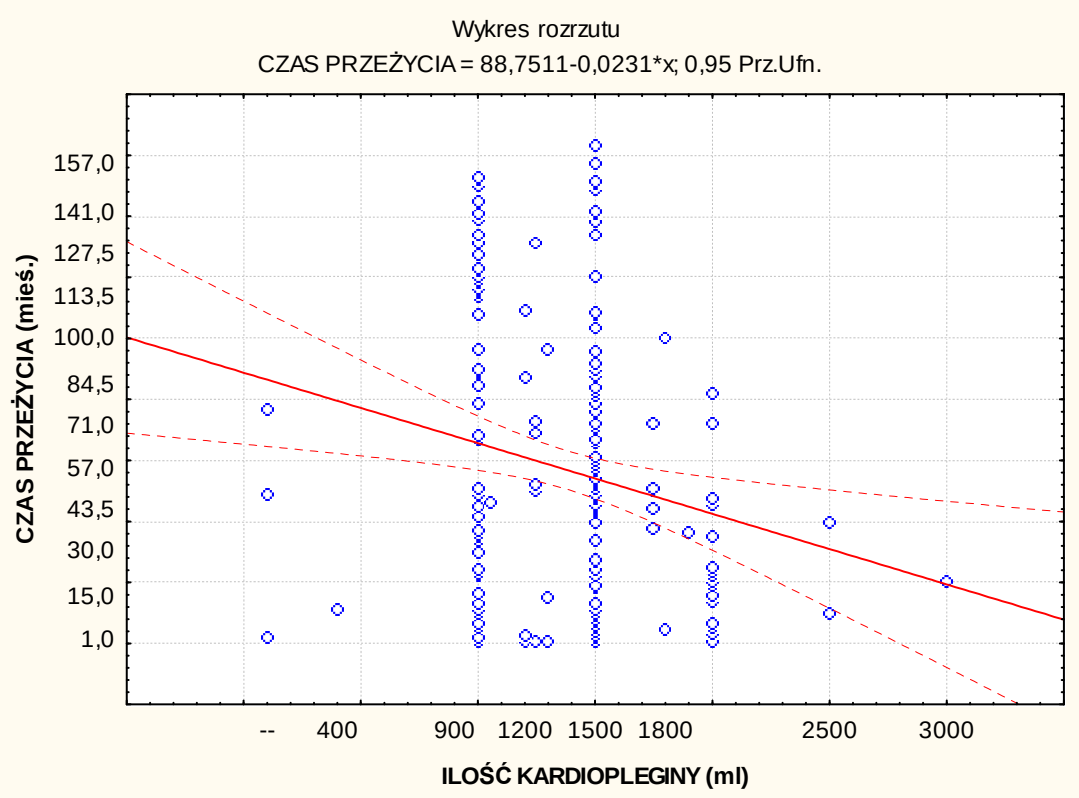
Wykres 9. Krzywa regresji dla NYHA i czasu przeżycia



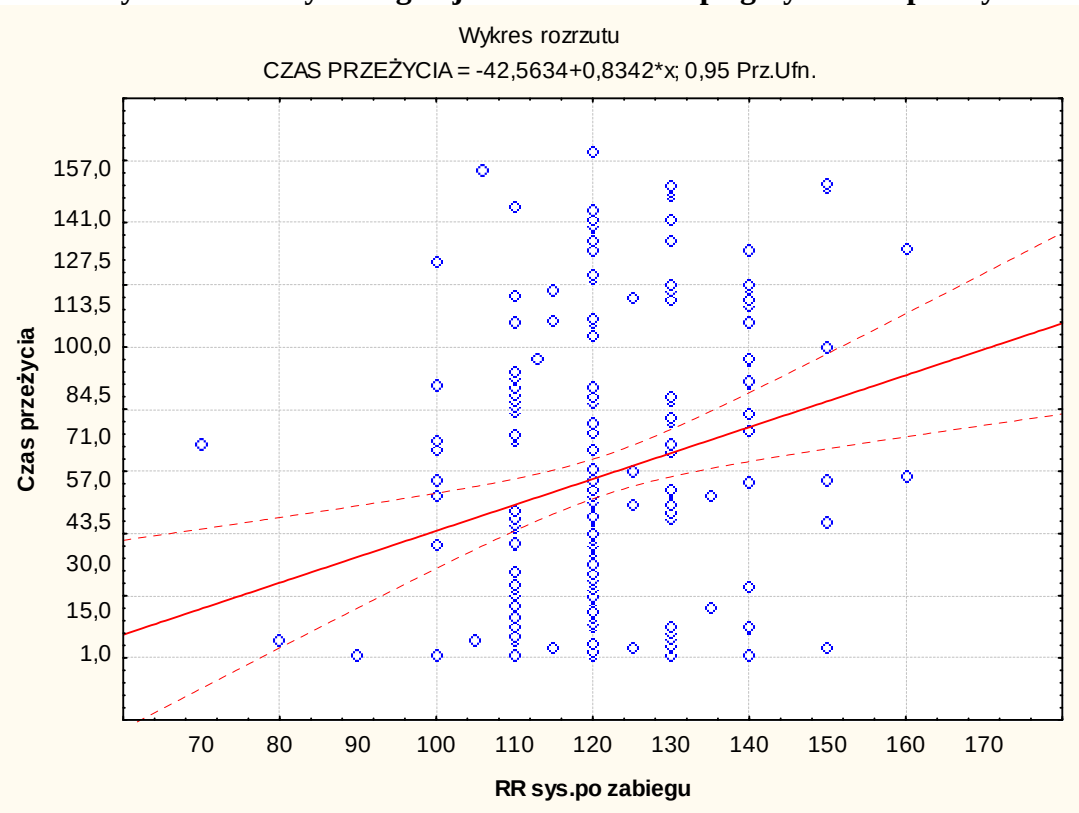
Wykres 10. Krzywa regresji dla grubości przegrody międzykomorowej w skurczu i czasu przeżycia.



Wykres 11. Krzywa regresji dla czasu krążenia pozaustrojowego i czasu przeżycia.



Wykres 12. Krzywa regresji dla ilości kardiopleginy i czasu przeżycia.



Wykres 13. Krzywa regresji dla ciśnienie skurczowego krwi po AVR i czasu przeżycia.

ANALIZA REGRESJI LOGISTYCZNEJ.

W celu odnalezienia i oszacowania pozostałych czynników ryzyka zgonu dla AVR z powodu zwężenia lewego ujścia tętniczego użyłam modelu regresji logistycznej, która analizuje również wpływ zmiennych o rozkładzie nieparametrycznym.

W podanych poniżej tabelach zamieściłam parametry, które w ocenie analizy regresji logistycznej jako czynniki ryzyka zgonu okazały się istotne statystycznie, to znaczy, dla których wartości poziomu prawdopodobieństwa p oceniającego istotność oszacowanych współczynników była mniejsza lub równa 0,05. Zamieściłam również wartość jednostkowego ilorazu szans (odds ratio), który pokazuje, jak zmienia się szansa danego zdarzenia (zgonu) przy jednostkowej zmianie zmiennej niezależnej.

Predyktory zgonu w okresie okołooperacyjnym dla całej grupy.

Jak wynika z tabeli nr 28 najsilniejszym czynnikiem ryzyka zgonu dla całej grupy chorych jest wystąpienie stanu septycznego w przebiegu pooperacyjnym, które powoduje wzrost szansy śmierci aż 26- krotnie. Dalej, uszkodzenie centralnego systemu nerwowego i niewydolność oddechowa wymagająca przedłużonej intubacji – prawie 16 krotnie podwyższa ryzyko wystąpienia zgonu. W następnej kolejności, wystąpienie NZK i konieczność podjęcia akcji reanimacyjnej (prawie 15 krotnie), pojawienie się ONN (14 krotnie), konieczność wspomagania diurezy (7 krotnie), stwierdzenie śródoperacyjnych objawów IZW (6 krotnie) podwyższają szansę zgonu po operacji. Ryzyko śmierci wzrasta 2-4 krotnie przy obecności takich czynników jak: przerost koncentryczny lewej komory, konieczność elektrostymulacji przedłużonej po odłączeniu CEC z powodu zaburzeń przewodzenia, VE i SVE i konieczność wykonywania kardiowersji w oddziale intensywnej terapii, wystąpienie w przebiegu pooperacyjnym ZMR i stosowanie leków presyjnych takich jak levonor, dopamina i dobutamina. Wzrost wartości NYHA o jedną klasę powoduje dwukrotny wzrost szansy zgonu, zaś w przypadku euroscore i euroscore logistic 1,2 krotny. Podobnie słaby wpływ, ale jednak statystycznie znamienny wykazują: współistnienie cukrzycy, obrzęku płuc w wywiadzie, konieczność operowania w trybie nagłym oraz wartość średniego gradientu przezzastawkowego i czasu CEC (tabela 28).

Tabela 28. Predyktory zgonu w okresie okołooperacyjnym dla całej grupy

	Jednostkowy iloraz szans	**p**
EUROSCORE	1,22739	0,00641

EUROSCORE LOGISTIC	1,07892	0,00874
OBRZĘK PŁUC	0,030798	0,030798
CUKRZYCA	0,035019	0,035019
URGENS	1,0246	0,0327
P śr.	1,01584	0,01620
NYHA PRZED AVR	2,03497	0,04142
CZAS CEC	1,01	0,05
IZW	6,150	0,051
PRZEROST LV	2,574193	0,0514
ELEKTROSTYMULACJA STAŁA PO CEC	3,78571	0,02418
ZABURZENIA RYTMU NADKOMOROWE	2,416	0,021012
ZABURZENIA RYTMU KOMOROWE	3,024194	0,014493
KARDIOWERSJA	3,70370	0,03985
NZK I REANIMACJA	14,85000	0,00002
ZMR	3,112113	0,007771
OBRZĘK PŁUC	7,14912	0,00958
LEVONOR	2,425263	0,014706
DOPAMINA	3,87234	0,00019
DOBUTAMINA	2,501458	0,009319
PRZEDŁUŻONA INTUBACJA	15,54483	0,00000
ONN	13,95333	0,00001
WSPOMAGANIE DIUREZY	7,53103	0,00002
POSOCZNICA	26,7568	0,0030
USZKODZENIE OUN	15,94444	0,00091
CZAS NA IT	1,140	0,004

Predyktory zgonu w okresie odległym

W dalszym przebiegu pooperacyjnym najsilniejszym predyktorem ryzyka zgonu okazało się zatorowanie do CSN oraz IZW na sztucznej zastawce, zwiększające jego szansę 15 – 16- krotnie. Palenie papierosów po operacji było czynnikiem słabym, ale istotnym statystycznie.

Tabela 29. Predyktory zgonu w okresie odległym dla całej grupy

	Jednostkowy iloraz szans	p
ZABURZENIA PRZEWODNICTWA		
IZW NA ZASTAWCE SZTUCZNEJ	15,1000	0,0107
ZATORY CENTRALNE	16,66667	0,00178
PALENIE PAPIEROSÓW	1,02558	0,00013

Predyktory zgonu dla EF <40%

W grupie badanej w okresie okołooperacyjnym najsilniejszym predyktorem ryzyka zgonu okazała się konieczność prowadzenia przedłużonej intubacji z powodu niewydolności oddechowej po operacji, zwiększająca szansę zgonu ponad 14 krotnie, dalej : uszkodzenie CSN (12 –krotnie), wystąpienie ONN i stanu septycznego (ponad 10 krotnie), obrzęku płuc wikłającego ZMR (ponad 9 krotnie), konieczność wspomagania diurezy lekami dożylnymi (8 krotnie), konieczność prowadzenia przedłużonej elektrostymulacji po odłączeniu CEC z powodu zaburzeń przewodzenia (5 krotnie), współistnienie cukrzycy w wywiadzie (ponad 4 krotnie) Od półtora do 3 razy szansę wystąpienia zgonu zwiększało pojawienie się w przebiegu pooperacyjnym VE i SVE, wystąpienie NZK i konieczność podjęcia akcji reanimacyjnej, konieczność stosowania leków presyjnych jak dopamina i dobutamina. Wśród parametrycznych zmiennych stanowiących czynnik ryzyka, wzrost euroscore, euroscore logistic, a także wartości P śr i P max. po AVR oraz P śr. przed operacją o jedną jednostkę, zwiększało szansę wystąpienia zgonu od 1,02 do 1,25 krotnie, zaś wartość LVPWs i LVPWd - 0,98 krotnie (tabela 30).

Tabela 30. Predyktory zgonu w okresie okołooperacyjnym dla grupy I

	Jednostkowy iloraz szans	p
EUROSCORE	1,25586	0,03815
EUROSCORE LOGISTIC	1,06870	0,04724
CUKRZYCA	4,86667	0,05199
URGENS	1,0264	0,0204
P śr.	1,02808	0,00286

LVPWs	0,99041	0,05132
LVPWd	0,98882	0,02505
ELEKTROSTYMULACJA PRZEDŁUŻONA PO CEC	5,00000	0,02784
SVE	1,462968	0,02729
VE	1,466680	0,02498
NZK I REANIMACJA	1,455832	0,0249
Pmax. PO AVR	1,02010	0,00353
P ŚR. PO AVR	1,02089	0,00197
OBRZĘK PŁUC	9,73684	0,01076
DOPAMINA	2,856000	0,031403
DOBUTAMINA	2,701149	0,042421
PRZEDŁUŻONA INTUBACJA	14,60000	0,00036
ONN	10,80053	0,00054
WSPOMAGANIE DIUREZ Y	8,33333	0,00055
POSOCZNICA	10,7143	0,0474
USZKODZENIE CSN	12,33333	0,00423

W odległym okresie pooperacyjnym najsilniejszym czynnikiem ryzyka zgonu okazało się zatorowanie do CSN, powodujące aż 22 krotny wzrost szansy wystąpienia zgonu. Drugim w kolejności czynnikiem ryzyka był IZW na sztucznej zastawce (prawie 6 krotnie podwyższający ryzyko śmierci). Natomiast występowanie zaburzeń rytmu w okresie odległym oraz duszności okazały się istotnymi statystycznie, ale słabymi czynnikami ryzyka zgonu (tabela 31).

Tabela 31. Predyktory zgonu w okresie odległym dla grupy I

	Jednostkowy iloraz szans	**p**
ZABURZENIA RYTMU	1,02452	0,01014
IZW NA ZASTAWCE SZTUCZNEJ	5,989983	0,03211
ZATORY CENTRALNE	22,0000	0,0198
DUSZNOŚCI	1,02354	0,01081

Predyktory zgonu dla EF>40%

W grupie kontrolnej najsilniejszym czynnikiem ryzyka okazało się wystąpienie NZK po operacji z koniecznością podjęcia akcji reanimacyjnej oraz konieczność stosowania kardiowersji z powodu zaburzeń rytmu, które zwiększały szansę wystąpienia zgonu aż 23 krotnie, dalej: stwierdzenie śródoperacyjnych objawów IZW na zastawce aortalnej (10 krotnie), ONN i konieczność wspomagania diurezy lekami dożylnymi, a także dializami otrzewnowymi, wystąpienie stanu septycznego oraz konieczność prowadzenia przedłużonej intubacji z powodu niewydolności oddechowej (ponad 7 krotnie), wystąpienie VE na IT po operacji oraz konieczność stosowania dopaminy (5krotnie), występowanie zaburzeń rytmu po odłączeniu CEC (ponad 4 krotnie), koncentryczny przerost LV (prawie 4 krotnie).Wystąpienie zespołu małego rzutu i stosowanie levonoru po operacji zwiększało szansę zgonu około3 krotnie. Natomiast jednostkowy wzrost wartości średniej NYHA podwyższał ją prawie 3,5 krotnie. Najsłabszymi predyktorami, ale istotnymi statystycznie okazały się współistnienie cukrzycy w wywiadzie oraz konieczność operowania w trybie nagłym(tabela 32).

W odległym okresie pooperacyjnym jedynym czynnikiem mogącym podnosić ryzyko zgonu w grupie kontrolnej okazało się występowanie nadmiernej męczliwości, podawane przez pacjentów zgłaszających się do kontroli. Jednakże jak widać jednostkowy iloraz szans dla tego czynnika jest bardzo niski (tabela 33).

Tabela 32. Predyktory zgonu w okresie okołooperacyjnym dla grupy II

	Jednostkowy iloraz szans	**p**
CUKRZYCA	0,654654	0,01802
URGENS	0,95803	0,00302
NYHA PRZED AVR	3,4275	0,0290
IZW	10,4706	0,05449
KONCENTRYCZNY PRZEROST LV	3,83871	0,04783

ZABURZENIA RYTMU PO CEC	4,53316	0,03999
VE na IT	5,43750	0,05855
KARDIOWERSJA	23,7333	0,0070
NZK I REANIMACJA	23,7333	0,0070
ZMR	2,964912	0,045749
LEVONOR	3,45513	0,02957
DM	5,29870	0,00235
PRZEDŁUŻONA INTUBACJA	7,67858	0,00621
ONN	7,603614	0,00012
DIALIZA OTRZEWNOWA	7,406754	0,00096
WSPOMAGANIE DIUREZY	7,73333	0,01339
POSOCZNICA	7,406754	0,00096
CZAS POBYTU NA IT	1,1678	0,0160

Tabela 33. Predyktory zgonu w okresie odległym dla grupy II

	JEDNOSTKOWY ILORAZ SZANS	**p**
MĘCZLIWOŚĆ	0,00064	0,04482

ANALIZA MODELU PROPORCJONALNEGO HAZARDU COXA

W celu oceny zależności pomiędzy czynnikami ryzyka występującymi od momentu operacji a przewidywanym czasem przeżycia, posłużyłam się modelem regresji dla zmiennych o rozkładzie nieparametrycznym – modelem proporcjonalnego hazardu Coxa. Do takiej analizy niemożliwe jest bowiem użycie analizy regresji wielokrotnej, ponieważ nie jest spełniony warunek o normalności rozkładu oraz dochodzi problem obserwacji uciętych.

Jak pokazuje tabela nr 34 najsilniejszy wpływ na skrócenie czasu przeżycia przy stałości innych parametrów wykazuje wystąpienie ARDS, które podwyższa ryzyko śmierci 14 krotnie w porównaniu do pacjentów , u których to powikłanie nie pojawia się. Dalej, konieczność zastosowania dializy otrzewnowej w ONN zwiększa ryzyko zgonu 13 krotnie, wystąpienie stanu septycznego lub ONN oraz konieczność

przedłużonej intubacji powyżej 36 godzin – 9 krotnie, uszkodzenie CSN – 7 krotnie, konieczność wspomagania diurezy – 5 krotnie. Pozostałe parametry wykazują mniejszy, ale również istotny wpływ na czas przeżycia i są to: IZW we wczesnym okresie pooperacyjnym, konieczność przedłużonej elektrostymulacji po odłączeniu CEC, ZMR powikłany obrzękiem płuc – powodują 3 krotny wzrost ryzyka zgonu, masywny koncentryczny przerost LV, konieczność stosowania takich leków presyjnych jak dopamina i dobutamina – 2 krotny, zaś czas CEC, zaburzenia rytmu VE po jego odłączeniu, NZK i reanimacja, konieczność stosowania kardiowersji z powodu zaburzeń rytmu oraz czas spędzany przez chorych w oddziale intensywnej terapii nieznaczne tylko wpływają na skrócenie czasu przeżycia. (tabela 34).

W odległym okresie pooperacyjnym najsilniejszy wpływ na ryzyko zgonu wykazuje powikłanie w postaci zatorów do CSN, które podwyższa je 8 krotnie, natomiast zaburzenia przewodzenia i palenie papierosów wykazują niski współczynnik hazardu (tabela 35).

Tabela 34. Predyktory ryzyka w okresie wczesnym po AVR w analizie Coxa dla całej grupy.

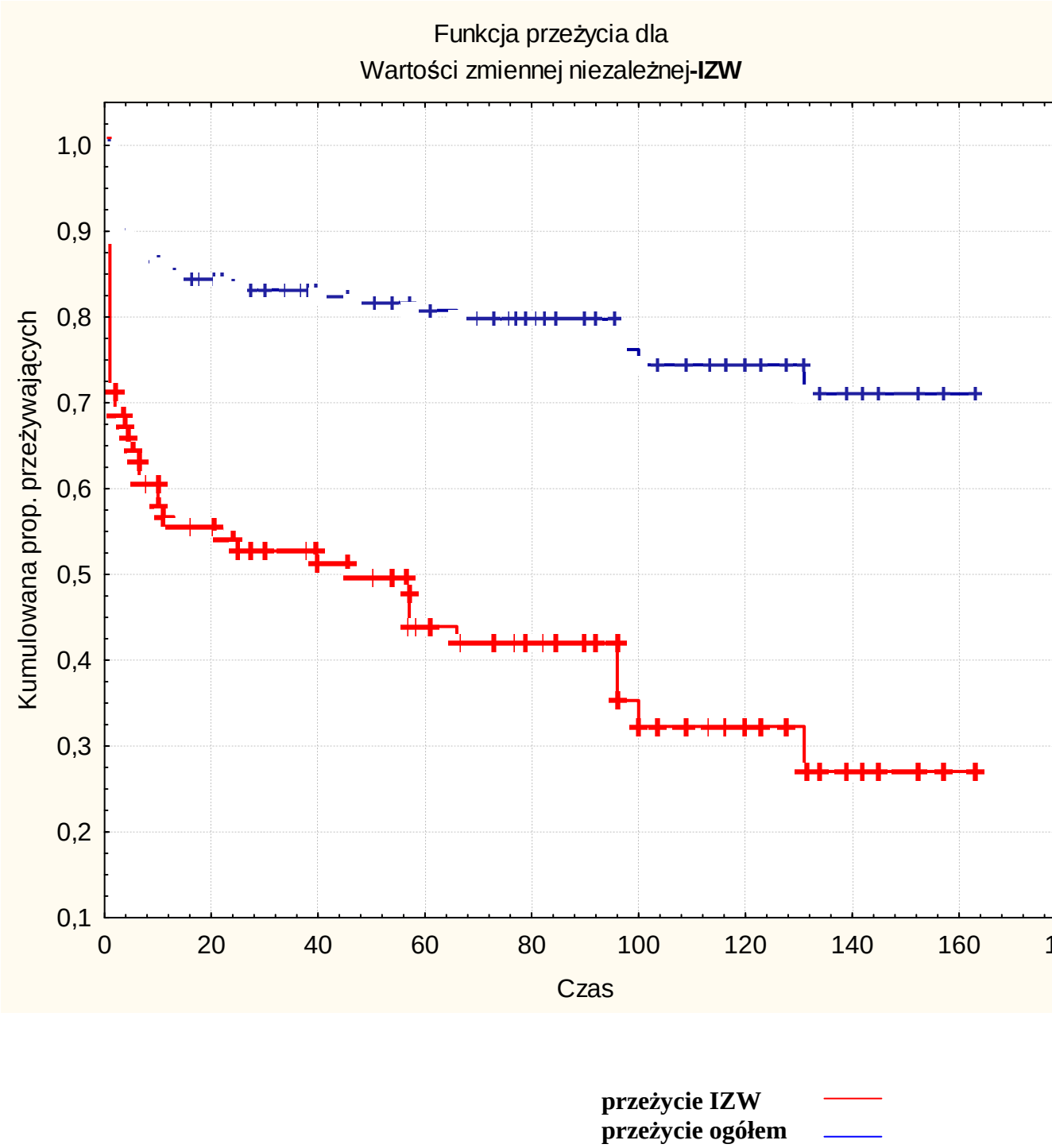
	Beta	Błąd stand.	Wart.t	Wykładn. beta	Statystyka Walda	p
EUROSCORE LOGISTIC	0,067779	0,019846	3,415283	1,070129	11,66416	0,000638
EUROSCORE	0,216995	0,062935	3,447901	1,242338	11,88802	0,000566
OBRZĘK PŁUC	0,783443	0,353015	2,219291	2,188996	4,925251	0,026474
CUKRZYCA	1,008170	0,415014	2,429246	2,740582	5,901234	0,015136
URGENS	0,019238	0,005962	3,226552	1,019424	10,41064	0,001254
P śr.	0,012498	0,005554	2,250157	1,012577	5,063206	0,024446
NYHA	0,667823	0,311624	2,143042	1,949988	4,592628	0,032117
CZAS CEC	0,005487	0,001566	3,504118	1,005502	12,27884	0,000459
IZW	1,337137	0,601516	2,222947	3,808127	4,941494	0,026226
PRZEROST LEWEJ KOMORY	0,836514	0,476076	1,757101	2,308306	3,087404	0,078910
ELEKTROSTYMULACJA STAŁA PO CEC	1,150293	0,442739	2,598130	3,159118	6,750279	0,009378
RR sys. PO CEC	-	0,012257	-2,88107	0,965302	8,300555	0,003966

	0,035314					
VE na IT	0,024861	0,009911	2,508295	1,025172	6,291545	0,012136
KARDIOWERSJA	0,024613	0,010008	2,459194	1,024918	6,047633	0,013930
NZK I REANIMACJA	0,025200	0,009752	2,583977	1,025520	6,676934	0,009771
ZMR	1,144048	0,395336	2,893861	3,139452	8,374429	0,003808
OBRZĘK PŁUC	1,349682	0,479086	2,817200	3,856198	7,936614	0,004847
DOPAMINA	0,856549	0,321909	2,660843	2,355019	7,080085	0,007798
DOBUTAMINA	0,746901	0,342021	2,183785	2,110450	4,768917	0,028985
PRZEDŁUŻONA INTUBACJA	2,230502	0,341985	6,522217	9,304539	42,53932	0,000000
ONN	2,188897	0,351507	6,227172	8,925360	38,77768	0,000000
ONN i DIALIZA OTRZEWNOWA	2,614711	0,562812	4,645795	13,66327	21,58341	0,000003
ONN i WSPOMAGANIE DIUREZY	1,666201	0,329799	5,052168	5,292025	25,52440	0,000000
ARDS	2,640579	0,516680	5,110665	14,02132	26,11890	0,000000
POSOCZNICA	2,215983	0,457327	4,845508	9,170418	23,47895	0,000001
USZKODZENIE OUN	1,991696	0,424105	4,696233	7,327950	22,05460	0,000003
CZAS NA IT	0,048358	0,010480	4,614203	1,049547	21,29087	0,000004

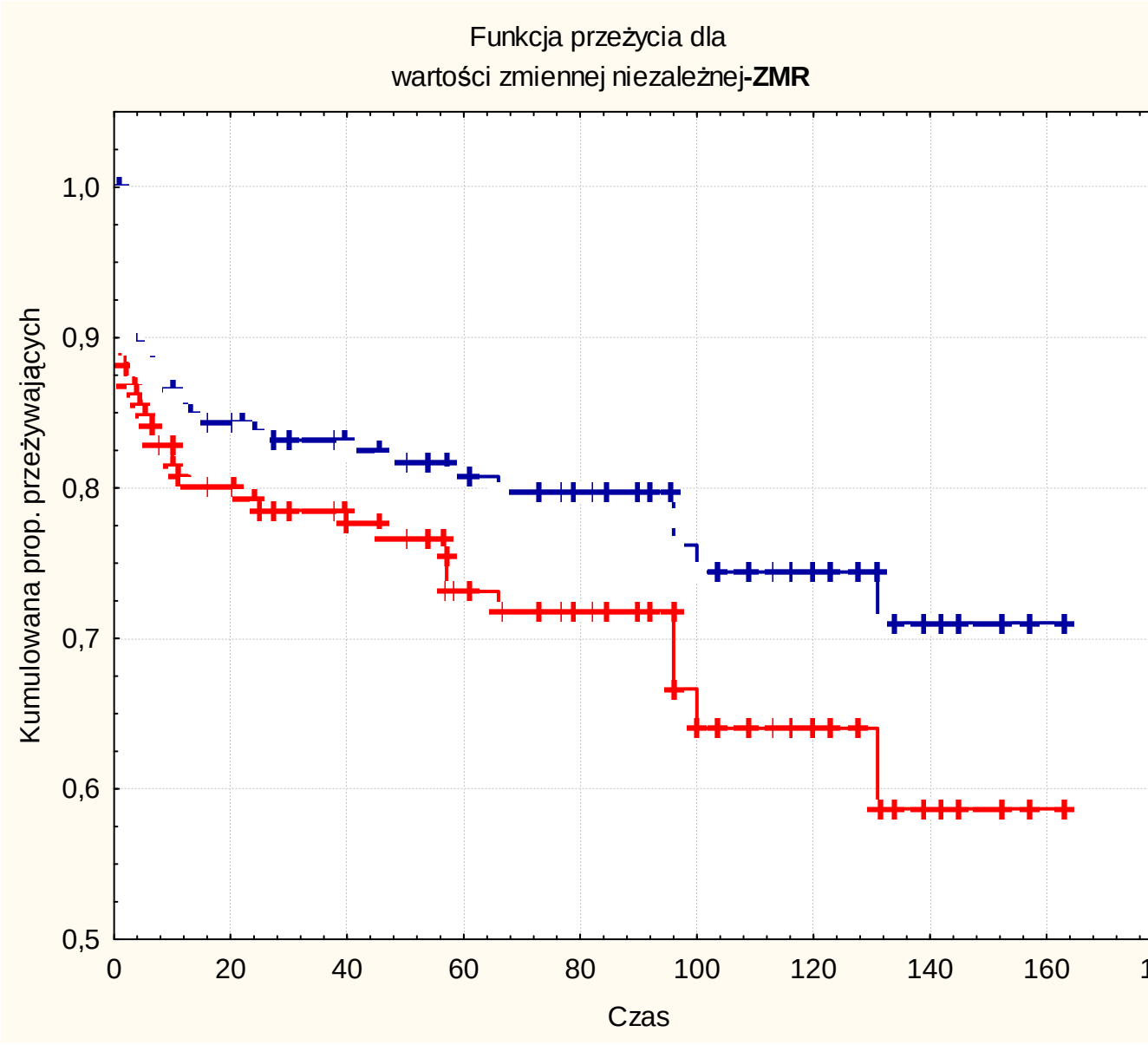
Tabela 35. Predyktory ryzyka w okresie odległym w analizie Coxa dla całej grupy.

