



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΕΣ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑΤΑ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ
ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ
Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΓΝΙ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»

"Επίδραση της Διαδερμικής Εμφύτευσης Αορτικής Βαλβίδας
(Transcatheter Implantation of Aortic Valve - TAVI) στις
υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους το πρώτο τρίμηνο μετά την
επέμβαση".

ΔΟΥΣΚΟΥ ΝΙΚΟΛΕΤΑ

ΙΑΤΡΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2024 |

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Δούσκου Νικολέτα, Ιατρός

ΑΜ:282

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: Νάκα Αικατερίνη, Καθηγήτρια Καρδιολογίας

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ: Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Κατσούρας Χρήστος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιωάννινα, Ιούλιος 2024

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου, κυρία **Νάκα Κατερίνα**, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, για την ανάθεση της εργασίας που εκπόνησα γνωρίζοντας ότι είναι ένα θέμα εντός του επιστημονικού μου ενδιαφέροντος, καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά τη διεκπεραίωση της μελέτης και για τη συνεχή στήριξη και κατανόηση.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο **Μιχάλη Λάμπρο**, Καθηγητή Καρδιολογίας και Διευθυντή της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ, μέλος της τριμελούς μου επιτροπής για τη συναίνεσή του για τη διεξαγωγή της μελέτης και για τη συνεργασία, έχοντας τεράστια εμπειρία πάνω στο θέμα της εργασίας αυτής.

Εξίσου, ευχαριστώ τον κύριο **Κατσούρα Χρήστο**, Καθηγητή Καρδιολογίας, μέλος της τριμελούς επιτροπής μου για τη συνεργασία και την εμπιστοσύνη.

Τις θερμές μου ευχαριστίες οφείλω στον κύριο **Λάκκα Λάμπρο**, Καρδιολόγο και Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας. Έχοντας εξειδίκευση στις υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές, που αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της παρούσας μελέτης, αποτέλεσε διαρκή πηγή έμπνευσης και γνώσης. Πάντα πρόθυμος να λύσει οποιαδήποτε σχετική μου απορία, στήριξε σημαντικά αυτό το πόνημα .

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της Β' Καρδιολογικής Κλινικής για την αποδοχή τους και τη συνεργασία όπου αυτή χρειάστηκε.

Τέλος, ένα ευχαριστώ χρωστάω στην οικογένειά μου για τη στήριξη σε πρακτικό και ηθικό επίπεδο.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	2
1.Περίληψη.....	5
2. Εισαγωγή.....	7
2.1 Αορτική βαλβίδα.....	7
2.1a Ανατομία του αορτικού δακτυλίου και της αορτικής βαλβίδας.....	7
2.1b Στένωση της αορτικής βαλβίδας.....	8
2.1c Εκτίμηση στένωσης αορτικής βαλβίδας.....	11
2.2 Διακαθετηριακή Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI).....	14
2.2a Ιστορική αναδρομή.....	16
2.2b Τεχνικά χαρακτηριστικά της TAVI.....	17
2.2c Είδη διακαθετηριακών αορτικών βαλβίδων.....	18
2.3 Αντιμετώπιση στένωσης αορτικής βαλβίδας.....	21
2.3a Μέθοδος παρέμβασης.....	21
3. Σκοπός.....	25
4. Μέθοδος.....	26
4.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	26
4.2 Εξοπλισμός.....	30
5. Στατιστική ανάλυση.....	31
6. Αποτελέσματα.....	34
7. Συζήτηση.....	46
7.1 Τεχνικά χαρακτηριστικά.....	46
7.2 Κλινική έκβαση - Επιπλοκές.....	46

7.3 Υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβολές.....	49
7.3a Διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας.....	48
7.3b Δείκτες λειτουργίας δεξιάς κοιλίας.....	49
7.3d Περιορισμοί.....	51
8. Συμπεράσματα.....	53
9. Βιβλιογραφία.....	54

