



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΑΜΕΣΕΣ ΚΑΙ ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ Ή
ΠΑΡΑΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΔΙΑΦΥΓΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ**

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ - ΠΑΝΤΕΛΗΣ Σ. ΠΑΤΡΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΚΑΡΔΙΑΣ, ΘΩΡΑΚΟΣ & ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΑΜΕΣΕΣ ΚΑΙ ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ Ή
ΠΑΡΑΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΔΙΑΦΥΓΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ**

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ - ΠΑΝΤΕΛΗΣ Σ. ΠΑΤΡΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΚΑΡΔΙΑΣ, ΘΩΡΑΚΟΣ & ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, αρ. 202, παρ. 2 (Νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης του κ. Πάτρη Βασιλείου Παντελή: 10-4-2014

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 764^α/17-6-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Συμινελάκης Σταύρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Αποστολάκης Ευστράτιος, Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Νάκα Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 30-7-2014

«Άμεσες και απώτερες επιπτώσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με βαλβιδική ανεπάρκεια η παραβαλβιδική διαφυγή μετά από διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 901^α/17-7-2019

Αποστολάκης Ευστράτιος	Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μήτσης Μιχαήλ	Καθηγητής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μιχάλης Λάμπρος	Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατσούρας Χρήστος	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κούτσιας Στυλιανός	Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Νάκα Αικατερίνη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Συμινελάκης Σταύρος	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 20-9-2019

Ιωάννινα 1-10-2019

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	1
Εισαγωγή	3
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
Κεφάλαιο 1^ο: Καρδιακές βαλβιδοπάθειες	7
1.1 Στοιχεία ανατομικής και φυσιολογίας.....	7
1.2 Επιδημιολογία και είδη καρδιακών βαλβιδοπαθειών	8
Κεφάλαιο 2^ο: Στένωση αορτικής βαλβίδας	11
2.1 Ορισμός και επιδημιολογία	11
2.2 Αιτιοπαθογένεια	11
2.3 Παθολογική φυσιολογία.....	12
2.4 Κλινικές εκδηλώσεις	13
2.5 Παρακλινικός έλεγχος.....	14
2.6 Εκτίμηση ασθενών	14
2.6.1 Ταξινόμηση ασθενών με αορτική στένωση	15
2.6.2 Ταυτοποίηση ασθενών με αορτική στένωση.....	15
Κεφάλαιο 3^ο: Θεραπευτική αντιμετώπιση της στένωσης αορτικής βαλβίδας	17
3.1 Γενικά θεραπευτικά μέτρα και φαρμακολογική θεραπεία	17
3.2 Χειρουργική αντιμετώπιση	18
3.3 Λιγότερο επεμβατικές τεχνικές.....	24
Κεφάλαιο 4^ο: Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI)	25
4.1 Ενδείξεις και αντενδείξεις TAVI	25
4.2 Διεπιστημονική ομάδα καρδιάς (Heart Team).....	27
4.3 Υποψήφιοι ασθενείς για TAVI – Κριτήρια καταλληλότητας.....	31
4.3.1 Χειρουργικός κίνδυνος.....	32

4.3.2 Ανατομικά κριτήρια	34
4.3.2.1 Αορτικός δακτύλιος.....	36
4.3.2.2 Αορτική ρίζα και στόμια στεφανιαίων αγγείων.....	38
4.3.2.3 Περιφερικά αγγεία και επιλογή οδού προσπέλασης.....	39
4.4 Είδη βαλβίδων – Τεχνικά χαρακτηριστικά	41
4.4.1 Medtronic Core Valve	42
4.4.2 Sapiens - Edwards.....	44
4.4.3 Boston Lotus.....	46
4.4.4 Accurate Neo.....	47
4.4.5 Portico.....	48
4.4.6 JenaValve	49
4.4.7 Allegra.....	50
4.4.8 Direct Flow	50
4.5 Σύγκριση TAVI με τη χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	53
4.6 Επιπλοκές TAVI.....	56
4.6.1 Αγγειακές επιπλοκές.....	58
4.6.2 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.....	59
4.6.3 Οξεία νεφρική βλάβη	61
4.6.4 Κολποκοιλιακός αποκλεισμός που χρήζει μόνιμου βηματοδότη.....	62
4.6.5 Παραβαλβιδική διαφυγή	64
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	67
5. Σκοπός.....	69
6. Σημαντικότητα της μελέτης	69
7. Υλικό και μέθοδος.....	69
7.1 Ερευνητικός σχεδιασμός και μεταβλητές	69

7.2 Πληθυσμός και συλλογή δεδομένων.....	71
7.3 Περιγραφή επεμβατικής διαδικασίας (TAVI).....	73
7.4 Ηθική & δεοντολογία.....	77
7.5 Στατιστική Ανάλυση.....	77
8. Αποτελέσματα.....	78
9. Συζήτηση.....	97
10. Περιορισμοί μελέτης.....	104
11. Συμπεράσματα - Προτάσεις.....	104
Περίληψη– Λέξεις ευρετηρίου.....	105
Summary – Keywords.....	109
Βιβλιογραφία.....	113

Πρόλογος

Οι ολοένα και περισσότερο αυξανόμενες ανάγκες του πληθυσμού για παροχή υπηρεσιών φροντίδας υγείας υψηλής ποιότητας και αποτελεσματικότητας επιτάσσουν την εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης με στόχο την παροχή της βέλτιστης φροντίδας βάσει αποδείξεων (evidence – based medicine). Για να μπορέσει, λοιπόν, η άσκηση του ιατρικού έργου να είναι επωφελής θα πρέπει να κατευθύνεται από επιστημονική γνώση, βασική προϋπόθεση για την απόκτηση της οποίας είναι η επιστημονική έρευνα.

Οι ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελούν έναν ευρύ πληθυσμό ασθενών με αυξημένες ανάγκες και ιδιαιτερότητες. Άλλωστε, η στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί τη συχνότερη βαλβιδοπάθεια που χρήζει θεραπείας σε επίπεδο δευτεροβάθμιας ή/και τριτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Πέρα από την κλασική χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, η οποία εξακολουθεί να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους πάσχοντες από σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, στις μέρες μας η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation - TAVI) αποτελεί τη μοναδική θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής τους βαλβίδας, οι οποίοι αποκλείονται από τη χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας, λόγω του εξαιρετικά υψηλού περιεγχειρητικού τους κινδύνου και οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως ανεγχείρητοι. Παράλληλα, αποτελεί μία πολύ καλά τεκμηριωμένη και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου, ενώ τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί ερευνητικά δεδομένα που να χαρακτηρίζουν ως επαρκώς τεκμηριωμένη και επωφελή την εφαρμογή της ακόμη και στην ομάδα των ασθενών που χαρακτηρίζονται ως ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου.

Μέσω της παρούσας μελέτης προσπαθήσαμε να καταλήξουμε σε συμπεράσματα σχετικά με την έκβαση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI μέσω της διαμηριαίας ή της διακορυφαίας οδού της αριστερής κοιλίας. Κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής, η πορεία ήταν δύσκολη και επίπονη, αλλά παράλληλα σημαντικά επωφελής. Κατά τη διάρκεια της ανηφορικής αυτής διαδρομής αισθάνομαι τυχερός, αλλά παράλληλα και ευγνώμων προς την οικογένεια μου, φίλους, συνεργάτες, καταξιωμένους δασκάλους και επιστήμονες που στάθηκαν δίπλα μου ως πολύτιμοι αρωγοί στην πολύ δύσκολη αυτή προσπάθεια. Θα ήθελα ιδιαίτερος να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Επιβλέποντα της Διδακτορικής μου Διατριβής Αναπληρωτή Καθηγητή κ.

Συμμετέλακα Σταύρο για τη διαρκή υποστήριξη και καθοδήγηση, αλλά και στα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Νάκα Αικατερίνη και Καθηγητή κ. Αποστολάκη Ευστράτιο, από το Ιατρικό Τμήμα, Σχολής Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων). Επιπροσθέτως θα ήθελα να ευχαριστήσω για την αρωγή τους τους συναδέλφους μου Field Mark, Kuduvalli Manoj, Οο Aung (Liverpool Heart and Chest Hospital, UK) και Αργυρίου Μιχάλη και Γιακουμιδάκη Κωνσταντίνο (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ο Ευαγγελισμός»), Λάμα Νίκη (Μονάδα Έρευνας Ακτινολογίας και Καρδιαγγειακής Απεικόνισης στο Β'Εργαστήριο Ακτινολογίας ΕΚΠΑ). Χωρίς τη δική τους βοήθεια και υποστήριξη το παρόν πόνημα θα είχε μείνει ημιτελές και δεν θα ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθούν οι δύο δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά με σύστημα κριτών, γεγονός προαπαιτούμενο για την υποβολή της διδακτορικής διατριβής. Συγκεκριμένα, οι ακόλουθες:

1) **Patris V, Giakoumidakis K, Argiriou M, Naka KK, Apostolakis E, Field M, Kuduvalli M, Οο A, Siminelakis S. Predictors of length of stay and duration of tracheal intubation after transcatheter aortic valve implantation.** Journal of Thoracic Disease 2017, 9: 1012-1022

2) **Patris V, Giakoumidakis K, Argiriou M, Naka KK, Apostolakis E, Field M, Kuduvalli M, Οο A, Siminelakis S. Factors associated with early cardiac complications following transcatheter aortic valve implantation with transapical approach.** Pragmatic and Observational Research 2018, 9: 21-27

Εισαγωγή

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί τη συχνότερη καρδιακή βαλβιδοπάθεια που χρήζει θεραπείας σε επίπεδο δευτεροβάθμιας ή/και τριτοβάθμιας φροντίδας υγείας, με κυριότερη αιτία την εκφυλιστική ασβέστωση της φυσιολογικής τρίπτυχης βαλβίδας. Η δύσπνοια, ο θωρακικός πόνος, η απώλεια της συνείδησης, συνήθως μετά από κόπωση, αλλά και ο αιφνίδιος θάνατος αποτελούν συχνές κλινικές εκδηλώσεις στους πάσχοντες από σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας.

Αν και η χειρουργική αντικατάσταση της πάσχουσας βαλβίδας αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση, στις μέρες μας, κάθε έτος, περίπου 180,000 ασθενείς σε Ευρώπη και Βόρειο Αμερική, μεταξύ των οποίων περίπου 2,800 ασθενείς στην Ελλάδα, είναι υποψήφιοι για διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI). Μάλιστα, τα τελευταία έτη η TAVI έχει αυξησει, ολοένα και περισσότερο τις ενδείξεις της, συμπεριλαμβάνοντας ακόμη και ενδιάμεσου εγχειρητικού κινδύνου ασθενείς. Παράλληλα, σε εξέλιξη βρίσκονται πολλές ερευνητικές προσπάθειες με στόχο την περαιτέρω τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της TAVI για τη θεραπεία ασθενών, οι οποίοι πληρούν προκαθορισμένα κριτήρια για τη συγκεκριμένη επεμβατική διαδικασία. Για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της TAVI σημαντικός είναι ο ρόλος της διεπιστημονικής ομάδας καρδιάς, η οποία βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων και ολιστικής προσέγγισης των ασθενών θα κληθεί να εκτιμήσει την καταλληλότητά τους ως υποψηφίων για TAVI, συμβάλλοντας εν τέλει στο βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή περιλαμβάνει δύο μεγάλα μέρη. Στο πρώτο μέρος (γενικό μέρος) πραγματοποιήθηκε ευρεία ανασκόπηση της ήδη υπάρχουσας γνώσης, η οποία επιμερίστηκε σε 4 κεφάλαια.

Στο πρώτο κεφάλαιο περιγράφονται οι καρδιακές βαλβιδοπάθειες, στο δεύτερο αναλύεται η στένωση της αορτικής βαλβίδας ως προς τον ορισμό και την επιδημιολογία της, την αιτιοπαθογένειά της, την παθολογική της φυσιολογία και τις κλινικές τις εκδηλώσεις. Επιπροσθέτως, παρατίθενται δεδομένα σχετικά με τον παρακλινικό έλεγχο και την εκτίμηση των πασχόντων, η οποία περιλαμβάνει την ταξινόμηση και ταυτοποίηση εκείνων με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας. Το τρίτο κεφάλαιο επικεντρώνεται στις μεθόδους θεραπευτικής αντιμετώπισης της στένωσης της αορτικής βαλβίδας, ενώ στο

αμέσως επόμενο κεφάλαιο (στο τέταρτο) παρατίθενται αναλυτικά βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την TAVI, τα οποία περιλαμβάνουν τις ενδείξεις και αντενδείξεις της, τη διεπιστημονική ομάδα καρδιάς (Heart Team), τους υποψηφίους για TAVI μαζί με τα κριτήρια καταλληλότητά τους, βάσει της εκτίμησης του χειρουργικού κινδύνου, των ανατομικών κριτηρίων (αορτικός δακτύλιος, αορτική ρίζα, στόμια στεφανιαίων αγγείων, περιφερικά αγγεία), αλλά και της βέλτιστης οδού προσπέλασης. Στο ίδιο κεφάλαιο περιγράφονται τα είδη των χρησιμοποιούμενων βαλβίδων και τα τεχνικά τους χαρακτηριστικά. Ακολούθως, πραγματοποιείται ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τη σύγκριση ανάμεσα στην TAVI και την κλασική χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, ενώ το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με ανασκόπηση των κυριότερων επιπλοκών των TAVI.

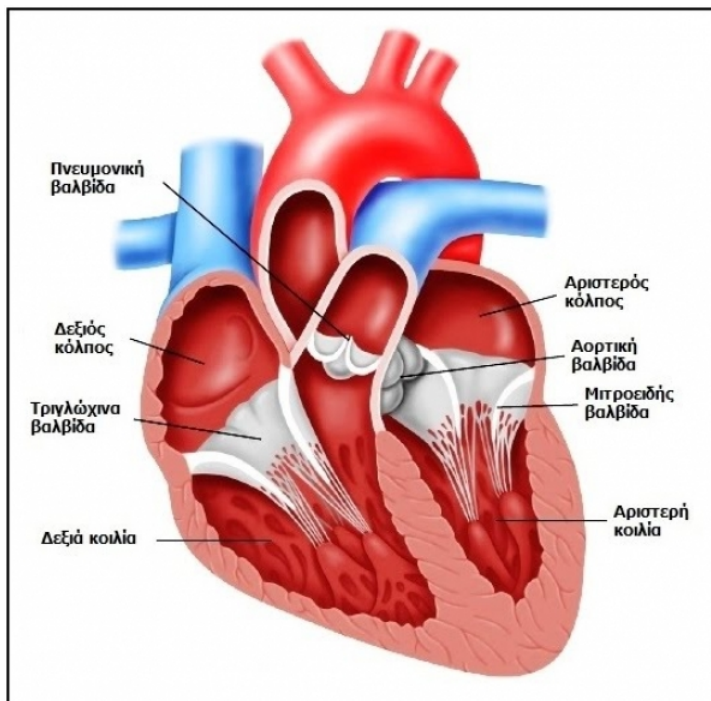
Στο δεύτερο μέρος (ειδικό μέρος) της παρούσας διατριβής πραγματοποιείται η έκθεση του σκοπού, της σημαντικότητας, αλλά και της ερευνητικής μεθοδολογίας της μελέτης μας. Ακολουθεί η παράθεση των αποτελεσμάτων της μελέτης, αλλά και η συζήτησή τους, ώστε να μπορέσουν τα αποτελέσματα αυτά αφενός να ερμηνευθούν και αφετέρου να αντιπαρατεθούν με εκείνα της ήδη υπάρχουσας ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας. Το ειδικό μέρος της διατριβής ολοκληρώνεται με παράθεση των κυριότερων περιορισμών της μελέτης μας, αλλά και των συμπερασμάτων στα οποία καταλήγει. Τέλος, δεν παροράται και η παράθεση προτάσεων για μελλοντική έρευνα, στηριζόμενων στους κύριους περιορισμούς της παρούσας μελέτης μας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1^ο: Καρδιακές βαλβιδοπάθειες

1.1 Στοιχεία ανατομικής & φυσιολογίας

Η καρδιά διαθέτει τέσσερις βαλβίδες (Εικόνα 1), δύο κολποκοιλιακές και δύο μηνοειδείς, οι οποίες επιτρέπουν την ορθόδρομη ροή του αίματος ανάμεσα στις καρδιακές κοιλότητες (κολποκοιλιακές βαλβίδες), αλλά και ανάμεσα στις κοιλίες της καρδιάς και τα μεγάλα αγγεία (μηνοειδείς βαλβίδες). Επιπροσθέτως, δεν επιτρέπουν την παλινδρόμηση αίματος, εξασφαλίζοντας τη φυσιολογική του ροή. Κάθε βαλβίδα διαθέτει έναν ινώδη δακτύλιο, επί του οποίου προσφύονται οι γλωχίνες, για τις περιπτώσεις της τριγλώχινας και της μιτροειδούς ή οι πτυχές της, για τις περιπτώσεις της πνευμονικής και της αορτικής.¹



Εικόνα 1. Καρδιακές κοιλότητες και βαλβίδες

Οι κολποκοιλιακές βαλβίδες διακρίνονται στη δεξιά κολποκοιλιακή ή τριγλώχινα που συνδέει τον δεξιό κόλπο της καρδιάς με τη δεξιά κοιλία, καθώς και στην αριστερά κολποκοιλιακή ή μιτροειδή βαλβίδα που επιτρέπει τη φυσιολογική ροή του αίματος από τον αριστερό κόλπο στην αριστερά κοιλία. Ως προς την ανατομική τους, η τριγλώχινα βαλβίδα διαθέτει τρεις γλωχίνες (πρόσθια, οπίσθια και διαφραγματική), οι οποίες με την

αρωγή των τενόντιων χορδών συνδέονται μέσω των θηλοειδών μυών στο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας. Η μιτροειδής βαλβίδα αποτελείται από δύο γλωχίνες, την πρόσθια και την οπίσθια, οι οποίες επίσης μέσω τενόντιων χορδών συνδέονται με τους θηλοειδείς μυς της αριστεράς κοιλίας.²

Οι μηννοειδείς βαλβίδες διακρίνονται στην πνευμονική και την αορτική και εμφανίζουν τρεις πτυχές (τρίπτυχες βαλβίδες), οι οποίες προσφύονται σε ινώδη δακτύλιο. Η πνευμονική βρίσκεται στη ρίζα της πνευμονικής αρτηρίας και επιτρέπει τη ροή αίματος από τη δεξιά κοιλία στην πνευμονική αρτηρία, ενώ η αορτική βρίσκεται στη ρίζα της αορτής και εξασφαλίζει την επικοινωνία ανάμεσα στην αριστερά κοιλία και την αορτή. Οι τρεις πτυχές της αορτικής βαλβίδας ονομάζονται αριστερή, δεξιά (αναλόγως με τη συστοίχως εκφυόμενη στεφανιαία αρτηρία) και μη στεφανιαία.¹

1.2 Επιδημιολογία και είδη καρδιακών βαλβιδοπαθειών

Οι βαλβιδικές παθήσεις της καρδιάς, αποτελούν νοσολογικές οντότητες με παγκόσμια κατανομή και ενδιαφέρον, τόσο στις αναπτυγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες.^{3,4} Τα τελευταία 60 έτη η αιτιοπαθογένεια των καρδιακών βαλβιδοπαθειών έχει αλλάξει σημαντικά, λόγω του περιορισμού της ρευματικής καρδιοπάθειας στο Δυτικό Κόσμο, αλλά και της παράλληλης αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης με αποτέλεσμα, ενώ παλαιότερα οι περισσότερες ήταν ρευματικής αιτιολογίας βαλβιδοπάθειες στις μέρες μας η πλειονότητα αυτών να σχετίζεται με εκφυλιστικές διεργασίες.⁴ Ωστόσο, παρατηρούνται σημαντικές δυσκολίες ως προς την ακριβή επιδημιολογική θεώρηση των καρδιακών βαλβιδοπαθειών, λόγω του μικρού αριθμού μελετών που τεκμηριώνουν την παρουσία βαλβιδοπάθειας μέσω της ηχοκαρδιογραφίας. Επιπλέον, ευρήματα προκύπτοντα μέσω της κλινικής εξέτασης δεν αρκούν για να τεκμηριώσουν την παρουσία καρδιακής βαλβιδοπάθειας, ενώ παράλληλα μία σημαντική παράμετρος που περιορίζει την ακριβή επιδημιολογική θεώρηση των νοσημάτων αυτών είναι η παρουσία μελετών με μεγάλες σειρές χειρουργικών ασθενών, οι οποίοι στην πλειοψηφία τους, εμφανίζουν σοβαρή βαλβιδοπάθεια, δεδομένου ότι εκείνοι με μικρότερου βαθμού βαλβιδοπάθεια ή ακόμη και όσοι με σοβαρή βαλβιδοπάθεια δε συναίνεσαν να υποβληθούν σε χειρουργική θεραπεία έχουν αποκλειστεί εξ αυτών.⁴

Στις αναπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός των καρδιακών βαλβιδοπαθειών ανέρχεται στο 2,5%, αυξανόμενος κυρίως μετά την ηλικία των 65 ετών ως αποτέλεσμα εκφύλισης των βαλβίδων, με συνέπεια να πλησιάζει ακόμη και το 13,2% σε ηλικίες μεγαλύτερες των 75 ετών. Στην Ευρώπη η ρευματική βαλβιδοπάθεια εξακολουθεί να ευθύνεται για το 22% τους συνόλου των βαλβιδικών παθήσεων της καρδιάς. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η ρευματική νόσος της καρδιάς αποτελεί την κύρια αιτία καρδιακής βαλβιδικής νόσου, με επιπολασμό που αγγίζει τις 20-30 περιπτώσεις ανά 1,000 άτομα του γενικού πληθυσμού.^{4,5} Άλλες αιτίες, όπως η φλεγμονώδης διήθηση των βαλβίδων, η ενδοκαρδίτιδα, οι συγγενείς βλάβες, αλλά και οι οφειλόμενες σε προηγηθείσα ακτινοθεραπεία ή σε χορήγηση φαρμάκων, όπως η φενφλουραμίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με φεντερμίνη⁶ βαλβιδοπάθεια αποτελούν λιγότερο από το 10% του συνόλου των αιτιών της βαλβιδικής νόσου της καρδιάς.^{4,5}

Οι καρδιακές βαλβιδοπάθειες περιλαμβάνουν την στένωση ή την ανεπάρκεια των βαλβίδων της καρδιάς, δηλαδή της αορτικής, της μιτροειδούς, της τριγλώχινας και της πνευμονικής.

Κεφάλαιο 2^ο: Στένωση αορτικής βαλβίδας

2.1 Ορισμός και επιδημιολογία

Η φυσιολογική αορτική βαλβίδα έχει τρεις ημισεληνοειδείς (μηννοειδείς) πτυχές ίσου μεγέθους και εμβαδόν στομίου σε πλήρη διάνοιξη 3-4 cm². Ως στένωση αορτικής βαλβίδας εννοούμε συνήθως την ελάττωση του εμβαδού του στομίου της βαλβίδας σε πλήρη διάνοιξη κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο των 3cm².^{3,7}

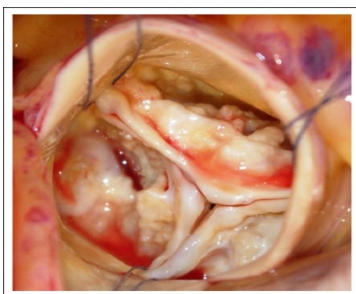
Ο επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό αγγίζει το 0,4%, αυξανόμενος όμως σημαντικά με την ηλικία.⁵ Επιπλέον, στηριζόμενοι σε ευρήματα μελετών που διενεργήθηκαν σε μεγάλες σειρές ασθενών στις ΗΠΑ (δύο μελέτες με δείγμα 11,911 και 5,201 ασθενών αντίστοιχα)^{8,9} και στη Φινλανδία μελέτη με δείγμα 577 ασθενών¹⁰ ο επιπολασμός της στένωσης της αορτικής βαλβίδας εκτιμάται στο 2% για την ηλικιακή ομάδα 70-80 ετών, αυξανόμενος στο 3-9% για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών.

Σύμφωνα με τη EuroHeart Survey¹¹ η στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρδιακής βαλβιδοπάθειας. Από την άλλη πλευρά η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη των Nkomo et al⁸ που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ σε συνολικό δείγμα 11,911 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η στένωση της αορτικής βαλβίδας ήταν η δεύτερη σε συχνότητα καρδιακή βαλβιδοπάθεια, μετά την ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Πάντως, η στένωση αορτικής βαλβίδας φαίνεται να είναι η συχνότερη βαλβιδοπάθεια που χρήζει θεραπείας σε επίπεδο δευτεροβάθμιας – τριτοβάθμιας φροντίδας υγείας.¹²

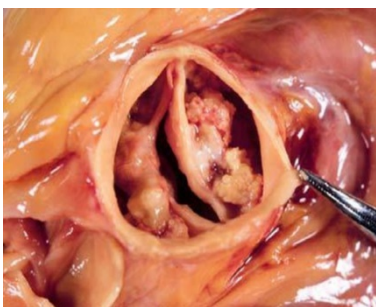
2.2 Αιτιοπαθογένεια

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι μία προοδευτικώς εξελισσόμενη νόσος, με κυριότερες αιτίες την εκφυλιστική ασβέσωση της φυσιολογικής τρίπτυχης βαλβίδας (Εικόνα 2A), την εκφύλιση της συγγενώς δίπτυχης βαλβίδας και το ρευματικό πυρετό (Εικόνα 2B).^{13,14} Η εκφύλιση της συγγενώς δίπτυχης αορτικής βαλβίδας εμφανίζεται συνήθως 10-20 έτη πρωϊμότερα από την κλασική εκφυλιστική αποτιάνωση της φυσιολογικής βαλβίδας, συνεπεία της αύξησης της ηλικίας.³

A



B



Εικόνα 2. Εκφυλιστική ασβέστωση **A)** τρίπτυχης αορτικής βαλβίδας (Πηγή: Salas MJ, et al. (2012). Medical Therapy for Calcific Aortic Stenosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 17, 133-8) και **B)** συγγενώς δίπτυχης αορτικής βαλβίδας (Πηγή: Bergsland J. (2012). Major Innovations and Trends in the Medical Device Sector. *Acta Inform Med*, 20, 44-6)

2.3 Παθολογική φυσιολογία

Η προοδευτική ασβεστοποιός εκφύλιση της αορτικής βαλβίδας σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 έτη) αποτελεί τη συχνότερη αιτία στένωσης της στις αναπτυγμένες χώρες. Παθοφυσιολογικές διεργασίες ομοιάζουσες με τον μηχανισμό της αθηρωμάτωσης, όπως φλεγμονώδης διήθηση με συμμετοχή μακροφάγων, T λεμφοκυττάρων και ινοβλαστών λαμβάνουν χώρα οδηγώντας προοδευτικά στην αποτιάνωση και εν τέλει στένωση του στομίου της βαλβίδας.^{2,15} Αποτέλεσμα της στένωσης της αορτικής βαλβίδας είναι η αντιρροπιστική τοιχωματική υπετροφία της αριστεράς κοιλίας, ώστε να μπορέσει να υπερνικήσει το αυξημένο προφόρτιό της.¹⁵ Η συστολική λειτουργία διατηρείται στα αρχικά στάδια, αλλά η αριστερά κοιλία χάνει την ελαστικότητά της, γίνεται λιγότερο ευένδοτη και επηρεάζεται η διαστολική της λειτουργία. Η προκληθείσα αυτή αναδιαμόρφωση (remodeling) της αριστεράς κοιλίας οδηγεί σε αύξηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, καθώς και σε ταυτόχρονη ελάττωση της πίεσης άρδευσης των στεφανιαίων, λόγω απόφραξης στεφανιαίων αρτηριδίων από το υπερτροφικό μυοκάρδιο. Οι καταστάσεις αυτές τελικά οδηγούν σε μυοκαρδιακή ισχαιμία.⁷

2.4 Κλινικές εκδηλώσεις

Η κλασική τριάδα εκδηλώσεων σε ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι η δύσπνοια, ο θωρακικός πόνος και η απώλεια συνείδησης, συνήθως κατά την κόπωση.^{7,15} Επιπροσθέτως, ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί εκδήλωση, σπάνια στους ασυμπτωματικούς ασθενείς και σημαντικά συχνότερη στους ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί μέχρι την ελάττωση του εμβαδού του στομίου της βαλβίδας στα 1-1,5 cm².⁷

Η δύσπνοια, πολλές φορές, εμφανίζεται σε πρωιμότερο στάδιο, συγκριτικά με τα υπόλοιπα συμπτώματα και οφείλεται στην αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας και την επακόλουθη πνευμονική συμφόρηση. Ο σθηθαγχικός πόνος είναι συνέπεια των αυξημένων απαιτήσεων του υπερτροφικού μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας σε οξυγόνο ή ακόμη και αποτέλεσμα συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου. Ενδεχομένως και η μειωμένη προσφορά οξυγόνου λόγω συμπίεσης των στεφανιαίων αγγειακών κλάδων στο υπερτροφικό μυοκάρδιο να συμβάλλει στην εμφάνιση θωρακικού άλγους. Η απώλεια συνείδησης και τα συγκοπτικά επεισόδια που χαρακτηρίζουν ασθενείς με στένωση αορτής, παρατηρούνται κατά τη σωματική δραστηριότητα και οφείλονται στην αδυναμία της καρδιάς να εξασφαλίσει επαρκή καρδιακή παροχή σε συνθήκες άσκησης. Σύνθετοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που περιλαμβάνουν τη δυσλειτουργία των τασεοϋποδοχέων δευτερογενώς λόγω της αυξημένης τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας, οδηγούν σε υπόταση και βραδυκαρδία, καταστάσεις που ελαττώνουν σημαντικά την καρδιακή παροχή, συνεπώς και την άρδευση του εγκεφάλου.^{15,16} Ο αιφνίδιος θάνατος σχετίζεται με την εμφάνιση αρρυθμιών, όπως κοιλιακή ταχυκαρδία, διαταραχές αγωγιμότητας ή ανώμαλο αντανακλαστικό Bezold Jarisch, που προκαλεί υπόταση και βραδυκαρδία.¹⁶

Από την κλινική εξέταση ασθενών με στένωση της αορτικής βαλβίδας παρατηρείται ο χαρακτηριστικός αρτηριακός σφυγμός της αορτικής στένωσης (*parvus et tardus*), ο οποίος χαρακτηρίζεται από βραδεία άνοδο, μικρό εύρος και παρατεταμένη διάρκεια. Ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανό να μην εκδηλώνουν τον χαρακτηριστικό αυτόν σφυγμό λόγω μειωμένης ελαστικότητας των αγγείων. Η καρδιακή ώση είναι στη φυσιολογική της θέση, αλλά εμφανίζεται παρατεταμένη. Ακροαστικά ο δεύτερος καρδιακός τόνος έχει μικρότερη ένταση και σε σοβαρή στένωση μπορεί να είναι μονήρης. Χαρακτηριστικό είναι και το φύσημα της αορτικής στένωσης το οποίο αρχίζει από τον πρώτο τόνο και τελειώνει πριν από τον δεύτερο, όντας έντονο, τραχύ και μεταδιδόμενο έως τον τράχηλο. Η ένταση και το μέγεθος του φύσηματος δε σχετίζονται με τη βαρύτητα της αορτικής στένωσης.⁷

2.5 Παρακλινικός έλεγχος

Το υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου. Διαπιστώνεται πάχυνση και συχνά, αν δεν συνυπάρχει σημαντική ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας, αναδεικνύεται η ανατομική της βαλβίδας, αν πρόκειται δηλαδή για δίπτυχη ή τρίπτυχη. Οι πτυχές της βαλβίδας εμφανίζουν ελαττωμένη διάνοιξη και κινητικότητα. Επιπλέον, διαπιστώνονται η συσταλτικότητα (κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλία - ΚΕΑΚ) και οι διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας, καθώς και τυχόν συνυπάρχουσα ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας. Το συνεχές Doppler απεικονίζει την ταχύτητα της διαβαλβιδικής ροής σε σχέση με το χρόνο και υπολογίζει τη μέγιστη κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα. Με την εξίσωση συνεχείας υπολογίζεται η επιφάνεια του αορτικού στομίου (Aortic Valve Area - AVA) και η βαρύτητα της στένωσης ($AVA > 1,5 \text{ cm}^2$: ήπια στένωση, $AVA = 1-1,5 \text{ cm}^2$: μέτρια στένωση, $AVA < 1 \text{ cm}^2$: σοβαρή στένωση).

Διοισοφάγιο υπερηχογράφημα μπορεί να λάβει χώρα σε δυσχερή διαθωρακική απεικόνιση.^{2,7}

Άλλες παρακλινικές εξετάσεις για την αξιολόγηση ασθενών με στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), η ακτινογραφία θώρακος και ο καρδιακός καθετηριασμός. Το ΗΚΓ απεικονίζει ενδείξεις υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, με ενίοτε διαταραχές της ενδοκοιλιακής ή κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να μην είναι ενδεικτική παθολογικών ευρημάτων και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να προκύψουν στοιχεία δηλωτικά υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και ασβέστωσης της αορτικής βαλβίδας. Ο καρδιακός καθετηριασμός χρησιμεύει κατά κύριο λόγο για την εκτίμηση τυχόν συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου, καθώς και για τον υπολογισμό της κλίσης πίεσης αορτικής βαλβίδας – αριστεράς κοιλίας σε αμφίβολη υπερηχογραφική εκτίμηση.⁷

2.6 Εκτίμηση ασθενών

Στόχοι της εκτίμησης των ασθενών με στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι: α) η ταξινόμηση των ασθενών με αορτική στένωση σε κατηγορίες, β) η ταυτοποίηση εκείνων με σοβαρή στένωση και γ) ο προσδιορισμός των ασθενών με σοβαρή στένωση αορτής, οι οποίοι θα ωφεληθούν από χειρουργική ή παρεμβατική αντικατάσταση της νοσούσας βαλβίδας.³

2.6.1 Ταξινόμηση ασθενών με αορτική στένωση

Σύμφωνα με τις προσφάτως δημοσιευθείσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Cardiology – ESC) και του Ευρωπαϊκού Συνδέσμου Χειρουργικής Θώρακος/Καρδιάς (European Association for Cardio-Thoracic Surgery – EACTS), οι ασθενείς με αορτική στένωση μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις κατηγορίες:¹⁷

α) Ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, χαρακτηριζόμενη από λειτουργικό στόμιο βαλβίδας $\leq 1 \text{ cm}^2$ και μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης $\geq 40 \text{ mmHg}$, ανεξαρτήτως της ταχύτητας ροής του αίματος και του φυσιολογικού ή επηρεασμένου ΚΕΑΚ.

β) Ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας χαρακτηριζόμενοι από χαμηλή ροή, χαμηλή κλίση πίεσης και επηρεασμένο ΚΕΑΚ. Στους ασθενείς της κατηγορίας αυτής συνιστάται δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χαμηλή δόση δοβουταμίνης, προκειμένου να διαφοροδιαγνωσθεί η σοβαρή από την ψευδο-σοβαρή αορτική στένωση. Εφόσον ο όγκος παλμού αυξηθεί \geq από 20% τότε υπάρχει εφεδρεία ροής. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, αν η μέση κλίση πίεσης αυξηθεί και το στόμιο ελαττωθεί ώστε να πληροί τα κριτήρια της σοβαρής στένωσης τότε συμπεραίνεται ότι η στένωση είναι σοβαρή. Αντιθέτως, όταν το υπολογιζόμενο στόμιο είναι μικρό, λόγω χαμηλής ροής αίματος, συνεπώς η στένωση δεν είναι αληθώς σοβαρή.

γ) Χαμηλή ροή, χαμηλή κλίση πίεσης και διατηρημένο ΚΕΑΚ. Οι ασθενείς της κατηγορίας αυτής χαρακτηρίζονται από επηρεασμένη συστολική λειτουργία. Παράλληλα, το μεταφόρτιο είναι σημαντικά αυξημένο και η αριστερά κοιλία αναδιαμορφωμένη, με αποτέλεσμα το πάχος των τοιχωμάτων να είναι πολύ αυξημένο, ο όγκος της κοιλίας μικρός και εν τέλει ο όγκος παλμού χαμηλός. Αυτοί ονομάζονται ασθενείς με παράδοξα χαμηλή ροή και χαμηλή κλίση πίεσης.

δ) Κανονική ροή, υψηλή κλίση πίεσης και διατηρημένο ΚΕΑΚ. Οι ασθενείς της κατηγορίας αυτής χαρακτηρίζονται από μέτρια στένωση της αορτικής βαλβίδας.