	Beta	**Błąd stand.**	**Wart.t**	**Wykładn. beta**	**Statystyka Walda**	p
ZABURZENIA PRZEWODZENIA	0,019134	0,003118	6,135965	1,019319	37,65007	0,000000
ZATORY CENTRALNE	2,19179	0,979317	2,23808	8,951208	5,009000	0,025223
PALENIE PAPIEROSÓW	0,013599	0,004058	3,351220	1,013692	11,23068	0,000805

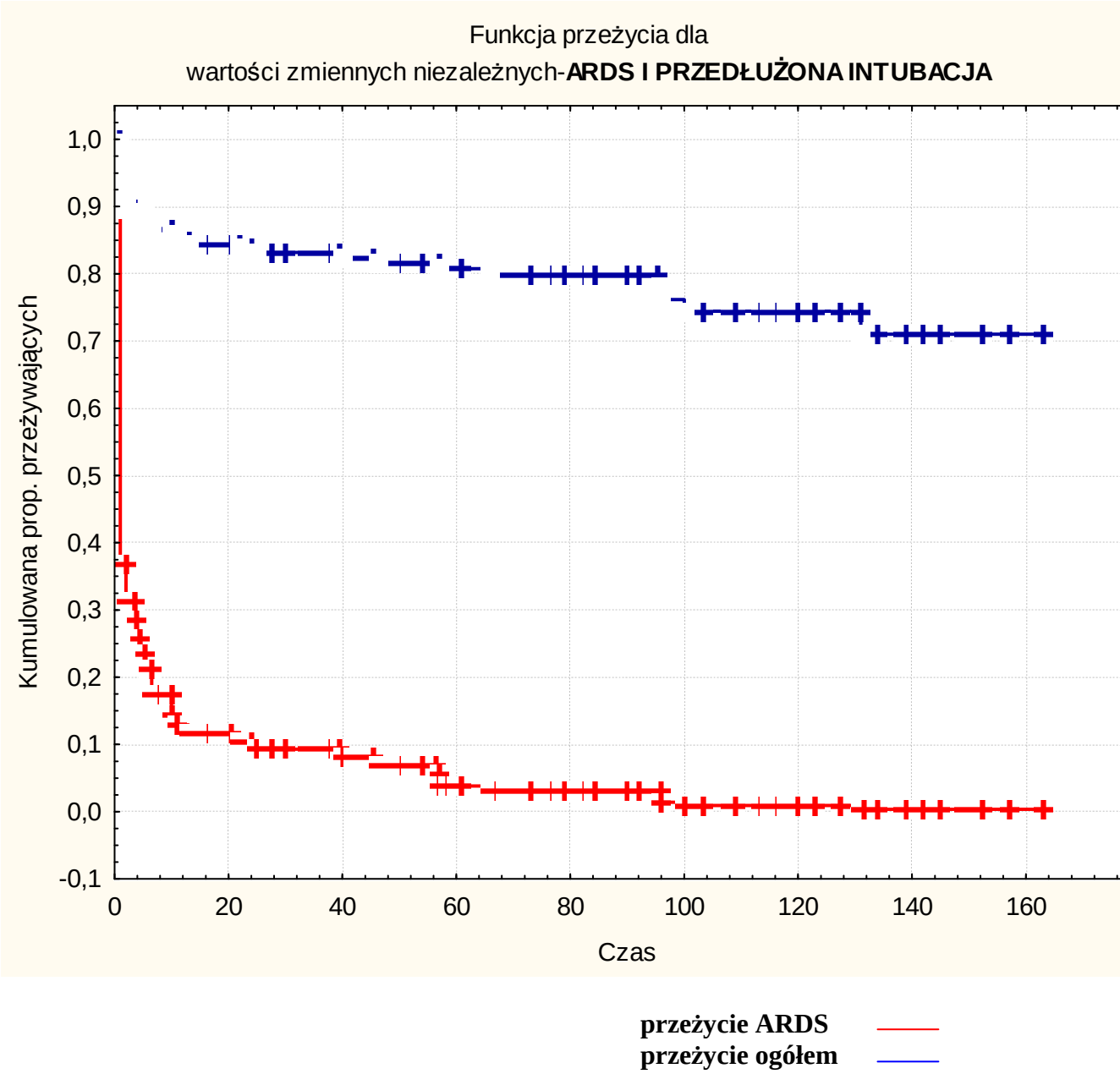
Poniżej na wykresach przedstawiłam graficznie, w jaki sposób niektóre czynniki wpływają na ryzyko wystąpienia zgonu w czasie, począwszy od momentu operacji. Górna krzywa (niebieska), obrazuje krzywą przeżycia (Kaplana - Meiera) po AVR dla całej grupy badanych pacjentów, dolna – czerwona, wpływ podanego parametru na prawdopodobieństwo przeżycia w czasie. Jak widać na przykład na podstawie wykresu nr 16 wystąpienie ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) z koniecznością przedłużonej intubacji i respiratoroterapii powyżej 36 godzin, powoduje w przeciągu pierwszego miesiąca po operacji spadek przeżycia do 38 %, podczas gdy pacjenci, u których takie powikłania nie występują przeżywają operację w 90%. Wpływ innych czynników ryzyka na przeżycie po AVR z powodu ZLUT przedstawiają wykresy 14 – 21.



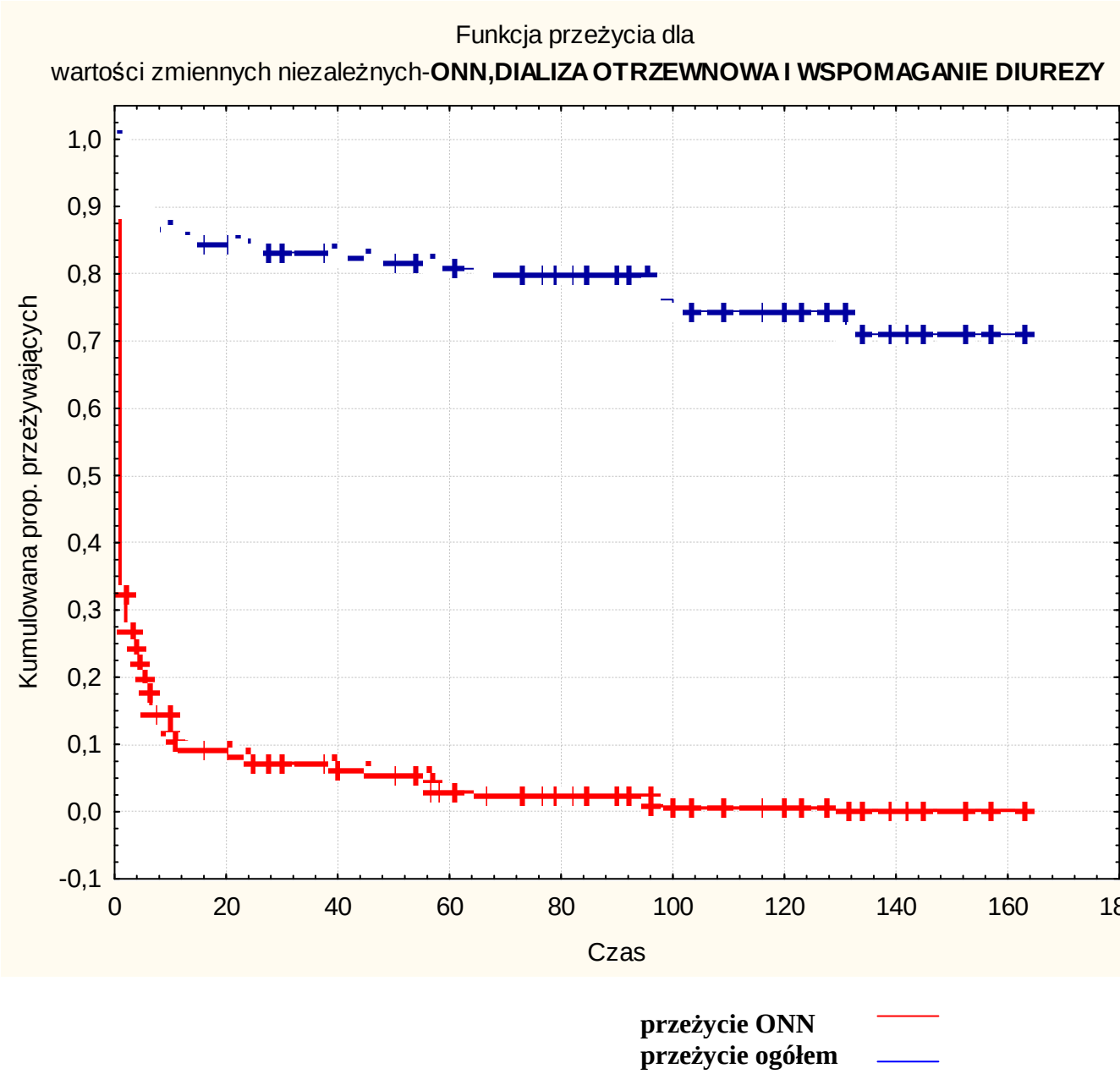
Wykres 14. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem IZW.



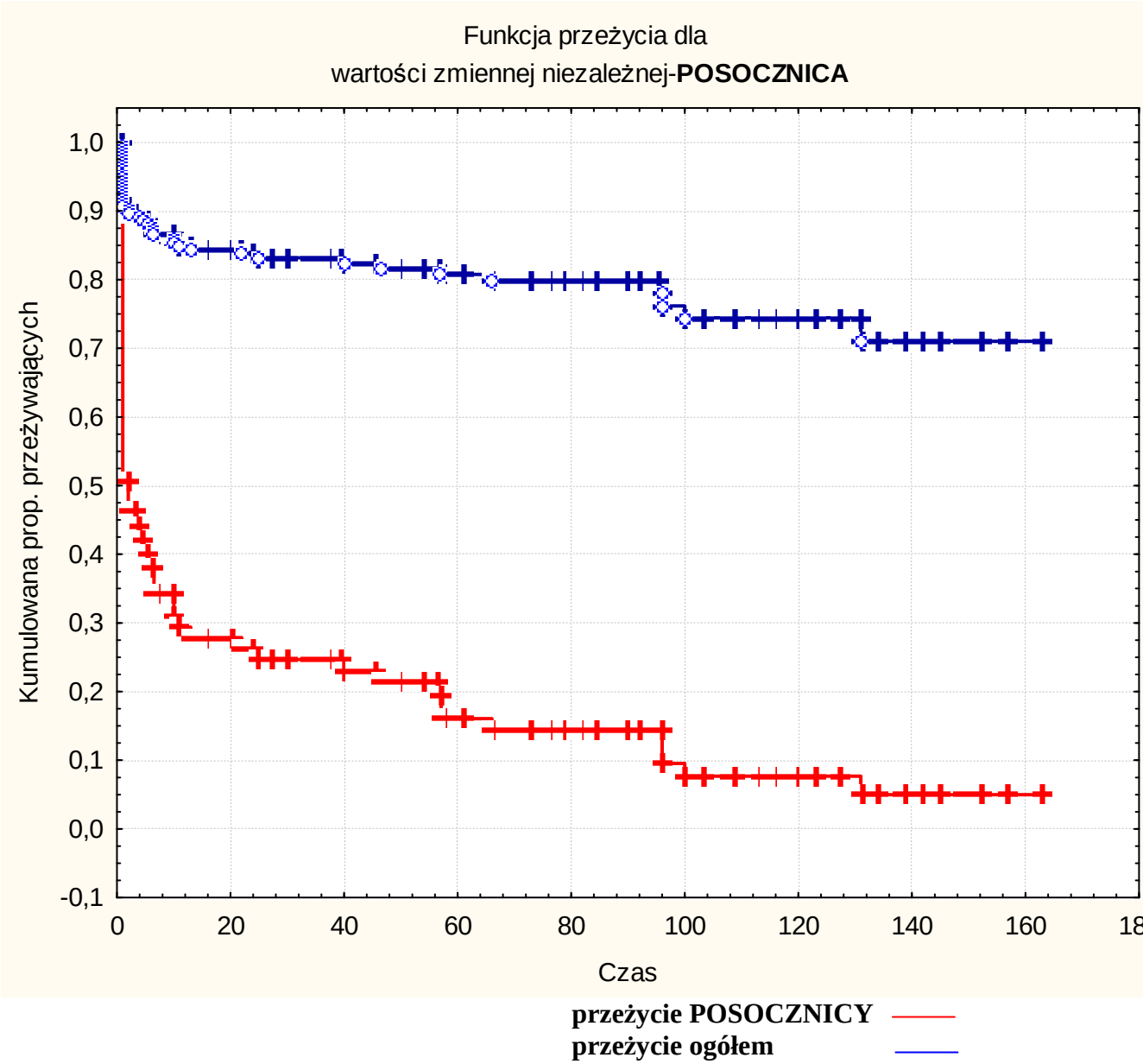
Wykres.15.Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem ZMR



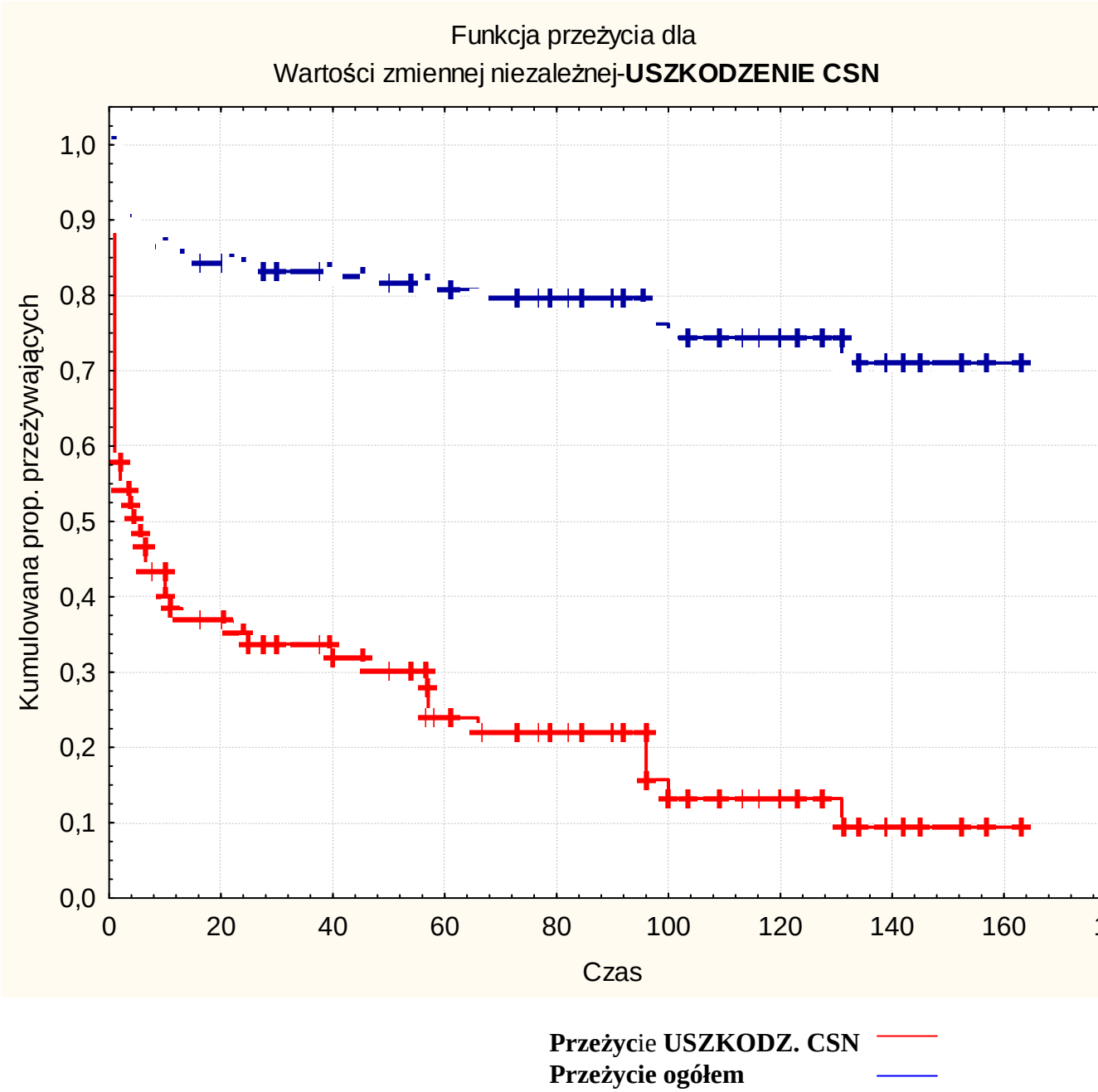
Wykres 16. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem ARDS i koniecznością przedłużonej intubacji.



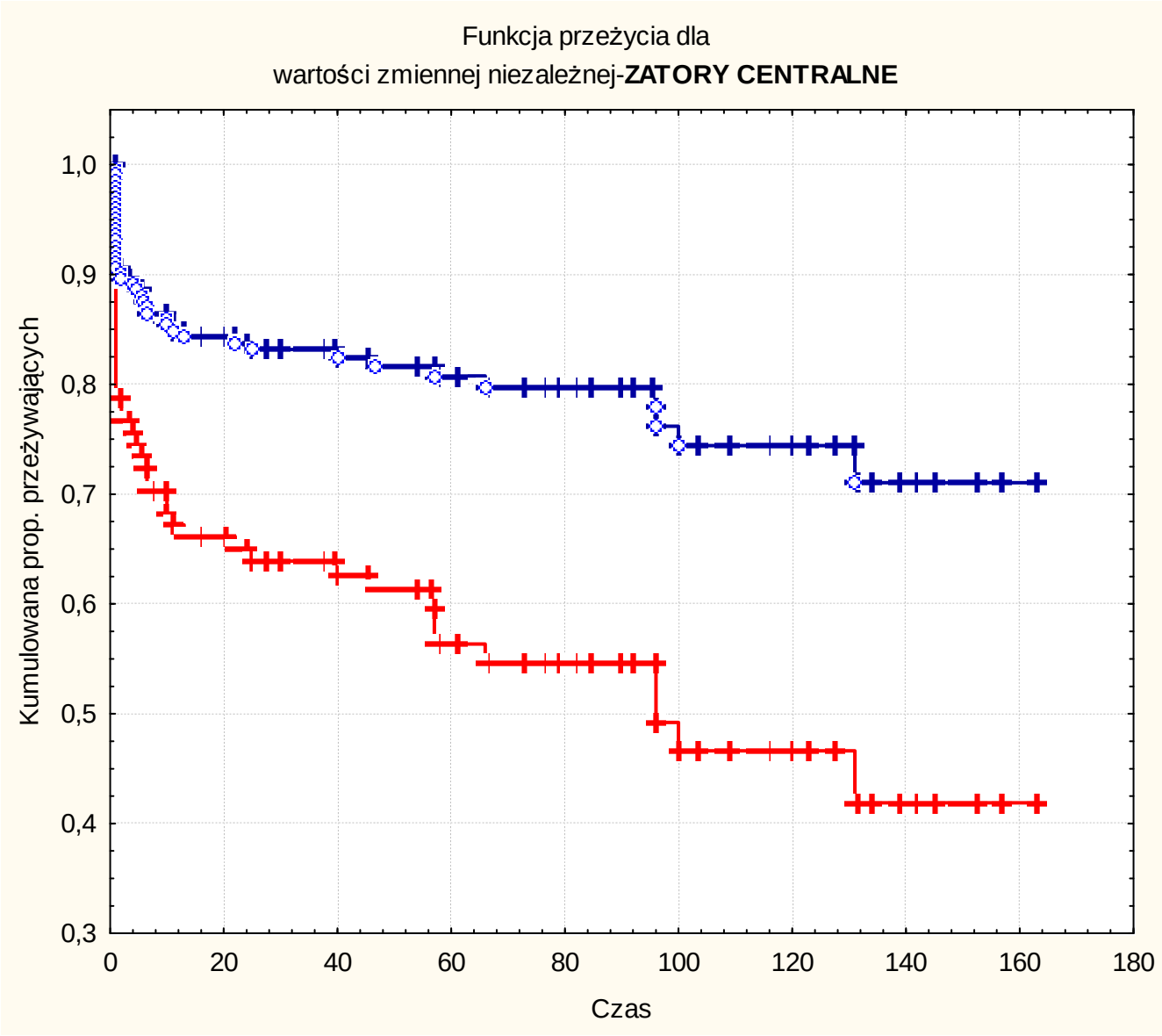
Wykres 17. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem ONN, koniecznością dializ otrzewnowych i wspomagania diurezy.



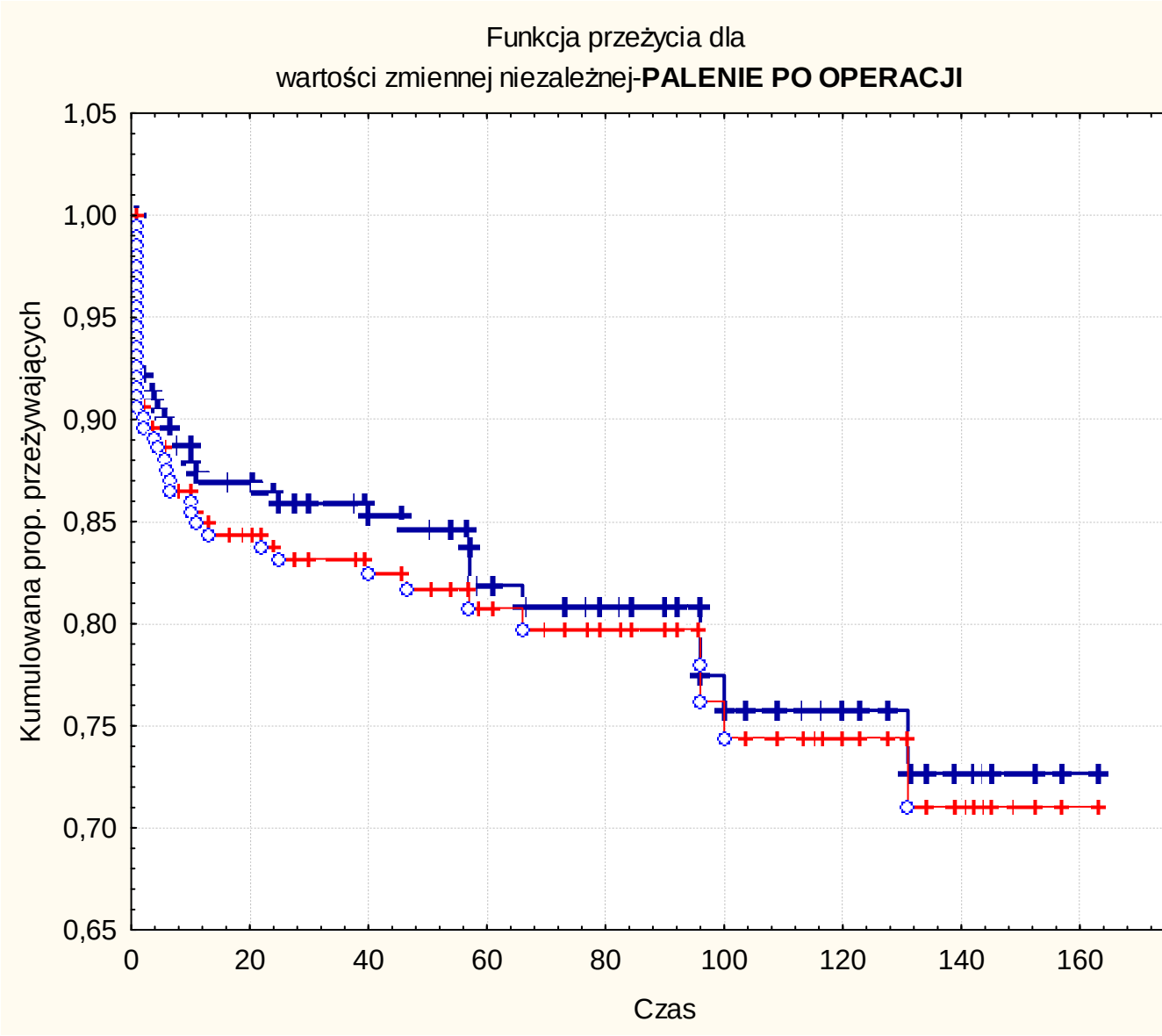
Wykres 18. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem posocznica.



Wykres 19. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem uszkodzenie CSN.



Wykres 20. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem zatory centralne.



Wykres 21. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z nałogiem palenia papierosów.

Model proporcjonalnego hazardu Coxa dla grupy badanej.

W grupie pacjentów z niską EF do listy czynników ryzyka ocenionych już wcześniej dla całej grupy chorych, dochodzą wartości przezzastawkowych gradientów maksymalnego i średniego po AVR i występowanie zaburzeń przewodzenia w okresie szpitalnym, oraz występowanie duszności w odległym okresie obserwacji. Natomiast takie parametry charakterystyczne dla całej grupy analizowanych pacjentów jak: stwierdzenie IZW na zastawce, zaburzenia rytmu VE, masywny przerost koncentryczny LV, wartość ciśnienia skurczowego krwi po odłączeniu CEC, ZMR, wystąpienie zatorów do CSN oraz zaburzeń przewodzenia w odległym okresie obserwacyjnym, nie były w tej grupie czynnikami zwiększonego ryzyka zgonu. Tabela nr 36 zawiera listę istotnych statystycznie czynników ryzyka wpływających na przeżycie wraz z wartościami współczynnika hazardu (wykładn. beta) dla grupy I.

Tabela 36. Predyktory ryzyka w okresie wczesnym po AVR w analizie Coxa dla grupy I

	Beta	Błąd stand.	Wart.t	Wykładn. beta	Statystyka Walda	p
EUROSCORE	0,212838	0,090318	2,356550	1,237185	5,553325	0,018452
EUROSCORE LOGISTIC	0,057648	0,024475	2,355342	1,059342	5,547638	0,018512
CUKRZYCA	1,078515	0,551196	1,956680	2,940310	3,828598	0,050394
URGENS	0,019217	0,005603	3,429978	1,019403	11,76475	0,000604
CZAS CEC	0,004659	0,001821	2,558589	1,004670	6,546377	0,010514
ELEKTROSTYMULACJA STAŁA PO CEC	1,194912	0,504069	2,370532	3,303268	5,619419	0,017768
ZABURZENIA PRZEWODZENIA	0,021944	0,010295	2,131578	1,022186	4,543627	0,033049
KARDIOWERSJA	0,021812	0,010330	2,111541	1,022052	4,458604	0,034734
NZK I REANIMACJA	0,022438	0,010072	2,227804	1,022692	4,963112	0,025900
P max . PO AVR	0,019072	0,005987	3,185591	1,019256	10,14799	0,001446
P śr. PO AVR	0,019254	0,005824	3,305846	1,019440	10,92862	0,000948
OBRZĘK PŁUC	1,547653	0,508365	3,044373	4,700424	9,268209	0,002334
DOBUTAMINA	0,839328	0,424370	1,977820	2,314811	3,911772	0,047958
PRZEDŁUŻONA INTUBACJA	2,098377	0,449839	4,664729	8,152931	21,75969	0,000003
ONN	1,921846	0,441168	4,356266	6,833564	18,97706	0,000013
ONN i DIALIZA OTRZEWNOWA	2,197100	1,044574	2,103345	8,998879	4,424059	0,035443
ONN i WSPOMAGANIE DIUREZY	1,687542	0,421711	4,001652	5,406178	16,01322	0,000063
ARDS	2,285241	0,655438	3,486585	9,828053	12,15627	0,000490
POSOCZNICA	1,609474	0,626153	2,570418	5,000178	6,607048	0,010162
USZKODZENIE CSN	1,703621	0,480841	3,543001	5,493802	12,55286	0,000396
CZAS NA IT	0,037323	0,012560	2,971574	1,038028	8,830252	0,002965

W odległym okresie pooperacyjnym zarówno wystąpienie duszności jak i palenie papierosów w sposób znamienny statystycznie wpływało na ryzyko zgonu, ale wpływ ten wyrażał się dość niską, wartością współczynnika hazardu (tabela 37).

Tabela 37. Predyktory ryzyka w okresie odległym w analizie Coxa dla grupy II.

	Beta	Błąd stand.	Wart.t	Wykładn. beta	Statystyka Walda	p
DUSZNOŚCI	0,02409	0,010720	2,24714	1,024382	5,04965	0,024638
PALENIE PAPIEROSÓW	0,021016	0,004270	4,921683	1,021239	24,22296	0,000001

Analiza modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dla grupy kontrolnej.

W grupie kontrolnej do listy predyktorów ryzyka w okresie śródoperacyjnym i szpitalnym w porównaniu z całą grupą badanych pacjentów, dołączyły: konieczność stosowania takich amin presyjnych jak adrenalina, lewonor i wincoram z powodu ZMR, infekcja rany pooperacyjnej, wystąpienie przecieku okołozastawkowego i konieczność reoperacji, natomiast zaburzenia przewodzenia i konieczność przedłużonej elektrostymulacji po CEC, wystąpienie wczesnego IZW, zaburzeń rytmu VE, wartość ciśnienia skurczowego krwi po odłączeniu CEC oraz występowanie obrzęku płuc, nie powodowały w tej grupie istotnego wzrostu ryzyka zgonu. Tabela nr 38 zawiera listę istotnych statystycznie czynników ryzyka w grupie II wraz z wartościami współczynnika hazardu.

W odległym okresie pooperacyjnym predykatorem zwiększającym ryzyko zgonu od momentu operacji było tylko palenie papierosów, dla którego współczynnik ryzyka był, co prawda istotny statystycznie, ale bardzo niski (tabela 39).

9. Analiza wartości krytycznych – analiza ROC.

Poszukując krytycznych wartości różnych parametrów liczbowych analizowanych jako czynniki ryzyka AVR w ZLUT posłużyłam się analizą ROC.

Punktem odcięcia dla wartości EF w całej grupie pacjentów okazała się wartość 42%, zaś dla grupy z upośledzoną EF – 31%. Są to wartości, dla których czułość i swoistość obliczona w analizie ROC była największa, czyli najlepiej charakteryzujące zmienną „zgon". Można zatem spodziewać się, że częstość występowania zgonu przy EF poniżej tych wartości dla odpowiednich grup chorych będzie się zwiększać. Należy jednak zauważyć, że wartość p dla analizy ROC wyżej wymienionych parametrów

wskazuje na brak istotności statystycznej, a pole powierzchni pod krzywą jest bardzo małe, co świadczy, że nie są to wartości dobrze charakteryzujące śmiertelność. Parametrami, dla których analiza ROC w całej grupie pacjentów jest istotna statystycznie są: wielkość ryzyka operacyjnego obliczona według skali euroscore logistic i euroscore, średnia wartość klasy wydolności hemodynamicznej według NYHA oraz LVIDs i LVIDd w badaniu echokardiograficznym. Największe pole pod krzywa ROC posiada zmienna euroscore logistic i jest ona zmienną najlepiej opisującą wystąpienie zgonu.W tabeli nr 40 umieściłam wartości punktów odcięcia dla badanych parametrów oraz wartość czułości i swoistości dla tych punktów, obliczoną powierzchnię pola pod krzywą oraz wartość p dla każdej analizy.