1. Περίληψη

Η στένωση αορτικής βαλβίδας (ΑΣ) είναι μία από τις συχνότερες βαλβιδοπάθειες, με τη συχνότητά της να αυξάνεται τα τελευταία χρόνια λόγω του υπέργερου πληθυσμού. Πρόκειται για μία προοδευτική νόσο, ενώ κατά την έναρξη των συμπτωμάτων παρατηρείται ταχεία επιδείνωση και μείωση του προσδόκιμου ζωής χωρίς παρέμβαση. Προκειμένου να γίνει σωστή θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς, απαιτείται η απεικονιστική εκτίμηση της σοβαρότητας της ΑΣ με κύρια μέθοδο το υπερηχοκαρδιογράφημα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Από το 2002 έχει προστεθεί η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (Transcatheter aortic valve implantation-TAVI) στις επιλογές παρέμβασης, αρχικά στοχεύοντας σε πλέον ηλικιωμένους ασθενείς ή με σημαντικές συννοσηρότητες (και συνεπώς πολύ υψηλό περι-εγχειρητικό κίνδυνο) ως λιγότερο παρεμβατική μέθοδος. Έκτοτε, συναντάμε πληθώρα μελετών που προσπαθούν να αξιοποιήσουν ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους (τόσο κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς, όσο και τις μεταβολές τους μετεπεμβατικά) ως προγνωστικούς δείκτες συνολικής επιβίωσης ή εμφάνισης μείζονων επιπλοκών μετά την TAVI. Η Β' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ) αποτελεί κέντρο διενέργειας TAVI έχοντας πλέον μεγάλη εμπειρία. Η παρούσα μελέτη είναι μία αναδρομική μελέτη καταγραφής των ασθενών που υπεβλήθησαν σε TAVI στο κέντρο μας κατά τα έτη 2021-2022, που αξιοποιεί τα δεδομένα του κέντρου, κυρίως όσον αφορά στις υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβολές των ασθενών βραχυπρόθεσμα μετά την TAVI (ένας έως τρεις μήνες). Σκοπός είναι η ανίχνευση πιθανής βελτίωσης ή επιδείνωσης των δεικτών και η συσχέτισή τους με κλινικά, δημογραφικά και περιεπεμβατικά χαρακτηριστικά. Από τα πλέον σημαντικά αποτελέσματα της ανάλυσης, είναι μεταξύ άλλων η βελτίωση σε δείκτες της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, όπως στο κύμα E και η ταχύτητα στην τριγλώχινα βαλβίδα, και της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, όπως η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery systolic pressure, PASP). Λόγω του μικρού δείγματος (66 ασθενείς) και αδυναμίας καταγραφής μακροπρόθεσμων χαρακτηριστικών, δεν ήταν δυνατή η εκτίμηση προγνωστικών παραγόντων επιβίωσης. Ωστόσο, αποτελεί ένα έναυσμα για οργάνωση περαιτέρω μελετών, ιδίως προοπτικής

φύσης με στόχο την αξιοποίηση των αποτελεσμάτων για την καλύτερη φροντίδα των ασθενών.

2. Εισαγωγή

2.1 Αορτική Βαλβίδα

2.1a Ανατομία του αορτικού δακτυλίου και της αορτικής βαλβίδας

Η αορτική ρίζα αποτελεί φυσική συνέχεια του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας και είναι τοποθετημένη μεταξύ του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας (πρόσθια γλωχίνα) σχηματίζοντας την αορτομιτροειδική συνέχεια και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Εκτείνεται από τη σύνδεση των αορτικών πτυχών, χαμηλά στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας έως την κολποσωληνώδη συμβολή, ακριβώς πριν το ευθύ τμήμα της ανιούσας αορτής. Τα επιμέρους τμήματά της είναι: 1) οι κόλποι του Valsalva, 2) τα μεταξύ των αορτικών πτυχών σχηματιζόμενα «τρίγωνα» και 3) οι ίδιες οι αορτικές πτυχές. Σε τριδιάστατη προβολή, οι αορτικές πτυχές σχηματίζουν δακτύλιο με σχήμα «κορώνας» με τρεις κορυφές, που αποτελούν τα σημεία πρόσδεσης των πτυχών στην κολποσωληνώδη συμβολή (σαν ανώτερο σημείο), ενώ βάση αυτού του σχηματισμού αποτελούν η φυσική σύνδεση των πτυχών στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (1).

Η φυσιολογική αορτική βαλβίδα αποτελείται από τρεις πτυχές, αλλά υπάρχουν παραλλαγές που δεν αφορούν μόνο των αριθμό των πτυχών, αλλά και το ύψος τους, το πλάτος τους, την πραγματική τους επιφάνεια και των όγκο τους. Αυτού του είδους οι παραλλαγές είναι σημαντικές στην εποχή της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας (TAVI) γιατί με βάση συγκεκριμένες μετρήσεις, υπολογίζεται το κατάλληλο είδος και μέγεθος βαλβίδας που τελικά θα χρησιμοποιηθεί για εμφύτευση. Αυτό που έχει επίσης σημασία είναι η ανατομία των στομιών των στεφανιαίων αγγείων εντός των κόλπων του Valsalva, δηλαδή το σημείο έκφυσής τους (συνήθως τα δύο στόμια εκφύονται από τους αντίστοιχους κόλπους Valsalva), αλλά και το ύψος της έκφυσής τους από τον αορτικό δακτύλιο και τις αορτικές πτυχές.

Η ανατομία του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας έχει πολύ σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της βαλβίδας και ανατομικές παραλλαγές του, όπως η απαντώμενη συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς, πάχυνση και προπέτεια του βασικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος, μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές ροές εντός του χώρου εξόδου με αντίκτυπο στην φυσιολογική ανατομία των αορτικών πτυχών (2). Ένα άλλο σημαντικό