2.6.2 Ταυτοποίηση ασθενών με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας

Η χρήση κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών και απεικονιστικών κριτηρίων για τον καθορισμό της βαρύτητας της στένωσης της αορτικής βαλβίδας, αλλά και την ταυτοποίηση των ασθενών με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία, αλλά παράλληλα χαμηλή ειδικότητα. Στις μέρες μας ο ορισμός της

σοβαρής στένωσης της αορτικής βαλβίδας βασίζεται σε ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα, περιλαμβάνοντας α) λειτουργικό στόμιο αορτικής βαλβίδας $\leq 1 \text{ cm}^2$ ή $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ επιφάνειας σώματος, β) μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης $\geq 40 \text{ mmHg}$, γ) μέγιστη διαβαλβιδική ταχύτητα $\geq 4 \text{ m/s}$ και δ) λόγος μέγιστων ταχυτήτων ροής $\leq 0,25$.³

Επιπλέον, διάφορα κλινικά και απεικονιστικά (ποσοτικά και ποιοτικά) κριτήρια συνεκτιμούνται, ώστε να συμπεράνουμε εάν οι ασθενείς με εμβαδόν λειτουργικού στομίου της αορτικής βαλβίδας $\leq 1 \text{ cm}^2$ και μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης $< 40 \text{ mmHg}$, υπό την προϋπόθεση της παρουσίας διατηρημένου ΚΕΑΚ, πάσχουν από σοβαρή στένωση αορτής (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Κριτήρια που αυξάνουν την πιθανότητα σοβαρής αορτικής στένωσης σε ασθενείς με $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$ και μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης $< 40 \text{ mmHg}$, υπό την προϋπόθεση διατηρημένου ΚΕΑΚ

Κριτήρια	
Κλινικά	<ul style="list-style-type: none"> • Τυπικά συμπτώματα • Ηλικία $>$ των 70 ετών
Ποιοτικά απεικονιστικά	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης λαμβάνεται υπόψη) • Ελαττωμένη λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας
Ποσοτικά απεικονιστικά	<ul style="list-style-type: none"> • Μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης 30-40 mmHg • $AVA \leq 0,8 \text{ cm}^2$ • Χαμηλή ροή ($SVi < 35 \text{ ml/m}^2$) επιβεβαιωθείσα από τεχνικές εκτός Doppler (LVOT ή MSCT; CMR, επεμβατικά δεδομένα) • Σκορ ασβεστίου (Βαθμός ασβέστωσης) βάσει πολυτομικής αξονικής τομογραφίας ✓ Πολύ πιθανή σοβαρή ΑΣ: άνδρες ≥ 3000, γυναίκες ≥ 1600 ✓ Πιθανή σοβαρή ΑΣ: άνδρες ≥ 2000, γυναίκες ≥ 1200 ✓ Μη πιθανή σοβαρή ΑΣ: άνδρες < 1600, γυναίκες < 800
AVA: Εμβαδόν λειτουργικού στομίου αορτικής βαλβίδας – Aortic Valve Area, LVOT: Left Ventricular Outflow Tract, SVi: Δείκτης όγκου παλμού – Stroke Volume Index, ΚΕΑΚ: Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, ΑΣ: Αορτική στένωση	
Πηγή: Baumgartner et al. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart Journal, 38, 2739-91	

Κεφάλαιο 3^ο: Θεραπευτική αντιμετώπιση της στένωσης αορτικής βαλβίδας

3.1 Γενικά θεραπευτικά μέτρα και φαρμακολογική θεραπεία

Η συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση δεν συνιστάται σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, δεδομένου ότι κλινικές δοκιμές δεν φαίνεται να μπορούν να δείξουν όφελος από τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, ως προς την επιβράδυνση της πρόοδου της βαλβιδοπάθειας. Όπως άλλωστε έχει ήδη αναφερθεί η πρόοδος της εκφυλιστικής αορτικής στένωσης εμφανίζει σημαντικές παθοφυσιολογικές ομοιότητες με εκείνες της αθηρωμάτωσης. Ωστόσο, ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας, που εμφανίζουν συμπτωματολογία και σημειολογία καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς παράλληλα να πληρούν τα κριτήρια για χειρουργική ή επεμβατική θεραπεία μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά μέσω της κλασικής φαρμακευτικής θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας, που περιλαμβάνει διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και πιθανόν διγοξίνη,. Επίσης, σε υπερτασικούς ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζεται φαρμακολογικά η υπέρταση, ενώ ιδιαίτερης σημασίας είναι η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.¹⁷

Αν και υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της φαρμακευτικής θεραπείας με στατίνες και α-MEA, η συγκεκριμένη θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται μόνο συμπληρωματικά και όχι με στόχο την επιβράδυνση της νόσου, δεδομένου ότι δεν επιδρά στη φυσική της πορεία και κατ' επέκταση δεν θεραπεύει τον ασθενή. Η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου για αθηρωμάτωση συνιστάται στο πλαίσιο της γενικότερης συντηρητικής θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών. Η συγκεκριμένη θεραπεία εφαρμόζεται όχι μόνο στους ασθενείς εκείνους που είναι ανεγχείρητοι, αν και συμπτωματικοί, αλλά παράλληλα δεν μπορούν να υποβληθούν σε διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation; TAVI), αλλά και σε εκείνους που βρίσκονται σε αναμονή προκειμένου να υποβληθούν σε χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (Surgical Aortic Valve Replacement; SAVR) ή TAVI.^{17,18}

Επίσης, εφαρμόζεται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕΑΚ, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου, όπως μέγιστη ταχύτητα (real velocity) >5,5 m/s, σοβαρή ασβέστωση της βαλβίδας και αύξηση της μέγιστης ταχύτητας $\geq 0,3$ m/s ανά έτος, ανίχνευση αυξημένων επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων στο αίμα, αλλά και σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Σύμφωνα με τις προσφάτως δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/EACTS για τη διαχείριση των καρδιακών βαλβιδοπαθειών¹⁷ συνιστάται επανεκτίμηση των ασθενών αυτών 6 μήνες μετά ή όταν παρουσιάσουν συμπτώματα.

3.2 Χειρουργική αντιμετώπιση

Η SAVR συνεχίζει να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής των ασθενών με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας. Όλοι οι συμπτωματικοί ασθενείς με στένωση αορτής, αλλά και ακόμη και ασυμπτωματικοί ασθενείς με κλάσμα εξώθησης της αριστεράς τους κοιλίας < 50% αποτελούν υποψηφίους για SAVR, με την προϋπόθεση ότι δε διατρέχουν υψηλό χειρουργικό κίνδυνό ή εμφανίζουν συνοσηρότητες που τους αποκλείουν από τη δυνατότητα χειρουργικής επέμβασης υπό εξωσωματική κυκλοφορία και γενική αναισθησία.

Οι κύριες ενδείξεις για SAVR συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 2), σύμφωνα με τις ESC/EACTS.¹⁷

Πίνακας 2: Ενδείξεις SAVR σε ασθενείς με αορτική στένωση

Σύσταση	Κλάση Ένδειξης	Επίπεδο Απόδειξης
Η SAVR ενδείκνυται σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, υψηλής κλίσης πίεσης (μέση κλίση πίεσης ≥ 40 mmHg ή μέγιστη ταχύτητα ≥ 4 m/s)	I	B
Η SAVR ενδείκνυται σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης πίεσης (<40 mmHg) σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, με ελαττωμένο ΚΕΑΚ και ενδείξεις εφεδρείας ροής, εξαιρουμένης της ψευδοσοβαρής αορτικής στένωσης (μέση κλίση πίεσης ≥ 40 mmHg ή μέγιστη ταχύτητα ≥ 4 m/s)	I	C
Η SAVR πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης πίεσης (<40mmHg) στένωση της αορτικής βαλβίδας με φυσιολογικό ΚΕΑΚ μετά από προσεκτική τεκμηρίωση της ύπαρξης σοβαρής αορτικής στένωσης	IIa	C

Η SAVR πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης πίεσης στένωση της αορτικής βαλβίδας με ελαττωμένο KEAK χωρίς ενδείξεις εφεδρείας ροής, κυρίως όταν το CT σκορ ασβεστίου επιβεβαιώνει σοβαρή αορτική στένωση	IIa	C
Η SAVR δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με σημαντική συν-νοσηρότητα, όταν η συγκεκριμένη επέμβαση δεν είναι πιθανό να βελτιώσει την ποιότητα ζωής ή το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς	III	C
Επεμβάσεις στην αορτική βαλβίδα (συμπεριλαμβανομένης της SAVR) πρέπει να διενεργούνται σε κέντρα διαθέτονα καρδιολογική και καρδιοχειρουργική κλινική, με συνεργασία μεταξύ τους, συμπεριλαμβανομένης της διεπιστημονικής ομάδας καρδιάς	I	C
Η επιλογή ως προς το είδος της επέμβασης (SAVR ή TAVI) πρέπει να βασίζεται σε λεπτομερή εξατομικευμένη εκτίμηση της τεχνικής-ανατομικής καταλληλότητας, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους, αλλά και τα οφέλη κάθε μίας. Επιπλέον, η εμπειρία του κέντρου αλλά και οι εκβάσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη	I	C
Η SAVR συνιστάται σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου (STS ή EuroSCORE II < 4% ή λογιστικό EuroSCORE I < 10% σε συνδυασμό με απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου, που δε συμπεριλαμβάνονται στα μοντέλα αυτά, όπως η ευθραυστότητα ή ευπάθεια του ασθενούς (frailty), η πορσελανοειδής αορτή και η ακτινοβολία του μεσοθωρακίου)	I	B
Σε ασθενείς αυξημένου χειρουργικού κινδύνου (STS ή EuroSCORE II \geq 4% ή λογιστικό EuroSCORE I \geq 10% ^a ή άλλους παράγοντες κινδύνου που δεν συμπεριλαμβάνονται στα μοντέλα αυτά, όπως η ευθραυστότητα ή ευπάθεια του ασθενούς (frailty), η πορσελανοειδής αορτή, η ακτινοβολία του μεσοθωρακίου) η απόφαση ανάμεσα σε SAVR ή TAVI πρέπει να λαμβάνεται από τη διεπιστημονική ομάδα καρδιάς, σύμφωνα με τα εξατομικευμένα χαρακτηριστικά των ασθενών, με την TAVI να προτιμάται σε ηλικιωμένους ασθενείς κατάλληλους για δια-μηριαία προσπέλαση	I	B
Η SAVR ενδείκνυται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας και συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (KEAK < 50%), μη οφειλόμενη σε κάποια άλλη αιτία	I	C
Η SAVR ενδείκνυται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας και παθολογική δοκιμασία κοπώσεως, η οποία είναι δηλωτική ότι η εμφάνιση συμπτωμάτων κατά την άσκηση ξεκάθαρα σχετίζεται με την αορτική στένωση	I	C

<p>Η SAVR πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας και παθολογική δοκιμασία κόπωσης, κατά την οποία παρατηρείται ελάττωση της ΑΠ κατά τη δοκιμασία κόπωσης</p>	<p>IIa</p>	<p>C</p>
<p>Η SAVR πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕΑΚ και απουσία των ανωτέρω αναφερόμενων διαταραχών κατά τη δοκιμασία κόπωσης, εάν ο χειρουργικός κίνδυνος είναι χαμηλός και εάν υπάρχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Πολύ σοβαρή αορτική στένωση, οριζόμενη από μέγιστη ταχύτητα ροής > 5,5 m/s • Σοβαρή ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας και ρυθμός αύξησης της ταχύτητας $\geq 0,3$ m/s ανά έτος • Ιδιαίτερος αυξημένα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και χωρίς άλλη εξήγηση • Σοβαρή πνευμονική υπέρταση (συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας κατά την ηρεμία > 60 mmHg, τεκμηριωθείσα από επεμβατική διαδικασία μέτρησης), χωρίς κάποια άλλη εξήγηση 	<p>IIa</p>	<p>C</p>
<p>Η SAVR ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας που υποβάλλονται σε CABG, επέμβαση στην ανιούσα αορτή ή σε άλλη καρδιακή βαλβίδα</p>	<p>I</p>	<p>C</p>
<p>Η SAVR πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με μέτρια στένωση^b της αορτικής βαλβίδας που υποβάλλονται σε CABG, επέμβαση στην ανιούσα αορτή ή σε άλλη καρδιακή βαλβίδα, κατόπιν σχετικής απόφασης της διεπιστημονικής ομάδας καρδιάς</p>	<p>IIa</p>	<p>C</p>
<p>SAVR: Χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (Surgical Aortic Valve Replacement), TAVI: Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation), CABG: επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Coronary Artery Bypass Grafting), ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, CT: αξονική τομογραφία (Computed Tomography), EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk, ΚΕΑΚ: Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, STS: Society of Thoracic Surgeons</p> <p>^a Το EuroSCORE I σημαντικά υπερεκτιμά τη θνητότητα 30 ημερών και συνεπώς πρέπει να αντικατασταθεί από το περισσότερο έγκυρο μοντέλο EuroSCORE II</p> <p>^b Η μέτρια στένωση της αορτικής βαλβίδας ορίζεται από εμβαδόν στομίου σε πλήρη διάνοιξη 1-1,5 cm² ή μέση κλίση πίεσης 25-40 mmHg με φυσιολογική ταχύτητα ροής. Ωστόσο, η κλινική εκτίμηση, πέρα των ανωτέρω δεικτών, κρίνεται απαραίτητη.</p>		
<p>Πηγή: Baumgartner H, et al. (2017). 2017 ASC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J, 38, 2739-91</p>		

Στην περίπτωση που με βάση την εκτίμηση της διεπιστημονικής ομάδας καρδιάς αποφασισθεί ότι ο ασθενείς πληροί τα κριτήρια για να υποβληθεί σε SAVR, ένα ακόμη ερώτημα το οποίο πρέπει να απαντηθεί είναι το είδος της βαλβίδας που θα χρησιμοποιηθεί. Συγκεκριμένα, εάν η προσθετική βαλβίδα θα είναι μηχανική ή βιοπροσθετική.

Η απόφαση λαμβάνεται με βάση τους κύριους κινδύνους που ελλοχεύει η χρήση του κάθε είδους προσθετικής βαλβίδας και έγκεινται στον κίνδυνο θρομβοεμβολισμού, καθώς και στον κίνδυνο ταχύτερης δομικής φθοράς της βαλβίδας. Οι μηχανικές βαλβίδες χαρακτηρίζονται από υψηλότερο κίνδυνο θρομβοεμβολισμού, λόγω της θρομβογενετικότητας της μεταλλικής τους επιφάνειας και για το λόγο αυτό κρίνεται αναγκαία η κάλυψη του ασθενούς με αντιπηκτική αγωγή διά βίου με στόχο τη διατήρηση τιμών του διεθνούς ομαλοποιημένου πηλίκου (International Normalized Ratio – INR) 2-3 ή 2,5-3,5 εάν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή. Η χρήση όμως αντιπηκτικής αγωγής σχετίζεται ταυτόχρονα και με μεγαλύτερη επίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων και επιπλοκών. Ωστόσο, το κύριο πλεονέκτημα των μεταλλικών βαλβίδων είναι η μεγάλη διάρκεια ζωής τους, δεδομένου ότι η μέση διάρκεια καλής λειτουργίας τους αγγίζει τα 30 έτη.^{17,18}

Στις μέρες μας υπάρχουν διαθέσιμοι τρεις διαφορετικοί τύποι μηχανικών βαλβίδων: α) οι βαλβίδες τύπου σφαίρας – κλωβού, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ογκώδη κλωβό και είναι περισσότερο αποφρακτικές, β) οι βαλβίδες τύπου ανακλινώμενου δίσκου και γ) οι δίφυλλες βαλβίδες με μικρότερο όγκο μετάλλου, αλλά καλύτερη αιμοδυναμική λειτουργία.^{18,19}

Από την άλλη πλευρά, οι βιοπροσθετικές βαλβίδες δεν χαρακτηρίζονται από θρομβογενετικότητα και κατά συνέπεια ως προς τη συγκεκριμένη παράμετρο υπερτερούν των μηχανικών. Οι βαλβίδες αυτές διακρίνονται σε: α) βαλβίδες με πρόθεση (stented) και β) σε βαλβίδες χωρίς πρόθεση (non stented) και αποτελούνται από βόειο ή χοίρειο περικάρδιο και ομοιομοσχεύματα. Το μειονέκτημά τους συγκριτικά με τις μηχανικές σχετίζεται με τη χαμηλότερη διάρκεια ζωής και καλής λειτουργίας της. Υπολογίζεται ότι 10 και 15 έτη μετά την εμφύτευση το 30% και 60% των βιοπροσθετικών βαλβίδων, αντίστοιχα, δυσλειτουργούν και συνεπώς χρήζουν αντικατάστασης, γεγονός που συνεπάγεται συχνότερη ανάγκη επανεπέμβασης. Ωστόσο, ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή υπάρχει μόνο κατά τους πρώτους τρεις μήνες μετά την εμφύτευση. Τα χαρακτηριστικά αυτά κάνουν τις βιοπροσθετικές βαλβίδες ιδιαίτερα κατάλληλες για ασθενείς άνω των 65

ετών, αλλά και για τους ασθενείς με σημαντική αιμορραγική διάθεση.¹⁷⁻¹⁹ Επίσης, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που επιθυμούν να κυφορήσουν ο υψηλός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για τοποθέτηση μηχανικής βαλβίδας με αποτέλεσμα να επιλέγεται η εμφύτευση βιοπροσθετικής, παρά το βασικό μειονέκτημα της ανάγκης αντικατάστασής της μετά το πέρας μιας 15ετίας για την πλειονότητα των ασθενών.¹⁷

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ολοένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τις βιολογικές εκπτυσσόμενες βαλβίδες χωρίς ράμματα, οι οποίες εμφυτεύονται μέσω μιας μικρής τομής στο στέρνο. Η συγκεκριμένη χειρουργική τεχνική εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως ελάττωση της διάρκειας νοσηλείας στο νοσοκομείο, μικρότερη ιστική βλάβη και καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, θα πρέπει να τελειοποιηθεί διότι πρόκειται για χειρουργική τεχνική ιδιαίτερος απαιτητική με υψηλότερα ίσως ποσοστά θνητότητας σε σχέση με την κλασική μέθοδο.¹⁸

Στους ακόλουθους πίνακες (Πίνακες 3 & 4) συνοψίζονται οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/EACTS.¹⁷

Πίνακας 3: Συστάσεις που προκρίνουν την επιλογή μηχανικής βαλβίδας για αντικατάσταση της αυτόχθονης αορτικής

Σύσταση	Κλάση ένδειξης	Επίπεδο Απόδειξης
Μηχανική προσθετική βαλβίδα συνιστάται σύμφωνα με τις επιθυμίες του ασθενούς, εάν δεν υπάρχει κάποια αντένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής διά βίου	I	C
Μηχανική προσθετική βαλβίδα συνιστάται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ταχεία δομική φθορά της εμφυτευμένης βαλβίδας (πχ ασθενείς ηλικίας < 40 ετών, ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό)	I	C
Η εμφύτευση μηχανικής προσθετικής βαλβίδας πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή λόγω άλλης μηχανικής προσθετικής βαλβίδας	IIa	C
Η εμφύτευση μηχανικής προσθετικής βαλβίδας πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς ηλικίας < 60 ετών	IIa	C
Η εμφύτευση μηχανικής προσθετικής βαλβίδας πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης > 10 ετών και στους οποίους μία ενδεχόμενη επανεπέμβαση θα αποτελεί επέμβαση υψηλού χειρουργικού κινδύνου	IIa	C

Η εμφύτευση μηχανικής προσθετικής βαλβίδας πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη υπό αντιπηκτική αγωγή λόγω υψηλού κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου ^a	IIb	C
^a Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου, θρομβοφιλία και σημαντική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας		

Πίνακας 4: Συστάσεις που προκρίνουν την επιλογή βιοπροσθετικής βαλβίδας για αντικατάσταση της αυτόχθονης αορτικής

Σύσταση	Κλάση ένδειξης	Επίπεδο Απόδειξης
Βιοπροσθετική βαλβίδα συνιστάται σύμφωνα με τις επιθυμίες του ασθενούς	I	C
Βιοπροσθετική βαλβίδα συνιστάται όταν η λήψη της συνταγογραφημένης αντιπηκτικής αγωγής είναι προβληματική (προβλήματα συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή) ή αντενδείκνυται λόγω υψηλού κινδύνου αιμορραγίας (ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας, συν-νοσηρότητα, απροθυμία, προβλήματα συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή, κοινωνικο-επαγγελματικοί παράγοντες)	I	C
Η εμφύτευση βιοπροσθετικής βαλβίδας συνιστάται σε περιπτώσεις επανεπέμβασης για αντικατάσταση θρομβωθείσας μηχανικής προσθετικής βαλβίδας, παρά τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής	I	C
Η εμφύτευση μηχανικής προσθετικής βαλβίδας πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου σε περίπτωση επανεπέμβασης ή σε εκείνους που δεν έχουν υψηλή πιθανότητα για μελλοντική επανεπέμβαση	IIa	C
Η εμφύτευση μηχανικής προσθετικής βαλβίδας πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε νεαρές γυναίκες που επιθυμούν να κυοφορήσουν	IIa	C
Η εμφύτευση μηχανικής προσθετικής βαλβίδας πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών ή εκείνους με προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο από εκείνο της διάρκειας ζωής της εμφυτευθείσας βαλβίδας	IIa	C

3.3 Λιγότερο επεμβατικές τεχνικές

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η SAVR αποτελεί τη θεραπεία εκλογής των ασθενών με σοβαρή στένωση της αορτικής τους βαλβίδας. Ωστόσο, ολοένα και περισσότερο επεκτείνεται στις μέρες μας η ανάγκη για λιγότερο επεμβατικές θεραπευτικές τεχνικές, κυρίως σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας, αλλά και με σημαντική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Η διενέργεια επέμβασης με πάλλουσα καρδιά, η αποφυγή ή ελαχιστοποίηση της μυοκαρδιακής βλάβης, η αποφυγή της εξωσωματικής κυκλοφορίας και των συνεπακόλουθών της, όπως το οξειδωτικό στρες, η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού, η αιμοαραίωση, η καταστροφή των έμμορφων συστατικών του αίματος αποτελούν παραμέτρους που θα μπορούσαν να εγγυηθούν καλύτερες εκβάσεις όχι μόνο στους ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου, αλλά και σε εκείνους που χαρακτηρίζονται από ενδιάμεσο κίνδυνο. Επίσης, η αποφυγή της γενικής αναισθησίας σε κάποιες περιπτώσεις TAVI, όπως στην διαμηριαία προσπέλαση, είναι σημαντική για την αποφυγή ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.^{18,20} Όπως θα δούμε παρακάτω, η TAVI έχει τα χαρακτηριστικά της λιγότερο επεμβατικής τεχνικής για την αντιμετώπιση της σοβαρής αορτικής στένωσης. Η ολοένα και μεγαλύτερη επέκταση των ενδείξεών της σε ομάδες ασθενών για τους οποίους μέχρι πριν από λίγα χρόνια αντενδείκνυτο, με αποτέλεσμα πολλοί εξ αυτών να παραμένουν ανεγγχείρητοι, υποδεικνύει την αποτελεσματικότητά της.^{20,21}

Κεφάλαιο 4^ο: Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI)

4.1 Ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής TAVI

Στις μέρες μας η TAVI αποτελεί τη μοναδική θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής τους βαλβίδας, οι οποίοι αποκλείονται από την SAVR λόγω του εξαιρετικά υψηλού περιεγχειρητικού τους κινδύνου και οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως ανεγχείρητοι.^{21,22} Παράλληλα, αποτελεί μία πολύ καλά τεκμηριωμένη και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου (high risk patients), ακόμη και για εκείνους που χαρακτηρίζονται ως ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου.^{12,21,23,24}

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/EACTS του 2017¹⁷ οι κύριες ενδείξεις για εφαρμογή TAVI σε ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/EACTS για την εφαρμογή TAVI σε ασθενείς σε αορτική στένωση

Σύσταση	Κλάση Ένδειξης	Επίπεδο Απόδειξης
Η TAVI συνιστάται σε συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για SAVR, με βάση την εκτίμηση της διεπιστημονικής ομάδας καρδιάς (Heart Team).	I	B
Σε ασθενείς αυξημένου χειρουργικού κινδύνου (STS ή EuroSCORE II $\geq 4\%$ ή λογιστικό EuroSCORE I $\geq 10\%$ ^a ή άλλους παράγοντες κινδύνου που δεν συμπεριλαμβάνονται στα μοντέλα αυτά, όπως η ευθραυστότητα ή ευπάθεια του ασθενούς (frailty), η πορσελανοειδής αορτή, η ακτινοβολία του μεσοθωρακίου) η απόφαση ανάμεσα σε SAVR ή TAVI πρέπει να λαμβάνεται από τη διεπιστημονική ομάδα καρδιάς, σύμφωνα με τα εξατομικευμένα χαρακτηριστικά των ασθενών, με την TAVI να προτιμάται σε ηλικιωμένους ασθενείς κατάλληλους για διαμηριαία προσπέλαση	I	B
Επεμβάσεις στην αορτική βαλβίδα πρέπει να διενεργούνται σε κέντρα διαθέτοντα καρδιολογική και καρδιοχειρουργική κλινική, με συνεργασία μεταξύ τους, συμπεριλαμβανομένης της διεπιστημονικής ομάδας καρδιάς	I	C

<p>Η επιλογή ως προς το είδος της επέμβασης πρέπει να βασίζεται σε λεπτομερή εξατομικευμένη εκτίμηση της τεχνικής-ανατομικής καταλληλότητας, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους, αλλά και τα οφέλη κάθε μίας. Επιπλέον, η εμπειρία του κέντρου αλλά και οι εκβάσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη</p>	I	C
<p>SAVR: Χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (Surgical Aortic Valve Replacement), TAVI: Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation), ESC: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία – European Society of Cardiology, EACTS: Ευρωπαϊκός Σύνδεσμος Χειρουργικής Θώρακος και Καρδιάς - European Association for Cardio-Thoracic Surgery</p> <p>^a Το EuroSCORE I σημαντικά υπερεκτιμά τη θνητότητα 30 ημερών και συνεπώς πρέπει να αντικατασταθεί από το περισσότερο έγκυρο μοντέλο EuroSCORE II</p>		
<p>Πηγή: Baumgartner H, et al. (2017). 2017 ASC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J, 38, 2739-91</p>		

Στα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συνηγορούν υπέρ της εφαρμογής TAVI, αντί για SAVR, συμπεριλαμβάνονται η παρουσία STS/EuroSCORE II $\geq 4\%$, η παρουσία συν-νοσηρότητας που δεν αντικατοπτρίζεται απαραίτητως από τα ανωτέρω αναφερόμενα μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου, η μεγάλη ηλικία (≥ 75 ετών), η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση καρδιάς, η ευθραυστότητα "η ευπάθεια του ασθενούς (frailty), αλλά και η παρουσία καταστάσεων που σχετίζονται με περιορισμένη κινητικότητα του ασθενούς, γεγονός που δυσχεραίνει την αποκατάστασή του μετά την επέμβαση.^{17,25}

Παράλληλα, η δυνατότητα διαμηριαίας προσπέλασης (transfemoral TAVI), το ιστορικό ακτινοβολίας του μεσοθωρακίου ως θεραπεία καρκίνου σε νεαρότερη ηλικία, η παρουσία πορσελανοειδούς αορτής, η πιθανότητα αναντιστοιχίας μεγέθους αορτικής πρόθεσης με την επιφάνεια σώματος του ασθενούς (expected patient-prosthesis mismatch), η παρουσία άθικτων αγγειακών μοσχευμάτων, αλλά και η παρουσία παραμορφωτικών παθήσεων του θώρακα ή σκολίωσης αποτελούν χαρακτηριστικά που ελαττώνουν σημαντικά την καταλληλότητα της SAVR, προκρίνοντας την εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση της TAVI.^{17,25}

Αντιθέτως, στις αντενδείξεις για εφαρμογή TAVI συμπεριλαμβάνονται τα κλινικά, ανατομικά και τεχνικά χαρακτηριστικά που συνοψίζονται στον Πίνακα 6.^{17,18,25}

Πίνακας 6: Αντενδείξεις εφαρμογής TAVI

<p>Απόλυτες Απουσία διεπιστημονικής ομάδας (Heart Team) Αδυναμία συνεργασίας ανάμεσα στην καρδιολογική και καρδιοχειρουργική κλινική του κέντρου Απουσία καρδιοχειρουργικής κάλυψης Αρνητική εισήγηση της ομάδας καρδιάς ως προς την καταλληλότητα της TAVI συγκριτικά με την SAVR</p>
<p>Κλινικές STS/EuroSCORE II < 4% Ηλικία < 75 έτη Υποψία ενδοκαρδίτιδας</p>
<p>Ανατομικές – Τεχνικές Ακαταλληλότητα οποιασδήποτε οδού προσπέλασης για TAVI Μικρή απόσταση μεταξύ στεφανιαίων στομίων και δακτυλίου αορτικής βαλβίδας Μορφολογία αορτικής ρίζας ακατάλληλη για TAVI Παρουσία θρόμβων στην αορτή ή στην αριστερά κοιλία</p>
<p>Συννοσηρότητα Σοβαρή στεφανιαία νόσος που χρήζει επαναγγείωσης μέσω CABG Σημαντική πρωτοπαθής βαλβιδοπάθεια μιτροειδούς, η οποία πρέπει να αντιμετωπισθεί χειρουργικά Σοβαρή βαλβιδοπάθεια τριγλώχινας Ανεύρυσμα ανιούσης θωρακικής αορτής Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια που χρήζει μυεκτομής του διαφράγματος (Septal hypertrophy requiring myectomy)</p>
<p>STS: Society of Thoracic Surgeons Score, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, CABG: Επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Coronary Artery Bypass Grafting), SAVR: Χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (Surgical Aortic Valve Replacement), TAVI: Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation)</p>

4.2 Διεπιστημονική ομάδα καρδιάς (Heart Team)

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η συγκρότηση και αποτελεσματική λειτουργία μίας διεπιστημονικής ομάδας καρδιάς (Heart Team) είναι απαραίτητη, αλλά και αναγκαία για την περιεπεμβατική προσέγγιση και φροντίδα του ασθενούς με στένωση της αορτικής

βαλβίδας, που πρόκειται να υποβληθεί σε TAVI. Οι ESC/EACTS¹⁷ με τις πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες τους για της διαχείριση των καρδιακών βαλβιδοπαθειών υπογραμμίζουν με σαφήνεια το ρόλο που διαδραματίζει η συγκεκριμένη ομάδα, σε ότι αφορά την απόφαση για την ενδεδειγμένη χειρουργική ή επεμβατική αντιμετώπιση των ασθενών. Άλλωστε, η απουσία μίας τέτοιας διεπιστημονικής ομάδας δεν είναι τυχαίο ότι θεωρείται ανάμεσα στις απόλυτες αντενδείξεις για διενέργεια TAVI, ακόμη και σε ασθενείς που στην πραγματικότητα πληρούν τα υπόλοιπα κριτήρια για μία τέτοια επέμβαση (Πίνακας 6).

Η διεπιστημονική ομάδα καρδιάς καλείται όχι μόνο να συναποφασίσει σχετικά με τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, αλλά να παράσχει ολιστική φροντίδα σε όλα τα στάδια της επεμβατικής διαδικασίας. Ο ρόλος της δεν περιορίζεται μονάχα στη λεπτομερή εξέταση των κλινικών, ανατομικών και τεχνικών χαρακτηριστικών που θα διασφαλίσουν την καταλληλότητα του ασθενούς για εφαρμογή TAVI, αλλά επεκτείνεται και μετεπεμβατικά, καλύπτοντας ανάγκες και αντιμετωπίζοντας προβλήματα που ενδέχεται να προκύψουν τόσο κατά την άμεση μετεπεμβατική φάση, ακόμα και κατά τη φάση της αποκατάστασης του ασθενούς και του τακτικού επανελέγχου της καρδιακής του λειτουργίας.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 1, ο πυρήνας της ομάδας αυτής αποτελείται από έναν κλινικό καρδιολόγο – απεικονιστή, έναν παρεμβατικό καρδιολόγο, έναν καρδιοχειρουργό, καθώς και έναν αναισθησιολόγο εξειδικευμένο στις χειρουργικές επεμβάσεις καρδιάς.¹⁹ Επιπρόσθετα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας καρδιάς θα μπορούσαν να αποτελέσουν επιστήμονες υγείας, όπως ο νευρολόγος, ο νοσηλευτής, ο κοινωνικός λειτουργός, ο ψυχολόγος η ακόμη και ο ψυχίατρος.²⁶

Σύμφωνα με το Κέντρο Υπηρεσιών Φροντίδας Υγείας (Centers for Medicare and Medicaid Services) των ΗΠΑ ο παρεμβατικός καρδιολόγος της διεπιστημονικής ομάδας καρδιάς πρέπει να έχει σημαντική εμπειρία η οποία έγκειται σε διενέργεια περισσότερων από 100 επεμβάσεων αντιμετώπισης δομικών καρδιοπαθειών ή τουλάχιστον πραγματοποίηση 30 επεμβάσεων αντιμετώπισης δομικών καρδιοπαθειών ανά έτος. Ο καρδιοχειρουργός πρέπει να έχει κατ' ελάχιστον πραγματοποιήσει στην καριέρα του 100 SAVRs, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται τουλάχιστον 10 περιπτώσεις ασθενών υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Εναλλακτικά, περισσότερες από 25 SAVRs ανά έτος ή

περισσότερες από 50 SAVRs κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων ετών, με την προϋπόθεση ότι τουλάχιστον 20 τέτοιες χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου.²⁷

Στην χώρα μας, σύμφωνα με το υφιστάμενο νομοθετικό πλαίσιο, (ΦΕΚ 2542/2015) με τίτλο «Καθορισμός όρων και προϋποθέσεων λειτουργίας κέντρων τοποθέτησης Ειδικών Βιολογικών Αορτικών Βαλβίδων διαδερμικά ή διακορυφαία»,²⁸ το κέντρο πρέπει να είναι στελεχωμένο με έμπειρο Καρδιοχειρουργό, έχοντα στο ενεργητικό του ως πρώτος χειρουργός, περισσότερες από 30 αντικαταστάσεις αορτικής βαλβίδας με την κλασική μέθοδο και περισσότερες από 150 καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή περισσότερες από 100 καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις για αντικατάσταση ή επιδιόρθωση βαλβίδων. Επιπλέον, σύμφωνα με την ανωτέρω αναφερόμενη Υπουργική Απόφαση η επέμβαση γίνεται από επεμβατικό καρδιολόγο στην περίπτωση διαδερμικής προσπέλασης ή από καρδιοχειρουργό, στην περίπτωση διακορυφαίας προσπέλασης με τεκμηριωμένη εμπειρία στην τοποθέτηση άνω των είκοσι βαλβίδων με την αντίστοιχη μέθοδο. Ακόμη πρέπει να υπάρχει διαθεσιμότητα έμπειρου αγγειοχειρουργού, έμπειρου αναισθησιολόγου, καθώς και οργανωμένη Μονάδα Καρδιολογικής Εντατικής Θεραπείας, χειριστής ηχοκαρδιογράφου – καρδιολόγος έμπειρος στη διαθωρακική και διοισοφάγιο ηχοκαρδιογραφία, τεχνικός ακτινολογικού, τεχνικός αιμοδυναμικού, αλλά και τεχνικός αγγειογράφου.²⁸

Κατά την προεπεμβατική φάση, η αρχική εκτίμηση του ασθενούς γίνεται από τον κλινικό καρδιολόγο μέσω της κλινικής εξέτασης, αλλά και παρακλινικών εξετάσεων, όπως η υπερηχοκαρδιογραφία (διαθωρακική, τρισδιάστατη, δυναμική) και η πολυτομική αξονική τομογραφία καρδιάς, αορτής και περιφερικών αρτηριών. Η εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου του ασθενούς πραγματοποιείται από τον καρδιοχειρουργό σε συνεργασία με τον αναισθησιολόγο. Επιστήμονες υγείας, όπως ο νευρολόγος, ο νοσηλεύτης, ο κοινωνικός λειτουργός και ο ψυχολόγος μπορούν να συνδράμουν σημαντικά στην εκτίμηση των εξατομικευμένων αναγκών του ασθενούς, του υποστηρικτικού και κοινωνικού του δικτύου, συμπεριλαμβανομένης της οικογένειας, αλλά και στον έλεγχο του νοητικού και μορφωτικού του επιπέδου. Επιπλέον, αναλαμβάνουν εξατομικευμένα την εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με τη νόσο και την επέμβαση στην οποία θα υποβληθεί.