Tabela 38. Predyktory ryzyka w okresie wczesnym po AVR w analizie Coxa dla grupy II.

	Beta	Błąd stand.	Wart.t	Wykładn. beta	Statystyka Walda	p
CUKRZYCA	0,021419	0,007974	-2,68616	0,978809	7,215451	0,007232
NYHA PRZED AVR	1,146380	0,475336	2,411726	3,146780	5,816423	0,015883
IZW	2,292971	0,789144	2,905645	9,904318	8,442772	0,003667
PRZEROST KONCENTRYCZNY LV	1,222357	0,748301	1,633509	3,395179	2,668353	0,0102372
CZAS CEC	0,009762	0,003669	2,66073	1,009809	7,079470	0,007801
KARDIOWERSJA	2,671458	0,616237	4,335117	14,46104	18,79324	0,000015
NZK I REANIMACJA	2,671458	0,616237	4,335117	14,46104	18,79324	0,000015
ZMR	1,214649	0,499011	2,434112	3,369112	5,924903	0,014934
ADRENALINA	1,173048	0,513634	2,283820	3,231829	5,215832	0,022389
LEWONOR	1,294053	0,481326	2,688517	3,647540	7,228123	0,007181
DOPAMINA	1,180669	0,479655	2,461498	3,256553	6,058973	0,013841
DOBUTAMINA	1,117849	0,501842	2,227492	3,058270	4,961720	0,025921
WINCORAM	1,885798	0,660201	2,856398	6,591610	8,159010	0,004288
PRZEDŁUŻONA INTUBACJA	1,956193	0,537545	3,639127	7,072353	13,24325	0,000274
ONN	3,555532	0,763783	4,655162	35,00645	21,67053	0,000003
ONN i DIALIZA OTRZEWNOWA	3,277378	0,763737	4,291238	26,50618	18,41472	0,000018
ONN i WSPOMAGANIE DIUREZY	1,714124	0,573896	2,986820	5,551807	8,921096	0,002821
ARDS	3,063583	0,836591	3,661984	21,40411	13,41012	0,000251
POSOCZNICA	3,277378	0,763737	4,291238	26,50618	18,41472	0,000018
USZKODZENIE CSN	2,890527	1,080004	2,676404	18,00279	7,163136	0,007445
INFEKCJA RANY	1,99180	0,944548	2,10874	7,328726	4,446766	0,034975
REOPERACJA	2,56780	1,028736	2,49608	13,03717	6,230401	0,012563
PRZECIEK OKOŁOZASTAWKOWY PO AVR	-4,81038	2,347546	-2,04911	0,00814	4,198853	0,040459
CZAS NA IT	0,143349	0,037879	3,784380	1,154132	14,32153	0,000154

Tabela 39. Predyktory ryzyka w okresie odległym w analizie Coxa dla grupy II.

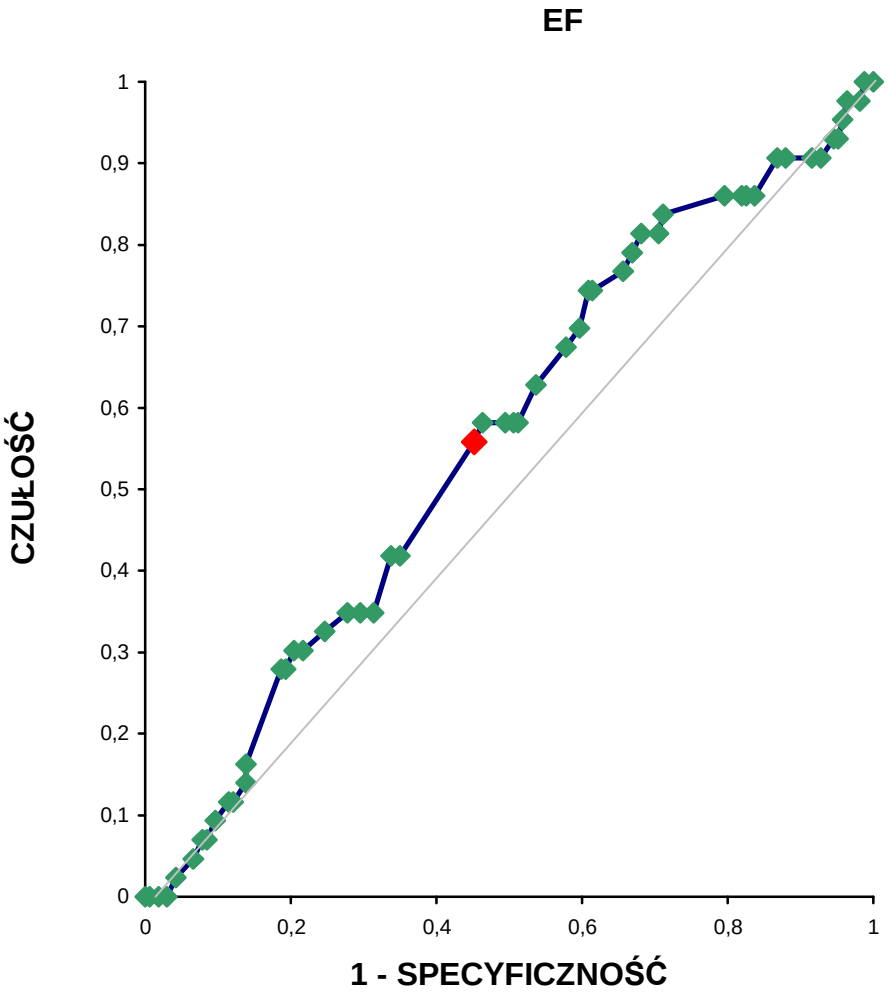
	Beta	Błąd	Wart.t	Wykładn.	Statystyka	p

		stand.		beta	Walda	
PALENIE PAPIEROSÓW	0,019199	0,009243	2,077077	1,019385	4,314249	0,037802

Tabela 40. Wartości analizy ROC dla czynników parametrycznych

	PUNKT ODCIĘCIA	CZUŁOŚĆ	SWOISTOŚĆ	POLE POWIERZCHNI POD KRZYWĄ	p
WIEK (LATA)	59	53,5%	54,2%	0,569	0,0850
EUROSCORE	5	53,5%	66,3%	0,624	0,0084
EUROSCORE LOGISTIC (%)	4,36	60,5%	60,2%	0,625	0,0071
EF (%)	42	55,8%	54,8%	0,560	0,1050
EF dla GRUPY I (%)	31	50,0%	42,7%	0,508	0,4505
LVIDs (cm)	4,43	57,6%	57,8%	0,612	0,0250
LVIDd(cm)	5,72	62,5%	61,0%	0,619	0,0164
LVPWs(cm)	1,9	48,1%	53,7%	0,507	0,4595
LVPWd(cm)	1,35	57,1%	52,6%	0,565	0,1579
IVSs(cm)	1,97	51,9%	59,8%	0,547	0,2338
IVSd(cm)	1,41	53,8%	52,3%	0,511	0,4354
P max. (mmHg)	87	64,6%	39,5%	0,524	0,3282
P sr. (mmHg)	44	51,6%	51,4%	0,557	0,1436
SZEROKOŚĆ PIERSCIENIA(cm)	3,13	50,0%	49,5%	0,529	0,3375
AVA (cm^2)	0,8	55,8%	42,2%	0,511	0,4110
AORTA WSTĘPUJĄCA(cm)	4,11	55,0%	69,6%	0,569	0,1696
NYHA	3	60,5%	57,0%	0,588	0,0340
CZAS OBJAWÓW (mies)	14	47,5%	58,9%	0,539	0,2317
CZAS ROZPOZNANIA (mies)	60	52,5%	55,8%	0,547	0,1660
CZAS ZAKLESZCZENIA Ao (min)	60	58,1%	54,5%	0,529	0,2744
CZAS CEC (min)	90	43,6%	52,3%	0,530	0,2704

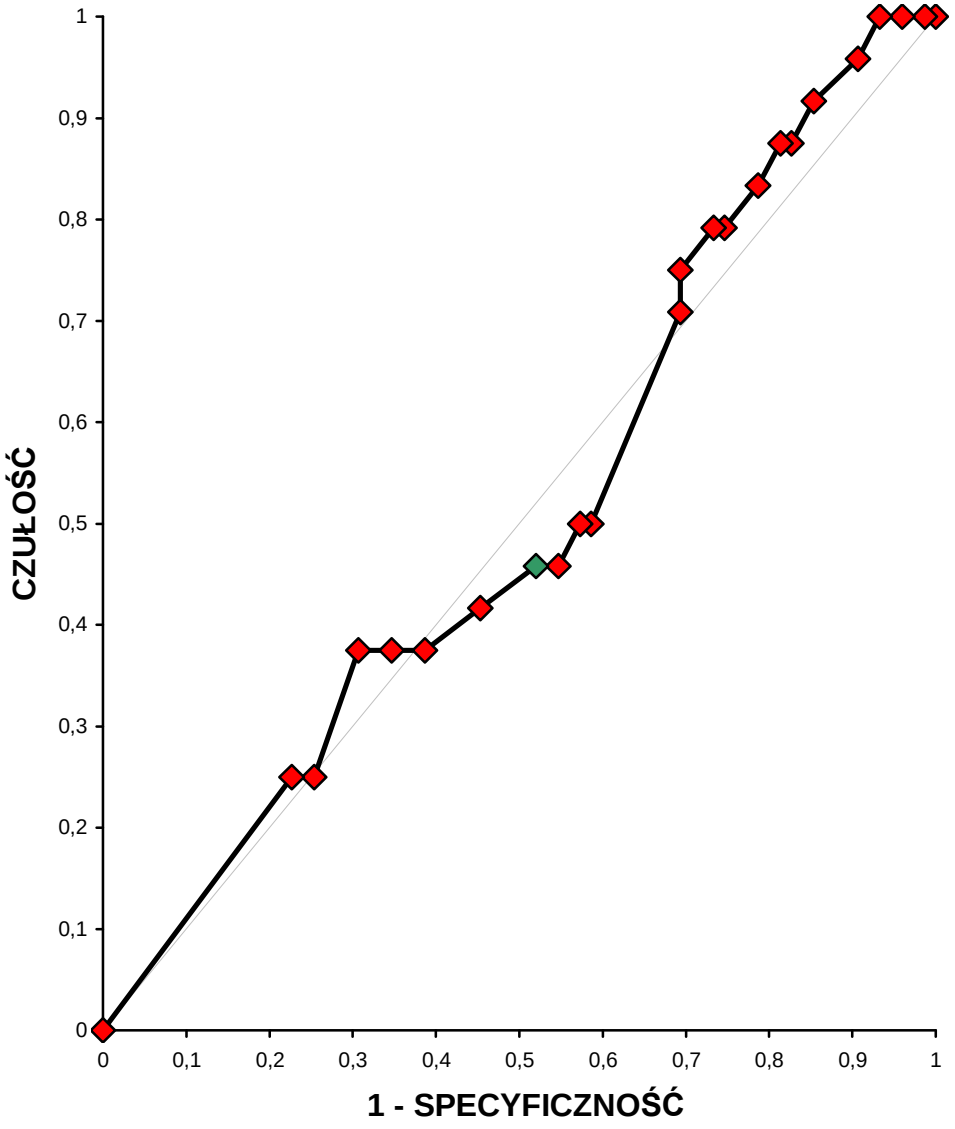
Poniżej zamieściłam wykresy ROC dla frakcji wyrzutowej w całej grupie pacjentów, w grupie z obniżoną EF oraz dla skali euroscore i euroscore logistic.



Wykres 22. Krzywa ROC dla zmiennej frakcja wyrzutowa.

	CZUŁOŚĆ	SPECYFICZNOŚĆ
PUNKT ODCIĘCIA=42	55,8%	54,8%

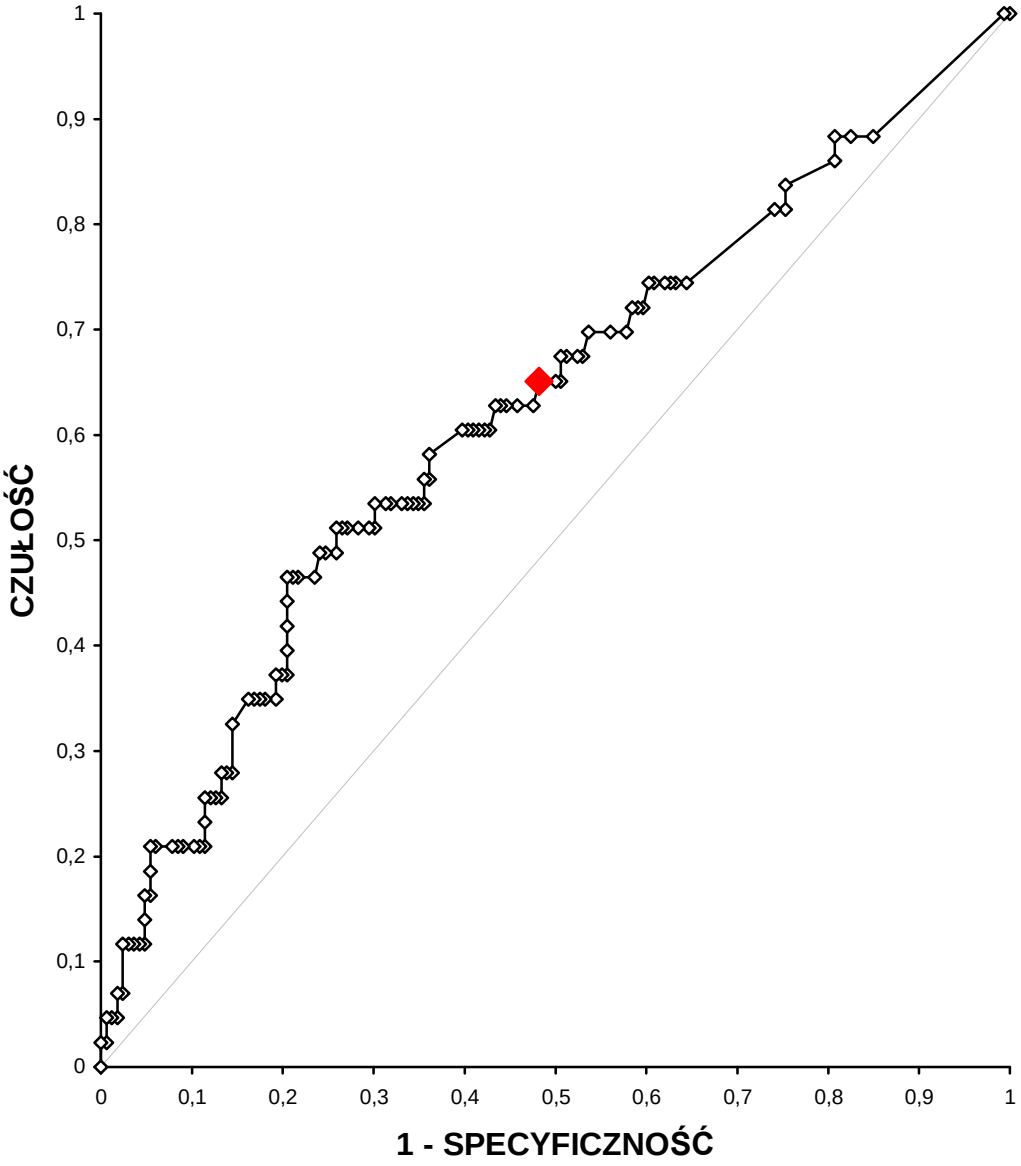
EF<40%



Wykres 23. Krzywa ROC dla zmiennej frakcja wyrzutowa w grupie I.

	CZUŁOŚĆ	SPECYFICZNOŚĆ
PUNKTODCIĘCIA=32%	45,8%	45,3%

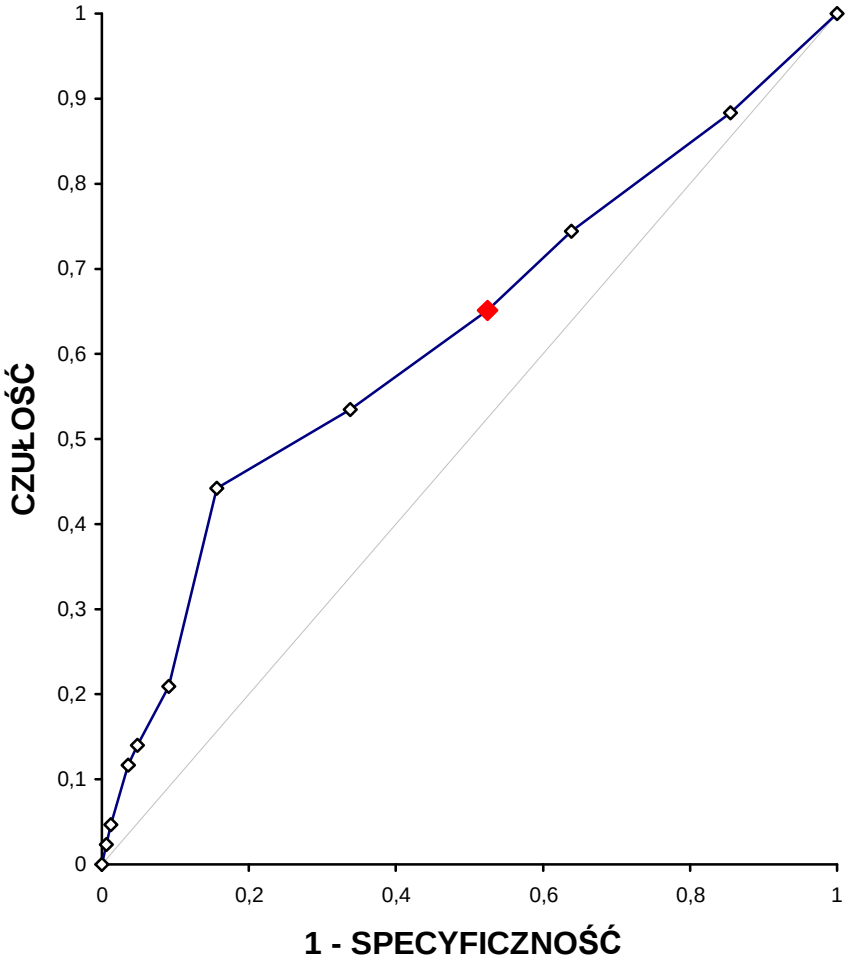
EUROSCORE LOGISTIC



Wykres 24. Krzywa ROC dla zmiennej euroscore logistic.

	CZUŁOŚĆ	SPECYFICZNOŚĆ
PUNKT ODCIĘCIA= 4,36	60,5%	60,2%

EUROSCORE



Wykres 25. Krzywa ROC dla zmiennej euroscore.

	CZUŁOŚĆ	SPECYFICZNOŚC
PUNKT ODCIĘCIA=5	53,5%	66,3%

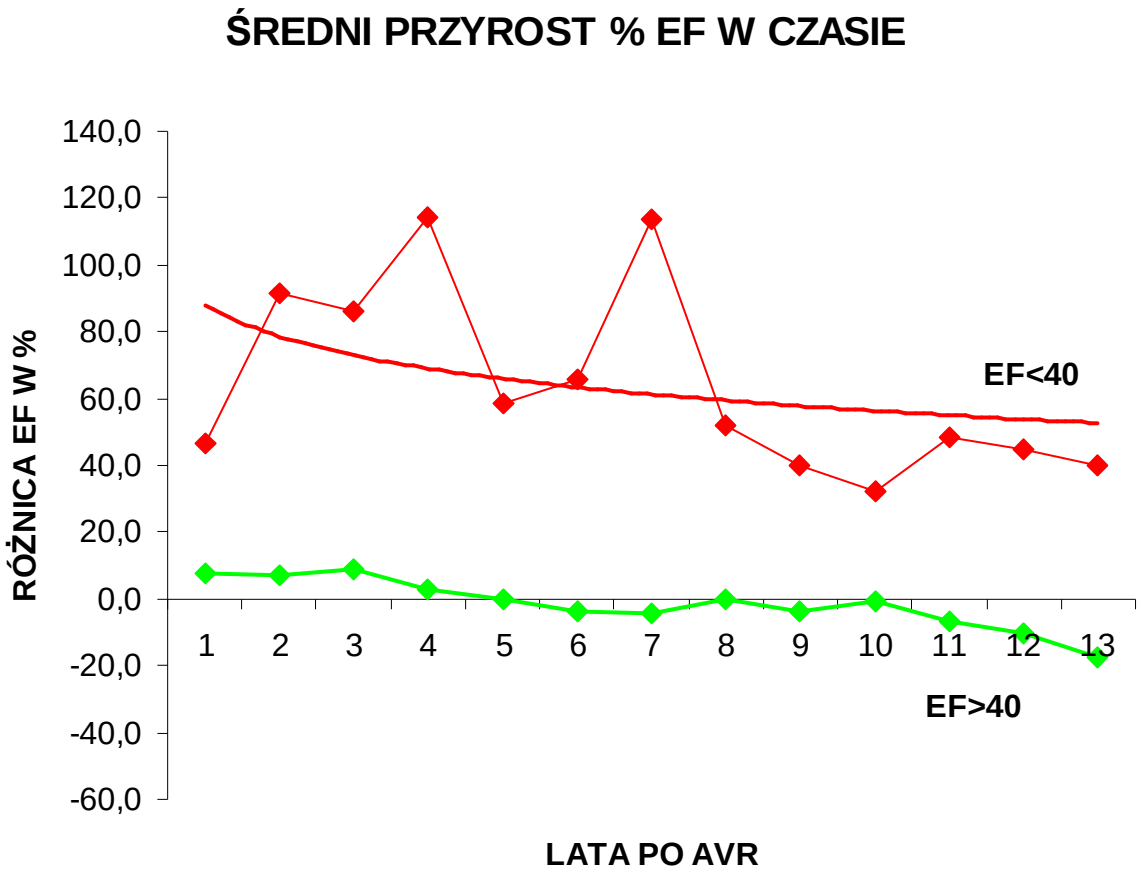
10. Analiza zmienności parametrów echokardiograficznych w czasie

Aby prześledzić przebieg przebudowy lewej komory po AVR, dokonałam oceny niektórych parametrów echokardiograficznych w czasie. Oparłam się na danych z wyników badań echokardiograficznych dostarczonych przez pacjentów oraz wykonanych w Klinice w czasie badania kontrolnego. Poniższe wykresy przedstawiają różnicę procentową przyrostu tych parametrów (dodatniego lub ujemnego) w czasie (

od 1 – 14 lat), w stosunku do wartości wyjściowych sprzed operacji. Linia czerwona oznacza wartości dla frakcji poniżej 40%, zielona – powyżej 40%.Zamieściłam również linie trendów dla zmiennych.

Na wykresie nr 26 widzimy średni przyrost frakcji wyrzutowej dla obydwu grup. W grupie I przyrost ten jest przez cały czas dodatni, i nie spada poniżej 40%. Maksymalny średni przyrost wynosi około 120% (maksymalny całkowity do 300%) i najbardziej zaznacza się w przeciągu 4 pierwszych miesięcy, ale generalnie w przeciągu pierwszego 1,5 roku wzrost ten jest największy i wynosi około 60%.Dalej zmiana przyrostu EF przebiega skokowo, ale główny trend utrzymuje się na pewnym łagodnie malejącym z czasem, poziomie dodatnim.

Dla grupy II linia przyrostu frakcji wyrzutowej oscyluje w granicach zera, by w miarę starzenia się organizmu osiągnąć wartości nieznacznie ujemne (wykres 26).

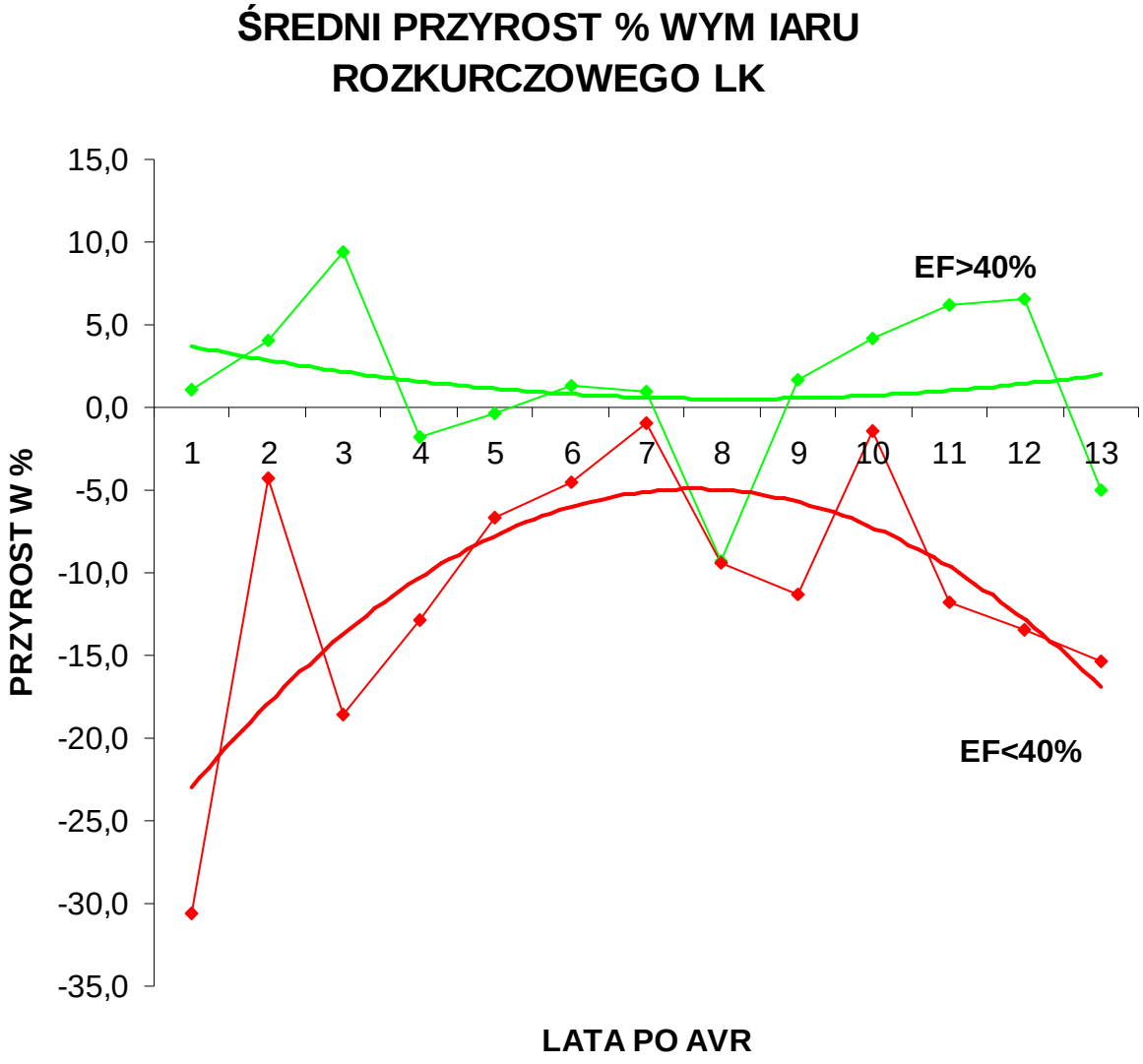


Wykres 26. Zmienność średniej wartości EF po AVR.

Największe zmniejszenie LVIDd po AVR w grupie I zaznacza się w czasie pierwszego roku po operacji, i wynosi on około 30%. Dalej krzywa przyrostu przebiega

skokowo, ale nie przekracza nigdy linii zerowej i nie uzyskuje wartości dodatniej. Linia średniego trendu generalnego zachowuje tendencję malejącą.

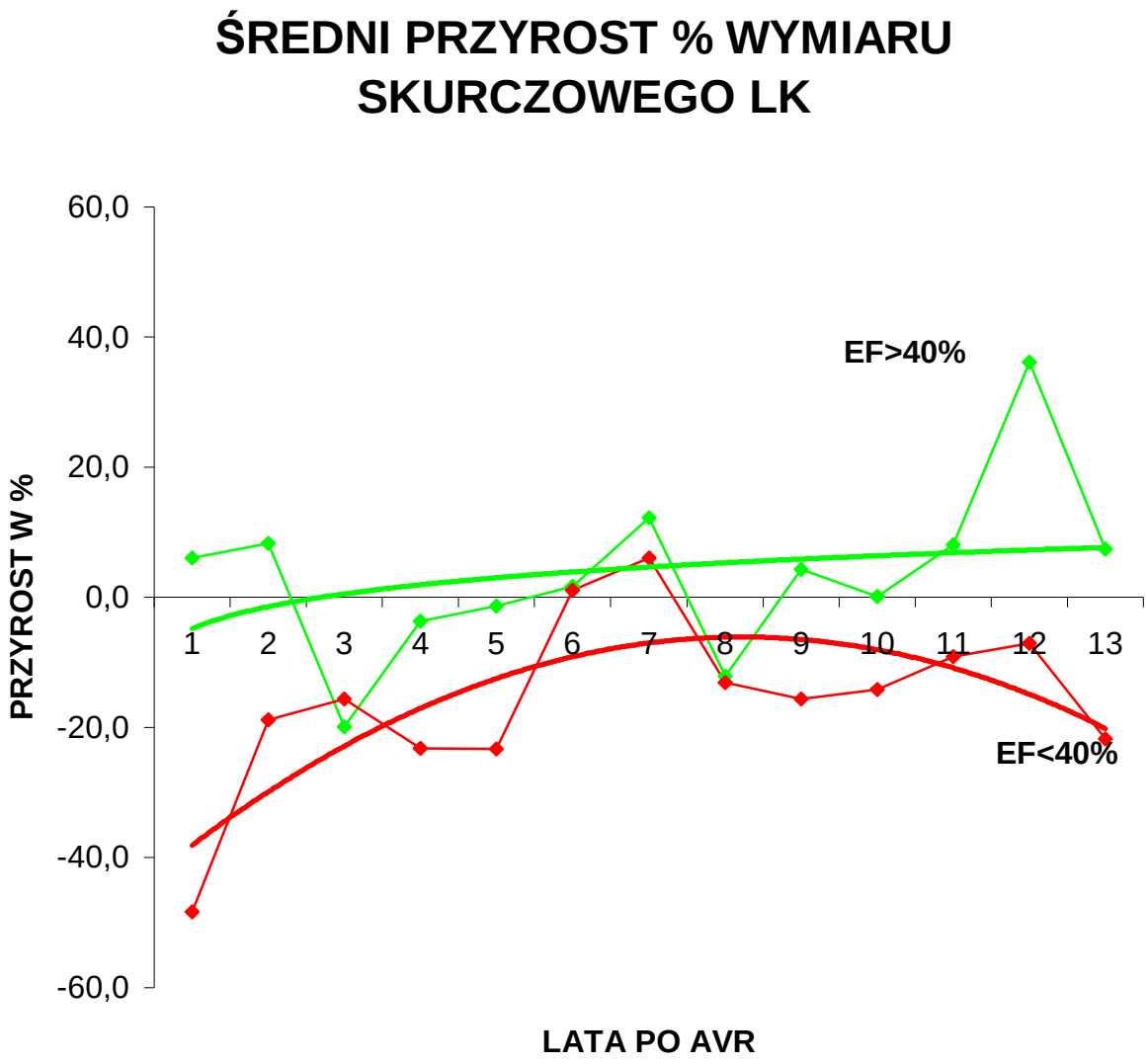
Inaczej zachowuje się krzywa przyrostu dla grupy II**,** która osiąga niewielki przyrost dodatni i utrzymuje się na takim poziomie przez cały czas (wykres 27).