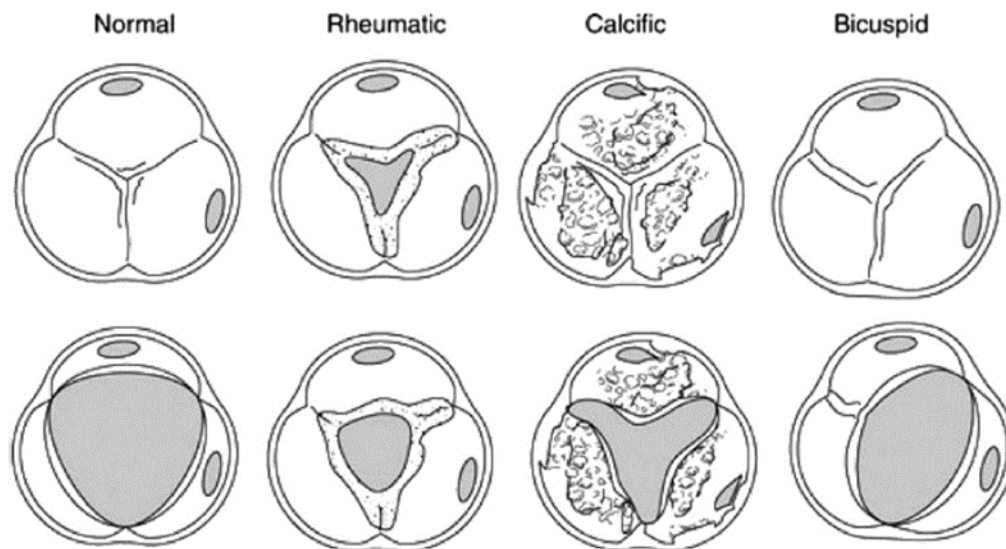
ανατομικό χαρακτηριστικό του αορτικού δακτυλίου είναι τα «τρίγωνα» που δημιουργούνται μεταξύ του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας και των αορτικών πτυχών, τα οποία ανατομικά εκτείνονται ψηλά ως την κολποσωληνώδη συμβολή. Τα «τρίγωνα» αυτά είναι πολύ σημαντικά γιατί αποτελούνται από ινώδη ιστό και στην έξω πλευρά τους από τμήμα περικαρδιακού ιστού, με αποτέλεσμα να αποτελούν των «σκελετό» της αορτικής βαλβίδας (3).

Τέλος, ένα πολύ σημαντικό ανατομικό χαρακτηριστικό του αορτικού δακτυλίου, είναι η σχέση του με το ερεθισματογωγό σύστημα της καρδιάς. Πιο συγκεκριμένα, ο κολποκοιλιακός κόμβος βρίσκεται ανατομικά εντός του τριγώνου του Koch, οι πλευρές του οποίου αποτελούνται από 1) τον τένοντα του Todaro, 2) το βασικό τμήμα της διαφραγματικής γλωχίνας της τριγλώχινας βαλβίδας και 3) το στόμιο του στεφανιαίου κόλπου. Η κορυφή του τριγώνου αυτού αποτελείται από το κολποκοιλιακό τμήμα του μεμβρανώδους μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Ο κολποκοιλιακός κόμβος είναι ανατομικά τοποθετημένος λίγο πιο κάτω από την κορυφή του τριγώνου και άρα βρίσκεται πολύ κοντά στην περιοχή ακριβώς κάτω από την αορτική βαλβίδα προς το χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας. Έτσι, είναι εύκολα κατανοητό ότι παθολογίες της περιοχής όπως η στένωση της αορτικής βαλβίδας και η διακαθετηριακή αντιμετώπισή της, είναι δυνατόν να προκαλέσουν βλάβη στο ερεθισματογωγό σύστημα της καρδιάς (4).

2.1b Στένωση της αορτικής βαλβίδας

Η αορτική στένωση είναι μια κοινή βαλβιδοπάθεια, η εμφάνιση της οποίας έχει ως τελικό αποτέλεσμα την απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας. Η νόσος μπορεί να είναι σε λανθάνουσα μορφή για δεκαετίες έως την εμφάνιση των συμπτωμάτων (συνήθως στηθάγχη, δύσπνοια, συγκοπτικά επεισόδια). Τα αίτια που οδηγούν στην εμφάνιση της νόσου συνήθως είναι επίκτητα (επασβεστώσεις των αορτικών πτυχών ή ρευματική εκφύλισή τους), αλλά πολύ συχνά συγγενή αίτια όπως η δίπτυχη αορτική βαλβίδα συμμετέχουν στην παθογένεσή της (5). Η συνολική επίπτωση της νόσου είναι 12,4% σε ηλικιωμένους >75 ετών, ενώ η επίπτωση της σοβαρής αορτικής στένωσης ανέρχεται στο 3,4% (6). Η αιτιολογία της αορτικής στένωσης έχει γεωγραφική κατανομή

καθώς φαίνεται ότι στις ανεπτυγμένες χώρες εμφανίζεται πιο συχνά ασβεστοποιός στένωση ενώ αντίθετα στις αναπτυσσόμενες χώρες πιο συχνά ρευματική νόσος (7).

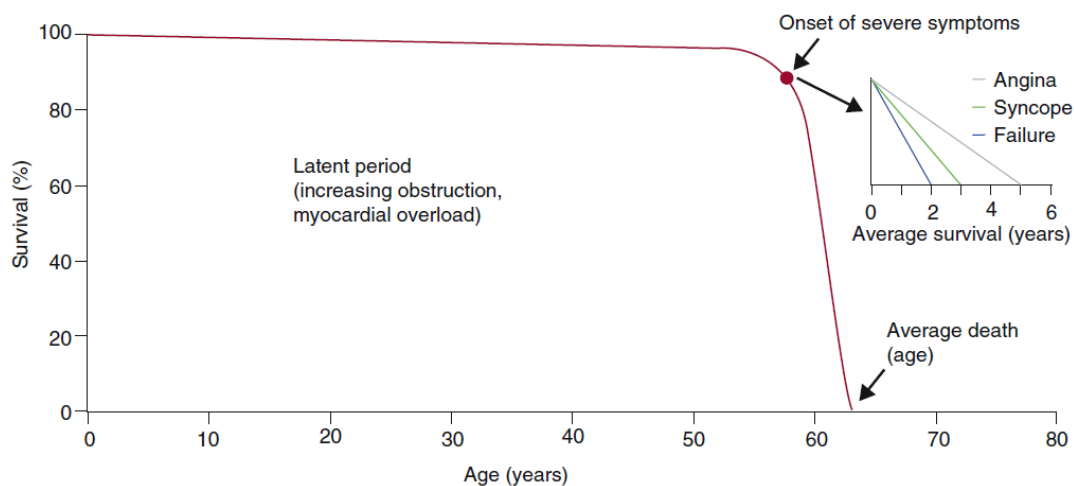


Εικόνα 1: Είδη αορτικής στένωσης (C. Otto, *Principles of Echocardiography*, 2007)