Στη διεπεμβατική φάση, η εμφύτευση της αορτικής βαλβίδας πραγματοποιείται από δύο επεμβατικούς καρδιολόγους ή έναν επεμβατικό καρδιολόγο και έναν ή δύο καρδιοχειρουργούς με υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση. Ταυτόχρονα, υπάρχει υποστήριξη από αναισθησιολόγο και απαραίτητα καρδιοχειρουργική κάλυψη.

Κατά την πρόιμη μετεπεμβατική φάση ο ασθενής παρακολουθείται από καρδιολόγο, καρδιοχειρουργό και νοσηλεύτη, ενώ η μακροχρόνια παρακολούθησή του γίνεται επίσης από ομάδα επιστημόνων υγείας, όχι μονάχα σε δομές δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας φροντίδας υγείας, αλλά ακόμη και σε επίπεδο κοινότητας. Ο κλινικός καρδιολόγος αναλαμβάνει την παρακολούθηση της λειτουργικότητας της βαλβίδας υπερηχοκαρδιογραφικά, αλλά και τον καθορισμό της θεραπευτικής και φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς. Σημαντικά μπορούν να συνδράμουν στη φάση αυτή της αποκατάστασης, καλύπτοντας, συνεργαζόμενοι, ολιστικά τις ανάγκες του ασθενούς ο νοσηλεύτης, ο κοινωνικός λειτουργός και ο ψυχολόγος με στόχο της μακροχρόνια διαχείριση της νόσου.



Σχήμα 1. Διεπιστημονική ομάδα καρδιάς (Heart Team)

4.3 Υποψήφιοι για TAVI – Κριτήρια καταλληλότητας

Λόγω της επέκτασης των ενδείξεων της TAVI σε ολοένα και περισσότερες κατηγορίες ασθενών με σοβαρή αορτική στένωση υπολογίζεται πως στις μέρες μας περίπου 180,000 ασθενείς ετησίως είναι υποψήφιοι για TAVI στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Μάλιστα, ο αριθμός αυτός εκτοξεύεται στους 270,000 ασθενείς ανά έτος, αν συμπεριλάβουμε και τους ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου, που θα μπορούσαν με ασφάλεια να υποβληθούν σε TAVI ως εναλλακτική θεραπεία της SAVR (Durko et al, 2018). Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι οι υποψήφιοι για TAVI προσεγγίζουν τους 2718 ασθενείς ανά έτος, ενώ αν συμπεριληφθούν στις εκτιμήσεις και οι ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου ο αριθμός τους φθάνει τους 4190 σε ετήσια βάση.²⁹

Η επιλογή αρχικώς των υποψηφίων ασθενών για TAVI και κατόπιν εκείνων, οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια προκειμένου με ασφάλεια να υποβληθούν σε TAVI αποτελεί μία σημαντική και παραλλήλως κρίσιμη διαδικασία, βάσει της οποίας κρίνεται σε σημαντικό βαθμό η αποτελεσματικότητα και επιτυχία της επέμβασης. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μία διεπιστημονική ομάδα επιστημόνων υγείας που ονομάζεται ομάδα καρδιάς (Heart Team) καλείται να εκτιμήσει τον ασθενή και κατόπιν να συναποφασίσει ως προς την καταλληλότητά του για TAVI, βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν το χειρουργικό κίνδυνο υποβολής σε χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, καθώς και διάφορα ανατομικά κριτήρια. Σε κάθε περίπτωση η απόφαση της «ομάδας καρδιάς» είναι εξατομικευμένη.

4.3.1 Χειρουργικός κίνδυνος

Βασική παράμετρος που καθορίζει σε σημαντικό βαθμό εάν ο ασθενής με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας μπορεί να θεωρηθεί υποψήφιος για TAVI είναι ο εκτιμώμενος περιεγχειρητικός του κίνδυνος. Σε γενικές γραμμές ασθενείς υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου (high risk patients), αλλά και ανεγχείρητοι ασθενείς είναι υποψήφιοι για TAVI, ως μία εναλλακτική ή ακόμη και μοναδική επιλογή για την αντιμετώπιση της νόσου τους.

Για την εκτίμηση του χειρουργικού αυτού κινδύνου εφαρμόζεται κάποιο μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου. Τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι το λογιστικό (logistic) European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) καθώς και το Society of Thoracic Surgeons (STS) Score,³⁰ τα οποία εκτιμούν το χειρουργικό κίνδυνο, βάσει της προβλεπόμενης με τη μορφή ποσοστού θνητότητας.¹⁸

Το EuroSCORE συνεκτιμά τρεις ομάδες παραγόντων κινδύνου, εκείνους που σχετίζονται με τον ασθενή, εκείνους που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή λειτουργία, καθώς και εκείνους που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση. Αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια της τετραετίας 1995-1999 και εισήχθη στην κλινική πράξη το 1999 με την αθροιστική του μορφή. Το 2003 αναπτύχθηκε η λογιστική του μορφή ως Logistic EuroSCORE I,³¹ ενώ από το 2011 αναπτύχθηκε το EuroSCORE II που διαθέτει αθροιστική και λογιστική μορφή, στον υπολογισμό του οποίου έχουν συμπεριληφθεί επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου συγκριτικά με το προγενέστερο EuroSCORE I.³²

Στο EuroSCORE II οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή είναι η ηλικία, το φύλο, η νεφρική βλάβη, η εξωκαρδιακή αρτηριοπάθεια, η περιορισμένη κινητικότητα του ασθενούς ως συνέπεια μυοσκελετικής ή νευρολογικής διαταραχής, η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση καρδιάς, η ύπαρξη χρόνιας πνευμονοπάθειας υπό φαρμακευτική αγωγή, η ενεργός ενδοκαρδίτιδα, η κρίσιμη προεγχειρητική κατάσταση του ασθενούς και το ιστορικό ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη. Στους παράγοντες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή λειτουργία του ασθενούς περιλαμβάνονται η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, βάσει της λειτουργικής ταξινόμησής της κατά New York Heart Association - NYHA (I έως IV), η ασταθής στηθάγχη σε ηρεμία (κλάσεως 4 κατά την Canadian Cardiovascular Society – CCS), η λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας βάσει του κλάσματος εξωθήσεώς της, η παρουσία προσφάτου (εντός 90 ημερών) οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και η ύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης.

Τέλος, στους σχετιζόμενους με την επέμβαση παράγοντες το EuroSCORE II περιλαμβάνει το χαρακτήρα της επέμβασης (προγραμματισμένη, ημι-επείγουσα, επείγουσα ή διάσωσης), το είδος της επέμβασης, καθώς και η πραγματοποίηση επέμβασης στη θωρακική αορτή.

Το STS Score (<http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#!/calculate>) συναξιολογεί μία πληθώρα παραμέτρων που σχετίζονται με τον ασθενή, τη χειρουργική επέμβαση, αλλά και την εν γένει κατάσταση της υγείας του. Με τον τρόπο αυτό πραγματοποιείται διαστρωμάτωση κινδύνου για τους ασθενείς και τελικώς εκτιμάται ο χειρουργικός τους κίνδυνος.

Σύμφωνα με τις κοινές κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/EACTS του 2012, οι ασθενείς με τιμές λογιστικού EuroSCORE I μεγαλύτερες από 20% και STS Score μεγαλύτερες από 10% θεωρούνται ως υψηλού χειρουργικού κινδύνου (high risk patients), προκειμένου να υποβληθούν σε χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής τους βαλβίδας. Συνεπώς, οι ασθενείς αυτοί κρίνονται, ως προς το κριτήριο του χειρουργικού κινδύνου, ως υποψήφιοι για TAVI.³³

Ωστόσο, οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες και επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/EACTS¹⁷ πλέον δεν ταξινομούν τους ασθενείς σε υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού χειρουργικού κινδύνου, ενώ παράλληλα το μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου EuroSCORE I δε χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του χειρουργικού κινδύνου. Οι ασθενείς ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: α) χαμηλού χειρουργικού κινδύνου και

β) αυξημένου χειρουργικού κινδύνου, βάσει των μοντέλων STS και EuroSCORE II. Συγκεκριμένα, τιμές STS ή EuroSCORE II $\geq 4\%$ είναι ενδεικτικές ασθενών υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Επιπροσθέτως, και άλλοι παράμετροι κινδύνου, όπως η ευθραυστότητα ή ευπάθεια του ασθενούς (frailty), η πορσελανοειδής αορτή και η ακτινοβολία του μεσοθωρακίου, αποτελούν ενδείξεις για υποβολή του ασθενούς σε TAVI.^{17,25}

Η ικανότητα των μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου για την εκτίμηση της περιεγχειρητικής θνητότητας του ασθενούς και εν γένει του περιεγχειρητικού του κινδύνου έχει ευρέως αμφισβητηθεί, λόγω του γεγονότος ότι τα συγκεκριμένα μοντέλα δημιουργήθηκαν και δοκιμάστηκαν σε πληθυσμούς ασθενών, που κατά τη μεγαλύτερή τους αναλογία συμπεριελάμβαναν ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου. Επιπλέον, πληθώρα παραγόντων κινδύνου, όπως η πορσελανοειδής αορτή, η κίρρωση του ήπατος, η άνοια, η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, οι κακοήθειες νεοπλασίες, η καχεξία, η ακτινοβολία του θώρακα, το ευθραυστότητα του ασθενούς (frailty) κλπ δεν συμπεριλαμβάνονται σε αυτά, παρά το γεγονός ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην τελική έκβαση των ασθενών μετά από TAVI.³⁴ Συνεπώς, η χρησιμοποίηση των μοντέλων αυτών δεν αναιρεί την κλινική εκτίμηση του ασθενούς από τη διεπιστημονική ομάδα, η οποία είναι απαραίτητη ανεξάρτητα από τον προβλεπόμενο κίνδυνο που προκύπτει από το κάθε μοντέλο ξεχωριστά.

Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω και οι ανεγχείρητοι ασθενείς μπορούν να θεωρηθούν, υπό προϋποθέσεις κατάλληλοι για εφαρμογή TAVI. Ανεγχείρητοι θεωρούνται οι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών που χαρακτηρίζονται από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: πορσελανοειδή αορτή, ακτινοβολία μεσοθωρακίου, μεσοθωρακίτιδα, κίρρωση του ήπατος, αναπνευστική ανεπάρκεια, ιστορικό επαναλαμβανόμενων πνευμονικών εμβολών, έγκαυμα στο θώρακα με αντένδειξη για χειρουργική επέμβαση στο στέρνο, σοβαρή νόσο του συνδετικού ιστού και καχεξία, οριζόμενη ως δείκτης μάζας σώματος ($\Delta\text{Μ}\Sigma$) $\leq 18 \text{ kg/m}^2$.³⁵

4.3.2 Ανατομικά κριτήρια

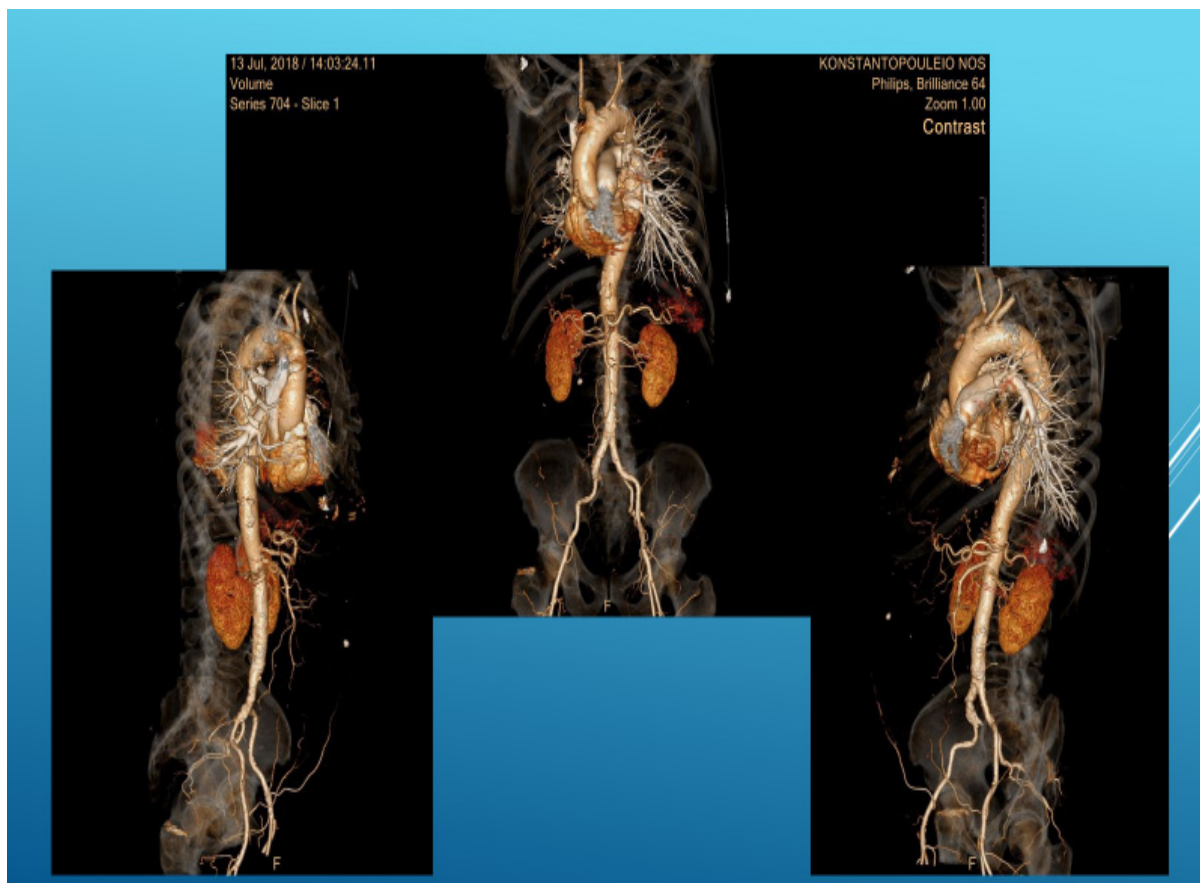
Για την εκτίμηση των ανατομικών κριτηρίων ως προς την καταλληλότητα του ασθενούς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, ώστε να υποβληθεί σε TAVI, απαιτείται παρακλινικός έλεγχος ανατομικών δομών, όπως ο αορτικός δακτύλιος, η αορτική ρίζα, τα

στόμια των στεφανιαίων αγγείων, καθώς και η οδός προσπέλασης για την διακαθετηριακή εμφύτευση της προσθετικής βαλβίδας. Ο παρακλινικός αυτός έλεγχος περιλαμβάνει απαραίτητως αγγειογραφία και αριστερό καρδιακό καθετηριασμό, διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, πολυτομική αξονική τομογραφία, αλλά και σε κάποιες περιπτώσεις μαγνητική τομογραφία.³⁶

Καθώς ο αριθμός των διακαθετηριακών βαλβίδων συνεχώς αυξάνεται, ως αποτέλεσμα επίσης, θα αυξάνεται και ο αριθμός των ασθενών που δεν θα μπορούν να εκτιμηθούν με αξονική στεφανιογραφία. Όμως η χωρίς σκιαγραφικό μαγνητική τομογραφία θα μπορούσε να έχει ένα σημαντικό ρόλο στην περιεγχειρητική μελέτη στις παρακάτω ομάδες των ασθενών :

- ασθενείς με ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης στην ενδοφλεβίως χορηγούμενη ιωδιούχο σκιαγραφική ουσία, στους οποίους αντενδείκνυται η χρήση του.³⁶
- ασθενείς με οριακή νεφρική λειτουργία (Contrast MRA-μαγνητικήαγγειογραφία με χρήση ενδοφλέβιας παραμαγνητικής ουσίας) και σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή τελικού σταδίου νεφρική νόσος (End stage renal disease) με προσδόκιμο πλήρους αποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας (Non contrast MRA- μαγνητική αγγειογραφία χωρίς χρήση ενδοφλεβίου παραμαγνητικής ουσίας).³⁷
- προς αξιολόγηση της στένωσης σε ασθενείς με φτωχό ακουστικό παράθυρο και χαμηλή καρδιακή παροχή /ελαττωμένη κλίση πίεσης στένωση αορτικής βαλβίδας (low cardiac output/low gradient AS) και χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως (LVEF). (1) Επίσης προς αξιολόγηση του βαθμού στένωσης της αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς με μέτριου βαθμού στένωση σύμφωνα με τα υπερηχογραφικά ευρήματα, αλλά με συμπτώματα σοβαρής στένωσης, και αντένδειξη στην αξιολόγηση τους με stress echo.³⁶

Επίσης, η μαγνητική τομογραφία αποτελεί μια ασυναγώνιστη τεχνική ως προς τον χαρακτηρισμό του μυοκαρδίου επιτρέποντας τον προσδιορισμό τόσο της διάχυτης όσο και της εστιακής ίνωσης, ευρήματα με αρνητική προγνωστική αξία για την έκβαση της πορείας του ασθενούς με στένωση αορτικής βαλβίδας.³⁸



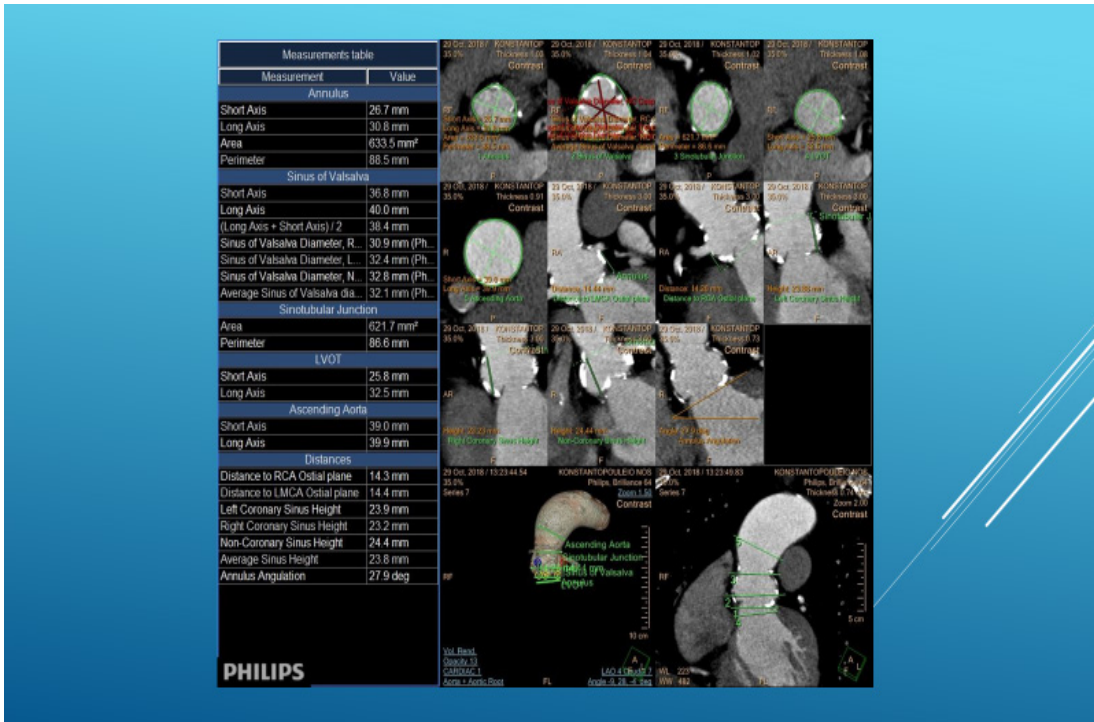
Εικόνα 3. Ολόσωμη αξονική τομογραφία

4.3.2.1 Αορτικός δακτύλιος

Το μέγεθος της βαλβίδας που πρόκειται να εμφυτευθεί καθορίζεται από την ανατομία και διάμετρο του αορτικού δακτυλίου. Ανασκοπώντας τη διεθνή βιβλιογραφία παρατηρούμε σημαντική διχογνωμία, ως προς τη βέλτιστη μέθοδο απεικόνισης του μεγέθους του αορτικού δακτυλίου, δεδομένου ότι οι μετρούμενες διαστάσεις με τις διάφορες απεικονιστικές μεθόδους, πολλές φορές, διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.

Χρήσιμες απεικονιστικές μέθοδοι θεωρούνται η διαθωρακική, αλλά και η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία, με το διαθωρακικό υπερηχογράφημα να είναι ιδιαίτερος χρήσιμο για την αρχική εκτίμηση του δακτυλίου της αορτής. Απαραιτήτως, όμως, η συγκεκριμένη εξέταση πρέπει να συμπληρώνεται και με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αρχική εκτίμηση. Το συνιστώμενο σημείο μέτρησης της διαμέτρου του χώρου εξόδου της αριστεράς κοιλίας για την επιλογή του μεγέθους της βαλβίδας που εν τέλει θα εμφυτευθεί μέσω TAVI είναι ο χώρος από το όριο μεταξύ της έκφυσης της δεξιάς

στεφανιαίας πτυχής, έως το όριο έκφυσης της μη στεφανιαίας πτυχής, όπως αυτή απεικονίζεται κατά τον επιμήκη παραστερνικό άξονα.¹⁸ Λεπτομερέστερη απεικόνιση του αορτικού δακτυλίου επιτυγχάνεται με τη διενέργεια πολυτομικής αξονικής τομογραφίας, η οποία λαμβάνει υπόψη της το ελλειπτικό σχήμα του αορτικού δακτυλίου (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Μετρήσεις αορτικής ρίζας και αορτικού δακτυλίου, με αξονική τομογραφία υπό ηλεκτροκαρδιογραφικό συντονισμό.

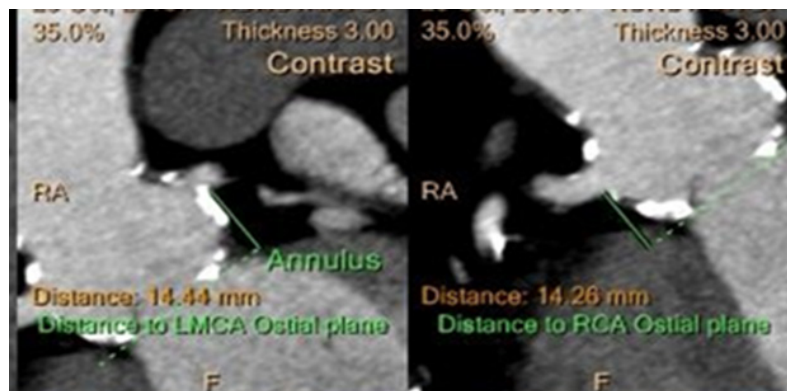
Η ανεπαρκής εκτίμηση του μεγέθους και της ανατομικής του αορτικού δακτυλίου οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο επιλογής και εν τέλει εμφύτευσης μίας προσθετικής βαλβίδας ακατάλληλου μεγέθους. Στην περίπτωση υποεκτίμησης του μεγέθους του δακτυλίου της αορτής μπορεί να παρατηρηθεί ατελής επαφή με τον αυτόχθονα δακτύλιο με συνέπεια σοβαρή παραβαλβιδική ανεπάρκεια ή μετατόπιση και εμβολισμό της βαλβίδας.¹⁶ Από την άλλη πλευρά, υπερεκτίμηση του μεγέθους του αορτικού δακτυλίου μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη της αορτικής ρίζας, απόφραξη του στομίου των στεφανιαίων αγγείων ή ακόμη και σε ατελή έκπτυξη της εμφυτευθείσας βαλβίδας, οπότε και θα καταστεί δυσλειτουργική.¹⁶

4.3.2.2 Αορτική ρίζα και στόμια στεφανιαίων αγγείων

Η μέθοδος εκλογής για την μέτρηση της αορτικής ρίζας είναι η υπερηχοκαρδιογραφία. Το τρισδιάστατο διοισοφάγειο υπερηχογράφημα είναι προτιμότερο συγκριτικά με το κλασικό διοισοφάγειο υπερηχογράφημα, το οποίο υποεκτιμά την αορτική ρίζα.¹⁹ Το ύψος και το πλάτος των κόλπων του Valsava πρέπει να ελέγχονται με πολυτομική αξονική τομογραφία και αγγειογραφία.^{16,19} Στην περίπτωση που προγραμματίζεται εμφύτευση βαλβίδας Medtronic Core Valve 23 ή 31mm θα πρέπει το εύρος της κολποσωληνώδους συμβολής να είναι μεγαλύτερο από 34mm ή μικρότερο από 43mm, αντιστοίχως.¹⁹

Σημαντική παράμετρος για την απόφαση αφενός της καταλληλότητας του ασθενούς για TAVI και αφετέρου του είδους και των διαστάσεων της βιοπροσθετικής βαλβίδας που θα εμφυτευθεί, σε περίπτωση καταλληλότητας του ασθενούς, είναι η απόσταση των στεφανιαίων στομίων από το επίπεδο του δακτυλίου της αορτής. Η απόσταση αυτή μετράται είτε με αορτογραφία με σκιαστικό, είτε με πολυτομική αξονική τομογραφία (Εικόνα 5). Η απαραίτητη απόσταση για προσθετική βαλβίδα τύπου Medtronic Core Valve είναι μεγαλύτερη από 14mm, ενώ για τη βαλβίδα τύπου Edwards-Sapiens είναι μεγαλύτερη από 10 και 11mm, για βαλβίδες διαμέτρου 23 και 26mm, αντίστοιχα.^{16,19}

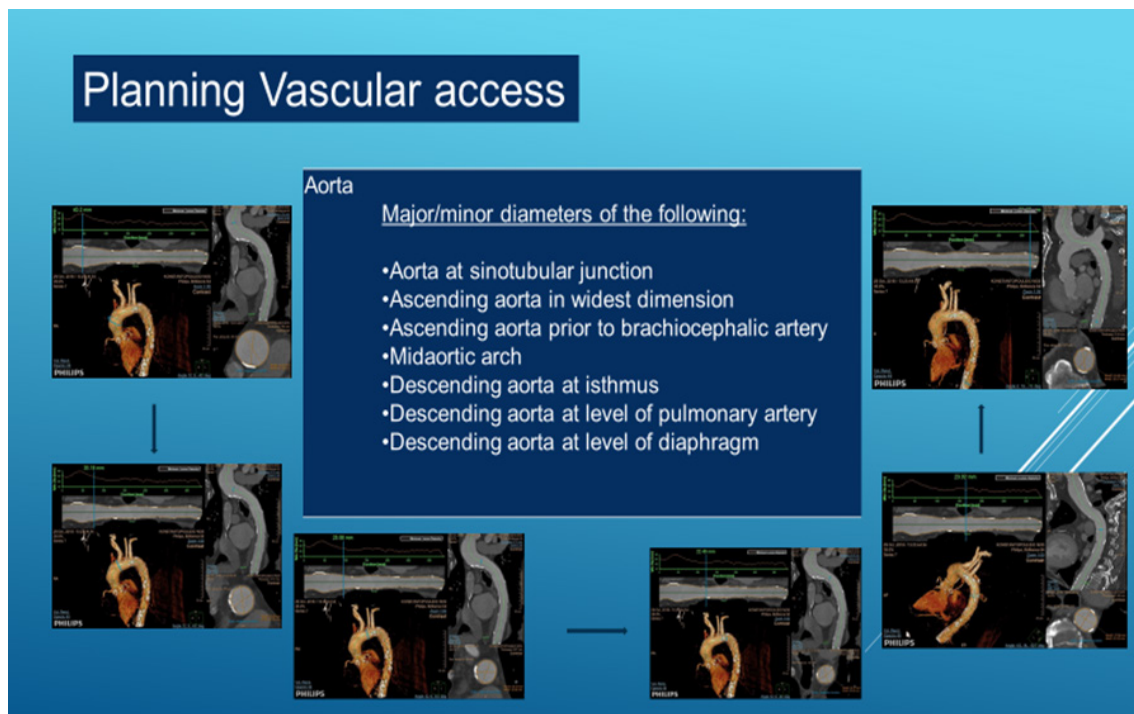
Η σημαντικότητα της ανωτέρω αναφερθείσας μέτρησης έγκειται στο γεγονός ότι λόγω της διενέργειας TAVI, οι γλωχίνες της αυτόχθονης βαλβίδας συμπιέζονται από την προσθετική στα τοιχώματα της αορτής, αντίστοιχα προς τη ρίζα. Συνεπώς, στην περίπτωση που η απόσταση των στομίων των στεφανιαίων αρτηριών από το επίπεδο του αορτικού δακτυλίου δεν είναι επαρκής μπορεί να αποφραχθεί το στόμιο κάποιας στεφανιαίας αρτηρίας από την επασβεστωμένη γλωχίνα.^{16,19}



Εικόνα 5. Μέτρηση απόστασης έκφυσης στεφανιαίων αρτηριών από τον αορτικό δακτύλιο.

4.3.2.3 Περιφερικά αγγεία και επιλογή οδού προσπέλασης

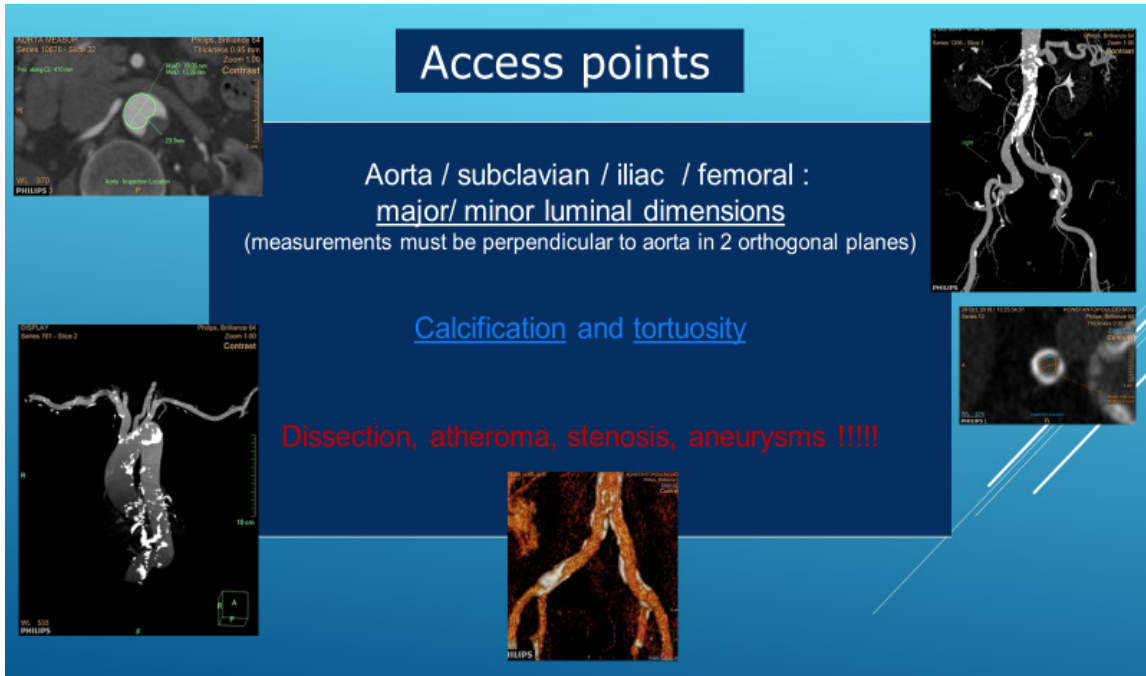
Βασική προϋπόθεση για την επιλογή της οδού προσπέλασης για την εμφύτευση της προσθετικής βαλβίδας μέσω TAVI είναι ο έλεγχος των περιφερικών αγγείων του υποψηφίου. Η συχνότερα προτιμώμενη οδός είναι η παλίνδρομη διαμηριαία, λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζει, όπως η αποφυγή γενικής αναισθησίας, αλλά και η μεγαλύτερη εμπειρία που υπάρχει σε παγκόσμια κλίμακα.¹⁹ Επιπλέον, πληθώρα μελετών έχει αναδείξει σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση επιπλοκών κατά τη διαμηριαία προσπέλαση, συγκριτικά με άλλες οδούς.^{39,40} Για την Medtronic Core Valve η ελάχιστη διάμετρος του αγγείου είναι 6mm, ενώ για τη Edwards-Sapiens βαλβίδα 7-8mm ή ακόμη και 6mm για την νεότερης γενιάς βαλβίδα Sapien-XT.



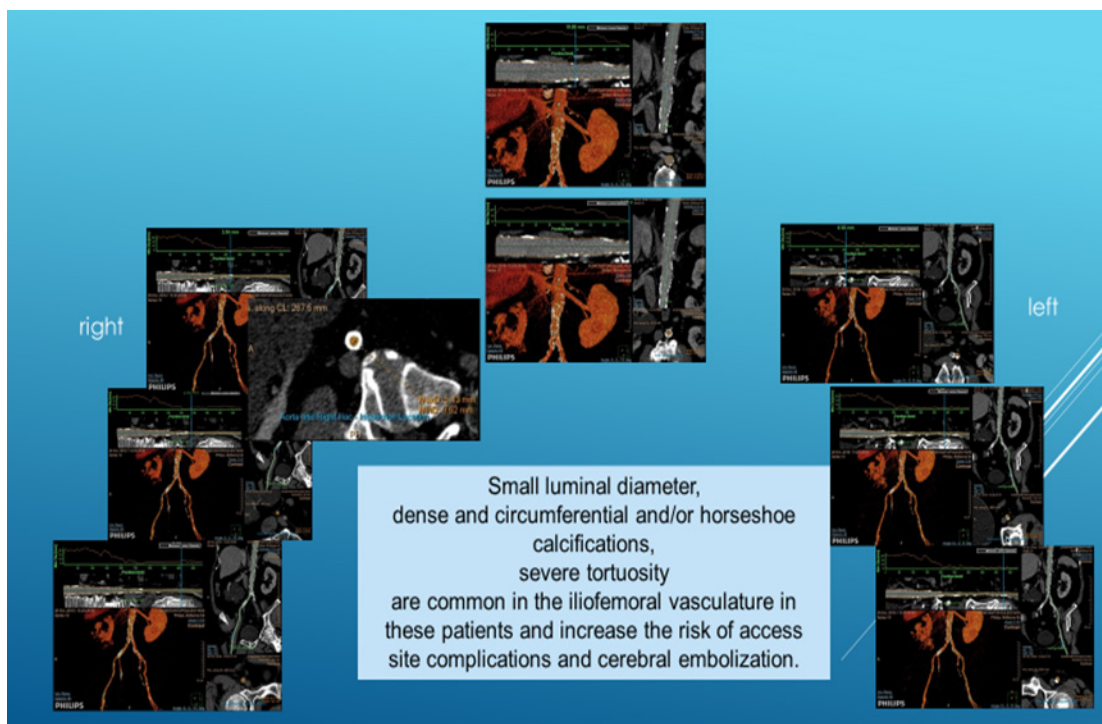
Εικόνα 6. Μετρήσεις θωρακικής αορτής με αξονική τομογραφία

Η πολυτομική αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία, καθώς και η αγγειογραφία με χρήση σκιαστικού αποτελούν απεικονιστικές εξετάσεις που μας δίνουν σημαντικές και αξιόπιστες πληροφορίες ως προς τις διαστάσεις και την κατάσταση του περιφερικού αγγειακού δικτύου (Εικόνες 6,7). Παρά το γεγονός ότι, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, η διαμηριαία προσπέλαση είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη, εάν η διάμετρος της μηριαίας αρτηρίας είναι πολύ μικρή, υπάρχουν ασβεστωμένες αθηρωματικές πλάκες στην αορτή με σχηματισμό θρόμβου σε αυτές, πορσελανοειδής αορτή ή η ανιούσα

θωρακική αορτή έχει εγκάρσια ή ελικοειδή πορεία, τότε η οδός αυτή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί (Εικόνα 8). Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει εναλλακτικά να καταφύγουμε στη διακορυφαία ή στην δι-υποκλείδιο προσπέλαση.¹⁹



Εικόνα 7. Ευρήματα αξονικής τομογραφίας προς διερεύνηση δυνατοτήτων προσπέλασης.



Εικόνα 8. Αξονική αγγειογραφία κοιλιακής αορτής και λαγόνιων αρτηριών προς διερεύνηση της δυνατότητας διαμοιριαίας προσπέλασης.