Wykres 27. Zmienność średniego wymiaru rozkurczowego LK po AVR.

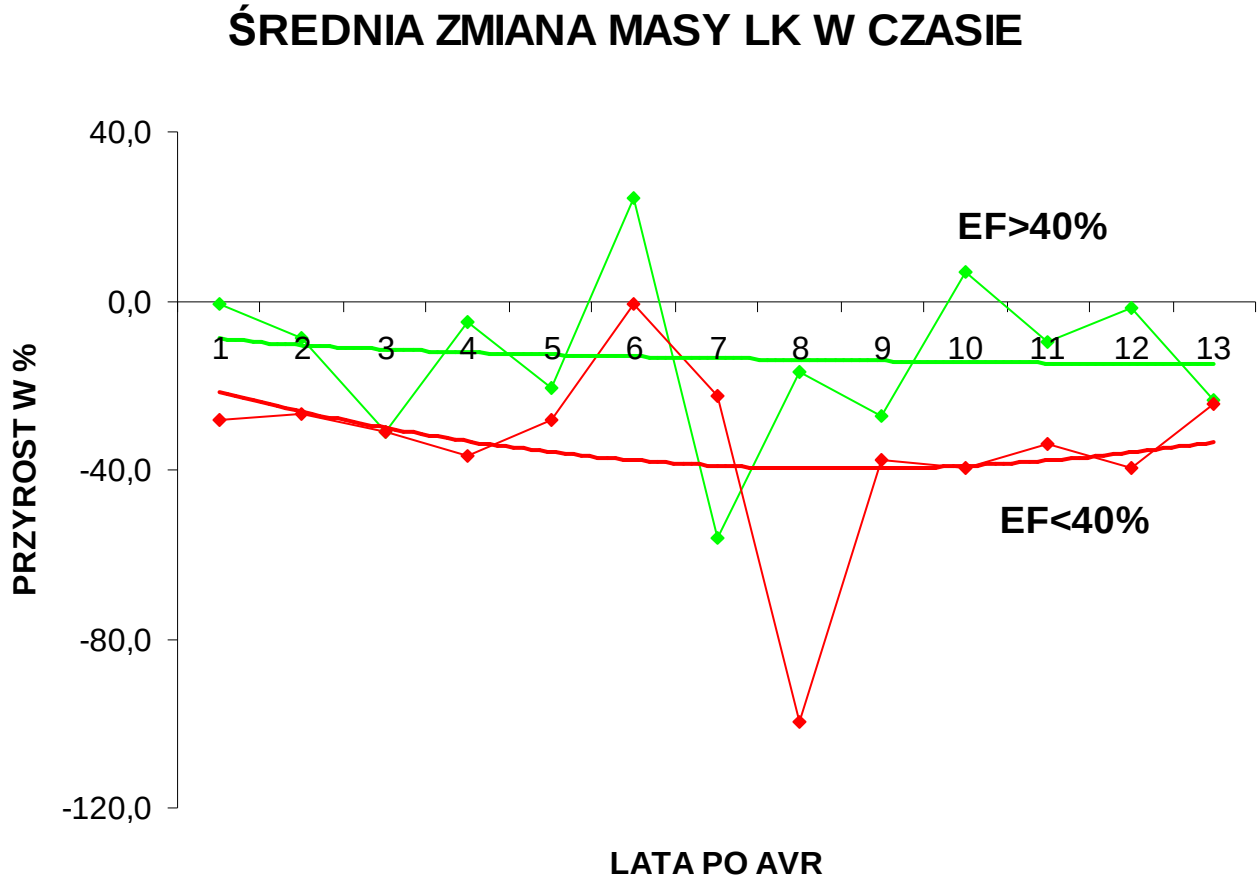
Największe zmniejszenie LVIDs po AVR w grupie I zaznacza się w pierwszym roku po operacji, i wynosi on około 50%. Dalej krzywa przyrostu przebiega skokowo, przekraczając w 6 i 7 roku po operacji linię zerową i uzyskuje wartość dodatnią. Linia średniego trendu generalnego zachowuje tendencję malejącą.

Inaczej zachowuje się krzywa przyrostu dla grupy II, która osiąga niewielki przyrost dodatni i utrzymuje się na takim poziomie przez cały czas (wykres 28).



Wykres 28. Zmienność średniego wymiaru skurczowego LK po AVR.

Masa lewej komory w grupie I zmniejsza się stopniowo i w przeciągu pierwszych 4 lat po operacji osiąga wartość o około 40% mniejszą od wartości wyjściowej. Dalej zmiana masy lewej komory przebiega skokowo, ale następnie osiąga poprzednią wartość. Linia trendu generalnego utrzymuje się na stałej wartości ujemnej w granicach 30%. Dla grupy II procentowy przyrost masy serca w czasie zachowuje się również skokowo, ale linia trendu generalnego utrzymuje się na stałym ujemnym poziomie w granicach 10% (wykres 29).



Wykres 29. Zmienność średniej wartości masy serca po AVR.

11.Analiza ankiety jakości życia (Quality Of Life).

Analizę czy i w jaki sposób operacja wpłynęła na zmianę jakości życia przeprowadziłam na podstawie ankiety, która była wypełniana przez pacjentów zgłaszających się do kontrolnego badania w Przychodni Kardiochirurgicznej lub odsyłana pocztą. Łącznie do oceny przyjęłam 147 ankiet, wypełnionych prawidłowo i w całości. Zwrotność ankiet w całej grupie pacjentów była dosyć wysoka i wynosiła 69% (66,7% w grupie I i 72,5% w II**,** ns).W tej liczbie 68 pacjentów miało przedoperacyjną niską EF, zaś 79 należało do grupy kontrolnej. Średni wiek ankietowanych wynosił 57 lat, 30% stanowiły kobiety, 70% mężczyźni. Rozkład płci w grupach respondentów był nierównomierny, liczba kobiet, z grupy badanej wynosiła 19% vs 39% z grupy kontrolnej była istotnie statystycznie niższa, natomiast liczba mężczyzn istotnie wyższa 81% vs 61%. Najwięcej pacjentów było z wykształceniem średnim – 51,5%, następnie podstawowym – 37% i wyższym – 11%.Nie wykazałam istotnie statystycznie różnicy w zakresie wykształcenia pomiędzy grupami. Zdecydowana większość pacjentów

zamieszkiwała na wsi – 47%, w następnej kolejności byli to mieszkańcy dużych miast – 35%, a pozostali pochodzili z miast liczących poniżej 40 tysięcy mieszkańców. W grupie I istotną statystycznie większość stanowili pacjenci zamieszkujący małe miasta – 28% vs 7% w grupie II, natomiast w dużych miastach zamieszkiwali pacjenci głównie grupy II 19% vs 49% i była to różnica znamienna statystycznie. Zdecydowana większość wśród ankietowanych stanowili pacjenci pozostający w związku małżeńskim – 68%, następnie wdowcy, a później stanu wolnego. Istotnie więcej, bo prawie 87% pacjentów pozostających w związku małżeńskim było w grupie I vs 53% w II**,** natomiast w tej grupie znamiennie mniejszy był odsetek wdowców 9% vs 42% (tabela 41).

Tylko 6,8% pacjentów zmieniło miejsce lub rodzaj pracy po operacji. Pozostałe 93% było wcześniej na rencie lub emeryturze, lub wróciło do poprzedniego zajęcia. Po operacji na rentę przeszło 42% ankietowanych, na emeryturę 24%. Zmiana aktywności zawodowej związana była ze stanem zdrowia u 32% pacjentów, zaś z innych przyczyn, np. osiągnięcie wieku emerytalnego u 68%. Po operacji ponad połowa pacjentów, bo 53% prowadzi nadal normalne życie płciowe i większość z nich (64%) twierdzi, że jego jakość nie uległa zmianie po operacji. Na pogorszenie życia płciowego skarży się 11% pacjentów. Większość, bo 75% pacjentów nie zauważyła zmiany w traktowaniu ich przez rodzinę po operacji, natomiast 25% deklaruje, że są traktowani jako osoby niepełnosprawne fizycznie. AVR w większości przypadków nie wpłynęła na zmianę sytuacji finansowej pacjentów (72%), natomiast znaczne jej pogorszenie podaje 15% a nieznaczne 8% ankietowanych. Tylko u 4% sytuacja finansowa po AVR uległa poprawie. Wśród danych dotyczących społecznych uwarunkowań życia nie znalazłam istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną (tabela 42).

Tabela 41. Dane demograficzne uzyskane z ankiety QOL.

DANE DEMOGRAFICZNE	CAŁA GRUPA N=147	%	GRUPA I N=68(46,3%)	%	GRUPAII N=79(53,7%)	%	p
WIEK (lata)			64,3(±9,4)		63,5(±9,9)		
PŁEĆ							
• **kobiety**	44	29,9	13	19,1	31	39,2	0,013
• **mężczyźni**	103	70,1	55	80,9	48	60,8	0,013
WYKSZTAŁCENIE							
• **podstawowe**	55	37,4	27	39,7	28	35,4	ns
• **średnie**	76	51,7	32	47	44	55,7	ns
• **wyższe**	16	10,9	9	13,2	7	8,9	ns
ZAMIESZKANIE							
• **wieś**	70	47,6	36	52,9	34	43	ns
• **miasto do 40 tys.**	25	17	19	27,9	6	7,6	0,002
• **miasto >40 tys.**	52	35,4	13	19,2	39	49,4	<0,001
STAN CYWILNY							
• **zamężna/żonaty**	101	68,7	59	86,8	42	53,1	<0,001
• **panna/kawaler**	7	4,8	3	4,4	4	5,1	ns
• **wdowa/wdowiec**	39	26,5	6	8,8	33	41,8	<0,001

Zdecydowaną poprawę samopoczucia po operacji podaje 90,5% ankietowanych, na pogorszenie skarży się 3%, u 6%pacjentów nie stwierdzono wpływu AVR na samopoczucie. Lepszą wydolność fizyczną deklaruje 73%, gorszą 20%, bez zmian 7% pacjentów. Zaznacza się znamienna statystycznie różnica w liczbie pacjentów z poprawą wydolności fizycznej po operacji w grupie I 82% vs 64% w II oraz w liczbie ankietowanych podających brak zmian w wydolności fizycznej po operacji, których w grupie I było mniej, bo 1,4% vs 12,7% w II. Wśród objawów podawanych obecnie przez pacjentów dominuje zwiększona męczliwość (38%), następnie zaburzenia rytmu serca (31%), dalej duszności po wysiłku (28%),bóle zamostkowe i omdlenia (10%), czy zawroty głowy (9%).W większości przypadków są to jednak objawy, które występowały u tych pacjentów przed operacją. Na podstawie ankiety większość, bo 53% pacjentów zakwalifikowałam do II klasy NYHA. Znamiennie wyższy odsetek pacjentów w tej klasie stanowili ankietowani z grupy badanej (56% vs 33%). W klasie I znalazło się 35%, w III – 8%, a w IV - 3% ankietowanych. Przynależność do klas NYHA według ankiety oparłam wyłącznie na subiektywnych odczuciach pacjentów i

różnią się one nieco od pełnej oceny w badaniu fizykalnym, ponieważ niektórzy ankietowani podając dolegliwości w spoczynku, równocześnie byli w stanie wejść np. na III piętro bez zmęczenia. Były one zatem spowodowane innymi przyczynami. Średnie obciążenie mierzone piętrami, na które pacjenci wchodzili bez wysiłku wyniosła 2,4 (tabela 43).

Tabela 42. Dane społeczne uzyskane z ankiety QOL.

DANE SPOŁECZNE	**CAŁA GRUPA N=147**	**%**	**GRUPA I N=68**	**%**	**GRUPAII N=79**	**%**	**p**
ZMIANA PRACY PO OPERACJI							
1. tak	10	6,8	8	11,8	2	2,5	ns
2. nie	137	93,2	60	88,2	77	97,5	ns
RENTA PO AVR	62	42,2	32	47,1	30	37,9	ns
EMERYTURA PO AVR	35	23,8	16	23,6	19	24,1	ns
ZMIANA AKTYWNOŚCI ZAWODOWEJ ZALEŻNA OD ZDROWIA	47	31,9	21	30,9	26	32,9	ns
ZMIANA AKTYWNOŚCI ZAWODOWEJ NIEZALEŻNIE OD ZDROWIA	100	68,1	47	69,1	53	67,1	ns
PROWADZENIE NORMALNEGO ŻYCIA PŁCIOWEGO							
1.tak	78	53,1	30	44,1	48	60,8	ns
2.nie	69	46,9	38	55,9	31	39,2	ns
POPRAWA AKTYWNOŚCI PŁCIOWEJ	36	24,5	22	32,4	14	17,7	ns
• **tak**	94	63,9	39	57,3	55	69,6	ns
• **bez zmian**	17	11,6	7	10,3	10	12,7	ns
• **pogorszenie**							
REAKCJA RODZINY NA OPERACJĘ	110	74,8	50	73,5	60	75,9	ns
• **bez wpływu na relacje**	37	25,2	18	26,5	19	24,1	ns
• **niepełnosprawny**							
SYTUACJA FIANANSOWA PO AVR	23	15,6	8	11,8	15	18,9	ns
• **znacznie gorsza**	12	8,2	5	7,4	7	8,9	ns
• **nieznacznie gorsza**	106	72,1	50	73,5	56	70,9	ns

• **bez zmian** • **lepsza**	6	4,1	5	7,4	1	1,3	ns

Tabela 43. Dane fizjologiczne uzyskane z ankiety QOL

DANE FIZKALNE	**CAŁA GRUPA N=147**	**%**	**GRUPA I N=68**	**%**	**GRUPAII N=79**	**%**	**P**
OBECNE SMOPOCZUCIE • **gorsze** • **lepsze** • **bez zmian**	 5 133 9	 3,4 90,5 6,1	 2 64 2	 2,9 94,1 2,9	 3 69 7	 3,8 87,3 8,9	 ns ns ns
OBECNA WYDOLNOŚĆ FIZYCZNA • **lepsza** • **gorsza** • **bez zmian**	 107 29 11	 72,8 19,7 7,5	 56 11 1	 82,4 16,2 1,4	 51 18 10	 64,6 22,8 12,7	 0,026 ns 0,0024
OMDLENIA	13	8,8	3	4,4	10	12,7	ns
BÓLE ZAMOSTKOWE	15	10,2	8	11,8	7	4,8	ns
DUSZNOŚĆ	42	28,6	21	30,9	21	26,6	ns
ARYTMIA	46	31,3	20	29,4	26	32,9	ns
MĘCZLIWOŚĆ	56	38,1	26	38,2	30	37,9	ns
NYHA I	52	35,4	24	35,3	28	35,4	ns
NYHA II	78	53,1	38	55,9	26	32,9	0,008
NYHA III	12	8,2	4	5,9	8	10,1	ns
NYHA IV	5	3,4	2	2,9	3	3,8	ns
PIĘTRO śr.	2,42		2,4		2,44		ns

Operacja oprócz fizykalnych aspektów pozostawia zazwyczaj silne piętno w odczuciach psychicznych pacjentów. Badając odczucia emocjonalne, stwierdziłam, że 36% pacjentów zgłasza zaburzenia snu, 26% miewa uczucie najczęściej nieuświadomionego lęku, drażliwości, obawy przed samotnością, czy wyjściem z domu, ale równocześnie ogromna większość, bo 91% nie zgłasza potrzeby psychoterapii po AVR. Oceniając sposób zachowania się pacjentów po operacji (sfera behawioralna psychiki), stwierdziłam, ze większość, bo 95% ankietowanych przestrzega dokładnie zaleceń lekarskich, częściowo – 5%, zaś w ogóle nie przestrzega 3%. Kontrole lekarskie regularnie i bez problemu odbywa również większość, bo 77% pacjentów,14% przestrzega kontroli lekarskich, ale jest to dla nich kłopotliwe, 1,4% nie przestrzega kontroli z przyczyn od nich niezależnych, a 7,5% w ogóle nie odczuwa potrzeby kontrolowania się po operacji. Całkowity powrót do aktywności pozazawodowej zadeklarowało 58% ankietowanych, częściowy 34%, natomiast brak wpływu AVR na

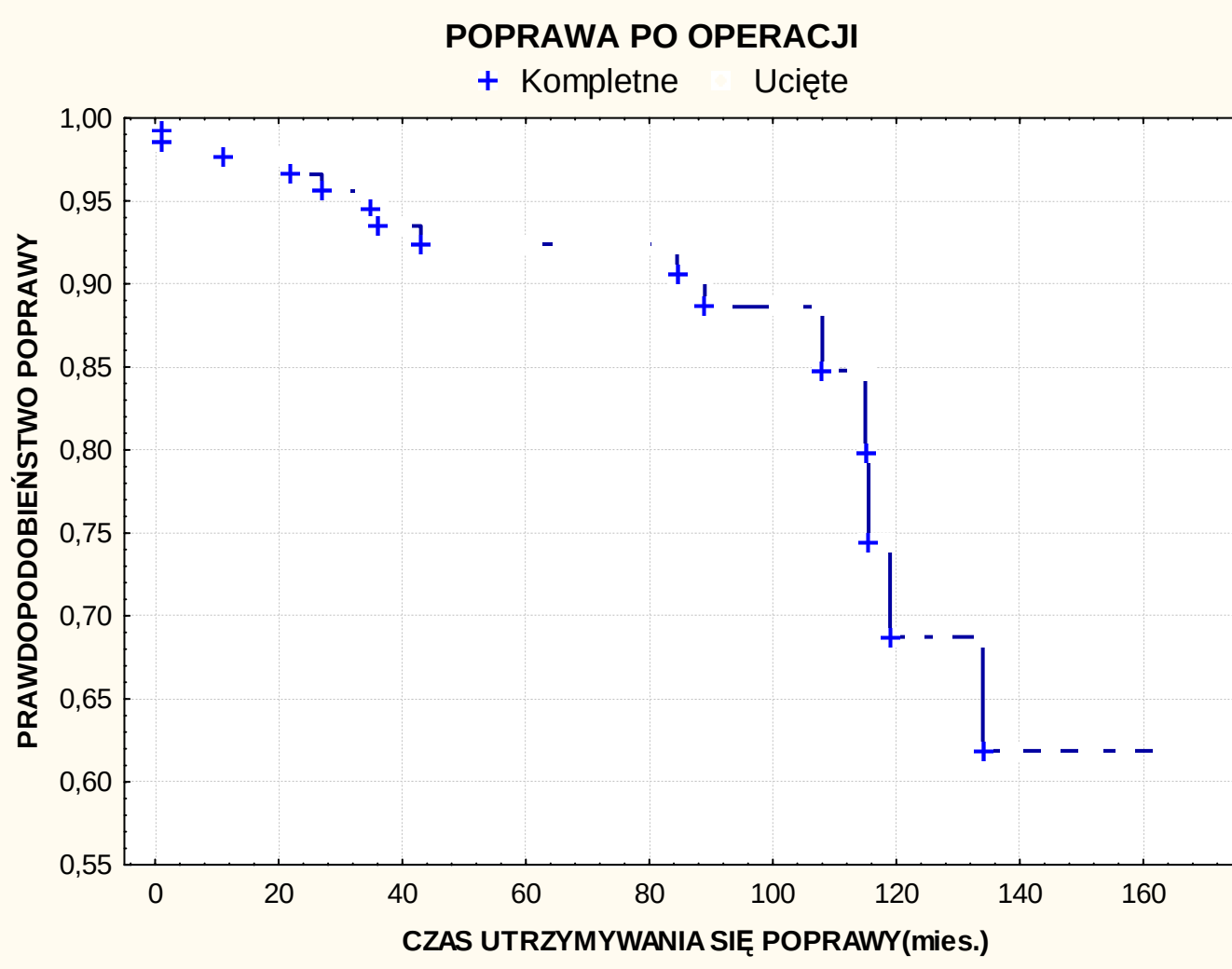
aktywność pozazawodową zgłosiło 7,5% pacjentów. Badanie sfery poznawczej wykazuje, że prawie 60% ankietowanych pacjentów uważa wynik operacji za lepszy, niż tego oczekiwali, 34% podaje, że jest on zgodny z ich oczekiwaniami sprzed AVR, zaś około 7% jest zawiedzionych wynikiem leczenia operacyjnego. Rezultat operacji jako lepszy niż oczekiwany oceniła większość pacjentów z grupy I – 59% vs II- 50,6% i była to różnica istotna statystycznie (tabela 44).

Przeanalizowałam również prawdopodobieństwo utrzymania się poprawy po operacji dla całej grupy pacjentów. Według analizy metodą Kaplana –Meiera największą poprawę deklarują pacjenci w przeciągu pierwszych dwóch lat po AVR, następnie do około 7 lat po operacji prawdopodobieństwo zachowania lepszego samopoczucia nieco się obniża do 92%, dalej w miarę upływu czasu prawdopodobieństwo odczuwania istotnej poprawy po operacji maleje po około 11 latach do 62%, ale jeszcze w kolejnych latach utrzymuje się na tym wysokim poziomie (wykres 30).

Tabela 44. Dane psychologiczne uzyskane z ankiety QOL.

DANE PSYCHOLOGICZNE	CAŁA GRUPA N=147	%	GRUPA I N=68	%	GRUPAII N=79	%	p
SFERA EMOCJONALNA							
• **ZABURZENIA SNU**	53	36,1	24	35,3	29	36,7	ns
• **UCZUCIE LĘKU**	38	25,8	17	25	21	26,6	ns
• **POTRZEBA PSYCHOTERAPII**							
1.tak	13	8,8	4	5,9	9	11,4	ns
2.nie	134	91,2	64	94,1	70	88,6	ns
SFERA BEHAWIORALNA							
• **PRZESTRZEGANIE ZALECEŃ LEKARSKICH**	136	92,5	63	92,6	73		ns
1.dokładnie	7	4,8	3	4,4	4	92,4	ns
2.częściowo	4	2,7	2	2,9	2	5,1	ns
3.nie przestrzega						2,5	
• **KONTROLE PO AVR**							
1.tak-kłopotliwe	21	14,3	9	13,2	12	15,2	ns
2.tak-niekłopotliwe	113	76,9	51	75	62	78,5	ns
3.nie- z przyczyn niezależnych	2	1,4	2	2,9	0	0	ns
4.nie odczuwa potrzeby	11	7,5	6	8,8	5	6,3	ns
• **POWRÓT DO AKTYWNOŚCI POZAZAWODOWEJ**							
1.całkowity	86	58,5	40	58,8	46	58,2	ns
2.częściowy	50	34	23	33,8	27	34,2	ns
3.bez zmian	11	7,5	5	7,4	6	7,6	ns
SFERA POZNAWCZA							
• **WYNIK OPERACJI ZGODNY Z**	50	34	18	26,5	32	40,5	ns

• **OCZEKIWANIEM WYNIKOPERACJI GORSZY NIŻ OCZEKIWANY**	10	6,8	3	4,4	7	8,9	ns
• **WYNIK OPERACJI LEPSZY NIŻ OCZEKIWANY**	87	59,2	47	69,1	40	50,6	0,035



Wykres 30. Prawdopodobieństwo utrzymania poprawy po operacji (analiza Kaplana-Meiera).

V. OMÓWIENIE

1. Ocena wyników leczenia operacyjnego w grupie z niską frakcją wyrzutową.

Pacjenci z niską EF w przebiegu ZLUT stanowią bardzo ryzykowną grupę chorych, wokół której toczy się szeroka dyskusja, dotycząca zarówno mechanizmów powstawania zastoinowej niewydolności lewokomorowej jak i jej odwracalności oraz wartości prognostycznej różnych czynników ryzyka operacyjnego. W USA około 5 mln osób żyje z zastoinową niewydolnością lewokomorową z różnych przyczyn, a u 400 tysięcy rocznie jest ona świeżo rozpoznawana. Koszt leczenia szacowany jest na około 10 milionów dolarów na rok. Obecne statystyki wskazują, że zastoinowa niewydolność serca jest przyczyną 40% śmiertelności w przeciągu 2 lat od czasu postawienia rozpoznania [4, 39]. Najczęstszą przyczyną niewydolności lewokomorowej jest choroba niedokrwienna serca, idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa oraz nadciśnienie tętnicze [39, 40]. Natomiast prawie u 5% pacjentów z niewydolnością serca stwierdzana jest wada zastawki aortalnej i u tych chorych redukcja rzutu serca związana jest z kompensacyjnym przerostem i niekorzystną przebudową komór serca, a w rezultacie zwiększeniem ciśnienia na ścianę komory, zwiększeniem ryzyka arytmii i pogorszeniem kurczliwości mięśnia [39, 41]. U tych właśnie chorych należy rozważyć celowość AVR, co może być alternatywą wobec przeszczepu serca w przypadkach skrajnie zredukowanej EF [2, 39].

Według danych narodowego rejestru towarzystwa torako i kardiochirurgów w USA całkowita śmiertelność w grupie pacjentów ze ZLUT po wszczepieniu tylko sztucznej zastawki (22 317 pacjentów) wynosiła 4,7%, podczas gdy przy równoczesnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego wzrastała do 8%, zaś przy równoczesnej wymianie drugiej zastawki do 7,4% [42, 43]. Z międzynarodowego piśmiennictwa wynika, iż u chorych z ciężkim ZLUT i z współistnieniem obniżonej EF, śmiertelność operacyjna

waha się od 3 aż do 21% [2, 4, 39, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 49]. Natomiast 5 letnie przeżycie wynosi aż 70 – 80% [39, 4, 44, 47, 48]. Równocześnie wszyscy ci autorzy podkreślają wystąpienie istotnej poprawy klinicznej u pacjentów, którzy przeżyli operację.

Wobec tak rozbieżnych danych dotyczących ryzyka operacyjnego postanowiłam przebadać grupę chorych z „czystym" izolowanym ZLUT i upośledzoną czynnością skurczową lewej komory, aby ocenić rzeczywisty wpływ wartości EF na rokowanie wyniku leczenia operacyjnego i przeżywalność pacjentów.

Dokonałam zatem retrospektywnej oceny wczesnych i odległych wyników wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej u pacjentów ze zwężeniem lewego ujścia tętniczego i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 40%. Ta wartość EF, którą obrałam za kryterium doboru badanych pacjentów pojawia się we współczesnym piśmiennictwie jako wartość krytyczna, poniżej której należy się spodziewać złych wyników operacyjnych, czyli jako wiodący czynnik ryzyka dla operacji kardiochirurgicznych [4, 17, 21]. Natomiast wybór ,,czystej" postaci ZLUT pozwolił na wyeliminowanie innych (wcześniej wymienionych) możliwych mechanizmów patologicznych, powodujących obniżenie EF. Wyjściowo grupę badaną stanowiło 126 chorych w średnim wieku 57,4 (29-76) lat, wśród których dominowała płeć męska (83%) (wykres 1,2, tabela 1).Do tej grupy dobrałam w sposób losowy zbliżoną wiekowo grupę ,,kontrolną", spełniającą kryterium izolowanego ZLUT, ale z frakcją wyrzutową powyżej 40%. Pacjenci obydwu grup byli operowani w zbliżonym terminie. Jak należało się spodziewać, chorzy grupy kontrolnej charakteryzowali się znacznie mniejszym nasileniem wady serca i lepszą wydolnością hemodynamiczną oraz stanem klinicznym. W grupie I nie było bowiem chorych asymptomatycznych, a typowe objawy zaawansowanej zastoinowej niewydolności krążenia stwierdziłam u 30% pacjentów (tabela 2.).Chorzy ci byli w III i IV klasie NYHA- (średnio 3,78),co świadczy o znacznym zaawansowaniu klinicznym wady serca (tabela2). Co więcej u 14% chorych przed operacją wystąpiła konieczność wspomagania inotropowego, a 5 z nich było operowanych w trybie pilnym. Wśród innych obciążeń leczenia operacyjnego najczęściej występowały: nadciśnienie tętnicze przewlekła obturacyjna choroba płuc, nadciśnienie płucne, niewydolność wątroby i cukrzyca.

Oszacowana za pomocą badania echokardiograficznego EF lewej komory wynosiła 31% (14 – 40%), zaś pozostałe wskaźniki echokardiograficzne wady wskazywały na ciężką postać ZLUT (powierzchnia ujścia – 0,61 cm^2, gradient max. -

76 mmHg, średni – 41,6 mmHg), ze znacznym przerostem i rozstrzenią lewej komory, objawami odcinkowych zaburzeń kurczliwości, poszerzeniem lewego przedsionka i prawej komory (tabela 4).W grupie II pomimo podobnej morfologicznie i hemodynamicznie postaci ZLUT, EF pozostawała na dobrym poziomie średnio około 59%.Ponad połowa chorych przed operacją wymagała stosowania leków moczopędnych i glikozydów naparstnicy. Podobne grupy chorych, chociaż znacznie mniej liczne przedstawili w swoich pracach Tarantini[50], Smith [4], Carabello [2] i inni [41, 46, 47, 51, 52, 53, 54].