Η απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας που προκαλείται από την αορτική στένωση οδηγεί σε χρόνια αύξηση της πίεσης στην αριστερή κοιλία με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης (αύξηση της πίεσης πλήρωσης) της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, το αυξημένο μεταφόρτιο σε συνδυασμό με την αύξηση του όγκου της αριστερής κοιλίας, οδηγεί σε αύξηση της μάζας, οδηγώντας τελικά στη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η συνεχώς αυξανόμενη ανάγκη για κατανάλωση οξυγόνου σε συνδυασμό με την όλο και μικρότερη άρδευση του μυοκαρδίου σε αίμα (παροχή προς μυοκαρδιακή μάζα) οδηγεί σε επιπλέον δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Τυπικά η συμπτωματολογία ξεκινά στην ηλικία των 60-70 ετών σε ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα, ενώ ξεκινά σε ακόμα μικρότερες ηλικίες (<60 ετών), σε ασθενείς με ανατομικές παραλλαγές όπως δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Με την έναρξη των συμπτωμάτων παρατηρείται ταχεία επιδείνωση και μείωση του προσδόκιμου ζωής χωρίς παρέμβαση, όπως περιεγράφηκε από τους Ross και Braunwald (8). Οι ασθενείς εμφανίζουν προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια και μείωση της λειτουργικής τους ικανότητας, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια μπορεί να εμφανίσουν ακόμα πιο μεγάλη πνευμονική συμφόρηση (εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος). Η εμφάνιση στηθάγχης

οφείλεται στο συνδυασμό αυξημένων αναγκών για οξυγόνο από το υπερτροφικό μυοκάρδιο των ασθενών με αορτική στένωση, σε συνδυασμό με την μειωμένη παροχή οξυγόνου εξαιτίας της συμπίεσης των στεφανιαίων αγγείων. Επίσης, η αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας οδηγεί σε ελάττωση της διαστολικής πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων με αίμα με συνεπακόλουθο την ισχαιμία. Τέλος, τα συγκοπτικά επεισόδια προκαλούνται από την μειωμένη άρδευση των αγγείων του εγκεφάλου με οξυγονωμένο αίμα σε συνδυασμό με την χαμηλή ικανότητά τους για αγγειοδιαστολή (9). Να σημειωθεί ότι πολύ συχνά η αορτική στένωση συνδυάζεται και με αιμορραγία του κατωτέρου πεπτικού συστήματος, λόγω εμφάνισης αγγειοδυσπλασιών συνήθως στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου.



Εικόνα 2: Χρόνος επιβίωσης μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων σε ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση. (Ross and Braunwald, 1968)

2.1c Εκτίμηση στένωσης αορτικής βαλβίδας

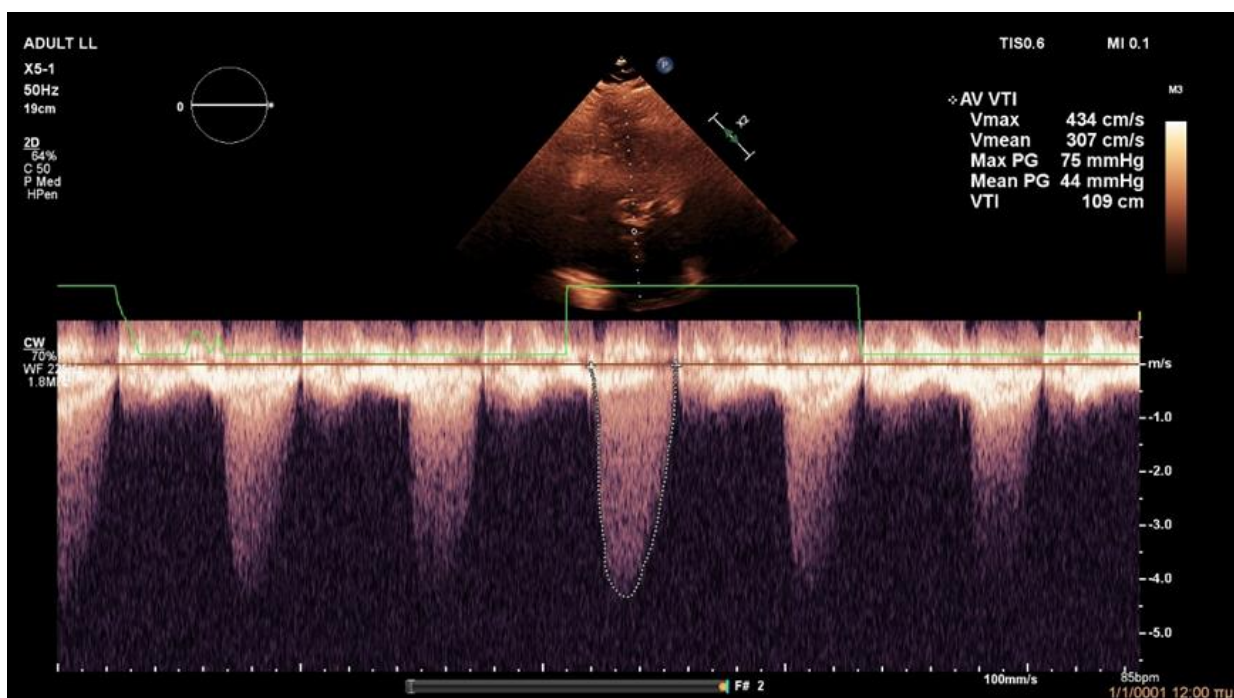
Προκειμένου να ληφθεί η σωστή απόφαση σχετικά με τη διαχείριση και θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς, απαιτείται η εκτίμηση της σοβαρότητας της αορτικής στένωσης (ΑΣ) μέσω υπερηχοκαρδιογραφικών τεχνικών, αλλά και λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εικόνα του ασθενούς και τους καρδιακούς βιοδείκτες, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (10). Αρχικά, προκειμένου να γίνει σωστή αξιολόγηση των αιμοδυναμικών ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων, πρέπει ο ασθενής να είναι νορμοτασικός και σε φυσιολογική καρδιακή συχνότητα κατά τη στιγμή της εξέτασης, ενώ εάν υπάρχουν παρεκκλίσεις από το φυσιολογικό, οφείλουν να αναφέρονται στο πόρισμα.