Ωστόσο, μέσω του απεικονιστικού ελέγχου η ανεύρεση καταστάσεων, όπως η σοβαρή επασβέστωση του περικαρδίου, η ύπαρξη μεγάλης ποσότητας περικαρδιακού λίπους στην κορυφή, τα επικαρδιακά εμβλώματα στην αριστερά κοιλία, η ύπαρξη σοβαρής πνευμονοπάθειας ή ανατομικής θωρακικής δυσμορφίας, αποκλείουν την διενέργεια TAVI μέσω διακορυφαίας προσπέλασης. Επιπλέον, η μικρή διάμετρος της υποκλειδίου αρτηρίας αποτελεί αντένδειξη για την επιλογή της δι-υποκλειδίου οδού. Η διάμετρος της υποκλειδίου πρέπει να είναι τουλάχιστον 6mm, χωρίς συνυπάρχουσα σοβαρή ασβέστωση ή παρουσία αθηρωματικών πλακών με φλεγμονώδη στοιχεία.⁴¹

4.4 Είδη βαλβίδων για TAVI – Τεχνικά χαρακτηριστικά

Σήμερα ένας σημαντικός αριθμός προσθετικών βαλβίδων είναι διαθέσιμες για εμφύτευση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI. Οι βαλβίδες αυτές θα μπορούσαν, βάσει του τρόπου με τον οποίο εκπτύσσονται κατά την εμφύτευσή τους να διακριθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: α) αυτό-εκπτυσσόμενες (self-expanding devices), όπως η Medtronic Core Valve, η επόμενης γενιάς βιοπρόσθεση της οικογένειας Core Valve, η Evolut R, η Acurate Neo, η Portico και η Allegra, β) εκπτυσσόμενες μέσω αεροθαλάμου (balloon-expanding devices), όπως οι βαλβίδες της εταιρείας Edwards, Sapien XT και Sapien 3 και γ) μηχανικά εκπτυσσόμενες (mechanically-expandable devices), όπως η Lotus.⁴²

Η σύγχρονη αυτή τεχνολογική επανάσταση στον τομέα των βιοπροσθέσεων που εμφυτεύονται σε επεμβάσεις TAVI, έχει οδηγήσει ιδιαίτερα την τελευταία πενταετία σε βαλβίδες τελευταίας γενιάς οι οποίες χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά χαμηλό προφίλ εμφύτευσης, ικανότητα αυτοπροσαρμογής στο χώρο καθήλωσης, δυνατότητα απόσυρσης, αλλά και επανατοποθέτησης στην περίπτωση μη επιθυμητής θέσης εμφύτευσης, όπως για παράδειγμα υψηλή ή χαμηλή θέση εμφύτευσης ή απόφραξη στεφανιαίου στομίου. Αν και το σύνολο των νέων αυτών βιοπροσθέσεων δεν έχει μελετηθεί στον ίδιο βαθμό, τα χαρακτηριστικά τους αφενός εγγυώνται αυξημένα ποσοστά λήψης της επιθυμητής θέσης εμφύτευσης με συνεπακόλουθο την ελάττωση των σχετιζόμενων με την TAVI ανεπιθύμητων εκβάσεων.⁴³

Ακολούθως παρατίθενται διάφορα είδη βιοπροσθετικών βαλβίδων που έχουν λάβει CE mark και είναι εμπορικά διαθέσιμες για TAVI

4.4.1 Medtronic Core Valve

Η Medtronic Core Valve, η οποία εμφυτεύθηκε για πρώτη φορά σε άνθρωπο το 2005, είναι βιοπροσθετική, τρίπτυχη βαλβίδα με πρόθεση (stented), αυτοεκπτυσσόμενη και αποτελείται από περικάρδιο χοίρου. Η πρόθεση που την περιβάλλει είναι κατασκευασμένη από νιτιλόλη. Το πλαίσιο νιτιλόλης είναι κατασκευασμένο με τρόπο ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη λειτουργικότητα και σταθερότητα της βαλβίδας στη θέση εμφύτευσής της. Το τμήμα της βαλβίδας που βρίσκεται στο χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας εξασφαλίζει υψηλή ακτινική δύναμη στον δακτύλιο της αορτής, γεγονός που προσδίδει σε αυτή υψηλή σταθερότητα. Το χοίρειο περικάρδιο, το οποίο έχει αντικαταστήσει το βόειο περικάρδιο της Medtronic Core Valve 1^{ης} γενιάς χαρακτηρίζεται από χαμηλότερο προφίλ, μειωμένο πάχος και υψηλότερη ανθεκτικότητα.^{16,19}

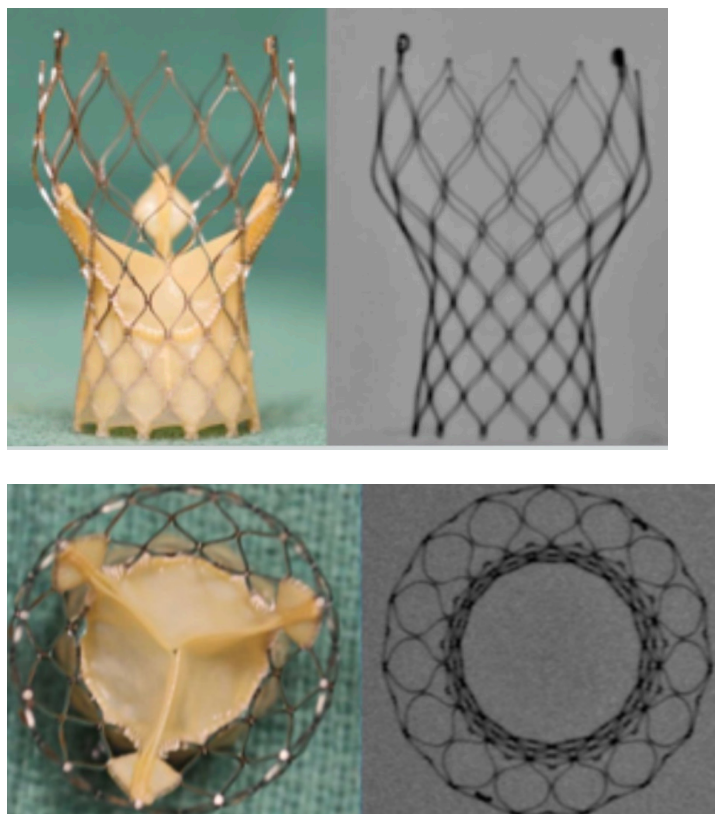
Η συγκεκριμένη βαλβίδα διατίθεται σήμερα (Απρίλιος 2019) συνολικά σε 4 μεγέθη. Συγκεκριμένα, 23, 26, 29 και 31 mm, τα οποία είναι κατάλληλα για δακτύλιο αορτής 18-20, 20-23, 23-27 και 26-29 mm, αντίστοιχα. Οι 3^{ης} γενιάς βαλβίδες Medtronic Core Valve χρειάζονται θηκάρι μεγέθους 18 French για τη διαμηριαία τοποθέτησή τους, ενώ η 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς χρειάζονται σημαντικά μεγαλύτερα μεγέθη, 25 και 21 French, αντίστοιχα. Η τρίπτυχη αυτή βαλβίδα είναι κατασκευασμένη με τρόπο που αποκλείει την απόφραξη της έκφυσης των στεφανιαίων αγγείων και ταυτόχρονα επιτρέπει τον καθετηριασμό των στεφανιαίων μετά την εμφύτευση. Πέρα της παλίνδρομης διαμηριαίας οδού εμφύτευσης της βαλβίδας, αυτή μπορεί να εμφυτευθεί και μέσω υποκλειδιάς προσπέλασης, κατόπιν χειρουργικής αποκάλυψης του αγγείου, ως εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς που κρίνονται ακατάλληλοι για διαμηριαία προσπέλαση, λόγω σοβαρής περιφερικής αγγειοπάθειας. Επιπροσθέτως, μπορεί η βαλβίδα να εμφυτευθεί και διαορτικώς, κατόπιν συνεργασίας με την καρδιοχειρουργική ομάδα που απαρτίζει την ευρύτερη διεπιστημονική ομάδα καρδιάς.^{16,27}

Η νεώτερης γενιάς βαλβίδα της εταιρείας Medtronic και συγκεκριμένα της οικογένειας των Core Valve είναι η Evolut R, που φέρει χαρακτηριστικά τα οποία σχετίζονται με βελτιωμένη λειτουργικότητα της βαλβίδας. Συγκεκριμένα, οι γλωχίνες της βιοπρόσθεσης βρίσκονται υψηλότερα του αορτικού δακτυλίου με αποτέλεσμα η δραστική περιοχή στομίου να είναι μεγαλύτερη. Επιπροσθέτως, η εν λόγω βαλβίδα έχει έναν καινούργιο σκελετό νιτιλόλης με ευμεγέθη κελιά και μικρότερο ύψος, ενώ το τμήμα εισροής διαθέτει ισχυρότερη ακτινική δύναμη γεγονός που συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη εφαρμογή της στον αορτικό δακτύλιο. Άλλο ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της Evolut R είναι ότι

πρόκειται για βαλβίδα πλήρως επανατοποθετήσιμη και ανακτήσιμη. Η συγκεκριμένη βαλβίδα είναι διαθέσιμη σε τέσσερα μεγέθη (23, 26, 29 και 34 mm).^{42,44}

Ως προς τις εκβάσεις ασθενών στους οποίους εμφυτεύθηκε η Evolut R (Εικόνα 9), δύο πρόσφατες μελέτες που διενεργήθηκαν σε Ευρώπη και ΗΠΑ, έδειξαν χαμηλότερη επίπτωση θνητότητας 30 ημερών (< 2,5%) από την επέμβαση και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (< 5%). Η συχνότητα πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού που χρήζει μόνιμης βηματοδότησης παρέμεινε σε επίπεδα χαμηλότερα του 17% και στις δύο μελέτες, ενώ η επίπτωση ήπιας παραβαλβιδικής διαφυγής προσδιορίστηκε στο 7,7%⁴⁴ και 5,3%,⁴² αντίστοιχα.

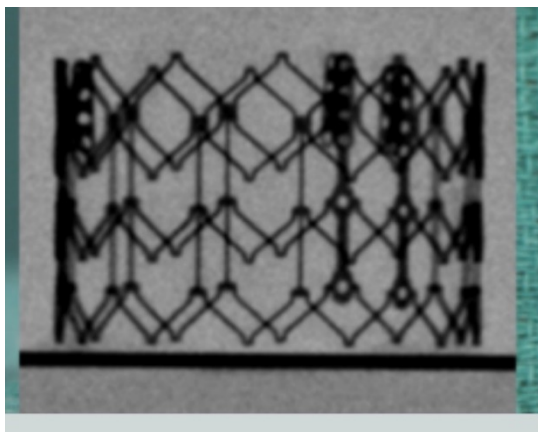
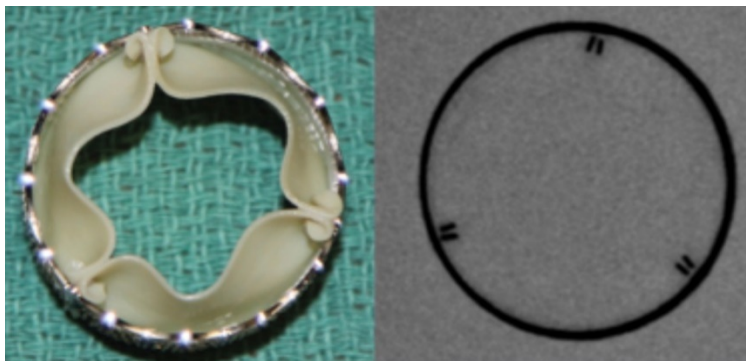
Τα κυριότερα πλεονεκτήματα του συστήματος Medtronic Core Valve είναι: α) η αυτοεκπτυσσόμενη πρόθεση, που περιορίζει τον κίνδυνο παραβαλβιδικής διαφυγής, β) το χαμηλό προφίλ εμφύτευσης, γ) η βέλτιστη αυτοπροσαρμογή της βαλβίδας στο χώρο της εμφύτευσης, δ) η ικανότητα καθήλωσής της στην ανιούσα θωρακική αορτή, ε) η δυνατότητα πραγματοποίησης της επεμβατικής διαδικασίας χωρίς να απαιτείται ταχεία βηματοδότηση και καρδιακή παύση και στ) η δυνατότητα επανεμφύτευσης της βαλβίδας ακόμη και αν έχει μερικώς εκπτυχθεί.¹⁶



Εικόνα 9. Evolut R

4.4.2 Sapiens - Edwards

Η Sapiens-Edwards, η οποία είναι η πρώτη προσθετική βαλβίδα που χρησιμοποιήθηκε σε TAVI, δεδομένου ότι εμφυτεύθηκε πρώτη φορά σε άνθρωπό το 2002, είναι και εκείνη βιοπροσθετική με πρόθεση (stented). Είναι τρίπτυχη βαλβίδα, αλλά σε αντίθεση με την Medtronic Core Valve αποτελείται από βόειο περικάρδιο και ταυτόχρονα δεν είναι αυτοεκπτυσσόμενη, αλλά εκπτύσσεται με αεροθάλαμο (μπαλόνι). Επιπλέον, η πρόθεση που την περιβάλλει είναι κατασκευασμένη από ανοξείδωτο ατσάλι. Η νεώτερης γενιάς βαλβίδα Sapiens-XT (Εικόνα 10) διατίθεται σήμερα σε 4 μεγέθη: 20, 23, 26 και 29 mm, τα οποία είναι κατάλληλα για δακτύλιο αορτής 16-18, 18-22, 22-24 και 24-27 mm, αντίστοιχα. Η συγκεκριμένη βαλβίδα εμφυτεύεται είτε παλίνδρομα διαμηριαία, είτε διακορυφαία με χειρουργική εμφύτευση, διάνοιξη του περικαρδίου, τομή στο περικάρδιο και υπό γενική αναισθησία. Για τη διαμηριαία τοποθέτησή της απαιτείται θηκάρι μεγέθους 22-24 French.^{19,27}





Εικόνα 10. Sapiens XT

Η τελευταίας γενιάς (4^η γενιά) βαλβίδα του συστήματος Sapiens-Edwards είναι η Sapien 3, η οποία διατίθεται στα ίδια μεγέθη (20, 23, 26 και 29), ώστε να ταιριάζει σε δακτυλίους από 18,5 έως 29,5 mm, ενώ τα θηκάρια που απαιτούνται για την εμφύτευσή της είναι μεγέθους 14-16 French. Η Sapien 3 (Εικόνα 11) απαιτεί χαμηλότερο εύρος διατομής εισόδου, με αποτέλεσμα πλέον αρκετοί από τους ασθενείς, που στο πρόσφατο παρελθόν θεωρούντο ακατάλληλοι για TAVI μέσω διαμηριαίας προσπέλασης, σήμερα μέσω της βαλβίδας αυτής να μπορούν να υποβληθούν σε TAVI με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα.^{16,27,44} Από το 2018 είναι διαθέσιμη και η Sapien 3 Ultra.⁴⁷



Εικόνα 11. Sapiens 3

4.4.3 Boston Lotus

Η βιοπροσθετική βαλβίδα Lotus της εταιρείας Boston (Boston Scientific Corporation, USA) αποτελείται από βόειο περικάρδιο και έχει τρεις γλωχίνες (Εικόνα 12). Η εν λόγω βαλβίδα υποστηρίζεται σε σκελετό πλαισίου νιτιλόλης, ο οποίος είναι μηχανικά εκπτυσσόμενος με προοδευτικά μειούμενο μέγεθος από τα 70 mm, στα 35 mm και εν τέλει στα 19 mm, μέχρι την πλήρη απελευθέρωσή της.⁴⁴ Είναι διαθέσιμη σε τρία μεγέθη των 23, 25 και 27 mm, καλύπτοντας μέγεθος αορτικού δακτυλίου από 19 έως 27 mm. Επιπροσθέτως, πρόκειται για βιοπρόσθεση με δυνατότητα επανατοποθέτησης και απόσυρσης, στην περίπτωση που κριθεί αναγκαίο.⁴² Το μέγεθος του συστήματος διανομής της κυμαίνεται από 18 έως 20 Fr.^{44,47}

Η Boston Lotus συγκρινόμενη με άλλες βιοπροθέσεις νεώτερης γενιάς έχει απολύτως συγκρίσιμα αποτελέσματα ως προς εκβάσεις όπως η θνητότητα, το ΑΕΕ και τις αγγειακές επιπλοκές της ΤΑΒΙ. Κάποιες μελέτες μάλιστα έχουν δείξει χαμηλότερη επίπτωση παραβαλβιδικής διαφυγής όταν εμφυτεύεται η εν λόγω βαλβίδα.^{48,49} Το κυριότερο μειονέκτημά της είναι η σημαντική συσχέτιση της εμφύτευσής της με υψηλό ποσοστό (περίπου 30%) εμφάνισης πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού, που χρήζει εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη.⁵⁰



Εικόνα 12. Boston Lotus

4.4.4 Accurate Neo

Η πρόθεση για TAVI Accurate Neo (Εικόνα 13) της εταιρείας Symetis (Symetis SA, Switzerland) μπορεί να εμφυτευθεί μέσω της διακορυφαίας (με σύστημα διανομής που προσαρμόζεται σε θηκάρι 28 Fr) και διαμηριαίας οδού (με σύστημα διανομής που προσαρμόζεται σε θηκάρι 18 Fr). Πρόκειται για αυτοεκπτυσσόμενη βαλβίδα από χοίρειο περικάρδιο, κατασκευασμένη από σκελετό νιτιλόλης με τρία τόξα σταθεροποίησης. Τα τρία αυτά τόξα βρίσκονται στο εγγύς αορτικό τόξο, στο άνω και στο κάτω στεφάνι.⁴² Το κάτω στεφάνι εισροής καλύπτεται από μία φούστα στεγανοποίησης από τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο, ενώ το ανώτερο στεφάνι μπορεί να προσδεθεί στο επίπεδο άνωθεν του αορτικού δακτυλίου, χαρακτηριζόμενο από 3 γλωχίνες.⁴⁴

Κατά την εμφύτευση της εν λόγω βαλβίδας, το άνω στεφάνι είναι εκείνο που πρώτο εκπτύσσεται και ακολουθεί απελευθέρωση των τόξων σταθεροποίησης και του κάτω στεφάνου. Εμπορικά διατίθεται σε τρία διαφορετικά μεγέθη και συγκεκριμένα στο μικρό, το οποίο είναι κατάλληλο για αορτικό δακτύλιο μεγέθους 21-23 mm, το μεσαίο, το οποίο καλύπτει αορτικό δακτύλιο 23-25 mm και τέλος το μεγάλο, που καλύπτει μεγέθη αορτικού δακτυλίου από 25 έως 27 mm.^{42,47}

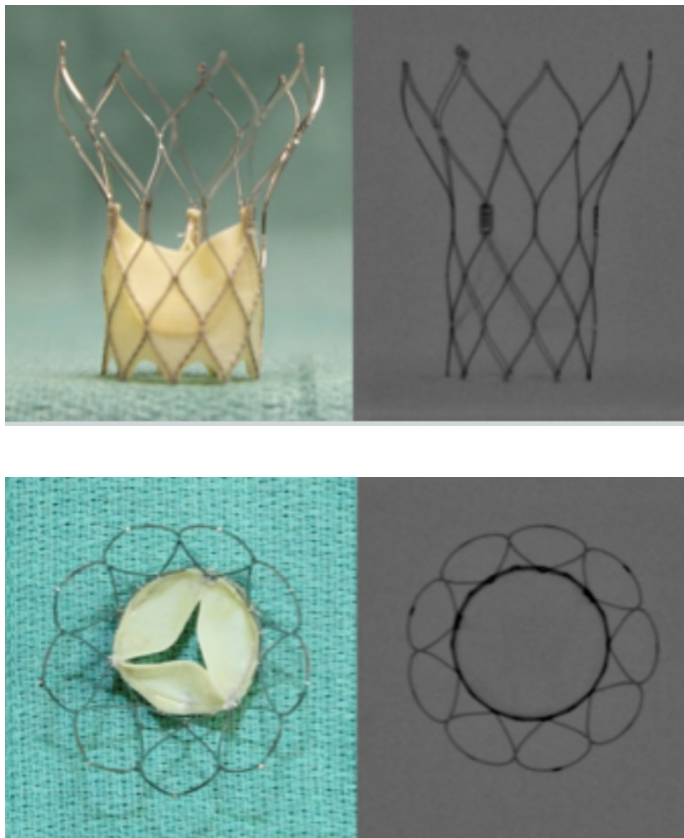
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης καταγραφής post-CE 2 SAVI registry, η οποία συμπεριέλαβε μία μεγάλη σειρά ασθενών (1000 ασθενείς), η εμφύτευση της βαλβίδας Accurate Neo συνοδεύθηκε από ιδιαιτέρως ενθαρρυντικές εμβάσεις, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε χαμηλή επίπτωση επιπλοκών, όπως το ΑΕΕ (1,9%) και η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη (8,2%). Επιπροσθέτως, η θνητότητα ήταν μόλις 1,3%.⁴²



Εικόνα 13. Accurate Neo

4.4.5 Portico

Πρόκειται για πρόθεση της εταιρείας St. Jude (St. Jude Medical, Inc., USA), η οποία ανήκει στις αυτοεκπτυσσόμενες βαλβίδες και αποτελείται από βόειο περικάρδιο με μανσέτα από περικάρδιο χοίρου. Διαθέτει σκελετό νιτιλόλης ύψους 47 mm. Η συγκεκριμένη βαλβίδα (Εικόνα 14) είναι πλήρως επανατοποθετήσιμη και επαναεκπτυσσόμενη μέχρι και το σημείο που έχει εκπτυχθεί κατά 85%. Η εμφύτευση ξεκινά με έκπτυξη και σφράγισμα του τμήματος εισροής, με τη βαλβίδα να λειτουργεί ακόμη και κατά τη διάρκεια της έκπτυξης.⁴⁴ Διατίθεται σε τέσσερα μεγέθη, με τις βαλβίδες των 23 & 25 mm να χρησιμοποιούν σύστημα διανομής μεγέθους 18 Fr, ενώ εκείνες των 27 & 29 mm να χρησιμοποιούν σύστημα διανομής των 19 Fr.⁴²



Εικόνα 14. Portico

4.4.6 JenaValve

Η βιοπροσθετική βαλβίδα JenaValve (JenaValve Technology GmbH, Germany) είναι αυτοεκπτυσσόμενη βαλβίδα, που αποτελείται από χοίρειο περικάρδιο και υποστηρίζεται πάνω σε σκελετό νιτιλόλης (Εικόνα 15). Εμπορικά διατίθεται σε τρία διαφορετικά μεγέθη (23, 25 και 27 mm), τα οποία ταιριάζουν σε μέγεθος αορτικού δακτυλίου από 21 έως 27 mm. Σύστημα διανομής των 32 Fr χρησιμοποιείται για τη διακορυφαία εμφύτευση της βαλβίδας.⁴²

Ένα μοναδικό χαρακτηριστικό της βιοπρόθεσης JenaValve είναι ότι διαθέτει ειδικό μηχανισμό με 3 clips, που επιτυγχάνει να επικάθονται οι γλωχίνες της γηγενούς αορτικής βαλβίδας πάνω στο μεταλλικό σκελετό της JenaValve, με αποτέλεσμα να πραγματοποιείται ανατομικά ορθή εμφύτευση της βαλβίδας και πλήρης κάλυψη του φυσικού δακτυλίου. Με τον τρόπο αυτό, περιορίζεται το ενδεχόμενο παραβαλβιδικής διαφυγής ή ανάγκης για τοποθέτηση μεγαλύτερης βαλβίδας.⁴² Η JenaValve συμπλησιάζει τις πτυχές της γηγενούς αορτικής βαλβίδας, χωρίς να απαιτείται ακτινική δύναμη για την πρόσδεσή της στο επίπεδο του αορτικού δακτυλίου. Βασικό της μειονέκτημα, όμως, είναι το γεγονός ότι εμφυτεύεται μόνο μέσω της διακορυφαίας οδού, γεγονός που περιορίζει τη χρήση της.^{44,51}

Η μελέτη καταγραφής JUPITER post-market registry συμπεριλαμβάνει ασθενείς στους οποίους έχει εμφυτευθεί η εν λόγω βαλβίδα και οι προκύπτουσες εκβάσεις αυτών, ένα χρόνο μετά την εμφύτευση, είναι ενθαρρυντικές. Σοβαρή παραβαλβιδική διαφυγή παρατηρείται σε χαμηλό ποσοστό (3,2%), ενώ η επιτυχής εμφύτευση της βαλβίδα πραγματοποιείται σε πολύ υψηλά ποσοστά που αγγίζουν το 95%. Ωστόσο, τα σχετικά υψηλά ποσοστά θνητότητας από όλες τις αιτίες εντός 30 ημερών από την επέμβαση (11,1%), προκαλούν προβληματισμό και υποδεικνύουν την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών ως προς τη συγκεκριμένη βιοπρόθεση.⁴²



Εικόνα 15. JenaValve

4.4.7 Allegra

Η βιοπρόθεση Allegra THV (NVT AG) χαρακτηρίζεται από την παρουσία μίας αυτοεκπτυσσόμενης ενδοπρόθεσης (stent) από νιτιλόλη και αποτελείται από χοίρειο περικάρδιο (Εικόνα 16). Έλαβε έγκριση CE mark για TAVI τον Απρίλιο του 2017.⁴²

Το τμήμα του πλαισίου που τοποθετείται στον αορτικό δακτύλιο καλύπτεται από μια ‘φούστα’. Επιπροσθέτως, η εν λόγω βαλβίδα διαθέτει έξι ακτινοσκιερούς χρυσούς δείκτες, οι οποίοι είναι ενσωματωμένοι στο σκελετό νιτιλόλης, ώστε να μπορεί να ελεγχθεί το επίπεδο εμφύτευσής της. Διατίθεται σε τρία μεγέθη (23, 27 και 31 mm), ενώ το ύψος του πλαισίου νιτιλόλης είναι 37,3, 41,3 και 43 mm, αντίστοιχα.⁴²



Εικόνα 16. Allegra

4.4.8 Direct flow

Η συσκευή για TAVI Direct flow (Direct Flow Medical, Santa Rosa, CA, USA) περιλαμβάνει έναν μη μεταλλικό σκελετό από πολυεστερική ίνα (Εικόνα 17). Στον σκελετό αυτό είναι ενσωματωμένη η τριγλώχινα βαλβίδα από βόειο περικάρδιο. Η συσκευή Direct Flow απελευθερώνεται στην αριστερά κοιλία και ακολούθως πραγματοποιείται διάταση του κοιλιακού δακτυλίου και απόσυρση της συσκευής από την αορτική ρίζα. Τρία σύρματα χρησιμοποιούνται για τη διαστολή και τοποθέτηση της βαλβίδας. Όταν επιβεβαιωθεί η ορθή εμφύτευση της βαλβίδας, η βαλβίδα απελευθερώνεται αποσπώντας τα σύρματα τοποθέτησης. Η συσκευή Direct flow είχε τη δυνατότητα επανατοποθέτησης ή απόσυρσης. Εμπορικά διατίθεται σε τέσσερα μεγέθη (23, 25, 27, 29 mm), τα οποία καλύπτουν αορτικούς δακτυλίους από 21 έως 29 mm.⁵²



Εικόνα 17: Direct Flow Medical (Πηγή: Kovac J, et al. (2017). Novel TAVI designs. *Cor et Vasa*, e42-e50)

Στον Πίνακα 7 συνοψίζονται τα κυριότερα χαρακτηριστικά των σύγχρονων βιοπροσθετικών βαλβίδων που εμφυτεύονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI.

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά των κυριότερων σύγχρονων βιοπροσθετικών βαλβίδων για TAVI

Sapiens 3 (Edwards)
Κατασκευή: Βόειο περικάρδιο, εκπτυσσόμενη μέσω αεροθαλάμου Οδός προσπέλασης: Διαμηριαία, διακορυφαία, διαορτικά Μεγέθη βαλβίδας: 20, 23, 26, 29 mm Επανατοποθέτηση: Όχι Ανάκτηση: Όχι
Evolut R (Medtronic)
Κατασκευή: Χοίρειο περικάρδιο, αυτό-εκπτυσσόμενο πλαίσιο νιτιλόλης Οδός προσπέλασης: Διαμηριαία, διαορτικά, δι-υποκλείδια Μεγέθη βαλβίδας: 23, 26, 29, 34 mm Επανατοποθέτηση: Ναι Ανάκτηση: Ναι
Portico (St. Jude Medical, Inc)
Κατασκευή: Βόειο περικάρδιο με μανσέτα από περικάρδιο χοίρου, αυτοεκπτυσσόμενη Οδός προσπέλασης: Διαμηριαία, διαορτικά, δι-υποκλείδια Μεγέθη βαλβίδας: 23, 25, 27, 29 mm Επανατοποθέτηση: Ναι Ανάκτηση: Ναι
Acurate Neo (Symetis)
Κατασκευή: χοίρειο περικάρδιο, σκελετός νιτιλόλης με τρία τόξα σταθεροποίησης, αυτοεκπτυσσόμενη Οδός προσπέλασης: Διαμηριαία, διακορυφαία Μεγέθη βαλβίδας: μικρό, μεσαίο, μεγάλο Επανατοποθέτηση: Όχι Ανάκτηση: Όχι
Jena Valve (Jena Valve Technology GmbH)
Κατασκευή: χοίρειο περικάρδιο, σκελετός νιτιλόλης, αυτοεκπτυσσόμενη Οδός προσπέλασης: Διακορυφαία Μεγέθη βαλβίδας: 23, 25, 27 mm Επανατοποθέτηση: Ναι Ανάκτηση: Όχι

Lotus (Boston Scientific Corporation)
Κατασκευή: βόειο περικάρδιο, σκελετός πλαισίου νιτιλόλης, αυτοεκπτυσσόμενη Οδός προσπέλασης: Διαμηριαία Μεγέθη βαλβίδας: 23, 25, 27 mm Επανατοποθέτηση: Ναι Ανάκτηση: Ναι
Allegra (NVT AG)
Κατασκευή: βόειο περικάρδιο, πλαίσιο νιτιλόλης, αυτοεκπτυσσόμενη Οδός προσπέλασης: Διαμηριαία Μεγέθη βαλβίδας: 23, 27, 31 mm Επανατοποθέτηση: Ναι Ανάκτηση: Ναι
Direct Flow (Santa Rosa, CA, USA)
Κατασκευή: βόειο περικάρδιο, μη μεταλλικός σκελετός από πολυεστερική ίνα, αυτοεκπτυσσόμενη Οδός προσπέλασης: Διαμηριαία Μεγέθη βαλβίδας: 23, 25, 27, 29 mm Επανατοποθέτηση: Ναι Ανάκτηση: Ναι

4.5 Σύγκριση TAVI με τη χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας

Από το 2002 που εμφανεύθηκε διαδερμικά η πρώτη βιοπροσθετική αορτική βαλβίδα μέχρι και σήμερα το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στη μέθοδο αυτή με αποτέλεσμα στις μέρες μας περισσότερες από 200,000 επεμβάσεις TAVI να έχουν πραγματοποιηθεί σε περισσότερες από 40 χώρες.⁵³ Και ενώ αρχικώς, όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι ενδείξεις και η αποτελεσματικότητά της TAVI περιορίζονταν στους ανεγγχείρητους ασθενείς ή στους ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου, κατόπιν κυρίως των ευρημάτων των μεγάλων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών Partner IA²² και Partner IB,⁵⁴ τα τελευταία χρόνια υψηλής ποιότητας μελέτες, μεταξύ των οποίων τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και μετα-αναλύσεις, έχουν τεκμηριώσει τα επωφελή αποτελέσματά της και για ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου.^{12,40,53,55}

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή Partner ΙΙΑ,⁴⁰ που πραγματοποιήθηκε σε συνολικό δείγμα 2032 ασθενών ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου που υποβλήθηκαν είτε σε TAVI, είτε σε SAVR σε 57 κέντρα των ΗΠΑ και του Καναδά, TAVI και SAVR είχαν παρόμοια αποτελέσματα ως προς τη θνητότητα ή την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) με μόνιμες νευρολογικές διαταραχές εντός 2 ετών από την πραγματοποίηση της επέμβασης. Ειδικότερα όσοι ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου υποβλήθηκαν σε TAVI μέσω διαμηριαίας προσπέλασης είχαν χαμηλότερη θνητότητα, καθώς και χαμηλότερη επίπτωση ΑΕΕ, συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SAVR, ενώ οι εκβάσεις αυτές δεν εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές κατά τη σύγκριση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI μέσω της διακορυφαίας (διαθωρακικής) προσπέλασης και εκείνων που υποβλήθηκαν σε SAVR. Επιπλέον, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI χαρακτηρίστηκαν από χαμηλότερη επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης, σοβαρής αιμορραγίας και πρώτης εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, ενώ όσοι υποβλήθηκαν σε SAVR είχαν σημαντικά λιγότερες αγγειακές επιπλοκές, καθώς και χαμηλότερη επίπτωση παραβαλβιδικής διαφυγής λόγω αορτικής ανεπάρκειας (paravalvular aortic regurgitation).