Przebieg AVR nie odbiegał od typowych procedur tego typu wykonywanych na świecie [2, 41, 50, 53, 55,], aczkolwiek Sharony [54] i Pereira [47] mieli znacznie, bo aż o 30 min, dłuższy średni czas zakleszczenia aorty i krążenia pozaustrojowego. Wydłużony czas zakleszczenia aorty i CEC w takiej grupie chorych można wiązać z bardzo nasilonymi zmianami morfologicznymi zastawki, wymagającymi czasochłonnego postępowania. Niemniej w grupie naszych chorych, pomimo iż zwapnienia zastawki były wyjątkowo nasilone, czas operacji był krótszy. W każdym przypadku wystąpienia zaburzeń rytmu lub przewodzenia lub też przy problemach w uruchomieniu serca w czasie reperfuzji naszywane były elektrody podnasierdziowe. Jest to powszechnie podzielana opinia [14, 56]. Wyjściowo zaburzenia przewodzenia u chorych ze ZLUT wywołane są przede wszystkim przerostem LV, natomiast po AVR częstość ich jest bardzo różna i czasami związana z niepełną reperfuzją serca po odkleszczeniu aorty. Rzadko utrzymują się w dalszym przebiegu pooperacyjnym. Zaburzenia przewodzenia bezpośrednio po AVR wiążą się najczęściej z usuwaniem masywnych zwapnień i innych zmian morfologicznych na zniszczonej zastawce. Stosowanie leków presyjnych po CEC jest najczęściej konieczne celem ustabilizowania stanu hemodynamicznego pacjenta, nie zawsze jednak przekłada się na wystąpienie ZMR po operacji. W badanej grupie aż 70% chorych wymagało wspomagania serca lekami inotropowymi jeszcze na stole operacyjnym, co świadczyło o zaawansowanej dysfunkcji skurczowej lewej komory u tych pacjentów. Dla porównania w grupie II po odłączeniu CEC leków inotropowych wymagało tylko 30% pacjentów. Tymczasem zarówno śródoperacyjna utrata krwi, jak i drenaż pooperacyjny był porównywalny do stwierdzanego po innych operacjach kardiochirurgicznych.

Z analizy grup wynika, że w grupie I w okresie szpitalnym umarło 11% chorych (w grupie II – 5,5%), a najczęstszą przyczyną zgonu był ZMR, powikłany wstrząsem kardiogennym z obrzękiem płuc(50% wczesnej śmiertelności –tabela 8 i 10). Podobne

wyniki u chorych z niską EF podają Conolly[46], Matsui [57], Monin [58], Pereira [47], Tarantini [50], Sharony [54] i Subroto [39]. Niemniej w piśmiennictwie panuje ogromne zróżnicowanie wczesnej śmiertelności, począwszy od braku zgonów wczesnych [53, 55, 59] poprzez średnią w granicach 3% [45] po bardzo wysoką 18-21% (4, 2, 39, 46]. Należy jednak zauważyć, że większość tych autorów prowadziła badania na małych (lub bardzo małych – kilkuosobowych) grupach pacjentów lub były to grupy niejednorodne, na przykład z towarzyszącą chorobą wieńcową. Wobec tego rzetelna ocena wartości EF jako czynnika ryzyka nie była w tych badaniach możliwa. Wstrząs kardiogenny jako główna przyczyna umieralności w okresie szpitalnym w tej wadzie serca jest opisywany przez wielu autorów (4, 14, 50] i wynika przede wszystkim z przedoperacyjnego uszkodzenia kurczliwości mięśnia sercowego spowodowanego nadmiernym i nieadekwatnym przerostem. Przerost ten był najprawdopodobniej przyczyną ZMR i istotnie częstszego występowania VE w przebiegu pooperacyjnym oraz NZK w mechanizmie migotania komór. Pacjenci, którzy umarli po operacji nie różnili się bowiem od tych, którzy przeżyli ani wiekiem ani płcią, ani wartością EF, natomiast istotnie częściej wykazywali objawy zastoinowej niewydolności serca i wymagali stosowania leków presyjnych przed AVR z powodu ciężkiej niewydolności krążenia, byli to również chorzy z wyższym ryzykiem operacyjnym według euroscore (euroscore log) oraz istotnie większym przerostem przegrody międzykomorowej przy jednocześnie mniejszym wymiarze skurczowym LV. Bezpośrednio z występowaniem wstrząsu kardiogennego, wiąże się częstsze pojawienie się jego powikłań jak: niewydolność oddechowa i konieczność przedłużonej intubacji, niewydolność nerek, uszkodzenie centralnego systemu nerwowego w grupie chorych, którzy umarli. (Tabela 12).W prawie 30% przyczyną zgonu wczesnego były przyczyny związane z operacją (pęknięcie aorty, pęknięcie LK, tamponada serca, krwiak opłucnej i wstrząs krwotoczny oraz ciężki wstrząs kardiogenny na stole operacyjnym - „stone heart") rzadko opisywane w piśmiennictwie, aczkolwiek Smith podaje 3 nagłe zgony wywołane przyczynami chirurgicznymi – 2 z powodu krwotoku do śródpiersia i 1 z powodu jatrogennego uszkodzenia lewej tętnicy wieńcowej [4].W jednym naszym przypadku bezpośrednią przyczyną zgonu okazała się wczesna dysfunkcja sztucznej zastawki, rozpoznana w 6 dobie po operacji. Inne przyczyny zgonów wczesnych jak obserwowana przeze mnie niewydolność wielonarządowa, ostra niewydolność nerek czy uszkodzenie centralnego systemu nerwowego podaje większość autorów (Tabela 10) [4, 14, 50].

Wczesny przebieg pooperacyjny był obciążony powikłaniami związanymi ze stanem mięśnia serca i był to głównie ZMR, który pojawił się u 80% pacjentów. Ponieważ u części chorych konieczność stosowania wspomagania inotropowego pojawiała się po pewnym czasie od odłączenia CEC i wobec czego wszyscy chorzy grupy I wymagali tego typu postępowania pooperacyjnego. Można to wytłumaczyć w ten sposób, iż rzut serca zmniejszony już przed AVR, nie wzrasta w bezpośrednim okresie po usunięciu zwężonej zastawki, lecz wręcz przeciwnie, często ulega dalszemu obniżeniu we wczesnym okresie pooperacyjnym z powodu przerostowego uszkodzenia struktury kardiomiocyta i nadal utrzymującego się nieadekwatnego obciążenia wstępnego (mechanizm Starlinga) [60]. Należy również uwzględnić stres komórkowy związany z warunkami hemodynamicznymi i metabolicznymi podczas krążenia pozaustrojowego, hipotermii i niedokrwienia. W badanej grupie chorych wartość EF zmalała o średnio 3% w badaniach echokardiograficznych prowadzonych w pierwszej lub drugiej dobie po operacji.

Nagłe zatrzymanie krążenia wystąpiło u 12 (u około 10%) pacjentów, a więc okazało się częstym powikłaniem pooperacyjnym. Ponadto chorzy ci byli obciążeni nasiloną arytmią komorową. Ta grupa charakteryzowała się długotrwałym okresem trwania wady serca i objawów niewydolności lewokomorowej wynoszącym średnio 214,5 miesiąca oraz znacznym przerostem mięśnia sercowego ze średnią masą wynosząca 648 g. Sytuacja ta stwarza poważne zagrożenie, o czym świadczy fakt, że tylko 5 (41,7%) pacjentów udało się zreanimować.

Pojawiające się po operacji zaburzenia przewodzenia są następstwem uszkodzenia tkanki podczas usuwania masywnych zwapnień względnie zależą od techniki wszywania zastawki. Większość z tych zaburzeń przemija po leczeniu farmakologicznym oraz ustąpieniu obrzęku tkanki, wobec czego w grupie I tylko u 3,4 % pacjentów zaistniała konieczność wdrożenia trwałej elektrostymulacji z powodu utrwalonego bloku przedsionkowo – komorowego. Tymczasem nawet dwukrotnie częściej wszczepienia rozrusznika wymagali pacjenci innych autorów [61].

Zawał mięśnia sercowego wystąpił u 3 pacjentów, pomimo iż u żadnego z nich nie stwierdzono przed operacją zmian w tętnicach wieńcowych. Powikłanie to tłumaczy się śródoperacyjnym, uszkodzeniem miokardium wskutek niedostatecznej protekcji [53, 62] względnie upośledzeniem podwsierdziowego przepływu krwi w przerośniętym mięśniu sercowym [62].

We własnym materiale częstość powikłań pozasercowych nie odbiegała od podawanych w piśmiennictwie; jedynie ONN oraz powikłania ze strony przewodu pokarmowego wystąpiły dwukrotnie częściej niż u innych autorów [14, 50, 61].

Do badania kontrolnego w obserwacji odległej zgłosiło się 75 pacjentów z grupy I, co stanowi 66,9% osób, które przeżyły operację. Nie było istotnej różnicy w ilości chorych zgłaszających się do badania w porównaniu z grupą II. Stosunkowo dobra frekwencja pacjentów zgłaszających się do Poradni Konsultacyjnej wynikała głównie z aktywnego postępowania, nie ograniczającego się tylko do zaproszenia , ale również obejmującego bezpośrednią rozmowę telefoniczną lekarza z chorymi i ich rodzinami, wysyłania ankiet z kopertami zwrotnymi itd. Należy również podkreślić, że pacjenci nieraz pochodzili z bardzo odległych miejscowości. Większość osób wyrażała zadowolenie z objęcia ich wnikliwym badaniem odległym poza rutynowymi kontrolami.

Okres obserwacji odległej wyniósł średnio 56 miesięcy (2 – 145 miesięcy).W późnym okresie pooperacyjnym umarło 10 pacjentów, co stanowi 13,3% w przeliczeniu na liczbę otrzymanych informacji (tabela 18). Średni czas zgonu od operacji obejmował 25 miesięcy (4-73 mies.) Aktuarialne przeżycie 5 letnie wyniosło 78%, zaś godnym uwagi jest, ze 14 letnie przeżycie wyniosło aż 72% (wykres 3). Podobny odsetek 5 letnich przeżyć, między 70 a 78% podawany jest w piśmiennictwie dla chorych ze zredukowaną frakcją wyrzutową w ZLUT poddanych AVR [4, 41, 46, 47]. Podawane są również zbliżone do własnych przeżycia 10 letnie, natomiast brakuje w piśmiennictwie oceny pacjentów po dłuższym okresie obserwacji.

Udokumentowane przyczyny zgonów, a więc zawał serca u jednego pacjenta oraz zator do CSN w przebiegu IZW u drugiego, powikłania wskutek nieprawidłowej antykoagulacji (jeden przypadek - to zator tętnicy płucnej, drugim –udar krwotoczny mózgu po przedawkowaniu acenokumarolu) oraz choroba nowotworowa u 3 pacjentów nie były związane z wyjściowo niską EF. W 30% przypadków przyczyna zgonu odległego pozostała nieznana.

Podane przyczyny zgonu nie różnią się istotnie od przyczyn w grupie II oraz podawanych w piśmiennictwie [41, 46, 50, 51, 53, 54, 63].Chorzy, którzy umarli w odległym okresie pooperacyjnym w porównaniu z tymi, którzy przeżyli mieli istotnie bardziej zaawansowaną zastoinową niewydolność krążenia przed AVR oraz wyższe ryzyko operacyjne policzone według skali euroscore (euroscore log), częściej wymagali stałej elektrostymulacji serca po odłączeniu CEC oraz podejmowania akcji

reanimacyjnej z powodu NZK. Istotnie częściej wymagali również intensywnego leczenia wstrząsu kardiogennego, w tym powikłanego obrzękiem płuc i innymi powikłaniami jak: niewydolność oddechowa z koniecznością respiratoroterapii, ostra niewydolność nerek, stan septyczny oraz uszkodzenie centralnego systemu nerwowego. Byli to zatem chorzy wyjściowo bardziej obciążeni chorobą. Natomiast nie stwierdziłam istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami, którzy umarli, a tymi, którzy przeżyli, w zakresie wieku, płci, a także wielkości EF oraz innych czynników zaawansowania wady serca w badaniu echokardiograficznym. Pozostałe powikłania późnego okresu pooperacyjnego (zarówno w I jak i II grupie) nie odbiegały od opisywanych po operacjach zastawkowych [14]. W dwóch przypadkach odnotowałam dysfunkcję zastawki sztucznej spowodowaną przeciekiem okołozastawkowym, rozpoznanym w 1 przypadku po 1,5 roku i w drugim po 8 latach. Pacjenci ci zostali poddani skutecznej reoperacji.

W 1 (1,3%) przypadku wystąpiło pooperacyjne zapalenie wsierdzia, które było przyczyną zgonu pacjenta. Częstość zakażeń sztucznej zastawki nie odbiegała od wartości podawanych przez innych autorów [64, 65]. Powikłania zatorowo-zakrzepowe lub krwotoczne bez zajęcia zastawki (zgodnie z wytycznymi podanymi przez Committee for Standarzing Definition of Prosthetic Heart Valve Morbidity [66] dotyczyły 22 osób. U 3 były to zatory do mózgu, potwierdzone w tomografii komputerowej, u 1 zator do tętnicy środkowej siatkówki, u 1 do tętnicy podkolanowej, 1 do tętnicy płucnej a u kolejnej do tętnicy krezkowej górnej ze zgorzelą jelita. W pozostałych przypadkach występowały krwawienia z błon śluzowych głownie jamy ustnej i przewodu pokarmowego po przedawkowaniu acenokumarolu, a w jednym przypadku krwawienie do centralnego systemu nerwowego, które spowodowało zgon pacjenta. Nie spotkałam się w piśmiennictwie dotyczącym AVR u chorych z niską EF ze szczegółową analizą powikłań terapii antykoagulacyjnej. Stosunkowo duża liczba tych powikłań w badanej grupie jest zjawiskiem niepokojącym, świadczącym o nieprawidłowym leczeniu przez lekarzy prowadzących w terenie.

Dobrym wykładnikiem skuteczności podejmowanego leczenia operacyjnego jest poprawa kliniczna, podmiotowa i przedmiotowa. U prawie wszystkich pacjentów, którzy przeżyli operację pomimo niskiej wyjściowej EF, zaznaczyła się zdecydowana poprawa hemodynamiczna i znaczna redukcja objawów klinicznych. Prawie 40% pacjentów nie zgłaszało w ogóle żadnych dolegliwości w czasie badania kontrolnego, podczas gdy przed operacją nie było pacjentów bezobjawowych. Spośród pozostałych

najczęściej pojawiały się skargi na zwiększoną męczliwość i duszności powysiłkowe, ale były to objawy miernie nasilone, a pacjenci ci bez odpoczynku potrafili wejść na przykład na III piętro. W kilku przypadkach występowały bóle zamostkowe oraz zawroty głowy, związane prawdopodobnie z postępująca miażdżycą naczyń wieńcowych oraz towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i bardzo często podawanymi przez pacjentów zmianami zwyrodnieniowymi odcinka szyjnego kręgosłupa(Tabela 23).W żadnym przypadku nie stwierdziłam występowania omdleń ani duszności spoczynkowych. Podobne obserwacje redukcji objawów klinicznych u 80-95% pacjentów po AVR poczynili inni autorzy [2, 4, 48, 55, 67,]. Tylko u 4(5,3%) pacjentów stwierdziłam objawy przewlekłej niewydolności krążenia w odległym badaniu przedmiotowym(Tabela 24). Byli to chorzy, którzy nie odnieśli korzyści z operacji i pozostawali w IV klasie wydolności według NYHA. U jednego z tych pacjentów EF obniżyła się nawet do 10%.

W oparciu o czynnościową klasyfikację NYHA istotną poprawę kliniczną uzyskano u 89% chorych, którzy z III i IV klasy NYHA przeszli do I i II po leczeniu operacyjnym (wykres 4). Średnia wartość klasy NYHA znamiennie zmalała z 3,78 do 1,8 po operacji (tabela 24). Podobną poprawę opisują inni autorzy [2, 4, 41, 46, 48 50, 67, 68, 69].

Do najbardziej miarodajnej oceny wyników leczenia operacyjnego należy badanie echokardiograficzne, które umożliwia dokładną i powtarzalną ocenę zachowania się różnych parametrów strukturalnych i czynnościowych serca przed i po operacji. W piśmiennictwie podkreśla się dużą przydatność badań echokardiograficznych do oceny wyników leczenia operacyjnego wad serca [24, 70]. Według licznych doniesień, u większości chorych z wszczepioną sztuczną zastawką aortalną, obserwuje się normalizację lub znamienną poprawę parametrów strukturalnych oraz czynnościowych lewej komory [59, 71, 72, 73, 74, 75]. Przeprowadzane badania w analizowanej grupie potwierdzają tę opinię. W większości przypadków istotnej poprawie uległy parametry strukturalne mięśnia lewej komory, świadcząc o dokonującym się prawidłowo remodelingu serca. Istotnie zmniejszył się wymiar skurczowy i rozkurczowy LV oraz grubość tylnej ściany i przegrody międzykomorowej w rozkurczu, jak również znamiennie zmalała masa serca (Tabela 25, Wykresy 27-29).

W mojej obserwacji największe zmiany wartości tych parametrów dokonywały się w przeciągu pierwszego roku po operacji, przy czym szybciej malały rozmiary LV niż grubość jej ścian, co zgodne jest z obserwacjami innych autorów [76, 77, 78, 79, 80,

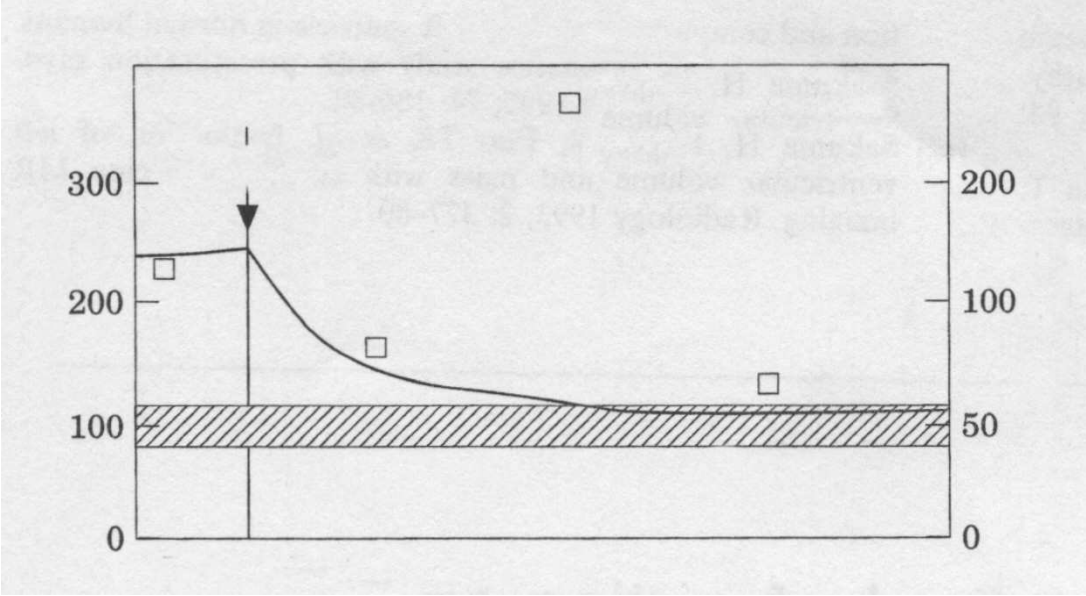
81]. W przebiegu pooperacyjnym również istotnie zmalała wielkość LA. Powiększenie bowiem LA według wielu autorów dobrze odzwierciedla upośledzenie czynności rozkurczowej LV o ile nie występuje istotna niedomykalność mitralna [82, 83]. W badanym materiale u wszystkich 20 pacjentów, u których wymiar przedsionka lewego przekroczył 5 cm (5-6,5 cm) przed AVR operacyjnym, doszło do jego istotnego zmniejszenia lub całkowitej normalizacji w przebiegu pooperacyjnym. Może to świadczyć o odwracalności dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w przypadku prawidłowo postępującej redukcji przerostu mięśnia [76, 79, 80, 84, 85, 86, 87, 88, 89].Analiza poprawy funkcji skurczowej opierała się tylko na ocenie EF lewej komory, ponieważ frakcja skracania włókien LV nie była rutynowo oznaczana przez badających echokardiografistów przed operacją i nie było możliwości jej porównania. Średnia wartość frakcji wyrzutowej wzrosła z 31do 52% (a więc o prawie 150% średniej wartości wyjściowej, maksymalnie do 300%). Taką wręcz „dramatyczną" poprawę czynności skurczowej LV relacjonuje większość autorów w grupach chorych z niską EF, jednocześnie podkreślając, że ma to związek z odblokowaniem drogi wypływu z lewej komory czyli usunięciem przyczyny nadmiernego obciążenia następczego, jaki stanowiła zwężona zastawka [2, 4, 41, 45, 46, 48, 50, 54, 63, 90, 91]. Po AVR dochodzi bowiem do istotnych zmian zarówno w geometrii, masie jak i strukturze mikroskopowej komórek serca. Po usunięciu zwężonej zastawki i odblokowaniu drogi wypływu z lewej komory ulega zmniejszeniu obciążenie następcze i napięcie skurczowe ściany lewej komory. Tym samym zostaje usunięty czynnik stymulujący mięsień sercowy do przerostu. U pacjentów po 6 miesiącach od operacji obserwuje się zmiany końcowo - skurczowej i końcowo - rozkurczowej objętości LV, korelujące ze stopniem śródoperacyjnego zmniejszenia napięcia ściany. Istotny wzrost EF jest obserwowany z reguły nie wcześniej niż 6 tygodni po operacji z powodu utrzymującego się jeszcze nieadekwatnego obciążenia wstępnego i uszkodzenia strukturalnego komórek mięśnia serca [60], przy czym nie dotyczy to zazwyczaj chorych z dobrą EF przedoperacyjną. Ten wzrost EF utrzymuje się również u większości pacjentów do niemal prawidłowych wartości w obserwacjach odległych (60%).U części pacjentów jednak EF nie powraca do normy po AVR, pomimo braku zmian w tętnicach wieńcowych. Zazwyczaj jednak jest ona nieco wyższa niż przed operacją. Dzieje się tak dlatego, że wzrost frakcji wyrzutowej przebiega równolegle ze zmianami w objętości końcowo - rozkurczowej. U pacjentów ze zmniejszoną objętością końcowo - rozkurczową (< 100 ml) po operacji , obserwuje się wzrost objętości w miarę regresji przerostu. Natomiast u pacjentów,

którzy mieli wyjściowo zwiększoną objętość końcowo - rozkurczową może w przeciągu 6 miesięcy po AVR dochodzić do dramatycznego jej spadku. U niektórych osób może w dodatku powiększać się rozmiar LV (rozstrzeń), co zwykle wiąże się ze złymi wczesnymi wynikami leczenia [53, 87, 89, 92]. Najczęściej dzieje się tak przy współistnieniu choroby wieńcowej zwłaszcza z okołooperacyjnym zawałem podwsierdziowym.

Redukcja obciążenia następczego powoduje zmniejszenie masy serca o około 30% w przeciągu pierwszych 6 tygodni, aby w obserwacjach odległych (około 8 lat) osiągnąć zakres normy. Maleje również ciśnienie końcowo – rozkurczowe, które osiąga granice normy zazwyczaj w drugim roku po operacji, pod warunkiem, iż przebudowa LV postępuje prawidłowo [76, 80, 81, 90, 93].

Pomimo jednak, że zarówno funkcja jak i geometria LV wraca do normy po operacji, badania sugerują, że u wielu pacjentów pozostaje subtelna przewlekła dysfunkcja mięśnia sercowego. Tak jest w przypadku, gdy po wysiłku wraz ze wzrostem ciśnienia końcowo - rokurczowego nie powiększa się rozmiar LV z powodu jej usztywnienia, co sugeruje pierwotne uszkodzenie funkcji rozkurczowej, przy braku przerostu i nieadekwatnej regresji masy. Ma to najprawdopodobniej związek ze zmianami ultrastrukturalnymi komórek serca w czasie przerostu. We wczesnym okresie pooperacyjnym dochodzi do zmniejszenia wymiarów przerośniętych miocytów; co jest skorelowane ze wzrostem EF [88, 89]. Odbywa się to na drodze: śródkomórkowej lizy miofibrylli lub zmniejszenia ich syntezy, względnie obu tych mechanizmów naraz. Dlatego też u pacjentów z nawet ciężkim zwłóknieniem śródmiąższowym parametry hemodynamiczne mogą wracać do normy, ponieważ stopień zwłóknienia mięśnia sercowego nie koreluje z wartością przedoperacyjnej frakcji wyrzutowej. Po operacji w przeciągu 18 miesięcy nie obserwuje się zmian w zakresie zwłóknienia śródmiąższowego. We wczesnym okresie pooperacyjnym odsetek masy serca złożony z elementów włóknistych, może się nawet chwilowo zwiększać, relatywnie do zmniejszenia liczby miocytów. Powoduje to utrzymywanie się, a nawet pogłębianie nieprawidłowej funkcji rozkurczowej [62, 89]. W obserwacjach odległych (2 - 10 lat), odsetek tkanki włóknistej powoli maleje , dlatego też redukcja masy LV dalszych latach po operacji jest mniejsza niż we wczesnym okresie pooperacyjnym. A więc wiele lat po operacji, jednak zawsze pozostaje jakiś stopień rezydualnego zwłóknienia śródmiąższowego, które powoduje przewlekłe zaburzenia pasywnej funkcji

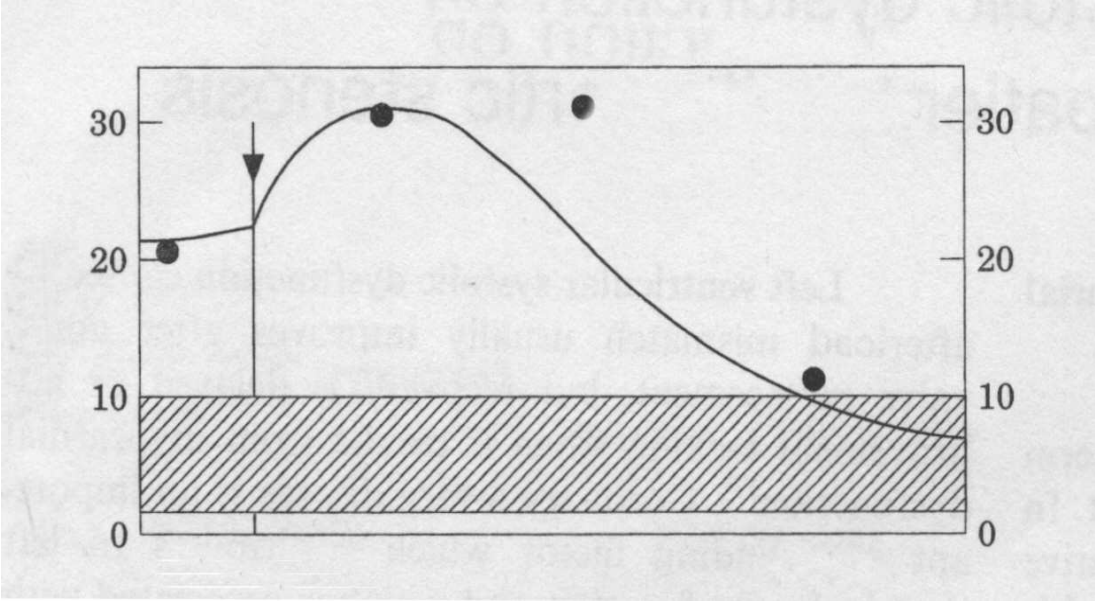
rozkurczowej lewej komory, obserwowanej jako nieprawidłowy przyrost ciśnienia napełniania podczas wysiłku[59, 78, 80, 87, 89, 94, 95, 96].(ryc. 17 i 18).



g

przed po 2 lata 7 lat

Ryc.17. Regresja masy mięśniowej LK po operacji [87]



%

przed po późno

Ryc.18. Regresja masy włóknistej LK po operacji [87].

Wzrost EF w badanej grupie następował przede wszystkim w czasie pierwszego roku po operacji (wykres 26), później utrzymywał się na względnie stałym poziomie. Natomiast w grupach chorych z nieupośledzoną EF niektórzy autorzy nie opisują poprawy frakcji wyrzutowej, a wręcz przeciwnie zauważają nawet jej spadek.[53, 74]. Przeprowadzona analiza potwierdza powyższe spostrzeżenie. W badanym materiale wystąpiła bowiem istotna obniżka wartości frakcji wyrzutowej w grupie z wyjściowo dobrą EF.

Nie u wszystkich jednak pacjentów grupy badanej EF po AVR przekroczyła wartość 40%, którą przyjęto na wstępie jako graniczną dla niskiej frakcji. Pacjenci ci (10,7% wszystkich, którzy przeżyli) charakteryzowali się dużą masą mięśnia serca i rozstrzenią LV (wymiary rzędu 8-9 cm) oraz odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości. W tej sytuacji bardzo niska wyjściowo EF przyrosła tylko nieznacznie o kilka procent, względnie obniżyła się. Zjawiska te uważane są w piśmiennictwie za niekorzystne czynniki rokownicze [87, 91, 92]. Tymczasem w omawianym materiale przedstawiona grupa chorych charakteryzowała się stosunkowo długim przeżyciem i dobrym stanem klinicznym (I lub II grupie wydolności hemodynamicznej według NYHA średnio po 5 latach). Należy jednak zaznaczyć, że w grupie tej większość chorych nie przekroczyła 70 roku życia.

Brak istotnego wzrostu frakcji wyrzutowej po operacji w ZLUT bierze swoje źródło w patofizjologii powstawania wady. W ZLUT przeszkoda w drodze wypływu krwi z LV powoduje uruchomienie mechanizmów adaptacyjnych do zwiększonego obciążenia ciśnieniowego(obciążenie następcze). Głównym mechanizmem kompensacyjnym jest przerost mięśnia ze wzrostem grubości ścian komory bez zmiany wielkości jamy, podwyższenie ciśnienia w lewej komorze i wydłużenie czasu wyrzucania krwi.