Οι τρεις κύριοι αιμοδυναμικοί παράγοντες που πρέπει να αξιολογηθούν για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ΑΣ στον υπέρηχο είναι α) **η μέγιστη ταχύτητα στην αορτική βαλβίδα** (Aortic Valve maximum Velocity- AV Vmax), β) **η μέση κλίση πίεσης διά της αορτικής βαλβίδας** (Mean pressure gradient), γ) **το λειτουργικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας** (Aortic Valve Area - AVA)

α) Πρόκειται για την ταχύτητα της ορθόδρομης ροής διαμέσου της στενωμένης αορτικής βαλβίδας και υπολογίζεται με τη χρήση συνεχούς Doppler (Continuous-Wave Doppler - CWD). Για την ορθή εκτίμηση απαιτείται η λήψη μετρήσεων από διαφορετικές τομές και αξιολογούμε τη μεγαλύτερη μέτρηση. $AV Vmax \geq 4m/s$, συνηγορεί υπέρ σοβαρής ΑΣ. Προτείνεται δε ισχυρά η χρήση μικρού ηχοβολέα διπλού κρυστάλλου CDW (Dual-Crystal CWD transducer)

β) Η κλίση πίεσης μεταξύ αριστερής κοιλίας και αορτής κατά τη συστολή είναι απαραίτητη κατά την εκτίμηση της ΑΣ. Η μέση κλίση πίεσης υπολογίζεται μέσω στάθμισης των επί μέρους κλίσεων πίεσης κατά τη συστολική περίοδο, και δεν μπορεί να υπολογιστεί από τη μέση ταχύτητα. Αντίθετα, η μέγιστη κλίση πίεσης μπορεί να προκύψει από τη μέγιστη ταχύτητα, μη προσδίδοντας κάποια επιπλέον ουσιαστική πληροφορία. Συχνό σφάλμα αποτελεί η κακή ευθυγράμμιση του ηχοβολέα, επιβεβαιώνοντας της ανάγκη λήψης εικόνων από πολλαπλά ακουστικά παράθυρα κατά τη χρήση CWD. Μέση κλίση πίεσης ≥ 40 mmHg, είναι ένδειξη σοβαρής ΑΣ (11–13)

γ) Το μέγεθος διάνοιξης της στενωμένης αορτικής βαλβίδας είναι ιδιαίτερα χρήσιμος δείκτης, ειδικά σε περιπτώσεις με επηρεασμένη ροή (είτε αυξημένη είτε μειωμένη). Ο υπολογισμός της AVA γίνεται με εξισώσεις συνεχείας έχοντας μετρήσει την AV Vmax, τη διάμετρο (d) και την ταχύτητα (velocity time integral, VTI) στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (left ventricular outflow tract (LVOT), LVOTd και LVOT VTI αντίστοιχα. Πρόκειται για καλά σταθμισμένο δείκτη τόσο σε κλινικές όσο και σε πειραματικές μελέτες και είναι χρήσιμη παράμετρος για πρόβλεψη κλινικών εκβάσεων και για τον σχεδιασμό αντιμετώπισης. $AVA < 1 \text{ cm}^2$ αποτελεί δείκτη σοβαρής ΑΣ (14,15).