Ομοίως, η πρόσφατως δημοσιευθείσα κλινική δοκιμή SURTAVI,¹² συμπεριέλαβε στο δείγμα της συνολικά 1660 ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου και συγκεκριμένα 864 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI και 796 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SAVR σε 87 κέντρα των ΗΠΑ, του Καναδά και της Ευρώπης και επιχείρησε να συγκρίνει εκβάσεις ανάμεσα στις δύο επεμβατικές διαδικασίες. Όπως και η Partner ΙΙΑ,⁴⁰ η SURTAVI κατέδειξε ότι η TAVI δεν είναι κατώτερη της SAVR στην ομάδα των ασθενών ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου, δεδομένου ότι δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς τη θνητότητα 2 ετών, αλλά και την επίπτωση ΑΕΕ με μόνιμες νευρολογικές διαταραχές κατά το ίδιο χρονικό διάστημα (2 έτη). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SAVR εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα οξείας νεφρικής βλάβης, κολπικής μαρμαρυγής και ανάγκης για μετάγγιση αίματος, ενώ εκείνοι που υποβλήθηκαν σε TAVI είχαν υψηλότερη επίπτωση παραμένουσας αορτικής ανεπάρκειας, καθώς και ανάγκη για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη λόγω πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών και 9 μελετών παρατήρησης με συνολικό δείγμα 8234 ασθενών⁵³ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς την

περιεπεμβατική θνητότητα και θνητότητα 1,5 έτους συγκρίνοντας ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε TAVI ή SAVR. Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να τονιστεί ότι η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε στο δείγμα της και την SURTAVI. Ωστόσο, όπως και στις ανωτέρω αναφερόμενες κλινικές δοκιμές Partner ΙΙΑ και SURTAVI, υπήρξαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών ως προς τη συχνότητα διαφόρων επιπλοκών. Οι ασθενείς της ομάδας TAVI είχαν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής, καρδιογενούς καταπληξίας, οξείας νεφρικής βλάβης και σοβαρής αιμορραγίας, ενώ οι ασθενείς της ομάδας SAVR χαρακτηρίστηκαν από σημαντικά μικρότερη πιθανότητα αγγειακών επιπλοκών και εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη, λόγω πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού.⁵³

Η τεκμηριωμένη επέκταση των ενδείξεων και της αποτελεσματικότητας της TAVI ακόμη και σε ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου, δημιούργησε το ερώτημα στην επιστημονική κοινότητα κατά πόσο θα ήταν δυνατή η εφαρμογή της ως θεραπευτική επιλογή ίδιας αξίας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου (low risk patients). Το συγκεκριμένο ερώτημα υπαγορεύθηκε από την πιθανότητα εφαρμογής μιας λιγότερο επεμβατικής τεχνικής, ώστε οι ασθενείς να αποφύγουν κινδύνους που σχετίζονται με την κλασική χειρουργική μέθοδο, όπως η ανάγκη για γενική αναισθησία, η στερνοτομή, η εξωσωματική κυκλοφορία, καθώς και ο χρόνος ισχαιμίας.²⁴

Αποτελεί αναμφισβήτητο γεγονός ότι η SAVR εξακολουθεί να έχει εξαιρετικά αποτελέσματα στους ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου και να θεωρείται ως η επέμβαση εκλογής (gold standard). Επιπλέον, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή ερευνητικά δεδομένα που να μπορέσουν να τεκμηριώσουν την μη κατωτερότητα ή την υπεροχή της TAVI συγκριτικά με τη SAVR σε αυτή την ομάδα ασθενών, δεδομένου ότι οι διάφορες ερευνητικές προσπάθειες σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου είναι πολύ πρόσφατες με αποτέλεσμα να μην υπάρχει επαρκής χρόνος παρακολούθησης των ασθενών αυτών, ώστε να γίνουν γνωστές οι μεσομακρόθεσμες εκβάσεις.⁵⁶ Άλλωστε, μία πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση 4 μελετών με συνολικό δείγμα 2252 ασθενών που κατέλεξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου των δύο ομάδων (TAVI και SAVR) είχαν παρόμοια αποτελέσματα, διερεύνησε μόνο βραχυπρόθεσμες εκβάσεις.⁵⁷

Από τα ανωτέρω συνάγεται ότι δεν υπάρχει στις μέρες μας ισχυρή απόδειξη για να μπορέσει να δικαιολογήσει την αντικατάσταση της SAVR από την TAVI στους ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου, λόγω των επιπλοκών της TAVI, αλλά και του

σημαντικού της κόστους.^{58,59} Περισσότερη μελέτη που θα συμπεριλαμβάνει και μακροπρόθεσμες εκβάσεις, απόκτηση μεγαλύτερης εμπειρίας, βελτίωση των τεχνικών χαρακτηριστικών των εμφυτευόμενων βαλβίδων αποτελούν αναγκαίες προϋποθέσεις για να μπορέσει η TAVI να αντικαταστήσει μελλοντικά την κλασική χειρουργική μέθοδο στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.⁵⁶

Ακόμη όμως και για τους ασθενείς υψηλού χειρουργική κινδύνου η προσφάτως δημοσιευμένη μελέτη των Armoiry et al⁶⁰ αμφισβήτησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της TAVI συγκριτικά με την κλασική SAVR. Η συγκεκριμένη μελέτη διενεργήθηκε στη Γαλλία με δείγμα 1598 ασθενών από 27 κέντρα. Οι ασθενείς αυτοί ήταν υψηλού χειρουργικού κινδύνου και υποβλήθηκαν είτε σε TAVI, είτε σε SAVR. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης οι ασθενείς της ομάδας TAVI είχαν σημαντικά υψηλότερη θνητότητα 1 έτους σε σχέση με τους υπόλοιπους [18,6% vs 12,8%, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ): 1,02-1,72]. Αξιοσημείωτα όμως είναι τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της μελέτης σύμφωνα με τα οποία οι ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε TAVI είχαν σημαντικά υψηλότερη θνητότητα (52,4% vs 37,2%, 95% ΔΕ: 1,33-1,84) συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε SAVR 5 έτη μετά την επέμβαση. Επιπλέον, οι ασθενείς της ομάδας TAVI είχαν 1,64, 2,3 και 2,4 φορές υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη σε σχέση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SAVR εντός 5 ετών από την επεμβατική διαδικασία.⁶⁰

4.6 Επιπλοκές TAVI

Αν και όπως έχει ήδη αναφερθεί η TAVI θεωρείται μία αποτελεσματική και ασφαλής θεραπευτική επιλογή σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας^{17,61} με αποτέλεσμα τόσο οι ESC/EACTS,¹⁷ αλλά και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association – AHA) και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας (American College of Cardiology – ACC)²³ να τη συνιστούν τόσο σε ανεγχείρητους ασθενείς, όσο και σε εκείνους με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο (Κλάση ένδειξης I, βαθμός απόδειξης B για ESC/EACTS και κλάση ένδειξης I, βαθμός απόδειξης A για AHA/ACC) δεν φείδεται επιπλοκών.³⁹

Η Ακαδημαϊκή Ερευνητική Κοινοπραξία Μελέτης Καρδιακών Βαλβίδων (Valve Academic Research Consortium – VARC) έχει ορίσει τις κυριότερες επιπλοκές μετά από TAVI, με τη μορφή κριτηρίων, ώστε να είναι δυνατή η τυποποιημένη τεκμηρίωσή τους. Μάλιστα, τα αρχικά VARC-1 κριτήρια,⁶² τα επικαιροποίησε τον αμέσως επόμενο χρόνο, δημοσιεύοντας τα VARC-2 κριτήρια,⁶³ συμπεριλαμβάνοντας επιπλοκές όπως το AEM, το AEE, η αιμορραγία, η οξεία νεφρική βλάβη, οι αγγειακές επιπλοκές, οι επιπλοκές οι σχετιζόμενες με τη λειτουργικότητα της εμφυτευμένης βαλβίδας, οι αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένων της πρώτης εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής και του πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού που χρήζει εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη, καθώς και η θνητότητα. Επιπροσθέτως, ορίστηκαν και άλλες πιθανές μετεπεμβατικές επιπλοκές, όπως η μετατροπή της TAVI σε χειρουργική επέμβαση ανοιχτής καρδιάς, η μη προγραμματισμένη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, η απόφραξη στεφανιαίων κλάδων, η διάτρηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η δυσλειτουργία της μιτροειδούς βαλβίδας, ο καρδιακός επιπωματισμός, η ενδοκαρδίτιδα, η θρόμβωση της προσθετικής βαλβίδας, καθώς η κακή τοποθέτηση της βαλβίδας (valve malpositioning).

Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία οι κυριότερες και συχνότερες μετεπεμβατικές επιπλοκές του TAVI είναι οι αγγειακές επιπλοκές, το AEE, η οξεία νεφρική βλάβη, η παραβαλβιδική διαφυγή, ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός που χρήζει εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη.^{64,65} Μάλιστα σύμφωνα με τη γερμανική μελέτη καταγραφής ενδονοσοκομειακών εκβάσεων μετά από TAVI (German Aortic Valve Registry – GARY) των Hamm et al⁶⁶ οι συχνότερες αναφερόμενες ανεπιθύμητες εκβάσεις είναι η ανάγκη μετάγγισης αίματος (έως 2 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών), η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη και η εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών με επίπτωση 88,5%, 23,7% και 11,5%, αντίστοιχα (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Συχνότητα επιπλοκών μετά από TAVI της GARY Registry⁶⁶

Επιπλοκή	Συχνότητα (%)
Μετάγγιση αίματος (έως 2 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών)	88,5
Εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη	23,7
Αγγειακές επιπλοκές	15,9
Μετάγγιση αίματος (περισσότερες από 2 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών)	11,5
Μετρίου βαθμού ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας	7
Ενδονοσοκομειακή θνητότητα	5,1
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1,7
Καρδιακός επιπωματισμός	1,4
Στερνοτομή (μετατροπή σε επέμβαση ανοικτής καρδιάς	1,4
Ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας	0,9
Απόφραξη βαλβίδας	0,6
Απόφραξη στεφανιαίων κλάδων	0,3
Σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας	0,3
<i>TAVI: Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας</i>	

4.6.1 Αγγειακές επιπλοκές

Στις αγγειακές επιπλοκές σύμφωνα με τα κριτήρια VACR-2 μπορούμε να συμπεριλάβουμε τον αορτικό διαχωρισμό, την αορτική ρήξη, τη ρήξη αορτικού δακτυλίου, τη διάτρηση της αριστεράς κοιλίας, τη δημιουργία ψευδοανευρύσματος, τον τραυματισμό του αγγείου προσπέλασης, τον εμβολισμό αγγειακής προέλευσης η αντιμετώπιση του οποίου απαιτεί χειρουργική η διακαθετηριακή παρέμβαση, καθώς και την αποτυχία σύγκλεισης της αρτηρίας πρόσβασης.⁶³ Η διαμηριαία TAVI έχει συσχετιστεί με υψηλότερη επίπτωση αγγειακών επιπλοκών συγκριτικά με την TAVI η οποία διενεργείται μέσω της διακορυφαίας οδού.⁶⁵ Πάντως η κατάλληλη επιλογή και εξατομικευμένη εκτίμηση των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε TAVI από την ομάδα καρδιάς καθώς και η πραγματοποίηση λεπτομερούς προεπεμβατικού ελέγχου, ο οποίος περιλαμβάνει αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας μπορεί να μειώσει σημαντικά την εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών.⁶⁷

Διάφορες μείζονες αγγειακές επιπλοκές, όπως ο τραυματισμός κύριων καρδιακών δομών ή της αορτής, αλλά ακόμη και ο αορτικός διαχωρισμός είναι καταστάσεις ιδιαίτερα σπάνιες. Στην περίπτωση όμως που συμβούν χρήζουν επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης, με την πρόγνωσή τους, δυστυχώς, να είναι εξαιρετικά φτωχή.⁶⁸ Οι επιπλοκές αυτές σχετίζονται με εφαρμογή μηχανικών δυνάμεων κατά τη διάρκεια της επεμβατικής διαδικασίας. Επίσης, η εμφύτευση μιας υπερμεγέθους βιοπροσθετικής βαλβίδας μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη στο επίπεδο της τοποθέτησης, ενώ μία μικρότερη σε μέγεθος βαλβίδα μπορεί να οδηγήσει σε εμβολισμό ή παραβαλβιδική διαφυγή και ανεπάρκεια.⁶⁹

Σημαντικό επακόλουθο των αγγειακών επιπλοκών πολλές φορές είναι η αιμορραγία. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων αυτού διεπεμβατικά συσχετίζονται με σημαντικά υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα.⁷⁰ Συνεπώς, φαίνεται πως η πρόληψη της αιμορραγίας και η ελαχιστοποίηση της ανάγκης για μετάγγιση μπορεί να επιφέρει ευνοϊκότερες εκβάσεις για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI.⁶⁵

4.6.2. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

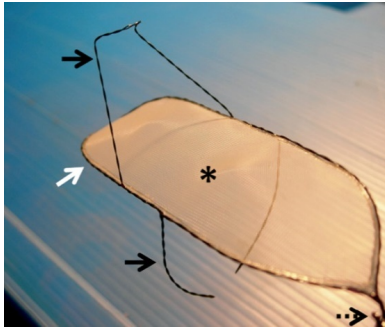
Μία σημαντική επιπλοκή μετά από TAVI είναι η εμφάνιση ΑΕΕ, η βαρύτητα του οποίου ποικίλει. Σύμφωνα με την ταξινόμηση VACR-2 το εμφανισθέν ΑΕΕ διακρίνεται σε: α) παροδικό ΑΕΕ, β) ΑΕΕ που δεν προκαλεί αναπηρία και γ) ΑΕΕ που προκαλεί αναπηρία.⁶³ Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η συχνότητα ΑΕΕ είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονται σε SAVR,^{54,71,72} ενώ η συχνότητά του συσχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα.⁷³

Φαίνεται πως οι χειρισμοί που πραγματοποιούνται εντός της αορτής κατά τη διάρκεια της επεμβατικής διαδικασίας, αλλά και η επιτελούμενη σύνθλιψη σημαντικού φορτίου ασβεστωμένων ιστών μεταξύ της βιοπροσθετικής βαλβίδας και των αορτικών τοιχωμάτων αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν την εμφάνιση ΑΕΕ μετά από TAVI.⁵¹ Επιπροσθέτως, οι Pilgrim et al⁷⁴ σε μία σειρά 389 ασθενών ανέφερε ότι παράμετροι όπως η ηλικία >80 ετών, ο Δείκτης Μάζας Σώματος >20 kg/m², το ιστορικό ΑΕΕ και κολπικής μαρμαρυγής αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΑΕΕ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI.

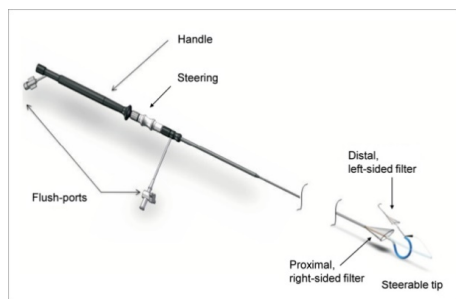
Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτουν σημαντικές διακυμάνσεις στην επίπτωση του ΑΕΕ ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI. Οι Stortecky et al⁷³ ανέφεραν συχνότητα ΑΕΕ 3,6% σε μία σειρά 389 ασθενών. Σε μία άλλη σειρά 214 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI με την βιοπρόσθεση Core Valve, οι Nuis et al⁷⁵ ανέφεραν διεπεμβατική επίπτωση ΑΕΕ 9%. Διενεργώντας μετα-ανάλυση 53 μελετών με συνολικό δείγμα 10,037 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI μέσω διαμηριαίας, δυποκλειδίου και διακορυφαίας προσπέλασης, οι Eggebrecht et al⁷⁶ συμπέραναν ότι η επίπτωση ΑΕΕ άγγιζε το 3.3%. Επιπλέον, η εμφάνιση μείζονος ΑΕΕ συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα εντός 30 ημερών από την επέμβαση. Σε συμφωνία με την ανωτέρω αναφερθείσα μετα-ανάλυση βρίσκεται και η μετα-ανάλυση 58 συνολικά μελετών των Athanpap et al,⁷⁷ σύμφωνα με την οποία η συχνότητα ΑΕΕ εντός 30 ημερών από την επέμβαση, ως επιπλοκής της TAVI, κυμαίνεται από 2,8% έως 3,4%.

Για την ελάττωση της επίπτωσης της συγκεκριμένης επιπλοκής διεπεμβατικά, σημαντικό ρόλο παίζει η προ-επεμβατική χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής ή αντιθρομβωτικής αγωγής, υπολιπιδαιμικής αγωγής, καθώς και η απεικόνιση των κύριων αγγειακών στελεχών που εξασφαλίζουν την εγκεφαλική αιμάτωση.⁵¹ Επιπροσθέτως, η χρήση ειδικών συσκευών προφύλαξης από έμβολα οι οποίες τοποθετούνται στο αορτικό τόξο θα μπορούσε να συμβάλλει στην ελάττωση της επίπτωσης ΑΕΕ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI.^{65,78}

Οι Onsea et al⁷⁹ χρησιμοποίησαν την προστατευτική συσκευή SMT Embolic Deflection Device (Εικόνα 18) σε 15 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI και ανέφεραν σημαντικά μειωμένη επίπτωση ΑΕΕ, συγκριτικά με ασθενείς στους οποίους δε χρησιμοποιήθηκε η εν λόγω συσκευή. Σε ενθαρρυντικά συμπεράσματα κατέληξαν και οι Naber et al,⁸⁰ οι οποίοι χρησιμοποίησαν τη συσκευή Claret CE (Εικόνα 19) σε συνολικά 35 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI. Οι Seeger et al⁸¹ σε προσφάτως δημοσιευμένη μελέτη τους χρησιμοποίησαν την προστατευτική συσκευή Sentinel σε 280 ασθενείς, από τους συνολικά 802 που υποβλήθηκαν σε TAVI, η οποία προσέφερε σημαντική προστασία από την εμφάνιση ΑΕΕ στους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η χρήση των προστατευτικών αυτών συσκευών έχει ελάχιστα μελετηθεί. Επιπροσθέτως, το κόστος χρησιμοποίησής τους είναι εξαιρετικά υψηλό. Συνεπώς, η χρήση τους πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτική και εξατομικευμένη, ώστε να προκύπτει κλινικό όφελος για τον ασθενή.⁸²



Εικόνα 18. SMT Embolic Deflection Device (Πηγή: Onsea et al. (2012). First-in-man experience with a new embolic deflection device in transcatheters aortic valve interventions. *EuroIntervention*, 8, 51-6)



Εικόνα 19. Συσκευή Claret CE (Πηγή: Naber CK, et al. (2012). First-in-man use of a novel embolic protection device for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 8, 43-50.)

Για τον περιορισμό της επίπτωσης των ΑΕΕ, ως επιπλοκής της TAVI, πέρα από τις ανωτέρω παρεμβάσεις, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στους διεπεμβατικούς χειρισμούς που δυνητικά μπορούν να συμβάλλουν στην απελευθέρωση εμβόλων.⁵¹ Επίσης, η χορήγηση, μετεπεμβατικά, αντιαιμοπεταλιακής ή/και αντιθρομβωτικής αγωγής είναι υψίστης σημασία για την επιτυχή πρόληψη ή/και αντιμετώπιση της επιπλοκής αυτής.⁸³

4.6.3 Οξεία νεφρική βλάβη

Η οξεία νεφρική βλάβη αποτελεί μία από τις σημαντικές επιπλοκές που εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI, με την επίπτωσή της να κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 12% έως 21%.⁶⁵ Σε συμφωνία με την ανωτέρω αναφερόμενη συχνότητα βρίσκεται και η προσφάτως δημοσιευθείσα συστηματική ανασκόπηση των Chakos et al⁶⁴

η οποία ανέφερε επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης, εντός 30 ημερών από την επέμβαση, 14,4%. Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για αναστρέψιμη νεφρική βλάβη, η ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης σταδίου III έχει συσχετιστεί με σημαντική ελάττωση της επιβίωσης των ασθενών εντός ενός έτους από την πραγματοποίηση της επέμβασης.⁸⁴

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης μετά από βλάβη αποτελούν το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, η προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και περιφερικής αρτηριοπάθειας. Επιπλέον, οι μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών φαίνεται πως έχουν ιδιαίτερα επιβαρυντικό ρόλο.^{85,86} Άλλοι συγγραφείς κάνουν λόγο για την αρνητική επίδραση της διενέργειας TAVI μέσω της διακορυφαίας οδού ως προς την εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης.^{74,84,87}

Εύλογο είναι αρκετοί ερευνητές να διερευνήσουν κατά πόσο η επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης διαφέρει ανάμεσα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI ή SAVR. Οι Siddiqui et al⁸⁸ πραγματοποιώντας μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών με συνολικό δείγμα 369 ασθενών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς της ομάδας TAVI είχαν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης εντός 30 ημερών από την πραγματοποίηση της επέμβασης, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς της ομάδας SAVR. Μάλιστα, ακόμη και 1 έτος μετά η επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης παρέμεινε συγκρίσιμη, χωρίς να υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών.

Η πρόληψη της εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς μετά από TAVI αποτελεί την κρισιμότερη παρέμβαση για την αποφυγή της. Η διακοπή της περιεπεμβατικής χορήγησης νεφροτοξικών φαρμακευτικών παραγόντων, η επαρκής ενυδάτωση των ασθενών, αλλά και η ελαχιστοποίηση του χορηγούμενου νεφροτοξικού παράγοντα αποτελούν ενέργειες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν προς την κατεύθυνση αυτή.⁵¹

4.6.4 Κολποκοιλιακός αποκλεισμός που χρήζει μόνιμου βηματοδότη

Η εμφάνιση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού που χρήζει εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη αποτελεί μία συχνή αρνητική έκβαση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI. Σύμφωνα με την προσφάτως δημοσιευθείσα συστηματική ανασκόπηση των Chakos et al⁶⁴ η επίπτωση της εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη σε ασθενείς TAVI, εντός 30

ημερών από την επέμβαση, αγγίζει το 13,4%. Διάφορες μελέτες κάνουν λόγο για συχνότητα της εν λόγω επιπλοκής, εντός 30 ημερών από την επέμβαση, που κυμαίνεται από 8,5% έως 25,9% ανάλογα με το είδος της βιοπροσθετικής βαλβίδας που έχει χρησιμοποιηθεί.^{89,90} Η βιοπρόθεση Medtronic Core Valve φαίνεται πως σχετίζεται με υψηλότερη επίπτωση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού που χρήζει εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη, συγκριτικά με τη Sapiens – Edwards.^{90,91} Ταυτόχρονα, η επίπτωση της εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη σε ασθενείς μετά από SAVR είναι εξαιρετικά χαμηλότερη, της τάξεως του 7%.⁹²

Η προκληθείσα διαταραχή της αγωγιμότητας που οδηγεί στην ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη μετά από TAVI δυνητικά οφείλεται σε μία συνέργεια παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Κατά πρώτον, το μηχανικό στρες που ασκείται στην υποβαλβιδική περιοχή, μπορεί να επηρεάσει την αγωγιμότητα, λόγω της ανατομικής παρουσίας στην προαναφερθείσα περιοχή σημαντικών τμημάτων του συστήματος αγωγής. Επίσης, η προκληθείσα φλεγμονή με το συνεπακόλουθο τοπικό οίδημα διαταράσσει την αγωγιμότητα του ηλεκτρικού ερεθίσματος. Ακόμη, ένας επιπρόσθετος παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την ερμηνεία της εμφάνισης κολποκοιλιακού αποκλεισμού είναι οι υποκλινικοί μικροεμβολισμοί των στεφανιαίων αγγείων.⁵¹ Τέλος, η ανατομική εγγύτητα ανάμεσα στον αορτικό δακτύλιο και το σύστημα αγωγιμότητας θα μπορούσε να εξηγήσει την υψηλή συχνότητα της εν λόγω επιπλοκής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI.⁶⁵

Η εμφύτευση μίας υπερμεγέθους βιοπρόθεσης σε μικρό αορτικό δακτύλιο αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για διαταραχής της αγωγιμότητας και εμφάνισης πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού μετεπεμβατικά.⁶⁵ Επιπλέον, το ιστορικό αποκλεισμού του δεξιού σκέλους του δεματίου του His, το βάθος εμφύτευσης, η αορτική ασβέστωση, αλλά και όπως και ανωτέρω έχει ήδη αναφερθεί, το είδος της εμφυτευθείσας βιοπροσθετικής βαλβίδας (Medtronic Core Valve) είναι παράγοντες που αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη μετά από TAVI.^{93,94} Οι Kaneko et al⁸⁹ μελετώντας 92 ασθενείς στους οποίους εμφυτεύθηκε η νέας γενιάς αυτοεκπτυσσόμενη βιοπρόθεση Medtronic Core Valve Evolut R ανέφεραν ως παράγοντες κινδύνου για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη τον προϋπάρχοντα αποκλεισμό δεξιού σκέλους, την προεπεμβατική καρδιακή συχνότητα < των 70 σφύξεων/λεπτό, καθώς και τη σημαντική ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που έχουν αναφερθεί είναι η μεγάλη ηλικία (> των 75 ετών), αλλά και η βραδυκαρδία κατά την προεπεμβατική περίοδο, αλλά και κατά την πρώτη μετεπεμβατική ημέρα.⁹⁵

Από την άλλη πλευρά η εμφύτευση της βιοπρόσθεσης σε μία σχετικά υψηλότερη θέση, η προ-διάταση της αυτόχθονης αορτικής βαλβίδας με σχετικά μικρότερου μεγέθους αεροθάλαμο ή ακόμη και η πλήρης αποφυγή της αποτελούν ενέργειες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ελάττωση της επίπτωσης της εμφανιζόμενης διαταραχής της αγωγιμότητας, η παρουσία της οποίας δημιουργεί την ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη.⁵¹

Η εκτίμηση της ανατομίας της βαλβίδας σε συνδυασμό με την επιλογή της καταλληλότερης βιοπροσθετικής βαλβίδας για εμφύτευση αποτελούν τις κυριότερες προσεγγίσεις για την ελάττωση της επίπτωσης της συγκεκριμένης επιπλοκής.⁹⁶ Η διεπιστημονική ομάδα καρδιάς θα πρέπει να εφαρμόζει στενή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση των ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI για ικανό χρονικό διάστημα μετεπεμβατικά, δεδομένου ότι η πλειοψηφία των διαταραχών αγωγιμότητας που χρήζουν εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη εμφανίζεται 3-7 ημέρες μετά την TAVI.⁶⁵ Δεν έχει διευκρινιστεί με σαφήνεια το πότε ακριβώς θα πρέπει να λαμβάνεται η απόφαση για την εμφύτευση του μόνιμου βηματοδότη στους ασθενείς αυτούς. Η μεγαλύτερη αναμονή οδηγεί σε παρατεταμένη προσωρινή βηματοδότηση, η οποία εκθέτει τον ασθενή σε σημαντικούς κινδύνους, όπως παρατεταμένος κλινοστατισμός, λοιμώξεις, τραυματισμός κοιλίας, αυξημένη διάρκεια νοσηλείας. Από την άλλη πλευρά, η πρωιμότερη εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη ίσως να συνεπάγεται υψηλότερο κόστος φροντίδας υγείας.⁵¹

4.6.5 Παραβαλβιδική διαφυγή

Η παραβαλβιδική διαφυγή αποτελεί μία σχετικά συχνή επιπλοκή σε ασθενείς μετά από TAVI, σημαντικά, μάλιστα, συχνότερη συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονται σε SAVR.⁵⁴ Η επίπτωση της μέτριας ή/και σοβαρής παραβαλβιδικής διαφυγής υπολογίζεται στο 15-20% των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI,⁶⁵ ενώ οι Genereux et al⁹⁷ ανασκοπώντας την υπάρχουσα βιβλιογραφία ανέφεραν παραβαλβιδική διαφυγή μετά από TAVI σε συχνότητα 6-13,9% και 9-21% μετά από εμφύτευση των βιοπροσθέσεων Sapien και Core Valve, αντίστοιχα. Η ύπαρξη παραβαλβιδικής διαφυγής μετά την τοποθέτηση της βαλβίδας αξιολογείται με αορτογραφία και με μέτρηση των πιέσεων της αορτής και της αριστεράς κοιλίας. Το διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την αναγνώριση διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης, καθώς και ανεπάρκειας της εμφυτευθείσας βαλβίδας.⁹⁸

Η σημαντικότητα της παραβαλβιδικής διαφυγής ως επιπλοκής έγκειται στην σχετιζόμενη με αυτή μετεπεμβατική νοσηρότητα και θνητότητα.^{97,98} Σε μια μεγάλη σειρά 663 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI με εμφύτευση της βιοπρόθεσης Core Valve, η παρουσία παραβαλβιδικής διαφυγής ≥ 2 αποτέλεσε σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνητότητα εντός 30 ημερών, αλλά και 1 έτους μετά την επέμβαση.⁹⁹

Οι Sinning et al¹⁰⁰ μελέτησαν την εμφάνιση παραβαλβιδικής διαφυγής σε 141 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε TAVI με εμφύτευση της βιοπρόθεσης Core Valve. Επιπρόσθετα με τη χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας για την εκτίμηση του βαθμού της παραβαλβιδικής διαφυγής, υπολόγισαν τον δείκτη αορτικής ανεπάρκειας (Aortic Regurgitation Index - ARI) μέσω του τύπου: [(Διαστολική Αρτηριακή Πίεση – Τελοδιαστολική Πίεση της Αριστεράς Κοιλίας)/Συστολική Αρτηριακή Πίεση] x 100. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ασθενείς με ARI <25 είχαν στατιστικώς σημαντικά ελαττωμένη θνητότητα ενός έτους μετά την επέμβαση, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με ARI ≥ 25 .

Παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετιστεί με εμφάνιση της εν λόγω επιπλοκής αποτελούν η τοποθέτηση υπομεγέθους βιοπρόθεσης, η ανεπαρκής έκπτυξη της εμφυτευμένης βιοπρόθεσης, η κακή τοποθέτηση της βιοπροσθετικής βαλβίδας (πολύ υψηλό ή πολύ χαμηλό βάθος εμφύτευσης), η ύπαρξη δίπτυχης αυτόχθονης αορτικής βαλβίδας αλλά και η ασβέστωση του αορτικού δακτυλίου ή του χώρου εξώθησης της αριστεράς κοιλίας.^{51,65}

Ο ενδεδειγμένος προεπεμβατικός έλεγχος του ασθενούς είναι αναγκαίος για την πρόληψη του ενδεχομένου εμφύτευσης υπομεγέθους βιοπρόθεσης, που όπως αναφέρθηκε ανωτέρω αποτελεί σημαντική αιτία εμφάνισης παραβαλβιδικής διαφυγής μετεπεμβατικά. Η εκτίμηση της ανατομικής του αορτικού δακτυλίου μέσω πολυτομικής αξονικής τομογραφίας ή ακόμη και τρισδιάστατης υπερηχογραφίας έχει συσχετιστεί με σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση παραβαλβιδικής διαφυγής.⁵¹

Η ατελής έκπτυξη της βιοπρόθεσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μέτριου ή σοβαρού βαθμού παραβαλβιδική διαφυγή συνήθως αντιμετωπίζεται με μετα-διάταση της βιοπρόθεσης με μπαλόνι. Στην περίπτωση χαμηλής εμφύτευσης της βιοπροσθετικής βαλβίδας η παραπάνω τεχνική δεν έχει θέση, αλλά προτείνεται η απόσυρση της βιοπρόθεσης μέσω μπαλονιού ή η τεχνική επανατοποθέτησης μέσω βρόχου.⁹⁸

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των μεταβολών στο βαθμό ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας και οι επιπτώσεις της στη δημιουργία ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και του ΚΕΑΚ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI στη διάρκεια 12 μηνών (άμεσα μετεγχειρητικά, 6 & 12 μήνες) μετά την επέμβαση, αλλά και των παραγόντων που τις επηρεάζουν, δεδομένα που μέχρι τώρα δεν έχουν παρουσιασθεί αναλυτικά στη διεθνή βιβλιογραφία

Επιμέρους στόχο της μελέτης αποτέλεσε ο προσδιορισμός του επιπολασμού του βαθμού ανεπάρκειας της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας προϊόντος του χρόνου, όπως και η σύγκριση των εκβάσεων των δύο μεθόδων τοποθέτησης της βαλβίδας (διαμηριαία και διακορυφαία).

6. Σημαντικότητα μελέτης

Η παρούσα μελέτη επιδίωξε να συμβάλει στην αύξηση της υπάρχουσας γνώσης σχετικά με τις εκβάσεις ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI, ώστε να καταστεί δυνατή η μελλοντική επέκταση των ενδείξεων για TAVI και σε άλλες κατηγορίες ασθενών που προς το παρόν δε θεωρούνται κατάλληλοι υποψήφιοι. Άλλο ένα σημείο ενδεικτικό της σημαντικότητας της μελέτης είναι η επικέντρωσή της σε δημογραφικές και κλινικές παραμέτρους ως προς το πώς εκείνες επηρεάζουν τις εξαρτημένες μεταβλητές, ώστε η θεραπευτική ομάδα καρδιάς να μπορεί λαμβάνοντας υπόψη τις παραμέτρους αυτές να αναγνωρίσει με ευκολία ασθενείς υψηλού κινδύνου για αρνητικές εκβάσεις, όπως υψηλός βαθμός μετεπεμβατικής βαλβιδικής ανεπάρκειας και χαμηλό ΚΕΑΚ.

7. Υλικό και Μέθοδος

7.1 Ερευνητικός σχεδιασμός και μεταβλητές

Ως προς το σχεδιασμό της, πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρακολούθησης (retrospective observational study). Το φύλο, η ηλικία, το είδος της TAVI (διακορυφαία ή διαμηριαία), το λογιστικό EuroSCORE, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), το προεπεμβατικό ΚΕΑΚ, αλλά και η ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας προεπεμβατικά αποτέλεσαν τις ανεξάρτητες μεταβλητές της μελέτης. Εξαρτημένες μεταβλητές ήταν ο βαθμός ανεπάρκειας της

μιτροειδούς βαλβίδας (προεγχειρητικά, άμεσα μετεγχειρητικά, σε 6 & 12 μήνες μετά την επέμβαση), ο βαθμός ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας (μετεπεμβατικά, σε 6 & 12 μήνες μετά την επέμβαση), αλλά και οι διαχρονικές μεταβολές στο ΚΕΑΚ.

Αρχικά, σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, υπήρξε η πρόθεση να συλλέξουμε στοιχεία από την Ομάδα Καρδιάς της Β΄ Καρδιολογικής Κλινικής και της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (41 ασθενείς) και από το Καρδιοχειρουργικό Κέντρο του Liverpool (164 ασθενείς). Οι βαλβίδες που μελετήθηκαν στο Αγγλικό νοσοκομείο είναι ενός τύπου (βιοπροσθετική βαλβίδα Sapiens-Edwards XT της Edwards Lifesciences Inc., Irvine, California), ενώ οι βαλβίδες που εμφυτεύθηκαν στο Πανεπιστήμιο των Ιωαννίνων έχουν ποικιλία κατασκευαστών (4) με συνηθέστερη όμως να είναι η Medtronic Core Valve (MCV).

Οι διαφορές των δύο βαλβίδων αφορούν καταρχήν τον σχεδιασμό αυτών. Η βαλβίδα Edwards Sapien (ESV) αποτελείται (Εικόνα 10) από ένα πλαίσιο από ανοξείδωτο χάλυβα που εκπύσσεται με μπαλόνι και από 3 φύλλα βόειου περικαρδίου (γλωχίνες) τοποθετημένες πάνω σε ένα δακτύλιο πολυαιθυλενίου (PET). Η βαλβίδα Medtronic CoreValve (MCV) (Εικόνα 9) αποτελείται από ένα αυτοδιαστελλόμενο πλαίσιο από νιτινόλη και από περικαρδιακές γλωχίνες χοίριες τοποθετημένες πάνω σε ένα ικρίωμα περικαρδίου χοίρου.

Ως εκ τούτου, οι διαφορές των δύο είναι ιδιαίτερα σημαντικές και αυτό φαίνεται και στα κλινικά αποτελέσματα της κάθε μίας εξ αυτών στην βιβλιογραφία.¹⁰¹ Αποφασίσθηκε τελικά ότι ήταν αδύνατο να τις εντάξουμε στην έρευνα μας λόγω και της διαφορετικότητας των τύπων των βαλβίδων προκειμένου να μην είναι μεροληπτική η μελέτη.

Ακολούθως, παρατίθενται δεδομένα σχετικά με το σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, αλλά και τη στατιστική ανάλυση της μελέτης αυτής.

Ως προς το σχεδιασμό της, πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρακολούθησης (retrospective observational study). Το φύλο, η ηλικία, το είδος της TAVI (διακορυφαία ή διαμηριαία), το λογιστικό EuroSCORE, ο ΔΜΣ, το προεπεμβατικό ΚΕΑΚ, η συννοσηρότητα (σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστεριναιμία, χρόνια νεφρική βλάβη), το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με κύμα Q, προηγηθείσα καρδιοχειρουργική επέμβαση, προεπεμβατική στεφανιογραφία, προεπεμβατικός καρδιακός ρυθμός, ινότροποι παράγοντες από του στόματος), το κάπνισμα, τα προεπεμβατικά επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος και η διάρκεια της μετεπεμβατικής ινότροπης υποστήριξης ενδοφλεβίως. Εξαρτημένες μεταβλητές ήταν ο χρόνος παραμονής του ενδοτραχειακού

σωλήνα μετεπεμβατικά, η μετεπεμβατική διάρκεια νοσηλείας στην ΜΕΘ, αλλά και στο νοσοκομείο, καθώς και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα.

Το δείγμα της συγκεκριμένης αυτής ανάλυσης αποτέλεσαν 162 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI κατά τη διάρκεια της πενταετούς περιόδου που έχει αναφερθεί ανωτέρω. Ως προς τη στατιστική ανάλυση των συγκεκριμένων δεδομένων οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσος, ελάχιστη τιμή και μέγιστη τιμή. Οι συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική μεταβλητή μετατράπηκαν σε κατηγορικές, με σημείο διαχωρισμού τις διάμεσες τιμές τους. Για το ΔΜΣ, ως τιμή διαχωρισμού δε χρησιμοποιήθηκε η διάμεσος τιμή, αλλά η τιμή 24,9 kg/m², ενώ για τα επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος χρησιμοποιήθηκε το όριο των 1,4 mg/dl, η τιμή δηλαδή που θεωρείται ως η ανώτερο φυσιολογική τιμή, σύμφωνα με το εργαστήριο του κέντρο στο οποίο διεξήχθη η μελέτη. Οι δοκιμασίες χ^2 , Fisher's exact test, χ^2 trend χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση της στατιστικής σχέσης ανάμεσα σε κατηγορικές μεταβλητές. Η δοκιμασία student's t χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση της στατιστικής σχέσης ανάμεσα σε μία διχοτόμο μεταβλητή και μία συνεχή. Μεταβλητές για τις οποίες προέκυψε στατιστική διαφορά της τάξης του $\alpha = 0,2$ από την εφαρμογή της διμεταβλητής ανάλυσης εισήχθησαν σε μοντέλο πολυμεταβλητής ανάλυσης και υπολογίστηκαν οι λόγοι των odds μαζί με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Τιμές $p \leq 0,05$ θεωρήθηκαν ως στατιστικώς σημαντικές.

7.2 Πληθυσμός και συλλογή δεδομένων

Ως εκ τούτου ο πληθυσμός της μελέτης μας αποτελείται από 164 ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι στη διάρκεια μίας πενταετούς περιόδου (Σεπτέμβριος 2008 – Οκτώβριος 2013) υποβλήθηκαν σε TAVI, μέσω διαμηριαίας ή διακορυφαίας προσπέλασης, στο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο του Ηνωμένου Βασιλείου.