Mechanizmy te zapewniają efektywne opróżnianie komory i prawidłowy rzut serca. Jednak w miarę progresji zwężenia, przerost dośrodkowy nie nadąża za wzrostem ciśnienia wewnątrzkomorowego i mechanizmy wyrównawcze stają się coraz mniej efektywne. Skutkiem tego jest wzrost stresu na ścianę komory, który w powiązaniu z nadmiernym obciążeniem następczym (zwężona zastawka) prowadzi do proliferacji fibroblastów z odkładaniem kolagenu w tkance sercowej oraz apoptozy kardiomiocytów, co w rezultacie powoduje wzrost sztywności komory (zwłóknienie) i obniżenie relaksacji (dysfunkcja rozkurczowa), a klinicznie, wtórny spadek rzutu

skurczowego i EF [39, 48]. Obniżenie rzutu serca powoduje zwiększenie objętości krwi zalegającej w komorze, a w następstwie poszerzenie jamy lewej komory i jej dysfunkcję w wyniku wtórnego osłabienia kurczliwości przerośniętych miocytów. Towarzyszy temu wzrost ciśnienia końcowo- rozkurczowego w lewej komorze, które przenosi się na lewy przedsionek i obciąża prawą komorę, prowadząc do jej niewydolności. Zmiany zachodzące w ścianie LV w zwężeniu lewego ujścia tętniczego są czynnikiem wywołującym rozliczne reakcje na poziomie molekularnym, zachodzące w komórkach mięśnia sercowego, które mogą być odpowiedzialne za późniejsze załamanie się mechanizmów adaptacyjnych. Wzrost ciśnienia skurczowego ściany LV stymuluje kinazy proteinowe A i C, aktywujące transkrypcję genów do zwiększenia całkowitego stężenia sercowego RNA i podwyższenia syntezy protein, co doprowadza do wzrostu rozmiarów poszczególnych miocytów (tak zwanych miocytów stresu) oraz zwiększenia ilości elementów miozynowych i wzrostu liczby miofibrylli głównie ułożonych równolegle. Narasta także liczba elementów niekurczliwych zwiększających stopień zwłóknienia i usztywnienia ściany (fibrosis interstitialis). Nie wzrasta natomiast liczba elementów aktynowych. Następnym mechanizmem jest zaburzenie wymiany sodowo - wapniowej w retikulum sarkoendoplazmatycznym w komórkach mięśnia sercowego. Mechanizm ten jest kontrolowany przez SERCA. W przerośniętym koncentrycznie mięśniu dochodzi do wydłużenia czasu tranzytu jonów wapnia przy równoczesnym relatywnym zmniejszeniu ilości SERCA (na skutek wzrostu liczby miofibrylli). Z drugiej strony obniżeniu ulega ekspresja receptorów kanałów wapniowych takich jak ryanodyna i dihydropirydyna, biorących udział w wymianie sodowo - wapniowej. Zmiany te powodują zaburzenia równowagi między skurczem a relaksacją mięśnia lewej komory, która zależna jest od zmian sodowo - wapniowych w retikulum. W efekcie dochodzi do wydłużenia czasu relaksacji poszczególnych sarkomerów. Zaburzenia te mogą również doprowadzić do powstania złośliwej arytmii i w konsekwencji spowodować nagłą śmierć sercową. W przerośniętym mięśniu sercowym zaburzeniu ulegają również mechanizmy pobudzania skurczu na skutek obniżenia szczytowego napięcia izometrycznego włókien, spadku maksymalnej częstotliwości wzrostu napięcia oraz relaksacji włókna.

Prawdopodobnie mechanizm tych wszystkich zmian jest kontrolowany genetycznie. Obciążenie ciśnieniowe bowiem powoduje aktywację protoonkogenów: c - fos, c - jun, c - nyc. Produktem transkrypcji dwóch pierwszych jest kompleks TRE/AP1,

który łącząc się z RNA jądrowym komórek sercowych wywołuje zmiany strukturalne i czynnościowe indywidualnych genów. Protoonkogeny mogą być również aktywowane przez inne czynniki, takie jak: endotelina, angiotensyna, α i β agoniści, hipoksja[14].

U osób starszych, częściej u kobiet przerost lewej komory bywa nadmierny, znacznie większy niż konieczny do zrównoważenia ciśnienia wewnątrzjamowego, co powoduje iż napięcie skurczowe ściany LV jest małe a EF – duża. Niekiedy ta dysproporcja bywa bardzo znacząca. Nieadekwatny do celów kompensacji przerost rokuje niepomyślnie, powodując rozkurczową i skurczową niewydolność lewej komory oraz związane z nią objawy i zwiększa ryzyko zgonu w okresie pooperacyjnym [42, 48, 90, 92]. Frakcja wyrzutowa po operacji powinna wzrastać równolegle do zmian objętości końcowo – rozkurczowej oraz do zmniejszania objętości miocytów. Najprawdopodobniej w przedstawionej grupie pacjentów doszło do nieodwracalnego uszkodzenia komórek serca i ani regresja masy ani poprawa funkcji nie przebiega prawidłowo. U takich właśnie pacjentów szczególnej wartości nabiera badanie rezerwy skurczowej mięśnia sercowego wykonywane metodą dobutaminowej próby echokardiograficznej. Wartość prognostyczną tego badania potwierdzają liczni autorzy [29, 97]. Należy jednak zaznaczyć, że ponieważ, wszyscy pacjenci zgłaszali wystąpienie poprawy oraz powrót do pełnej aktywności fizycznej po AVR, wydaje się, że negatywny wynik próby dobutaminowej nie powinien stanowić bezwzględnego przeciwwskazania do operacji. Pozwala on natomiast przewidywać, że w przebiegu pooperacyjnym remodeling lewej komory nie będzie przebiegał prawidłowo i korzyść z operacji może nie być zgodna z oczekiwaniami pacjentów. Badaniem echokardiograficznym stwierdziłam również brak objawów nadciśnienia płucnego u wszystkich pacjentów zgłaszających się do kontroli, co świadczy, że AVR powoduje całkowitą odwracalność nadciśnienia w krążeniu płucnym, co potwierdzają prace innych autorów [59, 96, 98].

Ustępowanie objawów niewydolności lewokomorowej umożliwiło również zmniejszenie ilości i rodzaju leków zażywanych przez pacjentów po operacji (tabela 26).

Dobrym miernikiem wyników leczenia operacyjnego jest samoocena dokonana przez pacjentów, którzy wypełnili ankietę jakości życia po operacji. Po AVR podobnie jak przed nią rozkład płci był nierównomierny, bo w obydwu grupach zdecydowanie przeważali mężczyźni, co jest charakterystyczne dla wady aortalnej. Istotnie większa liczba kobiet z grupy kontrolnej, która zgłosiła się do badania może świadczyć z jednej

strony, że więcej kobiet tej grupy przeżyło, a z drugiej, że kobiety chętniej zgłaszają się na tego typu badania i bardziej dbają o zdrowie niż mężczyźni. Natomiast przewaga mieszkańców małych miast i wsi w grupie z niską EF może oznaczać z jednej strony gorszy dostęp do leczenia i pomocy medycznej w porównaniu z miastami dużymi, gdzie łatwość uzyskania pomocy przekłada się na mniejszą liczbę osób z niską frakcją, a z drugiej na niższą świadomość choroby i późniejsze zgłaszanie się do operacji przez tych pacjentów. AVR nie miało wpływu na funkcjonowanie zawodowe i powiązaną z nim sytuację finansową. Wiązało się to z faktem, że większość osób przed operacją albo już była na rencie lub emeryturze, a ci, którzy pracowali czynnie z reguły po operacji nie zmieniali miejsca pracy, a przynajmniej nie z przyczyn zdrowotnych. W sferze funkcjonowania rodzinnego również nie dostrzegłam istotnego wpływu przebytej operacji. Około 25% osób jest traktowana przez członków rodziny jako mniej sprawnych, zaś większość nich rodzina postrzega podobnie jak przed leczeniem operacyjnym. Również większość prowadzi normalne współżycie płciowe i deklaruje brak zmian w porównaniu sprzed AVR, co świadczy o pełnej adaptacji do życia w rodzinie. Zarówno podawana przez chorych grupy badanej znaczna poprawa wydolności fizycznej jak i kwalifikacja do klas NYHA potwierdzają skuteczność leczenia operacyjnego, zwłaszcza w tej grupie, podczas gdy pacjenci z dobrą wyjściowo frakcją wyrzutową znamiennie częściej swoją wydolność po operacji oceniają jako bez zmian. W ocenie psychologicznej potwierdzają się dane uzyskane w ocenie wydolności fizycznej. Ostateczny wynik operacji badani z grupy I oceniają jako znacząco lepszy niż oczekiwany, w porównaniu z badanymi z grupy II. Wynika to z faktu, że chorzy ci byli w znacznie gorszym stanie ogólnym przed operacją, przez co odczuwana poprawa wydaje im się dużo większa. Natomiast stosunkowo często po AVR występują zaburzenia snu, uczucie lęku i napięcia. Ale pomimo, że towarzyszą one ponad ¼ populacji badanej, to większość osób nie deklaruje chęci podjęcia psychoterapii. Związane jest to najczęściej z faktem, że zgodnie ze stereotypem społecznym psychoterapia jest rezerwowana dla chorych psychicznie i mimo odczuwanego dyskomfortu chorzy somatycznie nie chcą korzystać z takiej formy pomocy. Reasumując, można powiedzieć, że jakość życia osób z niską EF w ich subiektywnej ocenie poprawiła się istotnie po leczeniu operacyjnym i znamiennie bardziej niż u osób z grupy kontrolnej. Dane zawarte w ankiecie pozwoliły dodatkowo na ocenę, iż w obydwu grupach niekorzystne zmiany w aktywności zawodowej, funkcjonowaniu rodzinnym i seksualnym są związane głównie z przewlekłą chorobą, zaś przebycie

operacji nie pogarsza sytuacji, a w sferze wydolności fizycznej zdecydowanie ją poprawia(tabela 40-44).

Podsumowując analizę wczesnych i odległych wyników leczenia operacyjnego zwężenia lewego ujścia tętniczego u pacjentów z obniżoną EF należy stwierdzić, że pomimo znacznego ryzyka operacyjnego korzyść z leczenia operacyjnego jest ogromna i wiąże się zarówno z istotną poprawą kliniczną pacjentów jak i strukturalną i hemodynamiczną poprawą parametrów lewej komory, pozwalając na powrót do normalnej aktywności życiowej chorych. Biorąc zaś pod uwagę fakt, że zgodnie z historią naturalną wady, chorzy z objawami zastoinowej niewydolności serca nie przeżywają 1 roku, niezaprzeczalnym staje się stwierdzenie, że operacja jest leczeniem ratującym życie tych pacjentów. Poza tym ze względu na zbliżone 5 letnie przeżycie po AVR i przeszczepieniu serca (około 70%), pacjentom z niską frakcja wyrzutową w izolowanym zwężeniu lewego ujścia tętniczego powinno się proponować w pierwszym rzędzie wymianę zastawki, bo pomija się problem zarówno spełnienia kryteriów kwalifikacji do przeszczepu przez chorego, odpowiedniego doboru dawcy jak i immunosupresji pooperacyjnej i jej powikłań.

2. Ocena wartości prognostycznej frakcji wyrzutowej .

Aby ocenić prawdziwą przydatność wartości frakcji wyrzutowej jako czynnika ryzyka AVR u pacjentów ze zwężeniem lewego ujścia tętniczego, do grupy badanej dobrałam grupę kontrolną i dokonałam analizy dyskryminacyjnej parametrów obydwu grup. Grupa ,,kontrolna” została stworzona tylko w celu skonfrontowania wyników leczenia operacyjnego tej samej wady serca w podobnej populacji, ale bez obciążenia w postaci niskiej EF i udowodnienia, że wartość EF nie musi przekładać się na ostateczny wynik operacji w postaci zwiększonej śmiertelności i liczby powikłań. Dobór grupy kontrolnej (grupa II) polegał na losowym wyborze następnego operowanego pacjenta po pacjencie z grupy badanej, który odpowiadał kryteriom wieku i płci, a jego frakcja wyrzutowa była wyższa od 40% (różnica w wielkości EF w obydwu grupach - istotna statystycznie, $p<0,001$). Poza tym, byli to pacjenci operowani z powodu izolowanego zwężenia lewego ujścia tętniczego, bez towarzyszącej choroby wieńcowej oraz innych (ocenionych echokardiograficznie) wad serca.

Jak należało się spodziewać grupa kontrolna charakteryzowała się istotnie mniejszym nasileniem objawów niewydolności krążenia przed operacją jak również mniejszym

stopniem zaawansowania wady serca, zarówno w badaniu echokardiograficznym jak i stwierdzonym śródoperacyjnie (tabela 1-4, 7). Chorzy tej grupy wyróżniali się niższym ryzykiem operacyjnym według euroscore (euroscore log.), a większość z nich znajdowała się w III grupie czynnościowej według NYHA (Tabela 1-2).Echokardiograficznie stwierdziłam znamiennie mniejszy przerost mięśnia sercowego, wyższy gradient maksymalny i średni, mniejsze nasilenie dysfunkcji rozkurczowej wyrażone niższymi wymiarami lewego przedsionka i prawej komory oraz sporadycznie występujące zaburzenia kurczliwości odcinkowej (Tabela 4.). Chorzy grupy II sporadycznie też wymagali leczenia operacyjnego w trybie pilnym z powodu ciężkiego stanu ogólnego, natomiast obciążenia dodatkowe nie różniły się w obydwu grupach.(Tabela 5).

Przebieg operacji w obydwu grupach był podobny, jedynie chorzy z grupy I wymagali dłuższego czasu reperfuzji w celu ustabilizowania hemodynamicznego pacjenta po odkleszczeniu aorty oraz większego rozmiaru wszczepianej zastawki (Tabela 7.).

Analizując powyższe różnice należałoby spodziewać się znamiennie lepszych wyników leczenia operacyjnego zwężenia lewego ujścia tętniczego w grupie z istotnie statystycznie lepszą frakcją wyrzutową. I rzeczywiście, w grupie badanej znamiennie częściej niż w kontrolnej pojawiał się ZMR wymagający podawania leków inotropowych i dłuższego pobytu w oddziale intensywnej terapii, jak również wstrząs kardiogenny z towarzyszącymi powikłaniami w postaci niewydolności nerek oraz uszkodzenie CSN (tabela 8). Jednakże ta niewydolność krążenia poddawała się skutecznemu intensywnemu leczeniu, bowiem liczba zgonów wczesnych, choć również wyższa w grupie I, nie okazała się być znamienna statystycznie. Podobne wyniki uzyskali również inni autorzy [74, 73, 75, 90, 99]. Analiza zgonów wczesnych w obydwu grupach wykazała podobne przyczyny zgonów bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej (wstrząs kardiogenny, niewydolność wielonarządowa, ostra niewydolność nerek) (tabela 10). Analiza porównawcza parametrów pacjentów, którzy umarli w obydwu grupach, wykazała większy stopień zaawansowania niewydolności krążenia zarówno w wywiadzie jak i badaniu fizykalnym oraz euroscore (euroscore log) w grupie I (Tabela 9.). A zatem na tej podstawie należałoby stwierdzić, że obniżona EF u pacjentów ze zwężeniem lewego ujścia tętniczego wykazuje związek ze zwiększoną umieralnością szpitalną, ale nie udowodniłam jej związku z przyczynowością, zarówno zgonów jak i reoperacji we wczesnym okresie pooperacyjnym. Analiza dyskryminacyjna nie wykazała również istotnej statystycznie różnicy w wielkości EF

wśród pacjentów, którzy umarli i przeżyli w obydwu grupach. A zatem związek wartości EF z umieralnością wczesną nie jest jednak znamienny. Równocześnie należy jednak podkreślić, że w grupie I prawie 30% zgonów było spowodowane przyczynami chirurgicznymi (zgon na stole operacyjnym), podczas gdy w drugiej nie zdarzyło się to w ogóle. A zatem, gdyby wykluczyć te zgony z grupy badanej (bo przecież nie musiałyby się one wydarzyć) okazałoby się, że w grupie I umarłoby 7,9% a w II- 5,5%, co powoduje znaczące zmniejszenie i tak już nieistotnej statystycznie różnicy w liczbie zgonów pomiędzy grupami.

Analiza odległych wyników leczenia operacyjnego w obydwu grupach chorych praktycznie nie wykazała żadnych istotnych różnic pomiędzy pacjentami, którzy zgłosili się do badania kontrolnego. Zwraca uwagę zarówno brak różnic w częstości zgłaszanych objawów jak i ocenie stanu klinicznego pacjentów w badaniu fizykalnym i klasyfikacji NYHA(Tabela 13-15.). Zdecydowanie najbardziej przemawiającym jest fakt braku znamiennych różnic w ocenie echokardiograficznej parametrów lewej komory. Zarówno zbliżona wielkość jamy i grubość ścian LV oraz wartość frakcji wyrzutowej w okresie odległym po operacji świadczy o dokonującej się prawidłowej przebudowie mięśnia oraz o odwracalności przerostu [48, 60, 75, 76, 79, 80, 88, 90, 100, 101, 102]. Oznacza to również, ze u znakomitej większości pacjentów ze ZLUT obniżenie wartości EF wynika z nadmiernego obciążenia następczego, co pozwala na powrót do wartości prawidłowych po operacji [2, 45, 46, 52, 57, 84, 90, 91 103] Podobne wyniki przeżywalności i powikłań w grupie z niską i dobrą EF w odległym okresie pooperacyjnym świadczą, że wartość frakcji wyrzutowej przed operacją nie ma wpływu na liczbę zgonów oraz stan kliniczny chorych po AVR, a co za tym idzie nie może stanowić ewidentnego czynnika ryzyka dyskwalifikującego pacjentów od leczenia operacyjnego. Brak zależności pomiędzy umieralnością późną a wielkością frakcji wyrzutowej przed AVR potwierdza analiza pacjentów, którzy umarli i przeżyli w obydwu grupach (tabela 21).Podobne spostrzeżenia podają również niektórzy autorzy [4, 28, 46, 52, 57, 73, 90, 91, 99, 104, 105].

Mechanizm zjawiska, że pacjenci ze ZLUT i niską EF wykazują podobne wyniki leczenia operacyjnego, jak chorzy z dobrą EF, nadal budzi wątpliwości. Obecnie przeważa pogląd, że w ZLUT dominuje dysfunkcja rozkurczowa lewej komory, zaś EF z definicji jest wyrazem dysfunkcji skurczowej[62, 84,88, 89,106]. Poza tym w ZLUT obniżenie EF związane jest z reguły ze zmniejszeniem rzutu serca z powodu blokowania drogi wypływu a nie uszkodzenia siły kurczliwej mięśnia. I dopóki nie

dochodzi do tak dużego przerostu, że powoduje on uszkodzenie struktury komórkowej miofibrylli, tak długo istnieje możliwość powrotu frakcji wyrzutowej do wartości prawidłowych i wyrównania dysfunkcji lewej komory. Podobnie uważają inni autorzy [75, 76, 79 80, 88, 85,86, 87, 90, 101]. Powyższą hipotezę potwierdza fakt, że pacjenci z dobrą EF umierają z podobnych przyczyn, co z niską, albowiem według różnych autorów tylko 40%-50% chorych z objawami zastoinowej niewydolności krążenia wykazuje obniżenie frakcji wyrzutowej (a więc dysfunkcję skurczową), natomiast u wszystkich stwierdza się cechy dysfunkcji rozkurczowej [73, 77, 106]. Potwierdzenie znajdujemy również w fakcie, że u połowy pacjentów z dobrą przedoperacyjną EF dochodzi do rozwinięcia ZMR ze spadkiem EF we wczesnym okresie pooperacyjnym, na skutek dołączania się dysfunkcji rozkurczowej spowodowanej najczęściej złą protekcją przerośniętego mięśnia sercowego, która może wynikać zarówno ze zbyt małej ilości podanej kardiopleginy w czasie zakleszczenia aorty jak również z jej słabej penetracji do przerośniętych i uszkodzonych miocytów [53, 62, 73, 74,107,108, 109]. A zatem to przerost mięśnia lewej komory jest czynnikiem sprawczym jej dysfunkcji a wszczepienie sztucznej zastawki uwalnia mięsień od przeszkody w drodze wypływu i powoduje zahamowanie przerostu i normalizację funkcji komory pod warunkiem, że mięsień nie został uszkodzony w sposób nieodwracalny np. wskutek niedokrwienia czy kardiomiopatii [2, 20, 39, 41, 45, 46, 53, 58, 62, 75, 76, 79, 80, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 92, 101, 110]. Z tego powodu różnice wyników w obydwu grupach są niewielkie. Natomiast nieodwracalne uszkodzenie komórek mięśnia sercowego z obniżeniem rezerwy skurczowej związane jest z istotnie większą śmiertelnością zarówno wczesną jak i odległą. I w tych przypadkach obniżona wartość EF będąca rzeczywistym wyrazem dysfunkcji skurczowej stanowi bezpośredni czynnik zwiększonego ryzyka operacyjnego. Potwierdzają to zwłaszcza obserwacje poczynione u chorych ze ZLUT i towarzyszącą chorobą wieńcową [2, 41, 45, 48, 54, 63]. Na tej podstawie można powiedzieć, że obniżona wartość EF w ZLUT nie może stanowić ewidentnego czynnika ryzyka operacyjnego, dopóki nie zostanie udowodnione nieodwracalne uszkodzenie struktury i kurczliwości mięśnia. [55, 59, 91, 99]. Udowodnienie nieodwracalnego uszkodzenia struktury morfologicznej LV możliwe jest jedynie przy pomocy biopsji serca, która pozawala na ocenę martwicy miocytów uszkodzonych niedokrwieniem, czy też kardiomiopatii na podstawie pomiaru wielkości miocytów, indeksu masy tkanki włóknistej i mięśniowej, indeksu masy LV oraz objętości jądra komórkowego komórki mięśniowej serca [85, 86,101,111,112,113,114,115,116].

Podjęłam również próbę oceny „krytycznej wartości ” frakcji wyrzutowej, to jest wartości, przy której należy spodziewać się istotnie gorszych wyników leczenia operacyjnego ZLUT. Na podstawie analizy dyskryminacyjnej stwierdziłam, iż tą graniczną wartością EF jest 30%. Poniżej tej wartości znamiennie wzrasta liczba obciążeń i powikłań. Niemniej jednak nie dotyczy to występowania ZMR i śmiertelności pooperacyjnej, które występowały w podobnym procencie we wszystkich podgrupach pacjentów z niską EF. Wbrew oczekiwaniom, najmniej zgonów stwierdziłam w teoretycznie najgorszej w grupie I c. Przypuszczam, że jest to związane z młodym wiekiem pacjentów tej podgrupy. Jednakże jest to też kolejny dowód na to, ze obniżenie frakcji wyrzutowej w ZLUT nie musi być relatywne do ciężkości uszkodzenia LV i wynika raczej ze stopnia zwężenia drogi wypływu. Podobną analizę w identycznych grupach pacjentów przeprowadził Matsui K [57] i stwierdził, że relacja po AVR pomiędzy wielkością frakcji wyrzutowej a przeżyciem wcale nie musi być istotna w zwężeniu lewego ujścia tętniczego i nie jest ona czynnikiem ryzyka tej operacji [91].

Z kolei w analizie ROC dla grupy badanej otrzymałam wartość punktu odcięcia na poziomie 31% (Tabela 40), ale przy bardzo niskiej czułości i swoistości dla testu ROC na poziomie 50% i przy nieistotnym statystycznie p. Równocześnie zarówno wykres krzywej ROC jak i pole powierzchni pod krzywą wskazują, że nie jest to zmienna dobrze charakteryzująca śmiertelność w tej grupie pacjentów (wykres 22).

3. Analiza czynników ryzyka wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej w zwężeniu lewego ujścia tętniczego.

Poszukując czynników ryzyka dla AVR w izolowanym zwężeniu lewego ujścia tętniczego posłużyłam się analizą wielokrotnej regresji linearnej, regresji logistycznej oraz modułem hazardu Coxa. Analizy wielokrotnej regresji linearnej użyłam dla zbadania wpływu różnych parametrów liczbowych na czas przeżycia pacjentów po operacji. Ujemną korelację z czasem przeżycia wykazały następujące parametry: wiek , stopień ryzyka według skali euroscore i euroscore logistic, klasa czynnościowa NYHA, wymiar przegrody międzykomorowej w skurczu jako dowód przerostu mięśnia, czas

krążenia pozaustrojowego oraz wartość ciśnienia skurczowego po operacji (tabela 27, wykresy 6-13).

Starszy wiek pacjentów związany jest zazwyczaj z większą liczba schorzeń dodatkowych i z tego powodu najczęściej uznawany jest za czynnik ryzyka różnych zabiegów operacyjnych [46, 47, 53, 54, 92, 104, 118, 119, 120, 121]. Jednakże wielu autorów nie uznaje tej prawidłowości dla ZLUT [99, 110, 122, 123, 124, 125]. Dalsze moje analizy również nie potwierdzają ewidentnego związku tego parametru z umieralnością pacjentów. Jedynie w analizie różnicowej zgonów wczesnych w grupie II wiek był parametrem różniącym się istotnie w grupach pacjentów, którzy przeżyli i umarli po operacji. Nie stwierdziłam natomiast takiej zależności wśród pacjentów grupy I ani w ocenie zgonów odległych w obydwu grupach. Parametr ten nie znajduje również potwierdzenia w analizie dla danych o rozkładzie nieparametrycznym metodą regresji logistycznej i modułu hazardu Coxa. Również analiza ROC okazała się dla tego parametru nieistotna statystycznie z punktem odcięcia na poziomie równym 59 lat. Wiąże się to najpewniej z faktem, że w analizowanej grupie chorych średni wiek nie przekraczał 60 lat, a pacjentów powyżej 70 roku życia było bardzo niewielu, prawdopodobnie dlatego, że przy objawach niewydolności krążenia nie dożywają oni tak podeszłego wieku. Natomiast większość autorów, która podaje zaawansowany wiek jako czynnik ryzyka, odnosi go do granicy powyżej 75 roku życia. Nie stwierdziłam również zależności pomiędzy umieralnością wczesną lub odległą a czasem trwania wywiadu chorobowego, jak również czasokresem, który upłynął od postawienia rozpoznania do operacji. Wynika z tego, że progresja wady w ZLUT postępuje indywidualnie i nie zawsze przekłada się na zaawansowanie przerostu i dysfunkcji lewej komory [91].

Zarówno klasa NYHA jak i przedłużony czas krążenia pozaustrojowego jako czynniki ryzyka operacyjnego operacji kardiochirurgicznych są opisywane przez wielu autorów [1, 2, 14, 46, 47, 53, 54, 63, 90, 92, 104, 118, 119, 120, 121]. Związek czasu CEC z czasem przeżycia wynika głównie z problemów w uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej pacjenta po odkleszczeniu aorty, co z kolei bezpośrednio wynika z uszkodzenia mięśnia sercowego już przed lub w trakcie CEC. Z tej samej zależności wynika wartość ciśnienia skurczowego krwi tuż po operacji jako wyraz upośledzenia rzutu serca. Inne czynniki wydłużające czas CEC to przede wszystkim obecność masywnych zmian morfologicznych i ich zasięg oraz konieczność ich usunięcia,

cienkościenna aorta utrudniająca szczelne zeszycie, obecność innych patologii np. przetok Valsalvy czy ropni, wymagających zaopatrzenia.

Podwyższona klasa NYHA jako wyraz zaawansowanej niewydolności krążenia wykazuje natomiast bezpośredni związek z częstością występowania głównej przyczyny zgonów po AVR - wstrząsu kardiogennego [46, 47, 53, 54, 63, 90, 92, 104, 118,119, 120, 121]. Najsilniejszym czynnikiem ryzyka określonym metodą regresji wielokrotnej z najwyższym ujemnym współczynnikiem korelacji okazał się wymiar skurczowy przegrody międzykomorowej, świadczący o zaawansowanym przeroście mięśnia sercowego. Podobne spostrzeżenia poczynili inni autorzy [48, 52, 62, 84, 85, 86, 92,123]. Jest to kolejny dowód, że w ZLUT czynnikiem sprawczym niewydolności lewokomorowej jest przerost komórek mięśnia serca, które zwiększa zarówno ryzyko operacji jak i wpływa na częstość powikłań [3, 48, 52, 79, 80, 88, 94,123, 126, 127, 128, 129, 130,131].Stopień ryzyka operacyjnego policzony za pomocą skali euroscore i euroscore logistic opiera się na równoczesnym współistnieniu wielu czynników, wykazujących razem silny związek z czasem przeżycia po operacji. Natomiast, gdy analizuje się je odrębnie, to zależności pomiędzy poszczególnymi składowymi skali nie są już tak ewidentne. Należy dodać, że skala euroscore została oparta na badaniach prowadzonych głównie w grupach chorych z chorobą wieńcową i w szczególności wypunktowuje czynniki zwiększające śmiertelność dla tej jednostki chorobowej jak np. płeć żeńska, różne czynniki obciążające, jak przebycie poprzedniej operacji w krążeniu pozaustrojowym, operacja w trybie pilnym, stan wydolności nerek itd. Z tego też najprawdopodobniej powodu nie znalazłam w piśmiennictwie oceny wartości skali euroscore jako czynnika ryzyka po wszczepieniu sztucznej zastawki aortalnej. Jednakże wszystkie kolejne analizy wykazują silny związek wartości euroscore z czasem przeżycia jak i zjawiskiem wystąpienia zgonu. Zwłaszcza okazała się ona zmienną najsilniej związaną ze zmienną „zgon” w analizie ROC (najwyższa czułość i największe pole pod krzywą ze wszystkich parametrów).

W analizie regresji logistycznej statystycznie istotne okazały się czynniki ryzyka wyodrębnione już w poprzedniej analizie regresji wielokrotnej, czyli: wartość euroscore (logistic), klasa NYHA, CEC i przerost lewej komory, nie znalazłam natomiast potwierdzenia dla wieku jako czynnika ryzyka tej operacji. Dodatkowym predyktorem w moich obserwacjach, opisywanym również przez licznych autorów okazała się obniżona wartość średniego gradientu przezzastawkowego oraz przedłużony czas pobytu w oddziale intensywnej terapii, wynikający z konieczności leczenia powikłań

[53, 61, 104, 121]. Poza tym wśród parametrów jakościowych czynnikami zwiększającymi szansę zgonu okazały się: cukrzyca [54] i operacja w trybie nagłym, obecność IZW na zastawce, obrzęk płuc w wywiadzie oraz powikłania: zaburzenia rytmu i przewodzenia po odłączeniu CEC, NZK, ZMR i wstrząs kardiogenny oraz jego następstwa, jak niewydolność oddechowa, ONN, stan septyczny i uszkodzenie CSN. Są to czynniki ryzyka większości operacji w krążeniu pozaustrojowym opisywane w podręcznikach kardiochirurgii, jak również w licznych pozycjach piśmiennictwa [14, 54, 56, 110, 114, 120, 125, 132]. Wśród zmiennych jakościowych należy również zwrócić uwagę na płeć operowanych pacjentów. Pogląd, że płeć żeńska jest czynnikiem ryzyka AVR w ZLUT posiada tyle samo zwolenników [63, 41, 46] co przeciwników [118, 122, 133]. W moich obliczeniach tylko w jednej analizie dyskryminacyjnej płeć żeńska okazała się czynnikiem istotnym statystycznie jedynie dla zgonu wczesnego i tylko w grupie II. W tej samej analizie wykazałam, że śmiertelność wśród kobiet grupy II była istotnie wyższa niż śmiertelność wśród mężczyzn tej grupy. Dalsze analizy nie potwierdzają jednak związku tego parametru z umieralnością, czy też czasem przeżycia. Najprawdopodobniej parametr ten okazuje się znamienny jedynie wówczas, gdy nie występują inne czynniki ryzyka, ponieważ nie pojawia się on w ogóle wśród skrajnie obciążonych chorych grupy I.