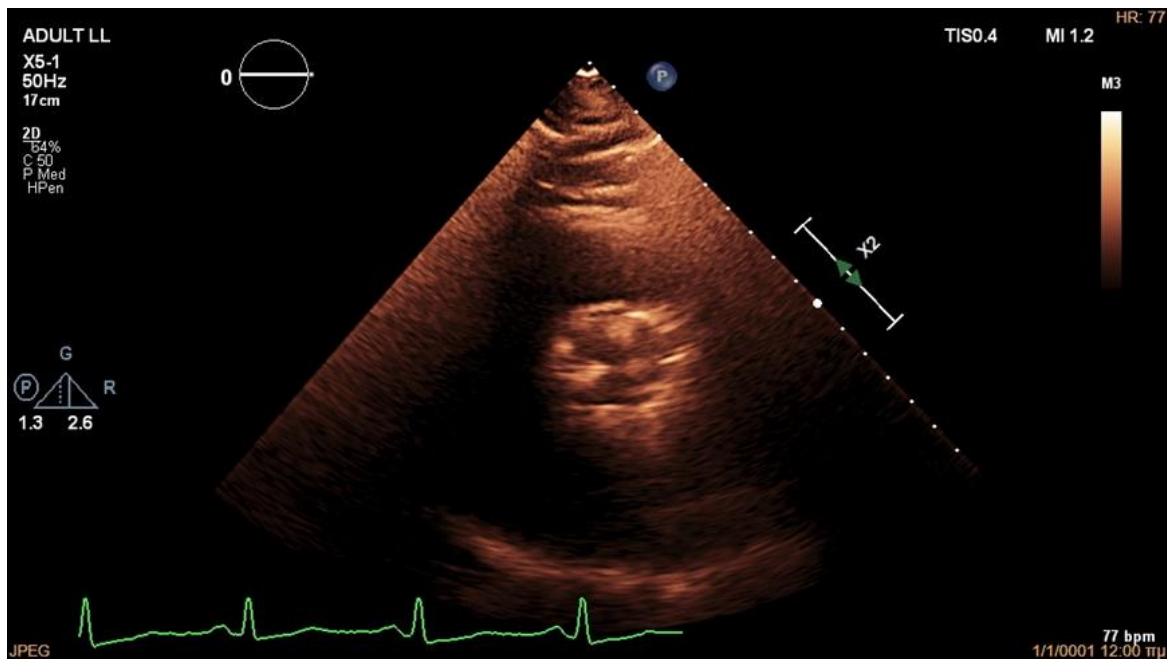
Εικόνα 3: Μέτρηση της μέγιστης ταχύτητας δια της αορτικής βαλβίδας με συνεχές doppler σε ασθενή με σοβαρή αορτική στένωση

Περαιτέρω χρήσιμος δείκτης για την αξιολόγηση της ΑΣ και την λήψη απόφασης για τη θεραπεία είναι ο όγκος παλμού (Stroke Volume - SV), κυρίως σταθμισμένος (Stroke Volume index - SVi) ανά δείκτη επιφάνειας σώματος (body surface area, BSA), θεωρώντας χαμηλό όγκο παλμού $SVi \leq 35 \text{ mL/m}^2$. Επιπλέον, αξιοποιούμε πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας όπως το κλάσμα εξωθήσεως (ejection fraction, EF) αλλά και το πάχος των καρδιακών τοιχωμάτων, ενώ πιο σύγχρονες μετρήσεις όπως η επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain, GLS) (16) έχουν θέση ιδιαίτερα στους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Τέλος, όταν ο λόγος ολοκληρωμάτων ταχυτήτων (doppler

velocity index, $DVI = LVOT VTI / AV VTI$) είναι $<0,25$ υπάρχει υψηλή πιθανότητα σοβαρής ΑΣ (17).

Με βάση τα παραπάνω, έχουν οριστεί τέσσερις κατηγορίες ΑΣ:

- ΑΣ με υψηλή κλίση πίεσης (High gradient AS) με μέση κλίση πίεσης ≥ 40 mmHg και το λειτουργικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας $\leq 1 \text{ cm}^2$ (ή ως προς την επιφάνεια σώματος $AVA/BSA \leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Ανεξάρτητα του LVEF και του SVi μπορούμε να θεωρήσουμε σοβαρή την ΑΣ.
- ΑΣ με χαμηλή ροή, χαμηλή κλίση πίεσης και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Low-flow, low-gradient aortic stenosis with reduced ejection fraction- LFLG) με μέση κλίση πίεσης <40 mmHg, λειτουργικό αορτικό στόμιο $\leq 1 \text{ cm}^2$, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $< 50\%$, όγκο παλμού $\leq 35 \text{ mL/m}^2$.
- ΑΣ με χαμηλή ροή, χαμηλή κλίση πίεσης και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Low-flow, low-gradient aortic stenosis with preserved ejection fraction) με μέση κλίση πίεσης < 40 mmHg, αορτικό στόμιο $\leq 1 \text{ cm}^2$, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\geq 50\%$, όγκο παλμού $\leq 35 \text{ mL/m}^2$
- ΑΣ με φυσιολογική ροή, χαμηλή κλίση πίεσης και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Normal-flow, low-gradient aortic stenosis with preserved ejection fraction) με μέση κλίση πίεσης < 40 mmHg, αορτικό στόμιο $\leq 1 \text{ cm}^2$, κλάσμα εξώθησης $\geq 50\%$, όγκο παλμού $>35 \text{ mL/m}^2$ (18).



Εικόνα 4: Ασβεστοποιός αορτική στένωση τρίπτυχης αορτικής βαλβίδας

Πέρα από την ηχοκαρδιογραφική μελέτη που αποτελεί τη ναυαρχίδα στην εκτίμηση της σοβαρότητας της ΑΣ, έχουμε στη φαρέτρα μας και άλλα χρήσιμα εργαλεία τόσο για την επιβεβαίωση της στένωσης και την αξιολόγηση του κινδύνου του ασθενούς, όσο και για την εκτίμηση τεχνικών χαρακτηριστικών που αφορούν την πιθανή παρέμβαση.