Κριτήρια εισόδου στην παρούσα μελέτη ήταν: α) Ηλικία ≥ 18 ετών, β) υποβολή σε TAVI μέσω της διακορυφαίας ή διαμηριαίας οδού υπό γενική αναισθησία. Από τη μελέτη μας αποκλείστηκαν: α) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI μέσω διαφορετικής οδού προσπέλασης, πέρα της διαμηριαίας ή της διακορυφαίας, β) ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν ελλιπώς συμπληρωμένα δεδομένα στη βάση δεδομένων του Καρδιοχειρουργικού Κέντρου καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των 12 μηνών και ως εκ

τούτου ασθενείς οι οποίοι κατέληξαν προ της αρχικώς καθορισμένης χρονικής περιόδου παρακολούθησης (follow-up) των 12 μηνών μετά την TAVI και γ) ασθενείς με σημαντικές διεπεμβατικές επιπλοκές, βάσει των οποίων απαιτήθηκε η μετατροπή της TAVI σε επέμβαση ανοικτής καρδιάς.

Συγκεκριμένα, 50 ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω ελλιπούς συμπλήρωσης των δεδομένων τους στη βάση δεδομένων του καρδιοχειρουργικού κέντρου, 2 ασθενείς εμφάνισαν επιπλοκές χρίζουσες μετατροπής της TAVI σε επέμβαση ανοικτής καρδιάς, ενώ 12 ασθενείς κατέληξαν πριν από την αρχικώς καθορισμένη χρονική περίοδο παρακολούθησης (follow-up) των 12 μηνών μετά την TAVI. Συμφώνως με τα ανωτέρω αναφερόμενα προκαθορισμένα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη μας, το τελικό δείγμα όσον αφορά τη μελέτη της ανεπάρκειας της αορτικής βιοπρόθεσης αποτέλεσαν 100 ασθενείς (ποσοστό 61%).

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε κατά το Νοέμβριο του 2014 από τον ερευνητή και μόνο, ώστε να διασφαλιστεί κατά το δυνατόν, η αξιοπιστία και εγκυρότητα των συλλεχθέντων στοιχείων, μέσω της βάσης δεδομένων του Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (e-cardiac). Στη συγκεκριμένη βάση δεδομένων υπήρχαν με δομημένο και συστηματικό τρόπο καταγεγραμμένα στοιχεία σχετικά με τα δημογραφικά, κλινικά και περιεπεμβατικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Συγκεκριμένα, συνελέγησαν δεδομένα σχετικά με την ηλικία, το φύλο, το ύψος, το βάρος των ασθενών. Επιπλέον για το είδος της TAVI στην οποία υποβλήθηκαν (διαμηριαία ή διακορυφαία), το λογιστικό τους EuroSCORE, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (KEAK) προεπεμβατικά, άμεσα μετεγχειρητικά, στους 6 και στους 12 μήνες μετά από την TAVI, το βαθμό ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας προεγχειρητικά, άμεσα μετεγχειρητικά, στους 6 και 12 μήνες μετεπεμβατικά, αλλά και το βαθμό ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας άμεσα μετεγχειρητικά, στους 6 και στους 12 μήνες μετεπεμβατικά. Ο υπολογισμός του ΔΜΣ έγινε βάσει του μαθηματικού τύπου $\text{σωματικό βάρος (kg)} / [\text{ύψος (m)}]^2$ και η ταξινόμησή τους, βάσει του ΔΜΣ, σε τέσσερις κατηγορίες (λιποβαρείς, φυσιολογικό σωματικό βάρος, υπέρβαροι και παχύσαρκοι), βάσει της ισχύουσας διεθνούς κατηγοριοποίησης του ΔΜΣ.¹⁰²

Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς πριν την επέμβαση, καθώς και κατά τις χρονικές στιγμές παρακολούθησης των ασθενών (follow - up), δηλαδή άμεσα μετεγχειρητικά, μετά από 6 μήνες, καθώς και μετά από 12 μήνες από την επέμβαση. Ο υπολογισμός του KEAK, του βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς

(απουσία ανεπάρκειας, βαθμοί 1, 2, 3 και 4) και της αορτικής (απουσία ανεπάρκειας, βαθμοί 1, 2, 3 και 4) βαλβίδας έγινε υπερηχοκαρδιογραφικά. Πιο συγκεκριμένα, η εκτίμηση του βαθμού ανεπάρκειας της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας έγινε μέσω υπερηχοκαρδιογραφίας Doppler (έγχρωμη απεικόνιση της ροής του αίματος), με τους βαθμούς ανεπάρκειας 1, 2, 3 και 4 να είναι δηλωτικοί ήπιας, μέτριας, μετρίως σοβαρής και σοβαρής ανεπάρκειας, αντίστοιχα, βάσει των προσφάτως δημοσιευμένων ισχυουσών σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών.^{23,103}

7.3 Περιγραφή επεμβατικής διαδικασίας TAVI

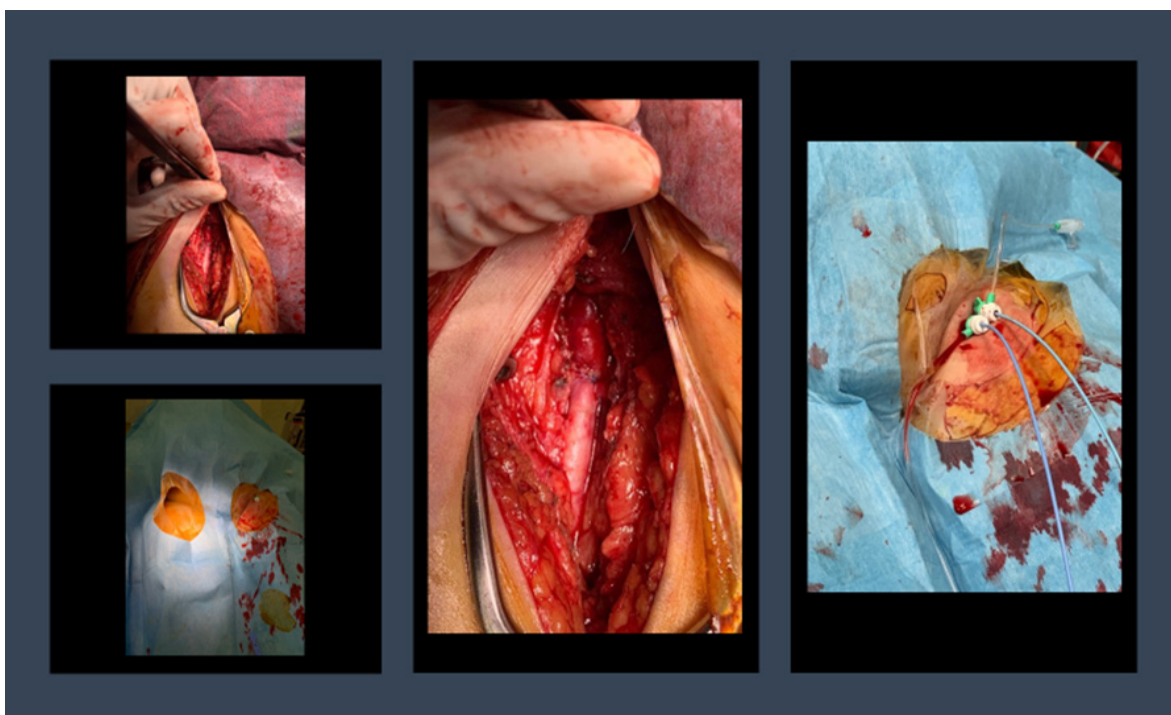
Η καταλληλότητα των ασθενών ως υποψηφίων για TAVI, αλλά και των ενδείξεων για την οδό προσπέλασης (διακορυφαία ή διαμηριαία) αξιολογήθηκαν από την ομάδα καρδιάς του καρδιοχειρουργικού κέντρου, από όπου έγινε η συλλογή των δεδομένων της παρούσας μελέτης. Οι TAVI έλαβαν χώρα στην υβριδική αίθουσα του χειρουργείου του καρδιοχειρουργικού κέντρου. Η ομάδα καρδιάς αποτελούνταν από έναν επεμβατικό καρδιολόγο, δύο καρδιοχειρουργούς, έναν ακτινολόγο εξειδικευμένο στις TAVI, έναν αναισθησιολόγο, δύο νοσηλευτές χειρουργείου, ένα νοσηλευτή αιμοδυναμικού εργαστηρίου και ένα τεχνικό.

Οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν υπό γενική αναισθησία με συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική και αιμοδυναμική παρακολούθηση των ασθενών, που περιελάμβανε αιματηρή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, μέσω ενδαρτηριακού καθετήρα, συνεχή παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα, καθώς και διοισοφάγειο μελέτη. Βάσει του πρωτοκόλλου του καρδιοχειρουργικού κέντρου προηγούνταν προετοιμασία με χορήγηση από του στόματος ακετυλοσακικυλικού οξέος ή/και κλοπιδογρέλης, καθώς και χορήγησης ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας. Πριν από την εμφύτευση της βιοπροσθετικής βαλβίδας χορηγείτο ενδοφλεβίως ηπαρίνη 50 IU/kg σωματικού βάρους με στόχο επίτευξη ενεργοποιημένου χρόνου πήξεως (activated clotting time – ACT) μεγαλύτερου από 200 δευτερόλεπτα. Για τον προσδιορισμό της θέσης εμφύτευσης της βιοπρόσθεσης πραγματοποιείτο κατάλληλη ακτινοσκοπική λήψη. Ο έλεγχος του αποτελέσματος από την εμφύτευση της βαλβίδας γινόταν μέσω αγγειογραφικής μελέτης και διοισοφάγειας υπερηχοκαρδιογραφίας.

Ακολούθως παρατίθενται τα πρακτικά επέμβασης διαμηριαίας και διακορυφαίας προσπέλασης.

Πρακτικό χειρουργείου μηριαίας προσπέλασης (Εικόνες 20, 21)

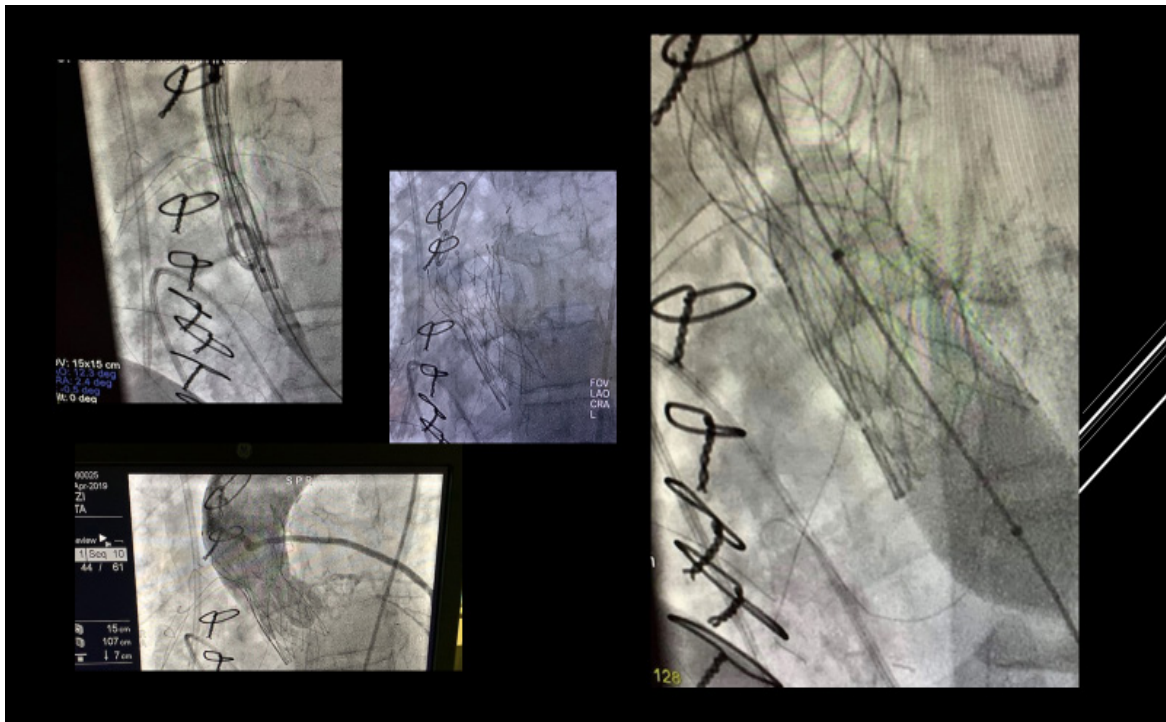
- Παρακέντηση ΑΡ ή ΔΕ μηριαίας αρτηρίας και φλέβας και τοποθέτηση θηκαριού στην αρτηρία και στη φλέβα αντίστοιχα. Εισαγωγή διαφλέβιου βηματοδότη διά του φλεβικού και τοποθέτηση καθετήρα Pink tail στην μη στεφανιαία πτυχή για αορτογραφία
- Αποκάλυψη και παρασκευή δεξιάς μηριαίας αρτηρίας και ηπαρινισμός του ασθενούς
- Παρακέντηση δεξιάς μηριαίας αρτηρίας και εισαγωγή θηκαριού 6 Fr διά του οποίου εισάγεται σκληρό σύρμα Amplatz. Αφαίρεση του θηκαριού 6 Fr και τοποθέτηση θηκαριού βαλβίδας (14 -18 Fr). Ακολούθως εισαγωγή καθετήρα AL1. Αφαίρεση του σκληρού σύρματος και τοποθέτηση ευθύ υδρόφιλου σύρματος το οποίο προωθείται διά της βαλβίδας στην αριστερή κοιλία (crossing). Ακολούθως προώθηση του σκληρού σύρματος Safari διά της βαλβίδας στην αριστερή κοιλία.



Εικόνα 20. Διαμηριαία προσπέλαση

- Εισαγωγή και προώθηση μπαλονιού προδιαστολής διά του σκληρού σύρματος. Πραγματοποίηση προδιαστολής υπό συνεχή βηματοδότηση 140-180 bpm.
- Εισαγωγή βαλβίδας, προώθηση μέχρι τα οδηγά σημεία και έκπτυξη της βαλβίδας.

- Έλεγχος τοποθέτησης της βαλβίδας με αορτογραφία και μέτρηση κλίσης πίεσης (Gradient).
- Συρραφή της μηριαίας αρτηρίας με μη απορροφήσιμο μονόκλωνο ράμμα 6-0. Σύγκλειση κατά την ανατομική δομή.
- Ανάνηψη ασθενούς.

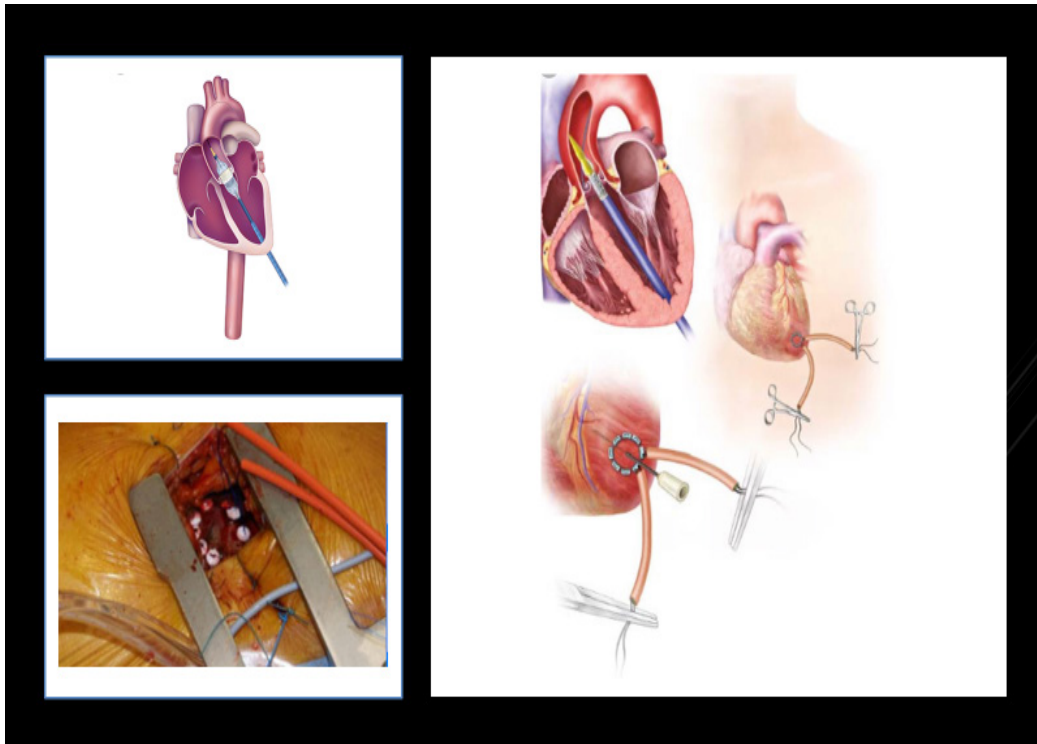


Εικόνα 21. Τοποθέτηση βαλβίδας.

Πρακτικό χειρουργείου διακορυφαίας προσπέλασης (Εικόνα 22)

- Ασθενής υπό γενική αναισθησία
- Διενεργείται διαθωρακικό υπέρηχογράφημα για την ακριβή εντόπιση της κορυφής της καρδιάς.
- Τομή δέρματος προσθιοπλάγια, υπομαστική μεταξύ 4-6 μεσοπλεύριου διαστήματος. Μίνι θωρακοτομή περί τα 6-8 εκ. Ηπαρινισμός του ασθενούς, Άνοιγμα του περικαρδίου και τοποθέτηση 4-6 οδηγών ραμμάτων.
- Τοποθέτηση επικαρδιακών καλωδίων βηματοδότησης.

- Τοποθέτηση δίκην καπνοσακούλας pledgets στην κορυφή της καρδιάς
- Παρακέντηση της κορυφής της καρδιάς και τοποθέτηση ορθόδρομα οδηγού σύρματος δια της βαλβίδας στην ανιούσα αορτή.



Εικόνα 22. Διακορυφαία προσπέλαση.

- Εισαγωγή του θηκαριού της βαλβίδας μέχρι ακριβώς κάτω από την βαλβίδα, ο διαστολέας αφαιρείται και προωθείται το μπαλόνι προδιαστολής υπό συνεχή βηματοδότηση. Αφαίρεση του μπαλονιού και προώθηση της βαλβίδας μέχρι τα οδηγία σημεία και έκπτυξη αυτής. Έλεγχος τοποθέτησης της βαλβίδας με αορτογραφία και μέτρηση κλίσης πίεσης (Gradient).
- Τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα (Bullau), σύγκλειση του μεσοπλεύριου διαστήματος με απορροφήσιμο ράμμα Dexon 2. Σύγκλειση κατά την ανατομική δομή.
- Ανάνηψη ασθενούς

7.4 Ηθική & δεοντολογία

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με σεβασμό προς τους ασθενείς ως προς την εμπιστευτικότητα των δεδομένων. Δημιουργήθηκε βάση δεδομένων με αντικατάσταση των ονομάτων των ασθενών με κωδικοποιημένη αρίθμηση (αριθμοί μητρώου). Τα δεδομένα, που συνελέγησαν, χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά για το σκοπό της παρούσας μελέτης. Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης τηρήθηκαν οι αρχές δεοντολογίας, όπως διατυπώνονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1964, η οποία αναθεωρήθηκε το 2013.¹⁰⁴

7.5 Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσος, ελάχιστη τιμή και μέγιστη τιμή. Ο έλεγχος των Kolmogorov-Smirnov και τα διαγράμματα κανονικότητας χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών. Βρέθηκε πως οι ποσοτικές μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (analysis of variance for repeated measures) για τη διερεύνηση των μεταβολών του ΚΕΑΚ, της ανεπάρκειας μιτροειδούς και της ανεπάρκειας αορτικής προεπεμβατικά και μετεγχειρητικά. Η ανάλυση αφορά σε 4 χρονικές στιγμές: προεπεμβατικά, μετά το χειρουργείο, 6 μήνες και 12 μήνες μετά την επέμβαση. Στην ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, αρχικά εφαρμόστηκε ο έλεγχος σφαιρικότητας Mauchly για τη διερεύνηση της ύπαρξης συμμετρίας κυκλικής μορφής. Ακολούθως, εάν υπήρχε συμμετρία κυκλικής μορφής εφαρμόζονταν ο έλεγχος Sphericity, ενώ εάν δεν υπήρχε συμμετρία κυκλικής μορφής εφαρμόζονταν ο έλεγχος Greenhouse-Geisser.

Το αμφίπλευρο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0,05. Έτσι, σχέσεις με $p < 0,05$ θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το IBM SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences).

8. Αποτελέσματα

Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των πασχόντων στους οποίους μελετήσαμε τη μετεγχειρητική ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας. Το 56% των πασχόντων ήταν γυναίκες και το 44% ήταν άνδρες, ενώ η μέση ηλικία ήταν 81,8 έτη. Το 53% υποβλήθηκαν σε διαμηριαία παρέμβαση και το 47% σε διακορυφαία. Το μέσο Euroscore ήταν 21,2%, ενώ ο μέσος ΔΜΣ ήταν 27,3 kg/m². Το 40% ήταν υπέρβαροι, το 30% είχαν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος, το 26% ήταν παχύσαρκοι και το 4% ήταν λιποβαρείς.

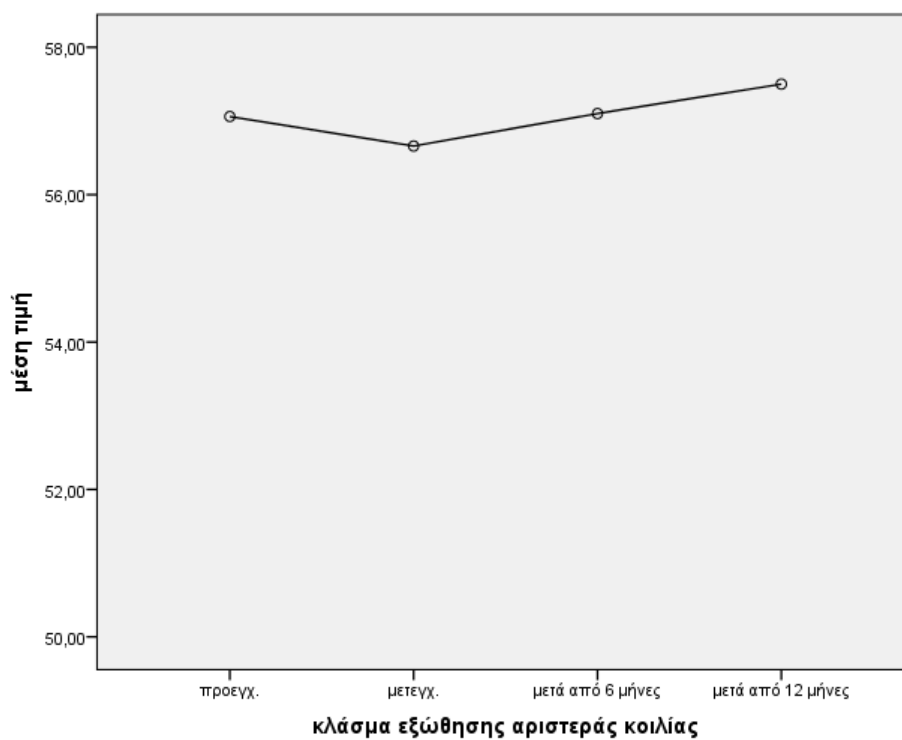
Πίνακας 9. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των πασχόντων.

Χαρακτηριστικό	N	%
Ηλικία	81,8±7,6	
Euroscore (%)	21,2±11,4	
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27,3±5,3	
Κατηγορίες σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος		
Λιποβαρείς	4	4,0
Φυσιολογικοί	30	30,0
Υπέρβαροι	40	40,0
Παχύσαρκοι	26	26,0
Φύλο		
Άνδρες	44	44,0
Γυναίκες	56	56,0
Είδος TAVI		
Διακορυφαία	47	47,0
Διαμηριαία	53	53,0

Στον πίνακα 10 και στο γράφημα 1 παρουσιάζονται οι μεταβολές στο ΚΕΑΚ. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στο ΚΕΑΚ με το πέρασμα του χρόνου ($p=0,22$).

Πίνακας 10. Μεταβολές στο κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας.

Στιγμή	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Προεπεμβατικά	57,1	7,6	60	30	65
Μετεπεμβατικά	56,7	7,1	60	30	65
Μετά από 6 μήνες	57,1	7,0	60	30	65
Μετά από 12 μήνες	57,5	6,0	60	35	65

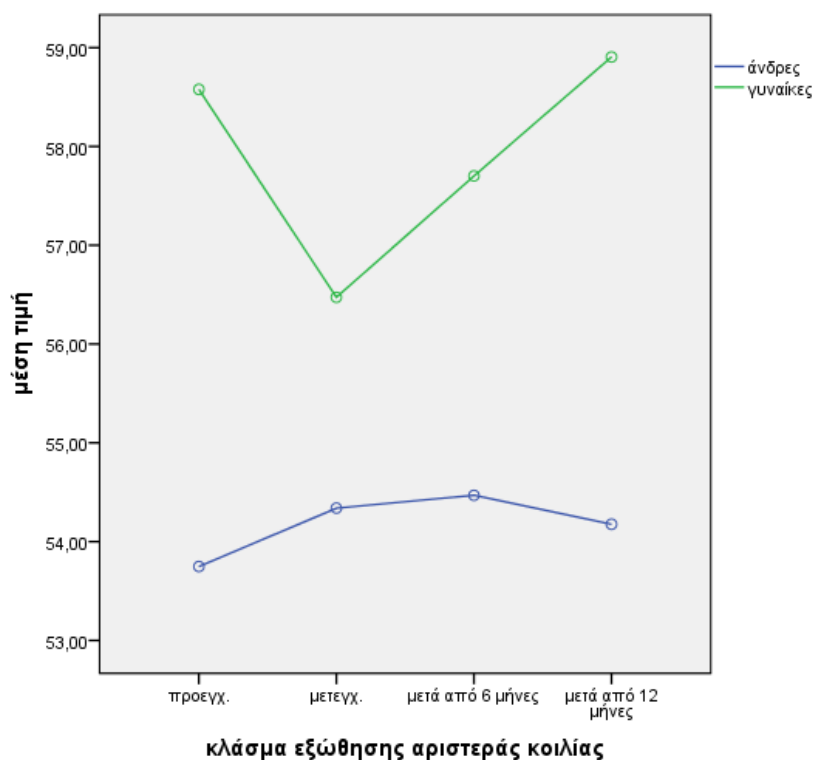


Γράφημα 1. Μεταβολές στο κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας.

Στον πίνακα 11 παρουσιάζεται η στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τις μεταβολές στο ΚΕΑΚ. Η μοναδική στατιστικά σημαντική σχέση αφορούσε το φύλο ($p=0,02$) και παρουσιάζεται στο γράφημα 2. Πιο συγκεκριμένα, οι άνδρες μετά από 12 μήνες είχαν μεγαλύτερη αύξηση στο ΚΕΑΚ σε σχέση με τις γυναίκες.

Πίνακας 11. Στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τις μεταβολές στο κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Τιμή p
Φύλο	0,02
Ηλικία	0,3
Είδος TAVI	0,7
Euroscore (%)	0,8
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	0,5
Ανεπάρκεια μιτροειδούς (προεπεμβατικά)	0,7

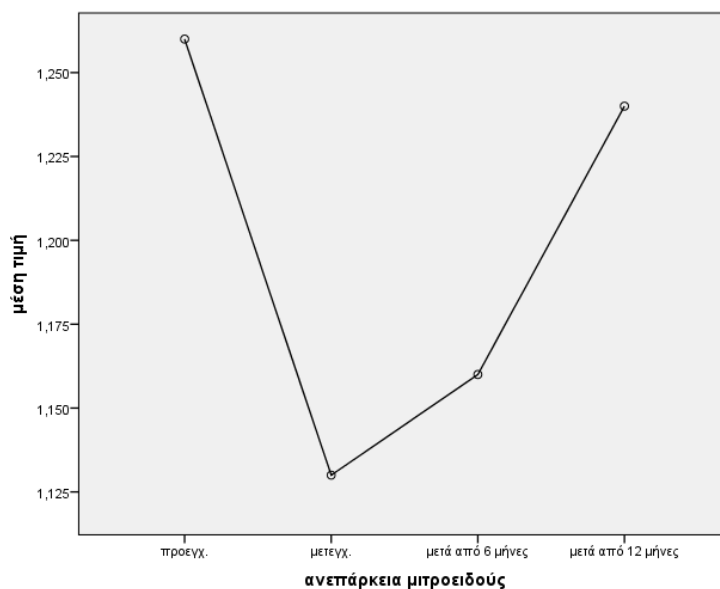


Γράφημα 2. Μεταβολές στο κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας σε σχέση με το φύλο.

Προεπεμβατικά, 63 ασθενείς εμφάνιζαν ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας βαθμού 1 (63%), 24 ανεπάρκεια βαθμού 2 (24%) και 5 ανεπάρκεια βαθμού 3 (5%). Μόλις 8 ασθενείς δεν εμφάνιζαν ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (8%), ενώ κανένας δεν εμφάνιζε ανεπάρκεια βαθμού 4. Στον πίνακα 12 και στο γράφημα 3 παρουσιάζονται οι μεταβολές στην ανεπάρκεια μιτροειδούς. Μετά από 12 μήνες υπήρξε μείωση στην ανεπάρκεια μιτροειδούς. Δεν βρέθηκε όμως στατιστικά σημαντική μεταβολή στην ανεπάρκεια μιτροειδούς ($p=0,06$).

Πίνακας 12. Μεταβολές στην ανεπάρκεια μιτροειδούς.

Στιγμή	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Προεπεμβατικά	1,26	0,67	1	0	3
Μετεπεμβατικά	1,13	0,65	1	0	3
Μετά από 6 μήνες	1,16	0,63	1	0	3
Μετά από 12 μήνες	1,24	0,64	1	0	3

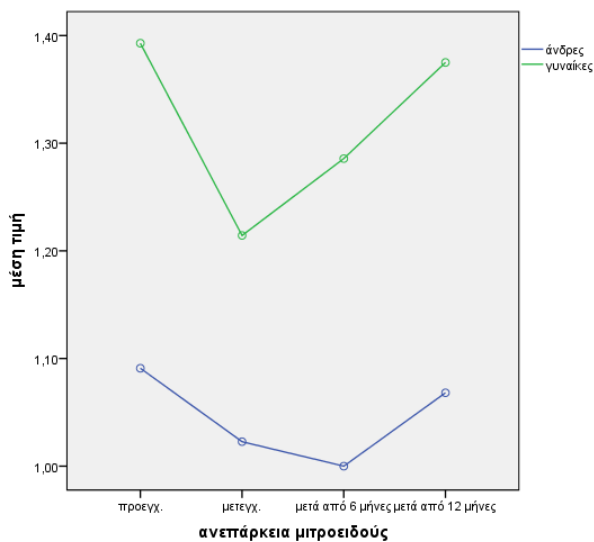


Γράφημα 3. Μεταβολές στην ανεπάρκεια μιτροειδούς.

Στον πίνακα 13 παρουσιάζεται η στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τις μεταβολές στην ανεπάρκεια μιτροειδούς. Η μοναδική στατιστικά σημαντική σχέση αφορούσε το φύλο ($p=0,04$) και παρουσιάζεται στον Πίνακα 5, καθώς και στο γράφημα 4. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερη μείωση στην ανεπάρκεια μιτροειδούς στους 12 μήνες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Πίνακας 13. Στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τις μεταβολές στην ανεπάρκεια μιτροειδούς.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Τιμή p
Φύλο	0,04
Ηλικία	0,1
Είδος TAVI	0,3
Euroscore (%)	0,2
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	0,7
Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας (προεπεμβατικά)	0,1

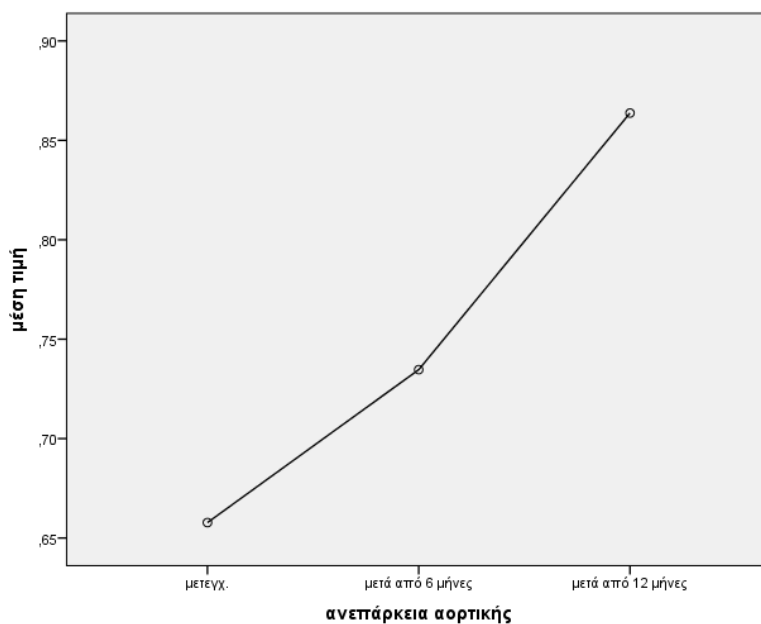


Γράφημα 4. Μεταβολές στην ανεπάρκεια μιτροειδούς σε σχέση με το φύλο.

Άμεσα μετεπεμβατικά, 48 ασθενείς εμφάνιζαν ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας βαθμού 1 (48%) και μόλις 9 ασθενείς ανεπάρκεια βαθμού 2 (9%). Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ανεπάρκεια βαθμού 3 ή 4, ενώ 43 ασθενείς δεν χαρακτηρίζονταν από ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας (43%). Στον πίνακα 14 και στο γράφημα 5 παρουσιάζονται οι μεταβολές στην ανεπάρκεια αορτικής. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην ανεπάρκεια αορτικής με το πέρασμα του χρόνου ($p < 0,001$).

Πίνακας 14. Μεταβολές στην ανεπάρκεια αορτικής.

Στιγμή	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Μετεγχειρητικά	0,66	0,64	1	0	2
Μετά από 6 μήνες	0,74	0,60	1	0	2
Μετά από 12 μήνες	0,87	0,56	1	0	2



Γράφημα 5. Μεταβολές στην ανεπάρκεια αορτικής.

Στον πίνακα 15 παρουσιάζεται η στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τις μεταβολές στην ανεπάρκεια αορτικής. Στην περίπτωση αυτή, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σχέση ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τις μεταβολές στην ανεπάρκεια αορτικής.

Πίνακας 15. Στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τις μεταβολές στην ανεπάρκεια αορτικής.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Τιμή p
Φύλο	0,8
Ηλικία	0,7
Είδος TAVI	0,4
Euroscore (%)	0,2
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	0,2
Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας (προεπεμβατικά)	0,3
Ανεπάρκεια μιτροειδούς (προεπεμβατικά)	0,9

Τα κύρια δημογραφικά, κλινικά και περιεπεμβατικά χαρακτηριστικά και εκβάσεις όλων των 162 ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 16. Η διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) ηλικία των ασθενών του συγκεκριμένου δείγματος ήταν 84 (9) έτη, ενώ οι γυναίκες αποτέλεσαν την πλειοψηφία του δείγματος (53,1%). 90 ασθενείς (55,6%) υποβλήθηκαν σε TAVI μέσω της διακορυφαίας οδού, ενώ οι υπόλοιποι 72 (44,4%) μέσω της διαμηριαίας οδού. Η διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο ήταν 1 (2) και 7 (7) ημέρες, αντίστοιχα. Οι ασθενείς παρέμειναν διασωληνωμένοι για λιγότερο από 1 ώρα μετεπεμβατικά, ενώ η συνολική ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν 3,7%.

Οι Πίνακες 17, 18 και 19 παρέχουν πληροφορίες σχετικές με τη διμεταβλητή ανάλυση και τους προσδιοριστές της αυξημένης διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ, στο νοσοκομείο, αλλά και του παρατεταμένου χρόνου παραμονής του ενδοτραχειακού σωλήνα μετεπεμβατικά. Στον Πίνακα 20 συνοψίζονται τα κυριότερα ευρήματα της πολυμεταβλητής ανάλυσης, μέσω των οποίων προκύπτουν οι ισχυροί προσδιοριστές των εξαρτημένων μεταβλητών της μελέτης. Η απώλεια αίματος μετεπεμβατικά αποτέλεσε

ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για νοσηλεία στη ΜΕΘ για διάστημα > της 1 ημέρας. Η αυξημένη ηλικία, αλλά και η διακορυφαία TAVI ήταν οι ισχυρότεροι προσδιοριστές της αυξημένης διάρκειας νοσηλείας στο νοσοκομείο. Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και εκείνοι που υποβλήθηκαν σε TAVI μέσω της διακορυφαίας οδού είχαν σχεδόν 1,11 και 4,11 μεγαλύτερη πιθανότητα να παραμείνουν στο νοσοκομείο για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών.