Wśród parametrów okresu odległego znamiennie statystycznie szansę zgonu podwyższało IZW i zatorów centralnych oraz palenie papierosów (Tabela 28). O ile zapalenie wsierdzia przy wszczepionej zastawce sztucznej wraz z jego powikłaniami w postaci zatorów nie budzi wątpliwości jako czynnik ryzyka zgonu o tyle palenie papierosów, najprawdopodobniej jak w całej populacji, również u pacjentów po AVR przyspiesza powstanie miażdżycy i rozwój choroby wieńcowej, która jest niezaprzeczalnym czynnikiem ryzyka zgonu [2, 28, 41, 45, 50, 110, 118, 119].

Pomiędzy grupą badaną i kontrolną wystąpiły pewne różnice wśród istotnych czynników ryzyka operacyjnego, związane głównie ze stanem wydolności krążenia i zaawansowaniem wady przed operacją. Dotyczy to 2 czynników: NYHA i Euroscore. W grupie I prawie wszyscy pacjenci znajdowali się w IV klasie NYHA, więc nie zaistniał w tej grupie parametr porównawczy inaczej niż w grupie kontrolnej, w której chorzy byli w III (większość) i IV klasie. Podobna prawidłowość odnosiła się do wartości euroscore (logistic) w grupie II, która była niska u wszystkich pacjentów. Ale najbardziej interesujący jest fakt, że w grupie I dominującym czynnikiem ryzyka był wstrząs kardiogenny powikłany obrzękiem płuc, zaś w grupie II – nagłe zatrzymanie

krążenia w mechanizmie migotania komór i konieczność prowadzenia akcji reanimacyjnej. (Tabela 30-33).Biorąc pod uwagę, że w obydwu grupach najczęstszą przyczyną zgonu był właśnie wstrząs kardiogenny nasuwa się jednoznaczny wniosek, że wyjściową przyczyną wstrząsu kardiogennego w grupie badanej było uszkodzenie mięśnia sercowego już przed operacją, co w rezultacie przełożyło się na ciężki przebieg pooperacyjny, zaś w grupie z dobrą wyjściowo frakcją wyrzutową czynnikiem sprawczym wstrząsu okazała się być dysfunkcja rozkurczowa nie przekładająca się na wielkość EF, ale raczej powodująca groźne dla życia zaburzenia rytmu i NZK, a w następstwie wstrząs [62, 75, 88,126].

Dla zbadania wpływu różnych czynników jakościowych i ilościowych na czas przeżycia, oprócz analizy regresji wielokrotnej posłużyłam się estymacją nieliniową wykorzystując model hazardu Coxa. W całej grupie chorych wśród zmiennych liczbowych ocenianych poprzednio wymienionymi metodami, praktycznie tylko wiek nie okazał się być czynnikiem istotnym statystycznie. Natomiast zgodne są pozostałe czynniki, czyli wartość euroscore (logistic), NYHA, przerost komory wyrażony grubością przegrody międzykomorowej, czas krążenia pozaustrojowego oraz wartość ciśnienia skurczowego krwi po odłączeniu krążenia. Dodatkowo zaś, analiza funkcji hazardu wskazała na inne czynniki ryzyka, jak: średni gradient przezzastawkowy, a wśród czynników jakościowych – wystąpienie obrzęku płuc w wywiadzie, cukrzyca, operacja ze wskazań nagłych, stwierdzona śródoperacyjnie obecność zmian zapalnych na zastawce oraz koncentrycznego przerostu lewej komory, a także cały szereg powikłań wczesnego okresu pooperacyjnego opisanych już funkcją regresji logistycznej, badającej zmienną „zgon” (tabela 34,35, wykres 14-21).

W grupie badanej czynniki ryzyka dla czasu przeżycia wyselekcjonowane metodą analizy Coxa są zgodne z wcześniejszą analizą regresji logistycznej dla zmiennej „zgon”, dołącza się tylko czas pobytu na intensywnej terapii jako wynik przedłużonego leczenia u ciężkich pacjentów. Natomiast w okresie odległym czynnikami skracającymi czas przeżycia okazały się utrzymujące się duszności jako objaw niewydolności krążenia po operacji oraz palenie papierosów, jako znana przyczyna potęgująca narastanie miażdżycy.

W grupie kontrolnej przedoperacyjne czynniki ryzyka dla czasu przeżycia okazały się identyczne z określonymi metodą regresji logistycznej dla zmiennej „zgon”. W okresie szpitalnym dołączyły się: czas krążenia pozaustrojowego, infekcja rany pooperacyjnej, konieczność reoperacji we wczesnym okresie pooperacyjnym oraz

przeciek okołozastawkowy. W okresie odległym na zmienną „zgon” w analizie regresji logistycznej największy wpływ miały podawane przez pacjentów objawy zwiększonej męczliwości, świadczącej o niepełnej jeszcze odwracalności dysfunkcji rozkurczowej po operacji, zaś na czas przeżycia przede wszystkim wpływało palenie papierosów.

Analiza ROC wykazała, że czynnikami najsilniej związanymi z wystąpieniem zgonu były wartości euroscore (logistic), wymiary końcowoskurczowy i rozkurczowy lewej komory oraz klasyfikacja NYHA.(tabela 40, wykresy 22 do 25).Wszystkie te czynniki występowały w większości analiz jako predyktory ryzyka zgonu, czy też czasu przeżycia po AVR. Również w tej analizie wartość EF zgodnie z przewidywaniami nie okazała się zmienną istotna statystycznie. Na uwagę zasługuje fakt, że analiza ROC nie wykazała również istotnego związku między wartościami gradientu przezzastawkowego a zmienną zgon, pomimo, że czynnik ten przewijał się we wszystkich analizach. Ma to związek prawdopodobnie z faktem, że wartość punktu odcięcia dla gradientu maksymalnego i średniego (87 i 44 mmHg), występująca w badanej grupie pacjentów, była jednak znacznie wyższa, niż uznawana w piśmiennictwie jako „niski gradient przezzastawkowy” (53, 104, 121].Okazało się, że najlepiej zgon w analizie ROC opisuje zmienna euroscore i euroscore logistic, co znajduje swoje wytłumaczenie w fakcie, że skupia ona w sobie większość czynników ryzyka analizowanych potem osobno. Często spotykanymi w piśmiennictwie czynnikami ryzyka AVR w ZLUT są również: przedoperacyjna niewydolność nerek [17, 21, 47, 110, 120, 132, 134] i migotanie przedsionków [17,21,131,133], a także mały rozmiar protezy [46, 48, 99, 121, 118, 134]. W żadnej z przeprowadzonych analiz nie potwierdziłam istotnego wpływu tych czynników na śmiertelność ani na czas przeżycia.

Podsumowując powyższe rozważania należy stwierdzić, że ryzyko operacyjne wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej w ZLUT związane jest przede wszystkim ze stanem ogólnym pacjenta przed AVR, wyrażonym za pomocą takich zmiennych jak NYHA, euoroscore (logistic), występowanie epizodów niewydolności krążenia w wywiadzie, konieczność operacji w trybie pilnym z powodu wstrząsu kardiogennego oraz współistnienie cukrzycy i IZW, a spośród danych echokardiograficznych przede wszystkim obecność przerostu dośrodkowego i odśrodkowego lewej komory oraz obniżona wartość gradientu przezzastawkowego. W okresie odległym szczególnie groźne dla pacjentów jest wystąpienie IZW, które doprowadza do dysfunkcji zastawki i zatorów do centralnego systemu nerwowego lub też zatorów obwodowych oraz palenie tytoniu. Natomiast powikłania wczesnego okresu pooperacyjnego tak silnie wpływające

na wystąpienie głównie wczesnego zgonu są znanymi czynnikami ryzyka po operacjach serca w krążeniu pozaustrojowym.

VI. WNIOSKI

1. Wyniki leczenia operacyjnego pacjentów z izolowanym zwężeniem lewego ujścia tętniczego i niską przedoperacyjną frakcją wyrzutową są dobre i porównywalne z wynikami leczenia w grupie z prawidłową wartością EF, pomimo nieco zwiększonego ryzyka zgonu wczesnego.
2. Ryzyko operacyjne jest akceptowalne, ponieważ operacja poprawia krótko i długoterminowe przeżycie.
3. Graniczną wartością frakcji wyrzutowej, powyżej której istotnie wzrasta ryzyko operacyjne okazało się 30%.
4. Wartość frakcji wyrzutowej nie stanowi jednak niezależnego znamiennego statystycznie czynnika ryzyka dla wyników wczesnych i odległych i nie powinna być bezwzględnym przeciwwskazaniem do AVR .
5. Po wszczepieniu sztucznej zastawki aortalnej u pacjentów z niską przedoperacyjną frakcją wyrzutową dochodzi do szybkiej poprawy wartości frakcji oraz stanu klinicznego i jakości życia chorych.
6. Najważniejszymi przedoperacyjnymi czynnikami ryzyka wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej jest przerost mięśnia sercowego, obniżony gradient przezzastawkowy, bakteryjne zapalenie wsierdzia oraz stan wydolności hemodynamicznej i cukrzyca.
7. Najważniejszymi pooperacyjnymi czynnikami ryzyka we wczesnym okresie pooperacyjnym okazał się wstrząs kardiogenny i jego powikłania, a w odległym zapalenie wsierdzia, zatory centralne i palenie papierosów.

VII. STRESZCZENIE

Wady zastawki aortalnej do niedawna były rzadziej spotykane niż zastawki mitralnej. Obecnie jednak ilość operacji z tego powodu przeważa wśród operacji zastawek serca. Dotyczą one głównie mężczyzn (w 80%) i najczęściej ujawniają się w 50 – 60 roku życia. Dominującą patologią jest zwężenie lewego ujścia tętniczego najczęściej z towarzysząca niedomykalnością zastawek półksiężycowatych aorty.

W Polsce przeprowadza się rocznie kilka tysięcy operacji wad zastawkowych serca, najczęściej poreumatycznych. W Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Instytutu Kardiologii Collegium Medium Uniwersytetu Jagiellońskiego w roku 2004 wykonano 551 operacji z powodu wad zastawkowych serca oraz 110 wad zastawkowych z równoczesną rewaskularyzacją mięśnia sercowego. Z powodu samej wady aortalnej przeprowadzono 282 operacje. Natomiast od początku działalności Kliniki - od 1979 do 2004 roku na 22 760 operacji w krążeniu pozaustrojowym, ponad 5300 (23,3%) dotyczyło wady aortalnej.

Do niedawna uważano, że ryzyko operacji u chorych z zaawansowaną wadą aortalną, cechującą się niską frakcją wyrzutową rzędu 40-30% i mniej, jest zbyt wysokie i nieakceptowalne, a wyniki leczenia chirurgicznego – niezadowalające. Z tego powodu część tych chorych nie była kwalifikowana do leczenia operacyjnego. Celowe, zatem stały się poszukiwania obiektywnych kryteriów, pozwalających na wybór optymalnego czasu dla AVR i rokujących pozytywny przebieg pooperacyjny i odwracalność zaburzeń hemodynamicznych. Istotne było wyodrębnienie grupy najwyższego ryzyka oraz odpowiedzialnych za nie czynników, co pozwoliłoby na opracowanie prawidłowego postępowania dla tej grupy chorych.

Tematem pracy była ocena wyników wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej w izolowanym zwężeniu lewego ujścia tętniczego u pacjentów z niską frakcją wyrzutową, a także wartości prognostycznej frakcji wyrzutowej i innych parametrów jako czynników ryzyka tej operacji. Badaniem objęto grupę 126 chorych z frakcją wyrzutową lewej komory ≤40%(14 – 40%, śr. 31% ± 7,6), wyodrębnionych spośród pacjentów operowanych w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii IK CM UJ w Krakowie w latach 1990 – 2003. Pozostałe wskaźniki echokardiograficzne wady

wskazywały na ciężką postać zwężenia lewego ujścia tętniczego (powierzchnia ujścia: 0,61 cm², gradient max.: 76 mmHg, średni: 41,6 mmHg), ze znacznym przerostem i rozstrzenią lewej komory, objawami odcinkowych zaburzeń kurczliwości, poszerzeniem lewego przedsionka i prawej komory. Do grupy badanej dla celów statystycznych dobrano grupę kontrolną pacjentów z dobrą frakcją wyrzutową powyżej 40% (śr. 59% ± 8,9). Wybór ,,czystej" postaci zwężenia lewego ujścia tętniczego pozwolił na wyeliminowanie innych możliwych mechanizmów patologicznych (np. choroba wieńcowa, kardiomiopatia), powodujących obniżenie frakcji wyrzutowej. Przeanalizowano ponad 200 parametrów uzyskanych z wywiadu, badania fizykalnego, EKG i echokardiograficznego i porównano ich wartości pomiędzy grupami. Analizy retrospektywnej dokonano na podstawie informacji zawartych w historiach chorób, a badaniem kontrolnym objęto 164 pacjentów, którzy zgłosili się do Poradni Konsultacyjnej. W analizie statystycznej posłużyłam się analizą funkcji dyskryminacyjnej (testy jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA, test t dla zmiennych niezależnych, test t-Studenta dla par, test chi², Fishera, Manna – Whiteney'a, Wilcoxona), wielokrotną regresją liniową, wielo i jednokrotną regresją logistyczną, testem przeżycia Kaplana-Meiera i testem porównującym krzywe przeżycia – log rank oraz modelem hazardu Coxa, a także analizą ROC. Średni wiek chorych wyniósł 57,4 (± 9,5) lat, a zdecydowaną większość stanowili mężczyźni (83%). Całkowity czas obserwacji obejmował 14 lat (2-145 mies., śr. 56 mies.). Wszyscy pacjenci we wczesnym okresie pooperacyjnym znajdowali się w III lub IV klasie NYHA, i nie było wśród nich chorych asymptomatycznych.

W grupie badanej umarło 11% pacjentów (w kontrolnej 5,5%), a wśród nich około ¼ zmarła z przyczyn chirurgicznych, niezależnych od stanu klinicznego .Główną przyczyną zgonu był wstrząs kardiogenny. Aktuarialne przeżycie 5 letnie wyniosło 78%, zaś godnym uwagi jest, że 14 letnie przeżycie wyniosło aż 72% i nie różniło się w sposób istotny od przeżycia w grupie kontrolnej. Po leczeniu operacyjnym 89% pacjentów przeszło do I i II klasy wydolności hemodynamicznej według NYHA. Żadnych dolegliwości nie zgłosiło 40% pacjentów. W żadnym również przypadku nie stwierdziłam występowania omdleń ani duszności spoczynkowych. Istotnie zmalała ilość i rodzaj zażywanych leków. Prawie 60% pacjentów deklarowało, że skutek AVR pozytywnie przekroczył ich oczekiwania. W okresie pierwszego roku po operacji u większości chorych doszło do znamiennej poprawy frakcji wyrzutowej, która wzrosła średnio z 31 do 52% (a więc o prawie 150% średniej wartości wyjściowej –

maksymalnie do 300%!).W badaniu echokardiograficznym stwierdzono również zmniejszenie wymiarów i grubości ścian lewej komory, oraz masy serca, a także poprawę funkcji rozkurczowej. Statystyka różnicowa pomiędzy pacjentami, którzy umarli i przeżyli w obydwu grupach nie wykazała związku zgonu z wielkością frakcji wyrzutowej, co potwierdziły kolejne analizy badające wpływ różnych zmiennych na czas przeżycia i wystąpienie zgonu. Analizami regresji liniowej logistycznej oraz hazardu Coxa wyodrębniono czynniki ryzyka wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej w izolowanym zwężeniu lewego ujścia tętniczego. Są to: predyktory przedoperacyjne - ciężki stan ogólny chorego oceniony za pomocą NYHA, skali euroscore (logistic),operacja w trybie nagłym, epizody obrzęków płuc w wywiadzie, towarzysząca cukrzyca i bakteryjne zapalenie wsierdzia oraz przerost mięśnia sercowego i obniżona wartość gradientu przezzastawkowego, we wczesnym okresie pooperacyjnym wstrząs kardiogenny i jego powikłania, a w odległym - zapalenie wsierdzia, zatory do CSN i palenie tytoniu. Za pomocą analizy ROC oceniono punkty odcięcia dla poszczególnych predyktorów ryzyka. Dla frakcji wyrzutowej lewej komory jego wartość w grupie badanej wyniosła 31%. Na podstawie przeprowadzonych analiz wysnułam następujące wnioski:

1. Wyniki leczenia operacyjnego pacjentów z izolowanym zwężeniem lewego ujścia tętniczego i niską przedoperacyjną frakcją wyrzutową są dobre i porównywalne z wynikami leczenia w grupie z prawidłową wartością EF, pomimo nieco zwiększonego ryzyka zgonu wczesnego.
2. Ryzyko operacyjne jest akceptowalne, ponieważ operacja poprawia krótko i długoterminowe przeżycie.
3. Graniczną wartością frakcji wyrzutowej, powyżej której istotnie wzrasta ryzyko operacyjne okazało się 30%.
4. Wartość frakcji wyrzutowej nie stanowi jednak niezależnego znamiennego statystycznie czynnika ryzyka dla wyników wczesnych i odległych i nie powinna być bezwzględnym przeciwwskazaniem do AVR.
5. Po wszczepieniu sztucznej zastawki aortalnej u pacjentów z niską przedoperacyjną frakcją wyrzutową dochodzi do szybkiej poprawy wartości frakcji oraz stanu klinicznego i jakości życia chorych.
6. Najważniejszymi przedoperacyjnymi czynnikami ryzyka wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej jest przerost mięśnia sercowego, obniżony gradient

przezzastawkowy, bakteryjne zapalenie wsierdzia oraz stan wydolności hemodynamicznej i cukrzyca.

7. Najważniejszymi pooperacyjnymi czynnikami ryzyka we wczesnym okresie pooperacyjnym okazał się wstrząs kardiogenny i jego powikłania, a w odległym zapalenie wsierdzia, zatory centralne i palenie papierosów.

VIII. PIŚMIENNICTWO

1. Townsend C.M. Jr., Beauchamp R.D., Evers B.M., Mattox K.L.: ,,Sabiston Textbook of Surgery, 17th Edition." W.B. Saunders Company, 2004.
2. Carabello B.A., Greek L.H., Grossman W., Cohn L.H., Koster J.K., Collins J.J. : ,,Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure". Circulation 1980, 62: 42-47.
3. Lund O., Vaeth M.: ,,Independent patient-related predictors of long term results following valve replacement in aortic valve stenosis". The Thoracic and Cardiovascular Surgeon 1987; 35: 295-303
4. Smith N., Mc Anulty J.H., Rahimtoola S.H.: ,,Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure; results of valve replacement". Circulation 1978; 58: 255-263.
5. Cabrol C., Pavie A., Solis E.: ,,Calcified aortic stenosis operative risk". Europ Heart J 1988; 9 (suppl. E): 105-112.
6. Cormier B., Luxereau P., Bloch C., Bustani F., Badaouni G., Dybantsa P., Cheung P., Preudhome G., Acar J.: ,,Prognosis and long term results of surgically treated aortic stenosis". Europ Heart J 1988; 9 (suppl.E): 113-120.
7. Kelly T.A., Rothbert R.M., Cooper C.M.: ,,Comparision of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older then 20 years of age with valvular aortic stenosis". Am J Cardiol 1988; 61: 123-131.
8. Hoffman M., Rydlewska-Sadowska W., Rużyłło W.: „Wady serca". Wyd II, Warszawa, PZWL 1989.
9. Hosrtkotte D., Loogen F.: ,,The natural history of aortic valve stenosis". Europ Heart J 1988; 9(suppl E): 57-64.
10. Waszyrowski T., Kasprzak J.D., Krzemińska-Pakuła M., Drożdż J., Dziatkowiak A., Zasłonka J.: ,,Regression of left ventricular dilatation and hypertrophy after aortic valve replacement". International J Card 1996; 57: 217-225.
11. Rusconi C., Fagiano P., Sabatini T., Ghizzoni G., Oneglia C., Simoncelli U.: ,,Congestive heart failure caused by left ventricular diastolic dysfunction: Echo Doppler features (abstract). Europ Heart J 1991; 12 (suppl): 314.

12. Otto C.M., Burwash I.G, Legget M.E., at al.: ,, Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome". Circulation 1997; 95: 2262-2270.
13. Otto C.M., Pearlman A.S., Amsler L.C.: ,,Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic filling in isolated valvular aortic stenosis". Am J Cardiol 1989; 63: 313-316.
14. Cohn H.L, Edmunds L.H., Jr.: Cardiac surgery in the adults. Second Edition". Mc Graw-Hill Companies, Inc. USA, 2003, 1997.
15. Rose A.G.: ,,Etiology of valvular heart disease". Curr Opinion Cardiol 1996; 11: 98-113.
16. Swanton R.H.: ,,Kardiologia praktyczna". II wydanie polskie, @-medica press, Bielsko-Biała 1998.
17. Braunwald E.: ,,Valvular heart disease".[w]: ,,Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine". Vol 4, 1992, 1442.
18. Chylak M., Zalewski J., Starzyk Z., Zymek P., Pfitzner R.: ,,Bicuspid aortic valve contribution to the development of an acquired aortic valve disease." Med Sci Monit 1999; 5(3): 469-473.
19. Pawlikowski M., Pfitzner R.: ,,Mineralizacja serca i dużych naczyń". IGSMiE PAN, Kraków 1999
20. Pfitzner R.: ,,Operacje kardiochirurgiczne u chorych chorych starszym wieku." w ,,Kardiologia u osób w wieku podeszłym. Wybrane zagadnienia." Pod redakcją Grodziskiego G., Gryglewskiej B., Dubiela J.S. Medical Press, Gdańsk 2003.
21. Zipes D.P, Braunwald E.: ,,Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 7 th edition ".Saunders W. B. CO, 2004.
22. ,,ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association .Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease)." J Am C C 1998; 32: 1486-1588.
23. Zhou Y-Q., Faerestrand S., Matre K.: ,,Velocity distributions in the left ventricular outflow tract in patients with valvular aortic stenosis: effects on the measurement of aortic valve area by using the continuity equation." Europ Heart J 1995; 16: 383.

24. ,, Echokardiografia praktyczna tom I, II, III.” Pod redakcją P. Podolca , W. Tracz, P. Hoffmana. Medycyna Praktyczna , Kraków 2004-2005.
25. Thandroyen F.T., Morris A.C., Hagler H.K., et al: ,,Intracellular calcium transients and arrhythmia in isolated heart cells.” Circ Res 1991; 69: 810.
26. Arai M., Alpert N.R., Mac Lennan D.H., et al.: ,,Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure.” Circulation Res 1993; 72: 463.
27. Hoffman M.: „Wady narządu krążenia”. w. ,, Nauka o chorobach wewnętrznych t. II” pod redakcją Orłowskiego W., Wyd II, PZWL Warszawa, 1989.
28. Carabello B.A.: ,,Czynność lewej komory w zwężeniu zastawki aortalnej; jak nisko możemy zejść?”. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1364-5. Tłumaczenie polskie JACC-PL, 2002; 3: 394-359.
29. Schwamenthal E., Vered Z., Moshkowitz Y., Rabinowitz B., Ziskind Z., Smolinski A.K., Feinberg M.S.: ,,Dobutamine echocardiography in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction. Predicting outcome as a function of management strategy.” CHEST 2001; 119: 1766-1777.
30. Otto C.M., Burwash I.G, Legget M.E., at al.: ,, Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome”. Circulation 1997, 95: 2262-2270.
31. Roberts W.C.: ,,Choosing a substitute cardiac valve: type, size, surgeon.” Am J Cardiol. 1976; 38: 633-644.
32. Harken D.E.: ,,Heart valves: ten commandments and still counting.” Ann Thorac Surg 1989; 48 (suppl): 18-19.
33. Edmunds L.H., Clark R.E., Cohn L.H., Miller D.C., Weisel R.D.: ,,Guidelines for Reporting Morbidity and Mortality after Cardiac Valvular Operations.” J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 96: 351-353.
34. Reynolds T.: ,,Vademecum echokardiografii”. Via Medica SC, Gdańsk 1998.
35. Rydlewska-Sadowska W.: ,,Echokardiografia kliniczna.” PZWL Warszawa 1991.
36. Stanisz A.: ,,Przystępny kurs statystyki w oparciu o program STATISTICA PL na przykładach z medycyny.” Kraków 2001.
37. Fox E., Shotton K., Ulrich C.: ,,Sigma Stat statistical software version 2.0 for Windows. User´s manual.” Jandel Corporation , USA, 1992-1995.
38. Sigma Plot 4.0 for Windows 95, Nt &3.1. User´s manual.” SPSS, USA, 1997.

39. Subroto P., Mihaljević T., Rawn J.D., Cohn L.H., Byrne J.G.: ,,Aortic Valve replacement in patients with severely reduced left ventricular function". Cardiology 2004; 101: 7-14.
40. Manolio T.A., Baughman K.L., Rodeheffer R., Pearson T.A., Bristow J.D., Michels V.V., Abelmann W.H., Harlan W.R.: ,,Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung and Blood Institute workshop). Am J Cardiol 1992; 69: 1458-1466.
41. Connolly H.M., Jae K. Oh., Orszulak T.A., Osborn S.L., Roger V.L., Hodge D.O., Bailey K.R., Seward J.B., Tajik A.J.: ,,Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators." Circulation 1997; 95: 2395-2400.
42. Krzemińska – Pakuła M.: ,,Wada aortalna serca- kiedy operować." Kardiol Pol 2003: 58: 487-493.
43. Jameson D.R., Edwards F.H., Schwartz M., et al.: ,,Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database." Ann Thorac Surg 1999; 67: 943.
44. Obadia J.F., Eker A., Rescigno G., Flamens C., Chisignolle J.F.: ,,Valvular replacement for aortic stenosis on patients in NYHA class III and IV. Early and long term results." J Cardiovasc Surg 1995; 36: 251-256.
45. Powell D.E., Tunick P.A., Rosenzweig B.P., Freedberg R.S., Katz E.S., Applebaum R.M., Perez J.L., Kronzon I.: ,,Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction". Arch Intern Med 2000; 160: 1337-1341.
46. Connolly H.M., Jae K.O., Hartzel V., Shaff H.V., Roger V.L., Osborn S.L., Hodge D.O., Tajik A.J.: ,,Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction". Circulation 2000; 101: 1940-1946.
47. Pereira J.J., Lauer M.S., Bashir M., Afridi I., Blackstone E., Stewart W.J., Mc Carthy P.M., Thomas J.D., Sher C.R.: ,,Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction". J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1356-1363.
48. Zakrzewski D., Orłowska-Baranowska E., Hryniewiecki T., Cybulski M., Hoffman P., Rawczyńska-Englert I.: ,,Ocena funkcji lewej komory u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej w okresie skrajnej niewydolności serca po

leczeniu operacyjnym wady zastawkowej". Pol Arch Med Wew 2002; CVII, 2: 149-154.

49. Birkmeyer N.J., O'Connor G.T., Baldwin J.C.: ,,Aortic valve replacement: current clinical practice and opportunities for quality improvement". Curr Opinion Cardiol 2001;16:152.
50. Tarantini G., Buja P., Scognamiglio R., Razzolini R., Gerosa G., Giambattista I., Ramondo A., Iliceto S.: ,,Aortic valve replacement in severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: determinant of cardiac mortality and ventricular function recovery". European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2003; 24: 879-885.
51. Jegaden O., Devolfe C., Coll J., Adeleine P., Beaune J., Delaye J., Mikaeloff P.: ,,Isolated aortic valve replacement in an advanced stage of cardiac failure. Results and prognostic study apropos of 71 cases". Arch Mal Coeur Vaiss 1986 ; 79: 95-102.
52. Saoudi N.C., Berland J., Soyer R., Bessou J.P., Cribier A., Letac B.: ,,Aortic stenosis with low preoperative ejection fraction. Long - term postoperative hemodynamic and angiographic studies". Arch Mal Coeur Vaiss 1985; 78:1399-407.
53. Rediker D.E., Boucher C.A., Block P.C., Akins C.W., Buckley M.J., Fifer M.A.: ,,Degree of reversibility of left ventricular systolic dysfunction after aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis". Am J Cardiol 1987; 60:112-118.
54. Sharony R., Grossi E.A., Saunders P.C., Schwartz C.F., Ciuffo G.B., Baumann G., Delianides J., Applebaum R., Ribakove G.H., Culliford A.T., Galloway A.C., Colvin S.B.: ,,Aortic valve replacement in patients with impaired ventricular function". Ann Thorac Surg 2003; 75: 1808-1814.
55. Christ G., Zehetgruber M., Mundigler G., Coraim F., Laufer G., Wolner E., Maurer G., Siostrzonek P.: ,,Emergency aortic valve replacement for critical aortic stenosis. A livesaving treatment for patients with cardiogenic shock and multiple organ failure". Intensive Care Med 1997; 23: 297-300.
56. Thomas J.L., Dickstein R.A., Parker F. B. Jr, et al.: ,, Prognostic significance of the development of left bundle conduction defects following aortic valve replacement." J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84: 382.