- Η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων, του **νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β (brain natriuretic peptide, BNP)** και του **N-τελικού (αμινοτελικού) άκρου του προ-BNP (NT-proBNP)**, έχει μελετηθεί ως προβλεπτικός παράγοντας στην ΑΣ και μπορεί να χρησιμεύσει στην ταυτοποίηση της πηγής των συμπτωμάτων (19).
- Η **δοκιμασία κόπωσης** μπορεί να αποκαλύψει κρυμμένα συμπτώματα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (20), ενώ με την παράλληλη ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση μπορεί να αξιολογηθεί η πιθανή αύξηση της μέσης κλίσης πίεσης και η μεταβολή της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Απαγορεύεται η διενέργειά της σε συμπτωματικούς ασθενείς. Ειδικά η χρήση δυναμικής μελέτης με χρήση χαμηλών δόσεων δοβουταμίνης (**dobutamine stress echocardiogram, DSE**), προτείνεται στην περίπτωση LFLG ΑΣ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης για διάκριση σοβαρής από ψευδο-σοβαρή ΑΣ. Ως σοβαρή κρίνεται εάν αυξηθεί η AV Vmax, ώστε να ξεπεράσει τα 4 m/s ή η μέση κλίση πίεσης πάρει τιμές > 30-40 mmHg, εφόσον η AVA δεν ξεπεράσει το 1 cm². Αύξηση της AVA σε τιμή ≥ 1 cm² υποδεικνύει μη σοβαρή στένωση. Απουσία

εφεδρείας ροής (αδυναμία αύξησης $SV > 20\%$), προβλέπει υψηλότερη διεγχειρητική θνητότητα και φτωχότερη μακροπρόθεσμη έκβαση αλλά η αντικατάσταση της βαλβίδας ενδέχεται να βελτιώσει τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας ακόμα και σε αυτή την ομάδα (21,22)

- Η διενέργεια **αξονικής τομογραφίας (computed tomography, CT) καρδιάς** είναι απαραίτητη κατά την εκτίμηση του ασθενούς, καθώς λαμβάνουμε πληροφορίες σχετικά με την ανατομία της αορτικής βαλβίδας και της ανιούσης αορτής. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις LFLG με διατηρημένο EF, μπορούμε να ποσοτικοποιήσουμε την ασβέστωση της βαλβίδας με τη χρήση του Agatston score. Ανάλογα με τα units που μετράμε, δίνουμε υψηλή πιθανότητα για σοβαρή ΑΣ όταν είναι σε άνδρες > 3000 και γυναίκες > 1600 , πιθανώς σοβαρή ΑΣ όταν είναι σε άνδρες > 2000 και σε γυναίκες > 1200 , ενώ μάλλον είναι απίθανη όταν μετράμε σε άνδρες < 1600 και γυναίκες < 800 . Από τη μελέτη αξονικής τομογραφίας αγγείων, αξιολογούμε την δυνατότητα προσπέλασης σε περίπτωση TAVI (23,24)

2.2 Διακαθετηριακή Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI)

2.2a Ιστορική αναδρομή

Η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας είναι μία μέθοδος αντιμετώπισης της στένωσης αορτικής βαλβίδας που αναπτύχθηκε αρχικά για την αντιμετώπιση ασθενών με πολύ αυξημένο χειρουργικό κίνδυνο, καθώς αποτελεί μία λιγότερο επεμβατική τεχνική σε σύγκριση με τη χειρουργική αντιμετώπιση. Η αρχική ιδέα για λιγότερο επεμβατική μέθοδο χρονολογείται ήδη από τη δεκαετία του 1980, καθώς χρησιμοποιούνταν η βαλβιδοπλαστική με την έκπτυξη μπαλονιού (balloon aortic valvuloplasty, BAV) για ανεγχείρητους ασθενείς, ωστόσο υπήρχε μεγάλο ποσοστό επανεμφάνισης της νόσου και χαμηλό όφελος επιβίωσης (25,26).

Ακολούθησαν αρκετά ζωικά πειραματικά μοντέλα. Το 1989 ο Henning-Rud Andersen εμφύτευσε ένα μοντέλο βαλβίδας εκπτυσσόμενης με μπαλόνι με τη χρήση καθετήρα στην αορτή χοίρων, χρησιμοποιώντας χειροποίητο πλέγμα που περιείχε χοιρινή βαλβίδα (27). Το 2000, ο Philip Bonhoeffer ανέπτυξε μία βαλβίδα με πλέγμα κατασκευασμένη από βοδινή σφαγίτιδα φλέβα και την εμφύτευσε σε πνευμονική αρτηρία αρνιών, προχωρώντας σε επέμβαση σε άνθρωπο. Τα πρώτα υποσχόμενα αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα προβάτων προήλθαν από μία μελέτη του Ινστιτούτου Montsouris στο Παρίσι, με εμφύτευση βαλβίδας στη θέση της γηγενούς αορτικής μέσω της βραγχιοκεφαλικής οδού. Περισσότερες από 100 εμφυτεύσεις διενεργήθηκαν, προσφέροντας χρήσιμη εμπειρία και δεδομένα για βελτίωση των τεχνικών προσπέλασης και εμφύτευσης (28).