Επιπλέον, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 20, η λήψη ινοτρόπων από του στόματος, η απουσία σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και η μετεπεμβατική απώλεια αίματος ήταν οι κυριότεροι ανεξάρτητοι προσδιοριστές για αυξημένο χρόνο παραμονής του ενδοτραχειακού σωλήνα, μετεπεμβατικά. Από την πολυμεταβλητή ανάλυση δεν προέκυψαν παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με αυξημένη πιθανότητα θανάτου, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών στο νοσοκομείο.

Πίνακας 16: Δημογραφικά, κλινικά και περιεγχειρητικά χαρακτηριστικά και εκβάσεις ασθενών

Μεταβλητές	Διάμεσος Τιμή (±Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος)
Ηλικία (έτη)	84 (9)
EuroSCORE (%)	19,1 (14,9)
ΔΝ στη ΜΕΘ (ημέρες)	1 (2)
Μετεγχειρητική ΔΝ (ημέρες)	7 (7)
Χρόνος Διασωλήνωσης Τραχείας (ώρες)	0 (2)
Κρεατινίνη πλάσματος (mg/dl)	1,1 (0,5)
Περιεπεμβατική Απώλεια Αίματος (ml)	0 (105)
Φύλο	n (%)
Ανδρες	76 (46,9)
Γυναίκες	86 (53,1)
Είδος TAVI	
Διακορυφαία προσπέλαση	90 (55,6)
Διαμηριαία προσπέλαση	72 (44,4)

Σακχαρώδης Διαβήτης	36 (22,2)
Χρόνια Νεφρική Βλάβη	28 (17,3)
ΔΜΣ (kg/m²)	
≤ 24,9	56 (34,6)
>24,9	106 (65,4)
Ινότροπα από του στόματος	28 (17,3)
Κάπνισμα	72 (44,4)
ΟΕΜ με κύμα Q	20 (12,3)
Στατίνες	114 (70,4)
Ενδονοσοκομειακή Θνητότητα	6 (3,7)
Ιστορικό καρδιοχειρουργικής επέμβασης	
Ναι	53 (32,7)
Όχι	109 (67,3)
Υπερχοληστεριναίμια	113 (69,8)
Προεπεμβατικός Καρδιακός Ρυθμός	
Φλεβοκομβικός	117 (72,2)
Κολπική Μαρμαρυγή	36 (22,2)
Βηματοδοτικός	9 (5,6)
Προεπεμβατική Στεφανιογραφία	142 (87,7)
ΚΕΑΚ	
Καλό	102 (63,0)
Μέτριο	45 (27,8)
Φτωχό	15 (9,3)
Διάρκεια μετεπεμβατικής ινότροπης υποστήριξης (ώρες)	
0	127 (81,9)
<12	16 (10,3)
12-24	4 (2,6)
>24	8 (5,2)
<i>ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ΔΝ: Διάρκεια νοσηλείας, ΚΕΑΚ: Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, ΜΕΘ: Μονάδα εντατικής θεραπείας, ΟΕΜ: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, TAVI: Transcatheter aortic valve implantation</i>	

Πίνακας 17. Διμεταβλητή ανάλυση ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	ΔΝ - ΜΕΘ (ημέρες)		P value	Ενδονοσοκομειακή (μετεπεμβατική) ΔΝ (ημέρες)		P value
	1	>1		≤7	>7	
Φύλο			0,04^a			0,9 ^a
Άνδρες	42 (55,3)	34 (44,7)		40 (52,6)	36 (47,4)	
Γυναίκες	61 (70,9)	25 (29,1)		45 (52,3)	41 (47,7)	
Ηλικία^b	82,9 (7,5)	82,5 (8,0)	0,7 ^c	81,1 (9,0)	84,7 (5,4)	0,002^c
Euroscore (%)^b	20,3 (11,9)	23,4 (12,1)	0,1^c	20,4 (11,8)	22,5 (12,3)	0,3 ^c
Είδος TAVI			0,09^a			0,004^a
Διακορυφαίο	52 (57,8)	38 (42,2)		38 (42,2)	52 (57,8)	
Διαμηριαίο	51 (70,8)	21 (29,2)		47 (65,3)	25 (34,7)	
Ιστορικό OEM με κύμα Q			0,4 ^a			0,8 ^a
Yes	11 (55,0)	9 (45,0)		11 (55,0)	9 (45,0)	
No	92 (64,8)	50 (35,2)		74 (52,1)	68 (47,9)	
Προηγούμενη καρδιοχειρουργική επέμβαση			0,05^a			0,3 ^a
Ναι	28 (52,8)	25 (47,2)		31 (58,5)	22 (41,5)	
Όχι	75 (68,8)	34 (31,2)		54 (49,5)	55 (50,5)	
Σακχαρώδης Διαβήτης			0,9 ^a			0,9 ^a
Ναι	23 (63,9)	13 (36,1)		19 (52,8)	17 (47,2)	
Όχι	80 (63,5)	46 (36,5)		66 (52,4)	60 (47,6)	
Υπερχολιστεριναμία			0,8 ^a			0,7 ^a
Ναι	71 (62,8)	42 (37,2)		58 (51,3)	55 (48,7)	
Όχι	32 (65,3)	17 (34,7)		27 (55,1)	22 (44,9)	
Στατίνες			0,5 ^a			0,8 ^a
Ναι	70 (61,4)	44 (38,6)		59 (51,8)	55 (48,2)	
Όχι	33 (68,8)	15 (31,3)		26 (54,2)	22 (45,8)	

Κάπνισμα			0,9 ^a			0,8 ^a
Ναι	46 (63,9)	26 (36,1)		37 (51,4)	35 (48,6)	
Όχι	57 (63,3)	33 (36,7)		48 (53,3)	42 (46,7)	
ΔΜΣ (kg/m²)			0,6 ^a			0,01^a
≤24,9	34 (60,7)	22 (39,3)		24 (42,9)	32 (57,1)	
>24,9	69 (65,1)	37 (34,9)		61 (57,5)	45 (42,5)	
Κρεατινίνη Πλάσματος (mg/dl)			0,15^a			0,5 ^a
≤1,4	82 (66,7)	41 (33,3)		67 (54,5)	56 (45,5)	
>1,4	21 (53,8)	18 (46,2)		18 (46,2)	21 (53,8)	
Χρόνια Νεφρική Βλάβη			0,5 ^a			0,4 ^a
Ναι	16 (57,1)	12 (42,9)		17 (60,7)	11 (39,3)	
Όχι	87 (64,9)	47 (35,1)		68 (50,7)	66 (49,3)	
Προεπεμβατικός Ρυθμός			0,9 ^a			0,5 ^a
Φλεβοκομβικός & Βηματοδοτικός	80 (63,5)	46 (36,5)		68 (54,0)	58 (46,0)	
Κολπική Μαρμαρυγή	23 (63,9)	13 (36,1)		17 (47,2)	19 (52,8)	
Προεπεμβατική Στεφανιογραφία			0,3 ^a			0,6 ^a
Ναι	88 (62,0)	54 (38,0)		73 (51,4)	69 (48,6)	
Όχι	15 (75,0)	5 (25,0)		12 (60,0)	8 (40,0)	
ΚΕΑΚ			0,9 ^d			0,9 ^d
Καλό	63 (61,8)	39 (38,2)		54 (52,9)	48 (47,1)	
Μέτριο	33 (73,3)	12 (26,7)		23 (51,1)	22 (48,9)	
Φτωχό	7 (46,7)	8 (53,3)		8 (53,3)	7 (46,7)	
Ινότροπα από του στόματος			0,01^a			0,12^a
Όχι	91 (67,9)	43 (32,1)		74 (55,2)	60 (44,8)	
Ναι	12 (42,9)	16 (57,1)		11 (39,3)	17 (60,7)	

Διάρκεια μετεπεμβατικής ινóτροπης υποστήριξης (ώρες)			0,01^a			0,1^a
0	86 (67,7)	41 (32,3)		72 (56,7)	55 (43,3)	
>0	12 (42,9)	16 (57,1)		11 (39,3)	17 (60,7)	
Μετεπεμβατική απώλεια αίματος (ml)			0,003^a			0,1^a
0	67 (73,6)	24 (26,4)		53 (58,2)	38 (41,8)	
>0	36 (50,7)	35 (49,3)		32 (45,1)	39 (54,9)	
Μετεπεμβατική διάρκεια διασωλήνωσης τραχείας (ώρες)			0,5^a			0,2^a
0	66 (61,7)	41 (38,3)		60 (56,1)	47 (43,9)	
>0	37 (67,3)	18 (32,7)		25 (45,5)	30 (54,5)	
<p><i>ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ΔΝ: Διάρκεια νοσηλείας, ΚΕΑΚ: Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, ΜΕΘ: Μονάδα εντατικής θεραπείας, ΟΕΜ: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΤΑΒΙ: Transcatheter aortic valve implantation</i> Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές (ενδοτεταρτημοριακό εύρος), ενώ οι κατηγορικές ως απόλυτες - n (σχετικές - %) συχρότητες. ^a χ^2 test</p> <p>^b Μέσος (Τυπική Απόκλιση)</p> <p>^c student's t test</p> <p>^d χ^2 trend test</p>						

Πίνακας 18. Διμεταβλητή ανάλυση ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και στο χρόνο διασωλήνωσης της τραχείας

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Χρόνος Διασωλήνωσης (ώρες)		P value
	0	>0	
Φύλο			0,5 ^a
Άνδρες	48 (63,2)	28 (36,8)	
Γυναίκες	59 (68,6)	27 (31,4)	
Ηλικία^b	82.7 (7,9)	83.0 (7,4)	0,8 ^c
Euroscore (%)^b	20.6 (11,2)	22.9 (13,5)	0,3 ^c
Είδος TAVI			0,4 ^a
Διακορυφαίο	57 (63,3)	33 (36,7)	
Διαμηριαίο	50 (69,4)	22 (30,6)	
Ιστορικό OEM με κύμα Q			0,4 ^a
Yes	15 (75,0)	5 (25,0)	
No	92 (64,8)	50 (35,2)	
Προηγούμενη καρδιοχειρουργική επέμβαση			0,16^a
Ναι	39 (73,6)	14 (26,4)	
Όχι	68 (62,4)	41 (37,6)	
Σακχαρώδης Διαβήτης			0,04^a
Ναι	29 (80,6)	7 (19,4)	
Όχι	78 (61,9)	48 (38,1)	
Υπερχοληστεριναιμία			0,22 ^a
Ναι	78 (69,0)	35 (31,0)	
Όχι	29 (59,2)	20 (40,8)	
Στατίνες			0,3 ^a
Ναι	78 (68,4)	36 (31,6)	
Όχι	29 (60,4)	19 (39,6)	

Κάπνισμα			0,8 ^a
Ναι	47 (65,3)	25 (34,7)	
Όχι	60 (66,7)	30 (33,3)	
ΔΜΣ (kg/m²)			0,7 ^a
≤24,9	38 (67,9)	18 (32,1)	
>24,9	69 (65,1)	37 (34,9)	
Κρεατινίνη Πλάσματος (mg/dl)			0,9 ^a
≤1,4	81 (65,9)	42 (34,1)	
>1,4	26 (66,7)	13 (33,3)	
Χρόνια Νεφρική Βλάβη			0,8 ^a
Ναι	19 (67,9)	9 (32,1)	
Όχι	88 (65,7)	46 (34,3)	
Προεπεμβατικός Ρυθμός			0,9 ^a
Φλεβοκομβικός & Βηματοδοτικός	83 (65,9)	43 (34,1)	
Κολπική Μαρμαρυγή	24 (66,7)	12 (33,3)	
Προεπεμβατική Στεφανιογραφία			0,9 ^a
Ναι	94 (66,2)	48 (33,8)	
Όχι	13 (65,0)	7 (35,0)	
ΚΕΑΚ			0,16 ^d
Καλό	72 (70,6)	30 (29,4)	
Μέτριο	26 (57,8)	19 (42,2)	
Φτωχό	9 (60,0)	6 (40,0)	
Ινότροπα από του στόματος			<0,001 ^a
Όχι	99 (73,9)	35 (26,1)	
Ναι	8 (28,6)	20 (71,4)	

Διάρκεια μετεπεμβατικής ινóτροπης υποστήριξης (ώρες)			<0,001^a
0	94 (74,0)	33 (26,0)	
>0	8 (28,6)	20 (71,4)	
Μετεπεμβατική απώλεια αίματος (ml)			<0,001^a
0	72 (79,1)	19 (20,9)	
>0	35 (49,3)	36 (50,7)	
<p><i>ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ΚΕΑΚ: Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, ΟΕΜ: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΤΑΒΙ: Transcatheter aortic valve implantation</i></p> <p>Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές (ενδοτεταρτημοριακό εύρος), ενώ οι κατηγορικές ως απόλυτες - n (σχετικές - %) συχνότητες.</p> <p>^a χ^2 test</p> <p>^b μέση τιμή (τυπική απόκλιση)</p> <p>^c student's t test</p> <p>^d χ^2 trend test</p>			

Πίνακας 19. Διμεταβλητή ανάλυση ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και την ενδονοσοκομειακή θνητότητα

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Θνητότητα		P value
	Όχι	Ναι	
Φύλο			0,3 ^a
Ανδρες	72 (94,7)	4 (5,3)	
Γυναίκες	84 (97,7)	2 (2,3)	
Ηλικία^b	82,7 (7,7)	85,2 (8,0)	0,4 ^c
Euroscore (%)^b	21,2 (11,8)	27,2 (17,8)	0,23 ^c
Είδος TAVI			0,6 ^a
Διακορυφαίο	86 (95,6)	4 (4,4)	
Διαμηριαίο	70 (97,2)	2 (2,8)	
Ιστορικό OEM με κύμα Q			0,16^d
Yes	18 (90,0)	2 (10,0)	
No	138 (97,2)	4 (2,8)	
Προηγούμενη καρδιοχειρουργική επέμβαση			0,9 ^d
Ναι	51 (96,2)	2 (3,8)	
Όχι	105 (96,3)	4 (3,7)	
Σακχαρώδης Διαβήτης			0,7 ^d
Ναι	35 (97,2)	1 (2,8)	
Όχι	121 (96,0)	5 (4,0)	
Υπερχοληστεριναιμία			0,5 ^d
Ναι	108 (95,6)	5 (4,4)	
Όχι	48 (98,0)	1 (2,0)	
Στατίνες			0,5 ^d
Ναι	109 (95,6)	5 (4,4)	
Όχι	47 (97,9)	1 (2,1)	
Κάπνισμα			0,4 ^d
Ναι	68 (94,4)	4 (5,6)	
Όχι	88 (97,8)	2 (2,2)	

ΔΜΣ (kg/m²)			0,4 ^d
≤24,9	53 (94,6)	3 (5,4)	
>24,9	103 (97,2)	3 (2,8)	
Κρεατινίνη Πλάσματος (mg/dl)			0,15^d
≤1,4	120 (97,6)	3 (2,4)	
>1,4	36 (92,3)	3 (7,7)	
Χρόνια Νεφρική Βλάβη			1,0 ^d
Ναι	27 (96,4)	1 (3,6)	
Όχι	129 (96,3)	5 (3,7)	
Προεπεμβατικός Ρυθμός			1,0 ^d
Φλεβοκομβικός & Βηματοδοτικός	121 (96,0)	5 (4,0)	
Κολπική Μαρμαρυγή	35 (97,2)	1 (2,8)	
Προεπεμβατική Στεφανιογραφία			0,5 ^d
Ναι	137 (96,5)	5 (3,5)	
Όχι	19 (95,0)	1 (5,0)	
ΚΕΑΚ			0,9 ^e
Καλό	99 (97,1)	3 (2,9)	
Μέτριο	42 (93,3)	3 (6,7)	
Φτωχό	15 (100,0)	0 (0,0)	
Ινότροπα από του στόματος			1,0 ^d
Όχι	129 (96,3)	5 (3,7)	
Ναι	27 (96,4)	1 (3,6)	
Διάρκεια μετεπεμβατικής ινότροπης υποστήριξης (ώρες)			1,0 ^d
0	122 (96,1)	5 (3,9)	
>0	27 (96,4)	1 (3,6)	
Μετεπεμβατική απώλεια αίματος (ml)			0,7 ^d
0	87 (95,6)	4 (4,4)	
>0	69 (97,2)	2 (2,8)	

Μετεπεμβατική διάρκεια διασωλήνωσης τραχείας (ώρες)			1,0 ^d
0	103 (96,3)	4 (3,7)	
>0	53 (96,4)	2 (3,6)	

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ΚΕΑΚ: Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, OEM: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, TAVI: Transcatheter aortic valve implantation

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές (ενδοτεταρτημοριακό εύρος), ενώ οι κατηγορικές ως απόλυτες - n (σχετικές - %) συχνότητες.

^a χ^2 test

^b μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

^c student's t test

^d χ^2 trend test

Πίνακας 20. Πολυμεταβλητή Λογιστική Παλινδρόμηση με τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, τη συνολική μετεπεμβατική – μετεπεμβατική διάρκεια νοσηλείας, το χρόνο διασωλήνωσης της τραχείας και την ενδονοσοκομειακή θνητότητα ως εξαρτημένες μεταβλητές

	ΔΝ-ΜΕΘ	
Μεταβλητές	OR (95% ΔΕ)	P value
Μετεπεμβατική απώλεια αίματος (0 = κατηγορία αναφοράς)	2,71 (1,41 – 5,24)	0,003
	Μετεπεμβατική ΔΝ	
	OR (95% ΔΕ)	P value
Ηλικία	1,11 (1,05 – 1,17)	< 0,001
Είδος TAVI (διαμηριαίο = κατηγορία αναφοράς)	4,11 (1,94 – 8,71)	< 0,001
	Διάρκεια Διασωλήνωσης Τραχείας	
	OR (95% ΔΕ)	P value
Ινότροπα από του στόματος (όχι = κατηγορία αναφοράς)	5,77 (2,21 – 15,01)	< 0,001
Σακχαρώδης Διαβήτης (ναι = κατηγορία αναφοράς)	3,07 (1,12 – 8,42)	0,029
Μετεπεμβατική απώλεια αίματος (0= κατηγορία αναφοράς)	3,53 (1,68 – 7,43)	0,001
	Ενδονοσοκομειακή Θνητότητα	
	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με τις ανεξάρτητες μεταβλητές της μελέτης	
<i>ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης, ΔΝ: Διάρκεια νοσηλείας, ΜΕΘ: Μονάδα εντατικής θεραπείας, OR: Odds Ratio – Λόγος των odds, TAVI: Transcatheter aortic valve implantation</i>		

9. Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η διερεύνηση των μεταβολών στο βαθμό ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας και οι επιπτώσεις της στην υπάρχουσα ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και του ΚΕΑΚ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI στη διάρκεια 12 μηνών (άμεσα μετεγχειρητικά, 6 & 12 μήνες) μετά την επέμβαση, αλλά και των παραγόντων που τις επηρεάζουν. Επιμέρους στόχο της μελέτης αποτέλεσε ο προσδιορισμός του επιπολασμού του βαθμού ανεπάρκειας της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας προϊόντος του χρόνου, όπως και η σύγκριση των εκβάσεων των δύο μεθόδων τοποθέτησης της βαλβίδας (διαμηριαία και διακορυφαία).

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω τα κυριότερα ευρήματα της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν η στατιστικώς σημαντική αύξηση του βαθμού ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας προϊόντος του χρόνου, ενώ παράλληλα δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στο βαθμό ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και στο ΚΕΑΚ κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος παρακολούθησης. Ωστόσο, αν και ο βαθμός ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας παρουσίασε στατιστικώς σημαντική επιδείνωση διαχρονικά, η μεταβολή αυτή δε συσχετίστηκε με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI. Από την άλλη πλευρά, το φύλο αποτέλεσε προσδιοριστικό παράγοντα των διαχρονικών μεταβολών στο ΚΕΑΚ και το βαθμό ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας. Συγκεκριμένα, από τα αποτελέσματα της μελέτης μας φάνηκε πως υπήρξε στατιστικώς σημαντική αύξηση του ΚΕΑΚ προϊόντος του χρόνου στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες, ενώ οι γυναίκες χαρακτηρίστηκαν από στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση του βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας συγκριτικά με τους άνδρες.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ένα από τα κυριότερα ευρήματα της παρούσας μελέτης ήταν η διαχρονική (στη διάρκεια 12 μηνών) στατιστικώς σημαντική επιδείνωση του βαθμού ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI. Συγκεκριμένα η μέση επιδείνωση του βαθμού της αορτικής ανεπάρκειας κυμάνθηκε από 0,66 βαθμούς άμεσα μετεγχειρητικά, σε 0,74 βαθμούς μετά από έξι μήνες και κατόπιν σε 0,87 βαθμούς μετά από 12 μήνες. Ως προς τη στατιστική του σημαντικότητα το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με το αντίστοιχο των Σπάργια και συν,¹⁰⁵ οι οποίοι διενεργώντας πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρακολούθησης σε 126 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνολικός βαθμός ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας δε μεταβλήθηκε σημαντικά στις SAPIEN XT βιοπροθέσεις.

Αν και στη μελέτη μας, όπως έχει ήδη ανωτέρω αναφερθεί, οι συγκεκριμένες διαφορές προέκυψαν ως στατιστικά σημαντικές, εν τούτοις δεν εμφανίζουν ιδιαίτερη κλινική σημαντικότητα, διότι αφορούν στο σύνολό τους περιπτώσεις κυμαινόμενες από απουσία ανεπάρκειας (βαθμός 0), έως στη χειρότερη περίπτωση μέτριας ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας, σύμφωνα με την ισχύουσα ταξινόμηση,^{23,103} γεγονός δηλωτικό της υψηλής αποτελεσματικότητας της TAVI στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε.

Επιπροσθέτως, αξίζει να σημειωθούν τα υψηλότερα ποσοστά (91%) περιπτώσεων απουσίας ή ήπιας ανεπάρκειας αορτικής άμεσα μετεγχειρητικά, τα οποία επίσης είναι ενδεικτικά της υψηλής αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης παρεμβατικής διαδικασίας και τα οποία έρχονται σε αντίθεση με αντίστοιχα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας, όπου παρατηρούνται υψηλότερες επιπτώσεις σοβαρότερου βαθμού ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας μετά από TAVI.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Συγκεκριμένα στη μελέτη των Detaint et al,¹⁰⁸ όπου χρησιμοποιήθηκε η Edwards-Sapien βιοπροσθετική βαλβίδα μόλις το 7% των ασθενών δεν εμφάνισε ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας άμεσα μετεγχειρητικά. Από την άλλη όμως πλευρά, η μεγάλη πλειοψηφία των συμμετεχόντων στη μελέτη (79%) εμφάνισε απουσία έως ήπια ανεπάρκεια της βαλβίδας, γεγονός το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης.

Οι Sherif et al¹⁰⁷ σε μελέτη 50 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI με την εμφύτευση της βιοπρόσθεσης Medtronic Core-Valve ανέφεραν ποσοστά (40%) μέτριας έως μετρίως σοβαρής ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας (βαθμοί 2 έως 3), αποτελέσματα κατά πολύ υψηλότερα συγκριτικά με τα αντίστοιχα της παρούσας μελέτης. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης των Szymanski et al¹⁰⁶ σε μία μεγάλη σειρά ασθενών (366 ασθενείς) που υποβλήθηκαν σε TAVI, είτε με την Medtronic Core-Valve, είτε με την Edwards-Sapiens XT βιοπρόσθεση το 8,1% των ασθενών εμφάνισε άμεσα μετεπεμβατικά σοβαρή ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, εύρημα που έρχεται σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη.

Ωστόσο, συγκρίσιμα με την παρούσα μελέτη αποτελέσματα ως προς το βαθμό ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας μετά από εμφύτευση βιοπρόσθεσης Edwards-Sapiens XT, άμεσα μετεπεμβατικά, ανέφεραν οι ερευνητές της Athens TAVR Registry, κάνοντας λόγο για μέση ανεπάρκεια βαλβίδας $1,0 \pm 0,8$.¹⁰⁵

Ακόμη ένα σημαντικό αποτέλεσμα της μελέτης μας ήταν η απουσία ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων του βαθμού ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας κατά τη χρονική διάρκεια της μετεπεμβατικής περιόδου παρακολούθησης (12 μήνες). Ανασκοπώντας την υπάρχουσα βιβλιογραφία παρατηρούμε ότι η παραβαλβιδική διαφυγή λόγω ανεπάρκειας της εμφυτευθείσας αορτικής βαλβίδας μετά από TAVI έχει σε μεγάλο βαθμό διερευνηθεί, λόγω της σύνδεσής της με αρνητικές εκβάσεις ασθενών, όπως αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα,^{51,65,106} με αποτέλεσμα η παραβαλβιδική αυτή διαφυγή να αποτελεί έναν εκ των κυριότερων περιορισμών της TAVI.¹⁰⁸

Ωστόσο, οι περισσότεροι ερευνητές, πέρα από την αναφορά της μετεπεμβατικής επίπτωσης της επιπλοκής αυτής, προσπαθούν να τη συσχετίσουν με καθαρά τεχνικές, υπερηχοκαρδιογραφικές και χειρουργικές παραμέτρους, όπως: α) το πολύ χαμηλό ή υψηλό βάθος εμφύτευσης της βιοπρόσθεσης, β) την ασβέστωση του φυσικού αορτικού δακτυλίου ή του χώρου εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, γ) την τοποθέτηση υπομεγέθους βιοπροσθετικής βαλβίδας, δ) την ανεπαρκή έκπτυξη της βιοπρόσθεσης, και ε) τη γωνία της οδού εκροής της αριστεράς κοιλίας προς την ανιούσα θωρακική αορτή.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

Αντιθέτως, η μελέτη μας, βάσει του σχεδιασμού της, κατευθύνθηκε στην πιθανή συσχέτιση της μετεπεμβατικής ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας με περισσότερο κλινικούς, περιεπεμβατικούς και δημογραφικούς παράγοντες και όχι με τους προαναφερθέντες τεχνικούς, χειρουργικούς και υπερηχοκαρδιογραφικούς παράγοντες. Σε αντίθεση με τη μελέτη μας οι Detaint et al¹⁰⁸ συσχέτισαν το μεγαλύτερο ύψος των ασθενών με σημαντικότερου βαθμού ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας άμεσα μετεπεμβατικά.

Βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός της μέτριας προς σοβαρής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας (βαθμός 3 & 4) στους ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας που υποβλήθηκαν σε TAVI άγγιξε το 29%, ποσοστό λίγο υψηλότερο συγκριτικά με το 20% που ανακοίνωσαν οι Sannino et al¹¹¹ σε μετα-ανάλυση 13 μελετών με συνολικό δείγμα 4,839 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI και σχεδόν ίδιο με το 27,6% της μελέτης των Szymanski et al¹⁰⁶ συνολικού δείγματος 381 ασθενών με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, που υποβλήθηκαν σε TAVI στην Πολωνία (POL-TAVI Registry). Επιπλέον, αν και στη μελέτη μας υπήρξε ελάττωση του βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας διαχρονικά (προεγχειρητικά, άμεσα μεταεγχειρητικά, 6 & 12 μήνες μετά την επέμβαση), η μεταβολή αυτή δεν υπήρξε

στατιστικώς σημαντική, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των ανωτέρω αναφερθεισών μελετών σύμφωνα με τις οποίες παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση του βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας στους 3 & 6 μήνες (μετα-ανάλυση), αλλά και στον έναν και έξι μήνες (POL-TAVI Registry) μετά την επέμβαση.

Το σχετικά μικρό δείγμα της παρούσας μελέτης, αλλά και το γεγονός ότι τα δεδομένα ελήφθησαν από ένα μόνο καρδιοχειρουργικό κέντρο θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τη διαφορετικότητα των ευρημάτων. Πάντως, αν και ο μηχανισμός βάσει του οποίου βελτιώνεται η λειτουργικότητα της μιτροειδούς βαλβίδας μετά από TAVI δεν έχει μελετηθεί διεξοδικά και επαρκώς, φαίνεται πως η πιο εύλογη υπόθεση σχετίζεται την ελάττωση της συστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας λόγω της αντικατάστασης της πάσχουσας αορτικής βαλβίδας, γεγονός που έχει άμεσο αντίκτυπο στην ελάττωση του βαθμού λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας. Επιπροσθέτως, η αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας, αλλά και του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας φαίνεται πως συνεισφέρουν προς την ίδια κατεύθυνση.¹¹²

Σύμφωνα με τη μελέτη μας, οι γυναίκες χαρακτηρίστηκαν από σημαντικότερη βελτίωση του βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας σε σχέση με τους άνδρες. Το συγκεκριμένο εύρημα αποτελεί γνώση, που θα μπορούσε να λειτουργήσει προγνωστικά, συμπεριλαμβάνοντας τους άνδρες στην ομάδα υψηλότερου κινδύνου για μικρότερη βελτίωση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας μετά από TAVI. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν ανευρέθηκαν μελέτες που να καταλήγουν στο συγκεκριμένο συμπέρασμα, το οποίο θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με περαιτέρω έρευνα, βασιζόμενη σε πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος.

Η εκτίμηση του βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας σε ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για TAVI είναι σημαντική, διότι η παρουσία μέτριας προς σοβαρής ανεπάρκειας της μιτροειδούς (βαθμοί 3 & 4) έχει συσχετιστεί με αρνητικές εκβάσεις, όπως υψηλότερη θνητότητα από όλες τις αιτίες, τόσο βραχυπρόθεσμα (30 ημέρες μετά την επέμβαση), όσο και μακροπρόθεσμα (1 έτος μετά την επέμβαση).¹¹¹ Επιπλέον, από τη μελέτη των Szymanski et al¹⁰⁶ φάνηκε πως κατά κύριο λόγο η συνύπαρξη σοβαρής ανεπάρκειας αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας και όχι η αποκλειστικά σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς συσχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη θνητότητα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI.

Άλλη μία σημαντική παράμετρος που διερευνήθηκε στην παρούσα μελέτη ήταν το ΚΕΑΚ και οι μεταβολές του στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (follow-up). Η ελάττωση του ΚΕΑΚ μετά από TAVI έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα ενός έτους μετά την επέμβαση.^{113,114} Σε αντίθεση με την μελέτη μας, όπου το ΚΕΑΚ δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντικές μεταβολές στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (προεπεμβατικά, άμεσα μετεπεμβατικά, 6 & 12 μήνες μετά την επέμβαση), αρκετές μελέτες έχουν δείξει σημαντική αύξηση στο ΚΕΑΚ των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI με διάρκεια παρακολούθησης από 6 έως 12 μήνες μετά την επέμβαση.¹¹⁵⁻¹¹⁹ Ωστόσο οι Zorn et al,¹²⁰ οι οποίοι παρακολούθησαν το ΚΕΑΚ ασθενών μετά από TAVI για 12 μήνες μετά την επέμβαση δε ανέφεραν στατιστικώς σημαντικές μεταβολές του, εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με τη δική μας μελέτη.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες των Clavel et al¹¹⁹ και O'Sullivan et al,¹²¹ όπου οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση του ΚΕΑΚ μετεπεμβατικά σε σχέση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε SAVR. Πάντως, αξίζει να συμπληρώσουμε ότι το συγκεκριμένο εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε από την μετα-ανάλυση 8 μελετών, συνολικού δείγματος 2950 ασθενών της ομάδας TAVI και 1294 ασθενών της ομάδας SAVR των Tragaki et al.¹²²

Άλλο ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης μας ήταν η συσχέτιση της βελτίωσης του ΚΕΑΚ μετεπεμβατικά με το γυναικείο φύλο. Συγκεκριμένα, φάνηκε πως οι άνδρες είχαν μεγαλύτερη αύξηση στο ΚΕΑΚ προϊόντος του χρόνου συγκριτικά με τις γυναίκες. Από την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας δε βρέθηκαν μελέτες που να καταλήξουν σε αντίστοιχο εύρημα με τη δική μας.

Σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης μας οι Dauerman et al¹¹³ διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα μέσης διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης αναφοράς ≥ 40 mmHg και η απουσία ιστορικού ΟΕΜ αποτελούν τους κυριότερους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες υψηλών τιμών ΚΕΑΚ μετά από διενέργεια TAVI. Επιπλέον, άλλες μελέτες αναφέρουν ότι επιπλοκές όπως η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη συνεπεία πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού¹²³ και ο υψηλός βαθμός παραβαλβιδικής διαφυγής¹²⁴ αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες ελαττωμένου ΚΕΑΚ μετεπεμβατικά.

Σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά της παρούσας μελέτης, η μέση ηλικία των ασθενών του δείγματός μας (81,8 έτη) φάνηκε πως είναι απολύτως συγκρίσιμη με πολλές

μελέτες από την υπάρχουσα βιβλιογραφία.^{99,107,125-127} Τέλος, οι γυναίκες αποτέλεσαν την πλειοψηφία του δείγματος (56%) εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα,^{99,105,106,127,128} με ελάχιστες εξαιρέσεις,^{112,129,130} όπου η αναλογία των ανδρών είναι μεγαλύτερη εκείνης των γυναικών.

Στη συνέχεια συζητώντας τα αποτελέσματα των εκβάσεων των δύο μεθόδων τοποθέτησης της βαλβίδας (διαμηριαία και διακορυφαία) θα μπορούσαμε να σταθούμε στην προκύπτουσα ανωτερότητα της διαμηριαίας προσπέλασης για τη διενέργεια TAVI συγκριτικά με τη διακορυφαία, ως προς την μετεπεμβατική διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης μας βρίσκεται και η πολυκεντρική μελέτη των van der Boon et al,¹³¹ οι οποίοι βρήκαν σημαντικά αυξημένη διάρκεια νοσηλείας στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI μέσω της διακορυφαίας οδού. Η διαμηριαία προσπέλαση αποτελεί μία λιγότερο επεμβατική τεχνική, συγκριτικά με τη διακορυφαία προσπέλαση. Μέσω της διαμηριαίας προσπέλασης αποφεύγεται η διενέργεια μικρο-θωρακοτομής, αλλά και το ενδεχόμενο διάτρησης της αριστεράς κοιλίας, αλλά και άλλων σημαντικών περιεπεμβατικών επιπλοκών. Άλλωστε δεν είναι τυχαίο το γεγονός ότι ασθενείς με σημαντική συννοσηρότητα, συνήθως επιλέγονται για TAVI μέσω της διαμηριαίας οδού.⁵⁸

Επιπροσθέτως, η μεγαλύτερη ηλικία φάνηκε να αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου της αυξημένης διάρκειας νοσηλείας στο νοσοκομείο μετά από TAVI. Είναι ευρέως τεκμηριωμένο ότι η μεγάλη ηλικία συνεπάγεται υψηλότερη κλινική βαρύτητα για τους ασθενείς και έχει συσχετιστεί με κλινικές καταστάσεις, όπως αιμοδυναμική αστάθεια, παρατεταμένη διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, οι οποίες είναι εύλογο να οδηγούν εν τέλει σε αυξημένη διάρκεια νοσηλείας.^{132,133}

Η μετεπεμβατική απώλεια οποιασδήποτε ποσότητας αίματος προέκυψε ως ισχυρός παράγοντας κινδύνου για αυξημένη διάρκεια νοσηλείας μετά από TAVI. Η μελέτη των Barbanti et al¹³⁴ βρίσκεται σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, δεδομένου ότι ασθενείς με μετεπεμβατική αιμορραγία ήταν σημαντικά λιγότερο πιθανό να λάβουν εξιτήριο από το νοσοκομείο εντός 3 ημερών από την επέμβαση. Ακόμη, οι Borz et al¹³⁵ συμπέραναν ότι η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία σχετίζεται με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας μετά από TAVI. Η αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε αιμοδυναμική αστάθεια και κατά συνέπεια σε ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης του ασθενούς σε περιβάλλον εντατικής θεραπείας. Παράμετροι όπως η λειτουργική ικανότητα κατά NYHA κλάσεως

IV,¹³⁴ η ύπαρξη νεφρικής βλάβης, η ανάγκη μετάγγισης αίματος και παραγώγων αυτού¹³⁶ έχουν συσχετιστεί με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας, αν και από τη μελέτη μας δεν προέκυψαν αντίστοιχες συσχετίσεις.