57. Matsui K, Kay J.H., Mendez M., Vanstrom N., Yokoyama T., Tokunaga K.: ,,Aortic valve replacement in patients with poor ventricular function-early and late results with long-term follow-up.” Jpn J Surg. 1981;11: 147-153.
58. Monin J.L., Monchi M., Gest V., Duval-Moulin A.M., Dubois-Rande J.L., Gueret P.: ,,Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: Risk stratification by low dose dobutamine echocardiography.” J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2101-2107.
59. Cybulski M., Biederman A., Zakrzewski D., Orłowska-Baranowska E., Szumowski Ł.: ,,Leczenie operacyjne wady lewego ujścia tętniczego u chorych z zaawansowaną niewydolnością lewej komory”. Pol Arch Med Wew. 1998; 99: 224.
60. Robiolio P.A., Rigolin V.H., Hearne S.E., Baker W.A., Kisslo K.B., Pierce C.H., Bashore T.M., Harrison J.K.: ,, Left ventricular performance improves late after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and reduced ejection fraction”. The Am J Cardiol. 1995; 76: 612-615.
61. Morell V.O., Dagget W.M., Pezzella A.T., Moran J.M., Bitran D.: ,,Aortic stenosis in elderly: result of aortic valve replacement”. J Cardiovasc Surg 1996; 37 (suppl 1): 33-35.
62. Mc Kenney P.A., Apstein C.S., Mendes L.A., Connelly G.P., Aldea G.S., Shemin R.J., Davidoff R.: ,,Immediate effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on left ventricular diastolic chamber stiffness.” Am J Cardiol 1999; 84: 914-918.
63. Taw R.L., Pipkin R., Fortuin N.J., Brawley R.K.: ,,The influence of ventricular function on the results of aortic valve replacement for aortic stenosis”. Johns Hopkins Med J 1976; 139: 85-91.
64. Magilligan D.J., Lewis J.W., Tilley B., Peterson E.: ,,The porcine bioprosthetic valve.” J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89: 499-506.
65. Mc Giffin D.C., O’Brien M.F., Galbraith A.J., Mc Lachlan G.J., Stafford E.G., Gardner M.A., Pohlner P.G., Early L., Kear L.: ,,An analysis of risk factors for death and mode-specific death after aortic valve replacement with allograft, xenograft and mechanical valves”. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 11: 895-908.
66. Edmunds L.H., Clark R.E., Cohn L.H., Miller D.C., Weisel R.D.: ,,Guidelines for Reporting Morbidity and Mortality after Cardiac Valvular Operations”. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 96: 351-353.

67. Pracka H., Moll J.W., Szaruga B., Zasłonka J., Szczygieł S., Musiał W., Ruta J., Polak-Słaboszewska D., Łysoń T., Janicki S., Jaszewski R., Papieski A., Pawłowski W., Sienkiewicz J., Moll J.: ,, Ocena wczesnych wyników wszczepienia sztucznych zastawek serca u chorych z wadami aortalnymi". Pamiętnik LI Zjazdu Naukowego TChP Łódź, 1983; 504.
68. Bassand S.A., Ducellier J.R., Lusson J.R., Peycelon P., Faivre R., Cardot J.C., Cassagnes J., Jallut J., Maurat J.P.: ,,Adaptation of left ventricular function parameters to dynamic exercise in aortic stenosis". Eur Heart J 1988; 9 (suppl. E): 87-92.
69. Rodrigez B.I., Azpitarte J., Prieto J., Melgares R., Calleja M., Lara J., Moreno T.: ,,Aortic stenosis with left ventricular systolic dysfunction : a severe disease but with good surgical prognosis." Rev Esp Cardiol 1989; 42: 631-637.
70. Sutton M.G., Plappert T., Spigiel A., Raichlen J., Douglas P., Reichek N., Edmunds L.: ,,Early postoperative changes in left ventricular chamber size, architecture and function in aortic stenosis and regurgitation and their relation to intraoperative changes in afterload: a prospective two-dimensional echocardiographic study." Circulation 1987; 76: 77-89.
71. Du Broff J.M., Clark M.B., Wong C.Y., Spotnitz A.J., Collins R.H., Spotnitz H.M.: ,,Left ventricular ejection fraction during cardiac surgery: a two-dimensional echocardiographic study." Circulation 1983; 68: 95-103.
72. Henry W.L., Bonow R.O., Borer J.S., Kent K.M.,Ware J.H., Redwood D.R., Itscoitz S.B., Mc Intosh C.L., Morrow A.G., Epstein S.E.: ,,Evaluation of aortic valve replacement in patients with valvular aortic stenosis." Circulation 1980; 61: 471-484.
73. Dineen E., Brent B.N.: ,,Aortic valve stenosis: comparison of patients with to those without chronic congestive heart failure". Am J Cardiol 1986; 57: 419-422.
74. Rao L., Mohr-Kahaly S., Dahm M., Meyer J.: ,,Left ventricular remodeling after aortic valve replacement". Z Kardiol 1999; 88: 283-289.
75. Uwabe K., Kitamura M., Hachida M., Mendo M., Hashimoto A., Koyanagi H.: ,,Long-term outcome of left ventricular dysfunction after surgery for severe aortic stenosis". J Heart Valve Dis 1995; 4: 503-507.

76. Waszyrowski T., Kasprzak J.D., Krzemińska-Pakuła M., Drożdż J., Dziatkowiak A., Zasłonka J.: ,,Regression of left ventricular dilatation and hypertrophy after aortic valve replacement". International J Card 1998; 57: 217-225.
77. Hess O.M., Schneider J., Turina M., Dieth K., Krayenbuchl H.P.: ,,Asymmetric septal hypertrophy in patients with aortic stenosis: an adaptive mechanism or co-existence of hypertrophic cardiomyopathy". Am J Cardiol 1982; 49: 923-929.
78. Monrod E.S., Hess O.M., Murakami T., Nonagi H., Corin W. J, Krayenbuehl H.P.: ,,Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement". Circulation 1988; 77: 1345.
79. Lund O., Erlandsen M., Dorup I., Emmertsen K., Flo C., Jensen F.T.: ,,Predictable changes in left ventricular mass and function during ten years after valve replacement for aortic stenosis." J Heart Valve Dis 2004; 13: 357-368.
80. Lund O., Erlandsen M.: ,,Changes in left ventricular function and mass during serial investigations after valve replacement for aortic stenosis." J Heart Valve Dis 2000; 9: 583-593.
81. Montalescot G., Drobinski G., Thomas D., Grosgogeat Y.: ,,Development of left ventricular function following aortic valve replacement." Arch Mal Coeur Vaiss. 1988; 8: 485-492.
82. Brener S.J., Duffy C.I., Thomas J.D., Stewart W.J.: ,,Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction." J Am Coll Cardiol 1995; 25: 305-310.
83. Feigenbaum H.: ,,Echocardiography". 6-th Edition . Lea/Febiger Philadelphia 1986.
84. Lund O., Flo C., Jensen F.T., Emmertsen K., Nielsen T.T., Rasmussen B.S., Hansen O.K., Pilegaard H.K., Kristensen L.H.: ,,Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms." Eur Heart J 1997; 18:1997-87.
85. Lund O., Jensen F.T.: ,,Functional status and left ventricular performance late after valve replacement for aortic stenosis. Relation to preoperative data." Eur Heart J 1998; 9: 1234-1243.
86. Lund O., Kristensen L.H., Baandrup U., Hansen O.K., Nielsen T.T., Emmertsen K., Jensen F.T., Flo C., Rasmussen B.S., Pilegaard H.K.: ,,Myocardial structure as a determinant of pre-and postoperative ventricular function and long-term

prognosis after valve replacement for aortic stenosis.” Eur Heart J 1998; 19: 1099-1108.

87. Mandinov L., Kaufmann P., Maier W., Hess O.M.: ,,Impact of systolic and diastolic dysfunction on postoperative outcome in patients with aortic stenosis”. Eur Heart J. 1997, 18: 1845-1847.
88. Murakami T., Hess O.M., Gage J.E., Grimm J., Krayenbuehl H.P.: ,,Diastolic filling dynamics in patints with aortic stenosis”. Circulation 1986; 73: 1162-1174.
89. Villari B., Vassali G., Monradv E.S., Chiariello M., Turina M., Hess O.M.: ,,Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement.” Circulation 1995; 91: 2353-2358.
90. Cieśla–Dul M., Pfitzner R., Drwiła R., Górkiewicz - Kot I., Sadowski J.: ,,Niska frakcja wyrzutowa jako czynnik ryzyka w operacji wszczepienia sztucznej zastawki aortalnej”. Przegląd Lekarski 2004; 61: 579-584.
91. Dymond D.S., Wolf F.G., Smith D.H.: ,,Severe left ventricular dysfunction in critical aortic stenosis – reversal following aortic valve replacement.” Postgrad Med J 1983; 59: 781-783.
92. Orsinelli D.A., Aurigemma G.P., Battista S., Krendel S., Gaash W.H.: ,,Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness.” J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1679-1683.
93. Ristić-Andelkov A., Gligić B., Damjanović M., Milovanović J., Matunović R., Obradović S.: ,, Aortic valve stenosis.” Vojnosanit Pregl 2003; 60: 167-174.
94. Orłowska-Baranowska E., Zakrzewski D., Grabowski M., Bieganowski A., Michałek P., Hoffman P., Śliwiński M., Biederman A., Różański J., Religia Z., Heybowicz J., Rawczyńska –Englert I.: ,,Czy redukcja przerostu lewej komory po korekcji chirurgicznej zwężenia zastawki aortalnej jest związana z rozmiarem wszczepionej zastawki?” Folia Cardiol 2003; 10: 111-118.
95. Łukasik-Madej B., Różyczka-Chrznowska B., Nyżnyk M.: ,,Problem kwalifikacji do operacji kardiochirurgicznej chorego ze skrajną niewydolnością obukomorową serca w przebiegu zwężenia lewego ujścia tętniczego”. Pol Arch Med Wewn 1995; 94: 447.

96. Tracy GP., Proctor M.S., Hizny C.S.: ,, Reversibility of pulmonary artery hypertension in aortic stenosis after aortic valve replacement.” Ann Thorac Surg 1990; 50: 89-93.
97. Pop C. Metz D., Tassan-Mangina S., Nazeyrollas P., Jamet B., Maes D., Jennesseaux C., Chapoutot L., Baehrel B., Elaerts J.: ,,Dobutamine Doppler echocardiography in severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction. Comparision with postoperative examination”. Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92: 1487-93.
98. Snopek G., Pogorzelska H., Zieliński T., Jarecka A., Korewicki J., Biederman A., Kotliński Z.: ,,Valve replacement for aortic stenosis with severe congestive hart failure and pulmonary hypertension.” J Heart Valve Dis 1996; 5: 268 – 272.
99. Rahimtola S.H.: ,,Severe aortic stenosis with low systolic gradient.” Circulation 2000; 101: 1892
100. Lund O., Jensen F.T.: ,,Functional status and left ventricular performance late after valve replacement for aortic stenosis. Relation to preoperative data.” Eur Heart J 1988; 9: 1234-1243.
101. Bech – Hanssen O., Caidahl K., Wall B., Myken P., Larsson S., Wallentin I.: ,,Influence of aortic valve replacement, prothesis type, and size on functional outcome and ventricular mass in patients with aortic stenosis.” J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 57-65.
102. Lund O., Emmertsen K., Dorup I., Jensen F.T., Flo Ch.: ,,Regression of left ventricular hypertrophy during 10 years after valve replacement for aortic stenosis is related to the preoperative risk profile.” Eur Heart J 2003; 24: 1437-1446.
103. Bailon R., Azpitarte J., Melgares R., Calleja M., Lara J., Moreno T.: ,, Aortic stenosis with left ventricular systolic dysfunction: a severe disease but with good surgical prognosis”. Rev Esp Cardiol. 1989; 42: 631-637.
104. Smucker M.L., Manning S.B., Stuckey T.D., Tyson D.L., Nygaard T.W., Kron I.L.: ,,Preoperative left ventricular wall stress, ejection fraction, and aortic valve gradient as prognostic indicators in aortic valve stenosis.” Cathet Cardiovasc Diagn 1989; 17: 133-143.
105. Schwartz F., Baumnn P., Manthey J., Hoffmann M., Schuler G., Mehmel H., Schmitz W., Kübler W.: ,,The effect of aortic valve replacement on survival”. Circulation 1982; 66: 1105-1110.

106. Jin XY., Pepper J.R., Brecker S.J., Carey J.A., Gibson D.G.: ,,Early changes in left ventricular function after aortic valve replacement for isolated aortic stenosis.” Am J Cardiol 1994; 74: 1142-46.

107. Gaash W.H., Zile M.R., Hoshino P.K., Weinberg E.O., Rhodes D.R., Apstein C.S.: ,,Tolerance of the hypertrophic heart to ischemia: studies in compensated and failing dog hearts with pressure overload hypertrophy.” Circulation 1990; 81: 1644-1653.

108. Mochizuki T., Eberli F.R., Ngoy S., Apstein C.S., Lorell B.H.: ,,Effects of brief repetitive ischemia on contractility, relaxation and coronary flow: exaggerated postischemic diastolic dysfunction in pressure overload hypertrophy.” Circulation Res 1993; 73: 550-558.

109. Menasche P., Grousset C., Apstein C.S., Marotte F., Mousa C., Piwnica A.: ,,Increased injury of hypertrophied myocardium with ischemic arrest: preservation with hypothermia and cardioplegia”. Am Heart J 1985; 110: 1204-1209.

110. Verheul H.A., Van Den Brink R.B., Bouma B.J., Hoedemaker G., Moulijan A.C., Dekker E., Bossuyt P., Dunning A.J.: ,,Analysis of risk factors for excess Mortality after aortic valve replacement.” J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1280-1286.

111. Krayenbuehl H.P., Hess O.M., Monrad S.E., Schneider J., Mall G., Turina M.: ,,Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate and late after aortic valve replacement.” Circulation 1989; 79: 744-755.

112. Villari B., Campbell S.E., Hess O.M., Mall G., Vassalli G., Weber K.T., Krayenbuehl H.P.: ,,Influence of collagen network on left ventricular systolic and diastolic function in aortic valve disease.” J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1477-1484.

113. Wigle E.D.: ,,Myocardial fibrosis and calcerous emboli in valvular heart disease”. Br Heart J 1957; 19: 539-49.

114. Lund O., Larsen K.E.: ,,Cardiac patology after isolated valve replacement for aortic stenosis in relation to preoperative patient status. Early and late autopsy findings.”Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 23: 263-270.

115. Hutchins G.M., Kuhajd F.P., Moore G.W.: ,,Myocardial injury in patients with aortic stenosis.” Am J Cardiovasc Pathol 1986; 1: 311-337.

116. Schwarz F., Flameng W., Schaper J., Langebartels F., Sesto M., Hehrlein F., Schlepper M.: ,,Myocardial structure and function in patients with aortic valve Disease and their relation to postoperative results.” Am J Cardiol 1978; 41: 661-669.
117. Schaper J., Schwarz F., Flameng W., Hehrlein F.: ,,Tolerance to ischemia of hypertrophied human hearts during valve replacement.” Basic Res Cardiol 1973: 171-178.
118. Morris J.J., Schaff H.V., Mullany C.J., Rastogi A., Mc Gregor C.G., Daly R.C., FryeR.L., Orszulak T.A.: ,,Determinants of survival and recovery of left ventricular function after aortic valve replacement.” Ann Thorac Surg 1993; 56: 22-30.
119. Morris J.J., Schaff H.V., Mullany C.J., Morris P.B., Frye R.L., Orszulak T.A.: ,,Gender differences in left ventricular functional response to aortic valve replacement.”Circulation 1994; 90 (2): II-183--II-189.
120. Scott W.C., Miller D.C., Haverich A., Dawkins K., Mitchell R.S., Jamieson S.W., Oyer P.E., Stinson E.B., Baldwin J.C., Shumway N.E.: ,,Determinants of operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement. Discriminant analysis of 1,479 operations.” J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89: 400-13.
121. Weerasinghe A., Yusuf M., Athanasiou T., Wood A., Magee P., Uppal R.: ,,Role of transvalvular gradient in outcome from valve replacement for aortic stenosis”. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1266-71.
122. Rosenhek R., Binder T., Porenta G., Lang I. et al.: ,,Predictors of outcome in severe, asymptomatic arotic stenosis.” New Engl J Med. 2000; 343: 611-618.
123. Aikawa K., Otto C.M.: ,,Timing of surgery in aortic stenosis.” Prog Cardivasc Dis. 2001; 43: 477-493.
124. Ostrowski S., Walczak A., Iwaszkiewicz A., Jaszewski R., Zasłonka J.: ,, Ocena wczesnych wyników implantacji sztucznych zastawek aortalnych u chorych powyżej 65 roku życia.” Przegląd Lekarski 2002; 59: 4-5.
125. Jacob J.L., Garzon S.A., Machado M.C., Lorga A.M., Nicolau J.C., Greco O.T., Braile D.M.: ,, Survival and predictive factors of late mortality in the surgical treatment of aortic stenosis”. Arq Bras Cardiol. 1991 Jul; 57: 21-25.
126. Hess O.M., Villari B., Krayenbuehl H.P.: ,, Diastolic dysfunction in aortic stenosis. Circulation 1993; 87 (suppl. IV): IV-73--IV-76.

127. Walther T., Schubert A., Falk V.: ,,Regression of left ventricular hypertrophy after surgical therapy for aortic stenosis is associated with changes in extracellular matrix gene expression." Circulation 2001; 18: 104 (suppl.1): I-54-I-58.

128. Knez I., Rienmuller R., Maier R. : ,,Left ventricular architecture after valve replacement due to critical aortic stenosis: an approach to disqualify the myth of valve prothesis – patient mismatch?" Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19: 797-805.

129. Pela G., Canna G., Metra M.: ,,Long term changes in left ventricular mass, chamber size and function after valve replacement with severe aortic stenosis and depressed ejection fraction." Cardiology 1997; 88: 315-322.

130. Thomson H., Obrien M., Almeida A., Tesar P.: ,,Haemodynamics and left ventricular mass regression: a comparison of the stentless, stented and mechanical aortic valve replacement. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1998; 13: 572-575.

131. Natsuaki M., Itoh T., Okazaki Y., Ishida H.: ,,Evaluation of postoperative cardiac function and long term results in patient after aortic valve replacement for aortic valve disease with increased left ventricular mass." Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 48: 30-38.

132. Emery R.W., Arom K.V.: ,,The Aortic valve". Hanley & Belfus Inc, Philadelphia 1991.

133. Bech-Hanssen O., Wallentin I., Houltz E., Suurküla M.B., Larsson S., Caidahl K.: ,,Gender differences in patients with severe aortic stenosis: impact on preoperative left ventricular geometry and function, as well as early postoperative morbidity and mortality." Eur J Cardio-thorac Surg1999; 15: 24-30.

134. Lund O.: ,,Preoperative risk evaluation and stratification of long –term survival after valve replacement for aortic stenosis." Circulation 1990; 82: 124-139.

IX. SPIS TABEL, RYCIN I WYKRESÓW

Tabela 1. Dane uzyskane z wywiadu przed operacją.

Tabela 2. Dane uzyskane z badania fizykalnego przed operacją.

Tabela 3. Dane uzyskane z badania EKG przed operacją.

Tabela 4. Dane uzyskane z echokardiografii przed operacją.

Tabela 5. Obciążenia dodatkowe i schorzenia towarzyszące przed operacją.

Tabela 6. Leki zażywane przed operacją.

Tabela 7. Dane śródoperacyjne

Tabela 8. Wczesne wyniki operacji

Tabela 9. Czynniki statystycznie istotne w grupach zgonów wczesnych.

Tabela 10. Przyczyny zgonów wczesnych w grupach I i II.

Tabela 11. Przyczyny reoperacji w okresie szpitalnym.

Tabela 12. Czynniki dyskryminujące zgon wczesny w grupach I i II.

Tabela 13. Dane z wywiadu w okresie odległym

Tabela 14.Dane z badania fizykalnego w okresie odległym

Tabela 15.Dane z badania EKG w okresie odległym

Tabela 16. Dane z badania echokardiograficznego w okresie odległym

Tabela 17. Leki w odległym okresie operacyjnym

Tabela 18. Powikłania odległego okresu pooperacyjnego.

Tabela 19. Czynniki statystycznie istotne w grupach zgonów odległych

Tabela 20. Przyczyny zgonu w okresie odległym

Tabela 21. Czynniki dyskryminujące zgon w okresie odległym w grupach I i II

Tabela 22. Czynniki różnicujące grupy Ia, Ib, i Ic.

Tabela 23. Wpływ operacji na dane z wywiadu

Tabela 24. Wpływ operacji na czynniki z badania fizykalnego.

Tabela 25. Wpływ operacji na czynniki z badania echokardiograficznego

Tabela 26. Wpływ operacji na zażywanie leków

Tabela 27. Predyktory przeżycia w analizie regresji wielokrotnej dla całej grupy

Tabela 28. Predyktory zgonu w okresie okołooperacyjnym dla całej grupy

Tabela 29. Predyktory zgonu w okresie odległym dla całej grupy

Tabela 30. Predyktory zgonu w okresie okołooperacyjnym dla grupy I

Tabela 31. Predyktory zgonu w okresie odległym dla grupy I

Tabela 32. Predyktory zgonu w okresie okołooperacyjnym dla grupy II

Tabela 33. Predyktory zgonu w okresie odległym dla grupy II
Tabela 34. Predyktory ryzyka w okresie wczesnym po AVR w analizie Coxa dla całej grupy.
Tabela 35. Predyktory ryzyka w okresie odległym w analizie Coxa dla całej grupy.
Tabela 36. Predyktory ryzyka w okresie wczesnym po AVR w analizie Coxa dla grupy I
Tabela 37. Predyktory ryzyka w okresie odległym w analizie Coxa dla grupy I.
Tabela 38. Predyktory ryzyka w okresie wczesnym po AVR w analizie Coxa dla grupyII.
Tabela 39. Predyktory ryzyka w okresie odległym w analizie Coxa dla grupy II
Tabela 40. Wartości analizy ROC dla czynników parametrycznych
Tabela 41. Dane demograficzne uzyskane z ankiety QOL.
Tabela 42. Dane społeczne uzyskane z ankiety QOL.
Tabela 43. Dane fizjologiczne uzyskane z ankiety QOL
Tabela 44. Dane psychologiczne uzyskane z ankiety QOL.

Ryc.1. Prawidłowa budowa morfologiczna zastawek półksiężycowatych aorty.

Ryc.2. Mechanizm działania zastawek półksiężycowatych aorty.

Ryc.3. Wada wrodzona – zastawka dwupłatkowa.

Ryc. 4. Choroba reumatyczna – obraz poreumatycznej wady zastawki aortalnej.

Ryc.5. Zmiany zwyrodnieniowo-wapniejące.

Ryc. 6. Schemat patofizjologii zmian ciśnienia i objętości napełniania lewej komory w przebiegu ZLUT.

Ryc.7. Patofizjologia niewydolności lewej komory w przebiegu stenozy aortalnej.

Ryc.8. Zastawki sztuczne dwupłatkowe.

Ryc.9 Zastawki biologiczne.

Ryc.10. Operacje zastawki aortalnej na tle ogólnej liczby operacji w krążeniu pozaustrojowym w latach 1979 – 2004.

Ryc.11. AVR- podłączenie CEC, aortotomia, podanie kardiopleginy.

Ryc.12. AVR – wycięcie zniszczonej zastawki.

Ryc.13. AVR – Dobór protezy zastawkowej.

Ryc.14. AVR – wszczepienie sztucznej zastawki.

Ryc. 15. AVR – zamknięcie aorty i odpowietrzenie serca.

Ryc.16. Zastawka aortalna w badaniu echokardiograficznym.

Ryc.17. Regresja masy mięśniowej LK po operacji.

Ryc.18. Regresja masy włóknistej LK po operacji.

Wykres 1. Rozkładu wieku w badanej grupie pacjentów.

Wykres 2. Rozkład wieku względem płci w badanej grupie pacjentów.

Wykres 3.Prawdopodobieństwo przeżycia po operacji w grupie I i II.

Wykres 4. Porównanie klas NYHA przed i po operacji w grupie badanej.

Wykres 5. Wartość średniej frakcji wyrzutowej przed i po operacji dla grupy I i II.

Wykres 6. Krzywa regresji dla wieku i czasu przeżycia.

Wykres 7. Krzywa regresji dla euroscore logistic i czasu przeżycia.

Wykres 8. Krzywa regresji dla euroscore i czasu przeżycia.

Wykres 9. Krzywa regresji dla NYHA i czasu przeżycia.

Wykres 10. Krzywa regresji dla grubości przegrody międzykomorowej w skurczu i czasu przeżycia.

Wykres 11. Krzywa regresji dla czasu krążenia pozaustrojowego i czasu przeżycia.

Wykres 12. Krzywa regresji dla ilości kardiopleginy i czasu przeżycia.

Wykres 13. Krzywa regresji dla ciśnienie skurczowego krwi po operacji i czasu przeżycia.

Wykres 14. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem IZW.

Wykres 15. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem ZMR

Wykres 16. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem ARDS i koniecznością przedłużonej intubacji.

Wykres 17. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem ONN, dializą otrzewnową i koniecznością wspomagania diurezy.

Wykres 18. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem posocznica.

Wykres 19. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem uszkodzenie OUN.

Wykres 20. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z powikłaniem zatory centralne.

Wykres 21. Prawdopodobieństwo przeżycia po AVR z nałogiem palenia papierosów.

Wykres 22. Krzywa ROC dla zmiennej frakcja wyrzutowa.

Wykres 23. Krzywa ROC dla zmiennej frakcja wyrzutowa w grupie I.

Wykres 24. Krzywa ROC dla zmiennej euroscore logistic.

Wykres 25. Krzywa ROC dla zmiennej euroscore.

Wykres 26. Przyrost procentowy wartości EF po AVR.

Wykres 27. Zmienność średniego wymiaru rozkurczowego LK po AVR.

Wykres 28. Zmienność średniego wymiaru skurczowego LK po AVR.

Wykres 29. Zmienność średniej wartości masy serca po AVR.
Wykres 30. Prawdopodobieństwo utrzymania poprawy po operacji (analiza Kaplana-Meiera).

X. SUMMARY

In the past aortic valve disease was less frequent than mitral valve disease. However, at present most operations on cardiac valves involve the aortic valve. The disease affects mainly men (80%) and becomes symptomatic in the 5^{th} and 6^{th} decade. Aortic stenosis frequently concomitant with aortic regurgitation is the commonest pathology.

Several thousand operations on cardiac valves, most frequently due to rheumatic disease are performed annually in Poland. In 2004 the Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College in Krakow performed 551 operations on patients with heart valve disease and 110 operations on patients with valvular defects submitted also to myocardial revascularization. Of them 282 operations were done on the aortic valve. Since the establishment of the Department in 1979 until 2004 there were 22 760 operations using extracoroporeal circulation, and over 5300 (23.2%) on the aortic valve.

Until recently patients with severe aortic defects and low ejection fraction (30-40% or less) were considered to be at high and unacceptable risk and surgical results were found unsatisfactory. For this reason some patients did not qualify for surgical treatment. It was necessary to start searching for objective criteria to determine optimal timing of AVR, uneventful post-operative course and reversibility of hemodynamic disorders. It was important to identify high-risk patients and high-risk factors in order to establish appropriate management strategies in these patients.

The purpose of the present study was to assess the results of aortic valve replacement in patients with isolated aortic stenosis and low ejection fraction, the prognostic value of ejection fraction and other factors that increase the operative risk. The study group consisted of 126 patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤40% (14 – 40%, mean 31%±7.6), recruited from the patients who had been operated on in the Department between 1990 and 2003. The remaining echocardiographic parameters indicated critical aortic stenosis (valve area 0.61 cm^2, gradient max.: 76 mmHg, mean: 41.6 mmHg) with marked left ventricular hypertrophy and dilatation, segmental wall motion abnormalities, left atrial and right ventricular enlargement. For statistical purposes subjects with LVEF >40% (mean 59% ± 8.9) were matched as controls. Enrollment of patients with “pure” aortic stenosis provided a possibility of

eliminating other pathomechanisms (i.e. coronary artery disease, cardiomyopathy) that decrease LVEF. Over 200 parameters obtained from interview, physical examination, ECG and echocardiography were analyzed and compared between groups. Retrospective analysis was based on medical records and control examination was performed in 164 patients referring to the Out-Patient Consultation Department. Statistical analysis was performed using discriminant function analysis (univariate ANOVA test, unpaired and paired Student's t-tests, chi² test, Fisher's exact test, Mann-Whitney test, Wilcoxon test), multiple linear regression analysis, multiple and stepwise logistic regression analysis, Kaplan-Meyer survival analysis and logrank test, Cox's hazard model and ROC analysis. Mean age was 57.4 ± 9.5 years, and males were predominant (83%). Total follow-up was 14 years (2 – 145 months, mean 56 months). All patients immediately pre-operatively were in NYHA class III or IV and none of them was asymptomatic.

In the study group 11% of patients died (as compared with 5.5% in the control group), including ¼ who died for surgical reasons independent of the clinical condition. Cardiogenic shock was the main cause of death. Actuarial 5-year survival was 78%, but 14-year survival was as high as 72% and did not differ significantly from that in the controls. After surgical operation 89% of patients improved to NYHA class I and II. There were no complaints in 40% of patients. Fainting or dyspnea at rest were also absent. The number and type of medications was significantly decreased. Almost 60% of patients declared that the effects of AVR were beyond their expectations. Within the first year after the operation LVEF significantly improved, from 31% to 52% on average (i.e. almost 150% of mean baseline value to maximum 300%!). On echocardiography left ventricular wall dimensions and thickness and myocardial mass were reduced and diastolic function was improved. Statistical analysis in patients who died and survived in both groups did not show any relationship between death and LVEF, which was further confirmed when analyzing the effect of various variables on survival and death. Logistic regression analysis and Cox's hazard model identified risk factors for aortic valve replacement in isolated aortic stenosis. Preoperative predictors include poor NYHA class and EuroScore scale (logistic), emergent operation, history of pulmonary edema, concomitant diabetes mellitus, bacterial endocarditis, myocardial hypertrophy and reduced valvular gradient. Early post-operative predictors are cardiogenic shock and it complications, late predictors include endocarditis, cerebral emboli and smoking. ROC analysis was used to define cut-off points for individual risk

predictors. The cut-off value for LVEF was 31%. The following conclusions can be drawn from the results of the analyses:

1. The outcome of surgical treatment in patients with isolated aortic stenosis and low pre-operative ejection fraction is good and comparable with that in patients with normal EF, despite slightly increased risk of early death.
2. Operative risk is acceptable, because the operation improves both short- and long-term survival.
3. The cut-off value of ejection fraction beyond which the operative risk increases significantly is 30%.
4. The EF value is not an independent significant risk factor for early and long-term outcome and should not be an absolute contraindication for AVR.
5. Aortic valve replacement in patients with low preoperative ejection fraction quickly increases the ejection fraction, and improves clinical condition and quality of life.
6. The most important preoperative predictors of poor outcome after AVR include myocardial hypertrophy, reduced valvular gradient, bacterial endocarditis, hemodynamic condition and diabetes mellitus.
7. The most important postoperative predictors of poor outcome early after the operation are cardiogenic shock and its complications, whereas late predictors include endocarditis, cerebral emboli and smoking.