Σημαντικά ευρήματα της μελέτης μας ήταν και οι παράμετροι που συσχετίστηκαν με αυξημένη διάρκεια παραμονής του ενδοτραχειακού σωλήνα μετεπεμβατικά. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κλάσεως III-IV κατά NYHA χρησιμοποιούν ως μέρος της φαρμακευτικής τους αγωγής ινóτροπους παράγοντες από του στόματος. Η επηρεασμένη λειτουργικότητα της καρδιάς και η τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν την ανάγκη για αυξημένη ενδοτραχειακή διασωλήνωση, λόγω της επηρεασμένης πνευμονικής λειτουργίας των ασθενών αυτών. Επιπλέον, ασθενείς με απώλειες αίματος μετεπεμβατικά είναι πιθανότερο να εμφανίσουν αιμοδυναμική αστάθεια και πιθανώς κρίνεται αναγκαίο πολλές φορές να παραμείνουν δασωληνωμένοι μέχρι να επιτευχθεί η σταθεροποίησή τους.

Ένα ενδιαφέρον αποτέλεσμα της συγκεκριμένης ανάλυσης ήταν και το γεγονός ότι ασθενείς χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη φάνηκε να χαρακτηρίζονται από 3 περίπου φορές αυξημένη πιθανότητα να παραμείνουν διασωληνωμένοι μετά την TAVI συγκρινόμενοι με τους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη. Το εύρημα αυτό δεν είναι εύκολο να ερμηνευθεί δεδομένου ότι ο σακχαρώδης διαβήτης έχει συσχετιστεί με αρνητικές περιεπεμβατικές εκβάσεις¹³⁷ και πιθανότητα έχει να κάνει με το σχετικά μικρό δείγμα της μελέτης, το γεγονός ότι τα δεδομένα ελήφθησαν από ένα και μόνο κέντρο, αλλά και τους εν γένει περιορισμούς του ερευνητικού σχεδιασμού. Άλλωστε σε αντίθεση με τη μελέτη μας, οι Puls et al¹³⁸ διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν παρατεταμένη διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής μετά από TAVI, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Τέλος, η μελέτη μας δεν κατέδειξε ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες της ενδονοσοκομειακής θνητότητας μετά από TAVI. Το συγκεκριμένο εύρημα έρχεται σε συμφωνία με τη μελέτη των Barbanti et al,¹³⁴ σε ό,τι αφορά στη θνητότητα 30 ημερών μετά την επέμβαση. Από την άλλη πλευρά όμως, από μία μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 2,978 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε TAVI, είτε μέσω της διακορυφαίας, είτε μέσω της διαμηριαίας οδού, προέκυψε το συμπέρασμα ότι η διακορυφαία TAVI συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη θνητότητα 30 ημερών, αλλά και 1 έτους μετά από την επέμβαση.⁵⁸

10. Περιορισμοί μελέτης

Αν και η παρούσα μελέτη κατέληξε σε σημαντικά συμπεράσματα ως προς τα χειρουργικά αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI στη διάρκεια 12 μηνών από την επεμβατική διαδικασία, εν τούτοις χαρακτηρίζεται από ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, το σχετικά μικρό δείγμα της μελέτης, δεύτερον ο αναδρομικός σχεδιασμός της μελέτης με το συνεπαγόμενο σφάλμα μεροληψίας και το γεγονός ότι η λήψη των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από ένα μόνο καρδιοχειρουργικό κέντρο πιθανότατα επηρεάζει την εγκυρότητά της και δεν μας επιτρέπει να γενικεύσουμε τα συμπεράσματά μας στον ευρύτερο πληθυσμό ασθενών με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, που υποβάλλονται σε TAVI.

11. Συμπεράσματα - Προτάσεις

Η απουσία αρνητικών εκβάσεων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI, ως προς το βαθμό ανεπάρκειας της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και τις τιμές ΚΕΑΚ, τόσο διαχρονικά, όσο και σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές (άμεσα μετεγχειρητικά, στους 6 και στους 12 μήνες μετά την επέμβαση), εντός 12 μηνών, από την επέμβαση είναι δηλωτική της υψηλής αποτελεσματικότητας των εν λόγω επεμβατικών διαδικασιών. Το φύλο φαίνεται πως επηρεάζει παραμέτρους, όπως ο βαθμός μεταβολής της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και το ΚΕΑΚ.

Η διαμηριαία προσπέλαση αποτελεί μία λιγότερο επεμβατική τεχνική, συγκριτικά με τη διακορυφαία προσπέλαση, μέσω της οποίας αποφεύγεται η διενέργεια μικροθωρακοτομής, αλλά και το ενδεχόμενο διάτρησης της αριστεράς κοιλίας, αλλά και άλλων σημαντικών περιεπεμβατικών επιπλοκών.

Η συγκεκριμένη γνώση θα μπορούσε να συμβάλλει στην έγκαιρη αναγνώριση ασθενών υψηλότερου κινδύνου για εμφάνιση αρνητικών εκβάσεων μετά από TAVI.

Δεδομένων των περιορισμών της παρούσας μελέτης, απαιτείται μελλοντική έρευνα στηριζόμενη σε μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, προοπτικό, τυχαιοποιημένο σχεδιασμό, αλλά και λήψη δεδομένων από περισσότερα καρδιοχειρουργικά κέντρα, ώστε να μπορέσει να αποκτηθεί περαιτέρω γνώση τα ευρήματα της οποίας να είναι περισσότερο αντιπροσωπευτικά για τον μεγάλο πληθυσμό ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας, που υποβάλλονται σε TAVI.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation - TAVI) αποτελεί μία επαρκώς τεκμηριωμένη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας. Οι τρέχουσες ενδείξεις της δεν περιορίζονται μόνο στους ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως ανεγχείρητοι ή υψηλού εγχειρητικού κινδύνου, αλλά έχουν επεκταθεί και σε εκείνους ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου, βάσει ισχυρών ερευνητικών δεδομένων που επιβεβαιώνουν την υψηλή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της επέμβασης. Αν και εκβάσεις όπως ο βαθμός ανεπάρκειας της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και οι αλλαγές στο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (ΚΕΑΚ), προϊόντος του χρόνου, έχουν μελετηθεί ως προς τη συχνότητα εμφάνισής τους και τους παράγοντες που την επηρεάζουν, εν τούτοις παρατηρείται σχετικό βιβλιογραφικό έλλειμμα ως προς τις δημογραφικές και κλινικές παραμέτρους που ενδέχεται να συσχετίζονται με τις ανωτέρω αναφερθείσες εκβάσεις των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI.

Σκοπός: Η εκτίμηση των μεταβολών στο βαθμό ανεπάρκειας της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και του ΚΕΑΚ, προϊόντος του χρόνου, εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση της επέμβασης, αλλά και των παραγόντων που τις επηρεάζουν. Επιπλέον, η διερεύνηση των εκβάσεων των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI, αλλά και των παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση αρνητικών εκβάσεων.

Υλικό & Μέθοδος: Αρχικά, σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, υπήρξε η πρόθεση να συλλέξουμε στοιχεία από την Ομάδα Καρδιάς της Β' Καρδιολογικής Κλινικής και της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και από το Καρδιοχειρουργικό Κέντρο του Liverpool. Οι βαλβίδες που μελετήθηκαν στο Αγγλικό νοσοκομείο είναι ενός τύπου (βιοπροσθετική βαλβίδα Sapiens-Edwards XT), ενώ οι βαλβίδες που εμφυτεύθηκαν στο Πανεπιστήμιο των Ιωαννίνων έχουν ποικιλία κατασκευαστών (4) με συνηθέστερη όμως να είναι η Medtronic Core Valve (MCV). Αποφασίσθηκε τελικά ότι ήταν αδύνατο να τις εντάξουμε στην έρευνα μας λόγω και της διαφορετικότητας των τύπων των βαλβίδων προκειμένου να μην είναι μεροληπτική η μελέτη. Οι διαφορές των δύο βαλβίδων αφορούν καταρχήν τον σχεδιασμό αυτών. Η βαλβίδα Edwards Sapien (ESV) αποτελείται από ένα πλαίσιο από ανοξείδωτο χάλυβα που εκπτύσσεται με μπαλόνι και από 3 φύλλα βόειου περικαρδίου (γλωχίνες) τοποθετημένες

πάνω σε ένα δακτύλιο πολυαιθυλενίου (PET). Η βαλβίδα Medtronic CoreValve (MCV) αποτελείται από ένα αυτοδιαστελλόμενο πλαίσιο από νιτινόλη και από περικαρδιακές γλωχίνες χοίριες τοποθετημένες πάνω σε ένα ικρίωμα περικαρδίου χοίρου.

Ως προς το σχεδιασμό της επρόκειτο για αναδρομική μελέτη παρακολούθησης με συνολικό δείγμα 162 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI, είτε μέσω της διαμηριαίας, είτε μέσω της διακορυφαίας οδού σε ένα καρδιοχειρουργικό κέντρο του Ηνωμένου Βασιλείου, κατά τη διάρκεια μίας πενταετούς περιόδου (Σεπτέμβριος 2008 – Οκτώβριος 2013). Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε το Νοέμβριο του 2014 από την ηλεκτρονικού βάσης δεδομένων του καρδιοχειρουργικού κέντρου. Διερευνήθηκαν ο επιπολασμός, αλλά και οι διαχρονικές μεταβολές στο βαθμό ανεπάρκειας της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και στις τιμές του ΚΕΑΚ εντός 12 μηνών από την TAVI και συγκεκριμένα προεπεμβατικά, άμεσα μετεπεμβατικά, 6 και 12 μήνες μετά την επεμβατική διαδικασία. Ακόμη, η συχνότητα εκβάσεων όπως η διάρκεια νοσηλείας, η θνητότητα και η διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής μετεπεμβατικά. Επιπροσθέτως, διερευνήθηκαν οι παράγοντες που επηρεάζουν τις ανωτέρω αναφερθείσες εκβάσεις. Σε όλους τους ασθενείς εμφυτεύθηκε η βιοπροσθετική βαλβίδα Sapiens – Edwards XT (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, California). Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το πακέτο IBM SPSS 21.0.

Αποτελέσματα: Η πλειοψηφία του δείγματος ήταν γυναίκες (56%), ενώ το 53% των ασθενών υπεβλήθη σε TAVI μέσω διαμηριαίας προσπέλασης. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν 81,8 ($\pm 7,6$) έτη. Οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν από στατιστικώς σημαντική αύξηση του βαθμού ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας ($p < 0,001$), προϊόντος του χρόνου, χωρίς όμως η μεταβολή αυτή να είναι και κλινικώς σημαντική. Επιπλέον, αν και δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές μεταβολές στο βαθμό ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας και του ΚΕΑΚ, προϊόντος του χρόνου, το φύλο ήταν η μοναδική παράμετρος που συσχετίστηκε με τις μεταβλητές αυτές. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες ($p = 0,04$) χαρακτηρίστηκαν από σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση του βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας μετεπεμβατικά, ενώ οι άνδρες ($p = 0,02$) παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση του ΚΕΑΚ μετεπεμβατικά. Η αποτελεσματικότητα των TAVI φάνηκε να είναι ιδιαίτερος υψηλή, δεδομένης της απουσίας ή της ήπιας ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας άμεσα μετεγχειρητικά στην μεγάλη

πλειοψηφία των ασθενών (91%). Με την εφαρμογή πολυματαβλητής ανάλυσης φάνηκε ότι η μετεπεμβατική αιμορραγία (OR 2,71; 95% ΔΕ 1,41-5,24) ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αυξημένη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, ενώ η μεγάλη ηλικία (OR 1,11; 95% ΔΕ 1,05-1,17) και η διακορυφαία προσπέλαση (OR 4,11; 95% ΔΕ 1,94-8,71) ήταν οι κύριοι ανεξάρτητοι προσδιοριστές για παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή διάρκεια νοσηλείας. Επιπλέον, φάνηκε πως οι ασθενείς που ελάμβαναν ινότροπα από του στόματος προεπεμβατικά, χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και εκείνοι που εμφάνισαν αιμορραγία μετεπεμβατικά είχαν περίπου 5,77, 3,07 και 3,53 φορές υψηλότερο κίνδυνο να παραμείνουν διασωληνωμένοι μετεπεμβατικά σε σχέση με τους υπόλοιπους. Τέλος, δε βρέθηκε κάποιος παράγοντας που να επηρεάζει τη θνητότητα των ασθενών.

Συμπεράσματα: Η απουσία αρνητικών εκβάσεων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI, ως προς το βαθμό ανεπάρκειας της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και τις τιμές ΚΕΑΚ, τόσο διαχρονικά, όσο και σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές εντός 12 μηνών από την επέμβαση είναι δηλωτική της υψηλής αποτελεσματικότητας των εν λόγω επεμβατικών διαδικασιών. Το φύλο φαίνεται πως επηρεάζει παραμέτρους, όπως ο βαθμός μεταβολής της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας, αλλά και το ΚΕΑΚ. Επιπλέον, παράγοντες όπως η εμφάνιση μετεπεμβατικής αιμορραγίας, η μεγάλη ηλικία, η απουσία ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και η λήψη ινοτρόπων από του στόματος προεπεμβατικά φαίνεται πως σχετίζεται με αρνητικές εκβάσεις για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI.

Η συγκεκριμένη γνώση θα μπορούσε να συμβάλλει στην έγκαιρη αναγνώριση ασθενών υψηλότερου κινδύνου για εμφάνιση αρνητικών εκβάσεων μετά από TAVI. Δεδομένων των περιορισμών της παρούσας μελέτης, απαιτείται περαιτέρω έρευνα στηριζόμενη σε μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, προοπτικό, τυχαιοποιημένο σχεδιασμό, αλλά και λήψη δεδομένων από περισσότερα καρδιοχειρουργικά κέντρα.

Λέξεις ευρητηρίου: Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας, εκβάσεις, κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, παραβαλβιδική διαφυγή

SUMMARY

Introduction: The Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) is an adequately documented treatment option for patients with severe aortic valve stenosis. Its current indications are not limited to patients who are characterized as inoperable or high risk, but have also been extended to include intermediate surgical risk patients, based on strong recent research evidence, which confirms the safety and efficacy of the operation. Outcomes such as the degree of the regurgitation of the aortic and mitral valve and changes in the left ventricular ejection fraction (EF) have been studied in terms of frequency and factors influencing it. However, there is a relevant lack of bibliographic data regarding the demographic and clinical parameters that may be associated with the outcomes in patients undergoing TAVI.

Purpose: To estimate the changes regarding the degree of the aortic and mitral valve regurgitation, as well as the EF, within the first 12 months after the operation, and to investigate the factors that affect these outcomes. Also, we aimed to identify the predictors of outcomes, such as intensive care unit (ICU) and in-hospital length of stay (LOS), duration of postoperative intubation and in-hospital mortality, after TAVI procedures.

Materials and methods: According to our study design, we initially intended to collect data both from the 2nd Cardiac-Surgery Department of the University Hospital of Ioannina – Greece and the Cardiac-Surgery Center of Liverpool – UK. However, the different types of TAVI valves do not allow us to include the patients of the University Hospital of Ioannina in our study sample, aiming to secure the homogeneity of the collected data and to avoid bias.

This was a retrospective study, with a total sample of 162 patients subjected to TAVI, either via transfemoral, or transapical approach in a Cardiothoracic Center of the United Kingdom, during a five-year period (September 2008 – October 2013). The data collection was performed in November 2014 through the electronic database of the Cardiothoracic Center. The prevalence and temporal changes in the degree of the aortic and mitral valve regurgitation were investigated. We also investigated the values of the EF within 12 months of TAVI and specifically pre-operatively, directly postoperatively, 6 and 12 months after the invasive procedure. In addition, the factors affecting the above mentioned

outcomes were also investigated. In all patients, the bioprosthetic valve Sapiens - Edwards XT (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, California) was implanted. The statistical analysis of the data was carried out with the IBM SPSS 21.0 package.

Results: The sample consisted of women in 56%, while 53% of the patients underwent TAVI through transfemoral access. The average age of the participants was 81.8 (± 7.6) years. Patients were characterized by a statistically significant increase in the degree of the aortic valve regurgitation ($P < 0,001$), but this change was not clinically significant. Moreover, although no statistically significant changes occurred in the degree of mitral valve regurgitation and the EF within the first 12 months. Gender was the only parameter associated with these variables. Specifically, women were characterized by a significantly greater reduction in the degree of mitral valve regurgitation postoperatively ($P = 0.04$), while men showed significantly greater improvement of the EF postoperatively ($P = 0.02$). The efficacy of TAVI appeared to be particularly high, given the absence or mild aortic valve regurgitation directly postoperatively in the majority of the patients (91%). By using a multivariate analysis we found that any postoperative bleeding [odds ratio (OR) 2.71, 95% confidence interval (CI) 1.41-5.24] was the independent predictor of prolonged ICU-LOS, while older age (OR 1.11, 95% CI 1.05-1.17) and transapical TAVI (OR 4.11, 95% CI 1.94-8.71) were the predictors of prolonged in-hospital LOS. Additionally, patients treated with oral inotropic agents, preoperatively (OR 5.77, 95% CI 2.21-15.01), non-diabetics (OR 3.07, 95% CI 1.12-8.42) and those with any postoperative bleeding (OR 3.53, 95% CI 1.68-7.43) had a significantly greater probability in remaining intubated postoperatively. Finally, the multivariate analysis did not reveal any predictor of in-hospital mortality.

Conclusions: The absence of negative outcomes in patients undergoing TAVI, concerning the degree of the aortic and mitral valve regurgitation, and the values of EF within 12 months from the intervention is an indicator of the high efficacy of these invasive procedures. Sex seems to affect ultrasonographic parameters, such as the degree of change in mitral valve regurgitation, but also the EF. Additionally, parameters such as postoperative bleeding, the older age, the absence of diabetes mellitus and preoperative oral inotropic support seem to have statistically significant association with poor TAVI patient outcomes.

This knowledge could contribute to the early identification of higher risk patients which might present negative outcomes after TAVI. Given the limitations of this study, further research is required based on studies with a larger sample size, perspective, randomized design, and data acquisition by more cardiac centers.

Key words: Aortic valve deficiency, mitral valve regurgitation, transcatheter aortic valve implantation, outcomes, left ventricular ejection fraction, paravalvular leak.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μπροκαλάκη Ε. Ανατομική και Φυσιολογία της Καρδιάς. Στο: Παναουδάκη – Μπροκαλάκη Η (συγγρ.), Νόσοι της Καρδιάς και Νοσηλευτική Φροντίδα: Ολιστική Θεώρηση (3-15). 2014, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος
2. Χατζηαθανασίου Γ. Σύγχρονο Διαδικτυακό Βιβλίο Καρδιολογίας, Ανακτήθηκε 18/02/2019, από: <http://cardiologiabiblio.blogspot.com/>
3. Mărgulescu AD. Assessment of aortic valve disease - a clinician oriented review. *World J Cardiol* 2017;9:481-95.
4. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 162-72.
5. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014;30:962-70.
6. Surapaneni P, Vinales KL, Najib MQ, et al. Valvular heart disease with the use of fenfluramine-phentermine. *Tex Heart Inst J* 2011;38:581-3.
7. Μπροκαλάκη Η, Γιακουμιδάκης Κ. Βαλβιδοπάθειες. Στο: Παναουδάκη - Μπροκαλάκη Η (συγγρ.), Νόσοι της Καρδιάς και Νοσηλευτική Φροντίδα: Ολιστική Θεώρηση (331-349). 2014, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος
8. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-11.
9. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-4.
10. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1220-5.
11. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-43.
12. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. 2017; 376:1321-31.

13. Salas MJ, Santana O, Escolar E, et al. Medical therapy for calcific aortic stenosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17: 133-8.
14. Bergsland J. Major Innovations and Trends in the Medical Device Sector. *Acta Inform Med* 2012; 20: 44-6
15. Maluenda G, Dvir D. Expanding indications for transcatheter aortic valve replacement. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12: 693-702.
16. Θωμοπούλου Σ. Σύγκριση της διαδερμικής διά της υποκλειδίου αρτηρίας σε σχέση με τη διαμηριαία προσπέλαση τοποθέτηση αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδος. Διδακτορική Διατριβή, 2017; Αθήνα: Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
17. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38:2739-91.
18. Καρνοφύλλης Π. Διαταραχές αγωγής μετά από διδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας. Διδακτορική Διατριβή, 2016; Αθήνα: Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
19. Καμπερίδης ΒΑ. Σοβαρού βαθμού επίκτητη στένωση αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Διαδερμική αντιμετώπιση: Διαδερμική αντικατάσταση και διαδερμική βαλβιδοπλαστική της αορτικής βαλβίδας. Διδακτορική Διατριβή, 2014; Θεσσαλονίκη: Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
20. Kang G, Kim JB. Expanding transcatheter aortic valve replacement into uncharted indications. *Korean J Intern Med* 2018; 33:474-82.
21. Rahnavardi M, Santibanez J, Sian K, et al. A systematic review of transapical aortic valve implantation. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 116-28.
22. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-607.
23. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart

- Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-89.
24. Duncan AM, Moat NE. Transcatheter aortic valve implantation in the elderly. *Aging Health* 2012; 8: 479-91
 25. Thonghong T, De Backer O, Søndergaard L. Comprehensive update on the new indications for transcatheter aortic valve replacement in the latest 2017 European guidelines for the management of valvular heart disease. *Open Heart* 2018; 5: e000753.
 26. Gooley R, Cameron JD, Meredith IT. Transcatheter Aortic Valve Implantation - Yesterday, Today and Tomorrow. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 1149-61.
 27. Hu PP. TAVR and SAVR: Current Treatment of Aortic Stenosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2012; 6, 125-39.
 28. ΦΕΚ 2542/τ.Β/25-11-2015. Υπουργική Απόφαση Α3γ/οικ. 86222, 2015
 29. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J* 2018; 39, 2635-42.
 30. Kofler M, Reinstadler SJ, Stastny L, et al. EuroSCORE II and the STS score are more accurate in transapical than in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 26, 413-9.
 31. Γιακουμιδάκης Κ. Ο φόρτος νοσηλευτικής εργασίας ως προγνωστικός παράγοντας της διάρκειας νοσηλείας και της θνησιμότητας ασθενών. Διδακτορική Διατριβή, 2010; Αθήνα: Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
 32. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41, 734-44
 33. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33, 2451-96.
 34. Arai T, Lefèvre T. Who is the right patient for TAVI? *J Cardiol* 2014; 63, 178-81.

35. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55, 1080-90.
36. Chaturvedi A, Hobbs SK, Ling FS, et al. MRI evaluation prior to Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): When to acquire and how to interpret. *Insights Imaging* 2016;7:245-54
37. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1313-46.
38. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, et al. Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:283-96.
39. Patris V, Giakoumidakis K, Argiriou M, et al. Factors associated with early cardiac complications following transcatheter aortic valve implantation with transapical approach. *Pragmat Obs Res* 2018; 9, 21-27
40. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374, 1609-20.
41. Watson DR, Yakubov SJ, Lyons JM, et al. Trans-subclavian approach for transcatheter aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6, 565-7.
42. Todaro D, Picci A, Barbanti M. Current TAVR Devices. *Card Intervent Today* 2017; 11, 53-58
43. van Gils L, Tchetché D, Latib A, et al. TAVI with current CE-marked devices: strategies for optimal sizing and valve delivery. *EuroIntervention* 2016; 12, Y22-7.
44. Καριώρη Μ. Μελέτη κλινικών, εργαστηριακών και περιεπεμβατικών παραμέτρων που επηρεάζουν τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση των διαδερμικά εμφυτευμένων αορτικών βαλβιδών. Διδακτορική Διατριβή, 2018; Αθήνα: Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

45. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, et al. Initial Experience of a Second-Generation Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: The UK & Ireland Evolut R Implanters' Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10, 276-82.
46. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, et al. Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery: Results of the Evolut R U.S. Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10, 268-75.
47. Bourantas CV, Modolo R, Baumbach A, et al. The evolution of device technology in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2019; 14, e1826-e1833.
48. Wöhrle J, Gonska B, Rodewald C, et al. Transfemoral aortic valve implantation with the repositionable Lotus valve compared with the balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve. *Int J Cardiol* 2015; 195, 171-5.
49. Meredith IT, Worthley SG, Whitbourn RJ, et al. Transfemoral aortic valve replacement with the repositionable Lotus Valve System in high surgical risk patients: the REPRISE I study. *EuroIntervention* 2014; 9, 1264-70.
50. Dumonteil N, Meredith I, Blackman D, et al. Need for permanent pacemaker following implantation of the repositionable lotus™ valve for the transcatheter aortic valve replacement in 250 patients: results from the reprise ii trial extended cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65, A1705.
51. Βαβουρανάκης Ε, Βραχάτης Δ, Σιάσος Γ, και συν. Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας: Επιπλοκές και αντιμετώπιση. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2015; Συμπλ, 24-35
52. Bijuklic K, Tübler T, Low RI, et al. Direct Flow Medical valve. *EuroIntervention* 2012; 8 Suppl Q, Q75-8.
53. Tam DY, Vo TX, Wijeyesundera HC, et al. Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Low-Intermediate Risk Patients: A Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017; 33, 1171-9.
54. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364, 2187-98.

55. Kondur A, Briasoulis A, Palla M, et al. Meta-Analysis of Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis. *Am J Cardiol* 2016; 117, 252-7.
56. Shekar PS, Rinewalt D. Those who do not remember the past are condemned to repeat it. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6, 538-40.
57. Arora S, Strassle PD, Ramm CJ, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Lower Surgical Risk Scores: A Systematic Review and Meta-Analysis of Early Outcomes. *Heart Lung Circ* 2017; 26, 840-45.
58. Panchal HB, Ladia V, Amin P, et al. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using edwards valve for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2014; 114, 1882-90.
59. Cao C, Bannon P, Yan TD. Transcatheter aortic valve implantation: clinical evidence versus clinical practice. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145, 615-6.
60. Armoiry X, Obadia JF, Pascal L, et al. Comparison of transcatheter versus surgical aortic valve implantation in high-risk patients: A nationwide study in France. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156, 1017-25.e4.
61. Βραχάτης ΔΑ, Βαβουρανάκης Ε. Διαδερμική αντιμετώπιση στένωσης αορτικής βαλβίδας: πρόσφατες εξελίξεις. *Καρδιολογική Γνώμη* 2013; 8, 181-9.
62. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011; 32, 205-17.
63. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 2012; 33, 2403-18.
64. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, et al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6, 432-43.
65. Neragi-Miandoab S, Michler RE. A review of most relevant complications of transcatheter aortic valve implantation. *ISRN Cardiol* 2013; 2013, 956252.

66. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* 2014;35:1588-98
67. Stratiev V, Guyon P, Teiger E, et al. Reducing the risk of vascular complications during percutaneous aortic valve replacement. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2012; 61, 281-6.
68. Toggweiler S, Leipsic J, Binder RK, et al. Management of vascular access in transcatheter aortic valve replacement: part 2: Vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6, 767-76.
69. Al Ali AM, Altwegg L, Horlick EM, et al. Prevention and management of transcatheter balloon-expandable aortic valve malposition. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72, 573-8.
70. Tchetché D, Van der Boon RM, Dumonteil N, et al. Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: insights from the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. *Am Heart J* 2012; 164, 402-9.
71. Khawaja MZ, Sohal M, Valli H, et al. Standalone balloon aortic valvuloplasty: indications and outcomes from the UK in the transcatheter valve era. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81, 366-73.
72. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011; 32, 191-7.
73. Stortecky S, Windecker S, Pilgrim T, et al. Cerebrovascular accidents complicating transcatheter aortic valve implantation: frequency, timing and impact on outcomes. *EuroIntervention* 2012; 8, 62-70.
74. Pilgrim T, Kalesan B, Wenaweser P, et al. Predictors of clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVI: a multistate analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5, 856-61.
75. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, et al. Frequency and causes of stroke during or after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2012; 109, 1637-43.

76. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, et al. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention* 2012; 8, 129-38.
77. Athappan G, Gajulapalli RD, Sengodan P, et al. Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63, 2101-10.
78. Jobanputra Y, Jones BM, Mohananey D, et al. Cerebral protection devices for transcatheter aortic valve replacement. *Expert Rev Med Devices* 2017; 14, 529-43.
79. Onsea K, Agostoni P, Samim M, et al. First-in-man experience with a new embolic deflection device in transcatheter aortic valve interventions. *EuroIntervention* 2012; 8, 51-6.
80. Naber CK, Ghanem A, Abizaid AA, et al. First-in-man use of a novel embolic protection device for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2012; 8, 43-50.
81. Seeger J, Gonska B, Otto M, et al. Cerebral Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Replacement Significantly Reduces Death and Stroke Compared With Unprotected Procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10, 2297-2303.
82. Abdul-Jawad Altisent O, Puri R, Rodés-Cabau J. Embolic Protection Devices During TAVI: Current Evidence and Uncertainties. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69, 962-72.
83. Cigarroa R, Elmariah S. Anticoagulation Management After Transcatheter and Surgical Valve Replacement. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20, 42.
84. Saia F, Ciuca C, Taglieri N, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and clinical outcome. *Int J Cardiol* 2013; 168, 1034-40.
85. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. Incidence, predictors, and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: a summary of contemporary studies using Valve Academic Research Consortium definitions. *Int J Cardiol* 2013; 168, 1631-5.

86. Nuis RJ, Rodés-Cabau J, Sinning JM, et al. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5, 680-8.
87. Kong WY, Yong G, Irish A. Incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17, 445-51.
88. Siddiqui WJ, Alvarez C, Aslam M, et al. Meta-Analysis Comparing Outcomes and Need for Renal Replacement Therapy of Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* 2018; 122, 468-76.
89. Kaneko H, Hoelschermann F, Seifert M, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis using Medtronic new generation self-expanding CoreValve Evolut R. *Heart Vessels* 2019; 34, 360-67.
90. Gaede L, Kim WK, Liebetrau C, et al. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. *Clin Res Cardiol* 2018; 107, 60-69.
91. Haussig S, Schuler G, Linke A. Worldwide TAVI registries: what have we learned? *Clin Res Cardiol* 2014; 103, 603-12.
92. Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, et al. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46, R808-16.
93. Erkapic D, De Rosa S, Kelava A, et al. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23, 391-7.
94. Roten L, Wenaweser P, Delacrétaç E, et al. Incidence and predictors of atrioventricular conduction impairment after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2010; 106, 1473-80.
95. Schroeter T, Linke A, Haensig M, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation after Medtronic CoreValve bioprosthesis implantation. *Europace* 2012; 14, 1759-63.

96. Barbanti M, Webb JG, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation in 2017: state of the art. *EuroIntervention* 2017; 13, AA11-AA21.
97. Généreux P, Head SJ, Hahn R, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61, 1125-36.
98. Βαβουρανάκης Ε, Αζναουρίδης Κ, Στεφανάδης Χ. Διαδερμικές διακαθετηριακές επεμβάσεις σε δομικές καρδιοπάθειες. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2013; 54, 339-49.
99. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 123, 299-308.
100. Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59, 1134-41.
101. Noorani A, Bapat V. Differences in Outcomes and Indications between Sapien and CoreValve Transcatheter Aortic Valve Implantation Prostheses. *Interv Cardiol* 2014; 9, 121-5
102. Moussa OM, Ardissino M, Kulatilake P, et al. Effect of body mass index on depression in a UK cohort of 363,037 obese patients: A longitudinal analysis of transition. *Clin Obes* 2019; 9, e12305.
103. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30, 303-71.
104. Γαλάνης Π. Μεθοδολογία της Έρευνας στις Επιστήμες Υγείας. 2017; Αθήνα: Εκδ. Κριτική
105. Σπαργιάς Κ, Τούτουζας Κ, Χρυσοχέρης Μ, και συν. Διαμηριαία αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με τη χρήση συσκευών νεότερης γενιάς. Αποτελέσματα 30 ημερών από το ATHENS TAVR REGISTRY. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2013; 54, 5-12.

106. Szymański P, Hryniewiecki T, Dąbrowski M, et al. Mitral and aortic regurgitation following transcatheter aortic valve replacement. *Heart* 2016; 102, 701-6.
107. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Stöcker B, et al. Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic CoreValve bioprosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56, 1623-9.
108. Détaint D, Lepage L, Himbert D, et al. Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2, 821-7.
109. Vavuranakis M, Aznaouridis K, Stefanadis C. Percutaneous transcatheter therapy of non-coronary structural cardiac disease. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54, 455-63.
110. Vlachojannis GJ, Mehran R. Post TAVI paravalvular regurgitation: can we stop the leak? *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78, 444-5.
111. Sannino A, Losi MA, Schiattarella GG, et al. Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4,839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2014; 114, 875-82.
112. Tayyareci Y, Dworakowski R, Kogoj P, et al. Impact of mitral geometry and global afterload on improvement of mitral regurgitation after trans-catheter aortic valve implantation. *Echo Res Pract* 2016; 3, 71-8.
113. Dauerman HL, Reardon MJ, Popma JJ, et al. Early Recovery of Left Ventricular Systolic Function After CoreValve Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9, e003425.
114. Eleid MF, Goel K, Murad MH, et al. Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Stroke Volume, Gradient, and Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2015; 116, 989-94.
115. D'Onofrio A, Salizzoni S, Filippini C, et al. Transapical aortic valve replacement is a safe option in patients with poor left ventricular ejection fraction: results from the Italian Transcatheter Balloon-Expandable Registry (ITER). *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52, 874-80.

116. Gavina C, Gonçalves A, Almeria C, et al. Determinants of clinical improvement after surgical replacement or transcatheter aortic valve implantation for isolated aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12, 41.
117. Fairbairn TA, Steadman CD, Mather AN, et al. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart* 2013; 99, 1185-91.
118. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61, 2514-21.
119. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation* 2010; 122, 1928-36.
120. Zorn GL 3rd, Little SH, Tadros P, et al. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: A randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1014-22, 1023.e1-3.
121. O'Sullivan CJ, Wenaweser P. Optimizing clinical outcomes of transcatheter aortic valve implantation patients with comorbidities. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:1419-32.
122. Takagi H, Ando T, Umemoto T, et al. A meta-analysis of effects of transcatheter versus surgical aortic valve replacement on left ventricular ejection fraction and mass. *Int J Cardiol* 2017; 238, 31-6.
123. Fraccaro C, Al-Lamee R, Tarantini G, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe left ventricular dysfunction: immediate and mid-term results, a multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5, 253-60.
124. Biner S, Michowitz Y, Leshem-Rubinow E, et al. Hemodynamic impact and outcome of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2014; 113, 132-7.

125. Bedogni F, Latib A, De Marco F, et al. Interplay between mitral regurgitation and transcatheter aortic valve replacement with the CoreValve Revalving System: a multicenter registry. *Circulation* 2013; 128, 2145-53.
126. De Chiara B, Moreo A, De Marco F, et al. Influence of CoreValve ReValving System implantation on mitral valve function: an echocardiographic study in selected patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78, 638-44.
127. Tzikas A, Piazza N, van Dalen BM, et al. Changes in mitral regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75, 43-9.
128. Gotzmann M, Hehen T, Germing A, et al. Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on neurohormonal activation, quality of life and 6-minute walk test in severe and symptomatic aortic stenosis. *Heart* 2010; 96, 1102-6.
129. Barbanti M, Leipsic J, Binder R, et al. Underexpansion and ad hoc post-dilation in selected patients undergoing balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63, 976-81.
130. Hekimian G, Detaint D, Messika-Zeitoun D, et al. Mitral regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation using the Edwards Sapien prosthesis: mechanisms and early postprocedural changes. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25, 160-5.
131. van der Boon RM, Marcheix B, Tchetché D, et al. Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a multicenter collaborative study. *Ann Thorac Surg* 2014; 97, 22-8
132. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg* 2010; 210, 901-8
133. Markle-Reid M, Browne G. Conceptualizations of frailty in relation to older adults. *J Adv Nurs* 2003; 44, 58-68
134. Barbanti M, Capranzano P, Ohno Y, et al. Early discharge after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2015; 101, 1485-90

135. Borz B, Durand E, Godin M, et al. Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *Heart* 2013; 99, 860-5.
136. Durand E, Eltchaninoff H, Canville A, et al. Feasibility and safety of early discharge after transfemoral transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN-XT prosthesis. *Am J Cardiol* 2015; 115, 1116-22
137. Serio S, Clements JM, Grauf D, et al. Outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing general and vascular surgery. *ISRN Surg* 2013; 2013:963930
138. Puls M, Bleckmann A, Jacobshagen C, et al. Diabetes increases short- and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139, 822-8