Η πρώτη εμφύτευση σε άνθρωπο πραγματοποιήθηκε στην Ρουέν το 2022 από τον Allain Cribier και τους συνεργάτες του Helene Eltchaninoff και Christophe Tron. Ήταν η ύστατη λύση στην περίπτωση ενός νέου ασθενούς 57 ετών με σοβαρή ΑΣ, σε καρδιογενή καταπληξία και με πολλαπλές συννοσηρότητες, στον οποίο απέτυχε η BAV. Η επέμβαση στέφθηκε με επιτυχία παρότι επρόκειτο για καινοτόμο τεχνική και σύντομα υιοθετήθηκε από την ιατρική κοινότητα, αλλάζοντας τη ροή της επεμβατικής καρδιολογίας (29).

2.2b Τεχνικά χαρακτηριστικά της TAVI

Πύλη εισόδου και μεταφοράς της προσθετικής βαλβίδας στη θέση εμφύτευσης αποτελεί κυρίως το αγγειακό δίκτυο μέσω ενός συστήματος καθετήρων. Η πλειονότητα των επεμβάσεων διενεργείται με σημείο πρόσβασης τη μηριαία αρτηρία. Αντένδειξη για διαμηριαία προσπέλαση είναι η μικρή διάμετρος του αγγείου, οι ασβεστωμένες αθηρωματικές πλάκες στην αορτή με παρουσία θρόμβου, καθώς και η ελικοειδής ή εγκάρσια μορφή της ανιούσας αορτής. Εναλλακτικές επιλογές πρόσβασης αποτελούν η μασχαλιαία αρτηρία, η υποκλείδιος αρτηρία, η καρωτίδα αρτηρία, καθώς και υπό χειρουργικούς χειρισμούς η ανιούσα αορτή και η διακορυφαία προσπέλαση. Για την εκτίμηση του περιφερικού αγγειακού δικτύου αξιοποιούνται η πολυτομική αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία και η αγγειογραφία με σκιαγραφικό (30).

Για τη διαμηριαία προσπέλαση, παρακεντείται η μηριαία αρτηρία και ένα σύρμα οδηγός προωθείται σταδιακά μέσα στην αορτή. Χρησιμοποιώντας την τεχνική Sheldinger, ένα θηκάρι εγκαθίσταται αποτελώντας δίαυλο για την μεταφορά του καθετήρα. Με τη βοήθεια του οδηγού σύρματος που φτάνει στην αριστερή κοιλία και υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση η προσθετική βαλβίδα μεταφέρεται στη θέση της γηγενούς βαλβίδας και εκπτύσσεται, συμπιέζοντάς τη και σταθεροποιείται χωρίς ανάγκη για συρραφή.

Απαραίτητο βήμα για την επέμβαση είναι η τοποθέτηση μίας αρτηριακής γραμμής για την προώθηση *rigtail* καθετήρα στον δεξιό ή στους μη στεφανιαίους κόλπους καθοδηγώντας τον χειριστή για την εμφύτευση της βαλβίδας στο σωστό σημείο. Η παρουσία του καθετήρα στο στεφανιαίο κόλπο είναι ένα πολύ χρήσιμο οδηγό σημείο, ακόμη και εάν υπάρχει υπερηχοκαρδιογραφική καθοδήγηση. Η διενέργεια διοισοφαγείου υπερήχου δεν είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ωστόσο πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος χειριστής διοισοφαγείου για εκτίμηση σε περίπτωση επιπλοκών, εφόσον το κρίνει απαραίτητο ο εμφυτευτής. Διαθωρακικός υπέρηχος πρέπει να διενεργείται για την εκτίμηση πιθανής ανεπάρκειας και επιπλοκών. Επιπλέον, μέρος της διαδικασίας αποτελεί η εμφύτευση προσωρινού βηματοδότη (31).

Προκειμένου να γίνει η εμφύτευση της βαλβίδας, πρέπει να έχει αποφασιστεί η μέθοδος αναισθησίας η οποία μπορεί να είναι είτε ολική είτε μερική, ανάλογα με την κρίση του αναισθησιολόγου. Γενική συνήθως προτιμάται σε ασθενείς που δεν ανέχονται καλά το

περιβάλλον του αιμοδυναμικού εργαστηρίου ή είναι σε επισφαλή αιμοδυναμική κατάσταση. Με μέθη και τοπική αναισθησία είναι μικρότερη η ανάγκη για ινότροπα και αγγειοσυσπαστικά φάρμακα, αποφεύγεται η διαδικασία της διασωλήνωσης, η επέμβαση είναι συντομότερη και πιθανώς μικρότερη η παραμονή στο νοσοκομείο (32,33)

2.2c Είδη διακαθετηριακών αορτικών βαλβίδων

Είκοσι και πλέον χρόνια μετά την πρώτη TAVI, έχουμε στη διάθεσή μας πληθώρα διαφορετικών βαλβίδων. Η βασική κατηγοριοποίησή τους, με βάση τον τρόπο έκπτυξής τους, είναι σε αυτό-εκπτυσσόμενες και σε εκπτυσσόμενες μέσω αεροθαλάμου που χρησιμοποιούνται ευρέως, αλλά και σε μηχανικά εκπτυσσόμενες.

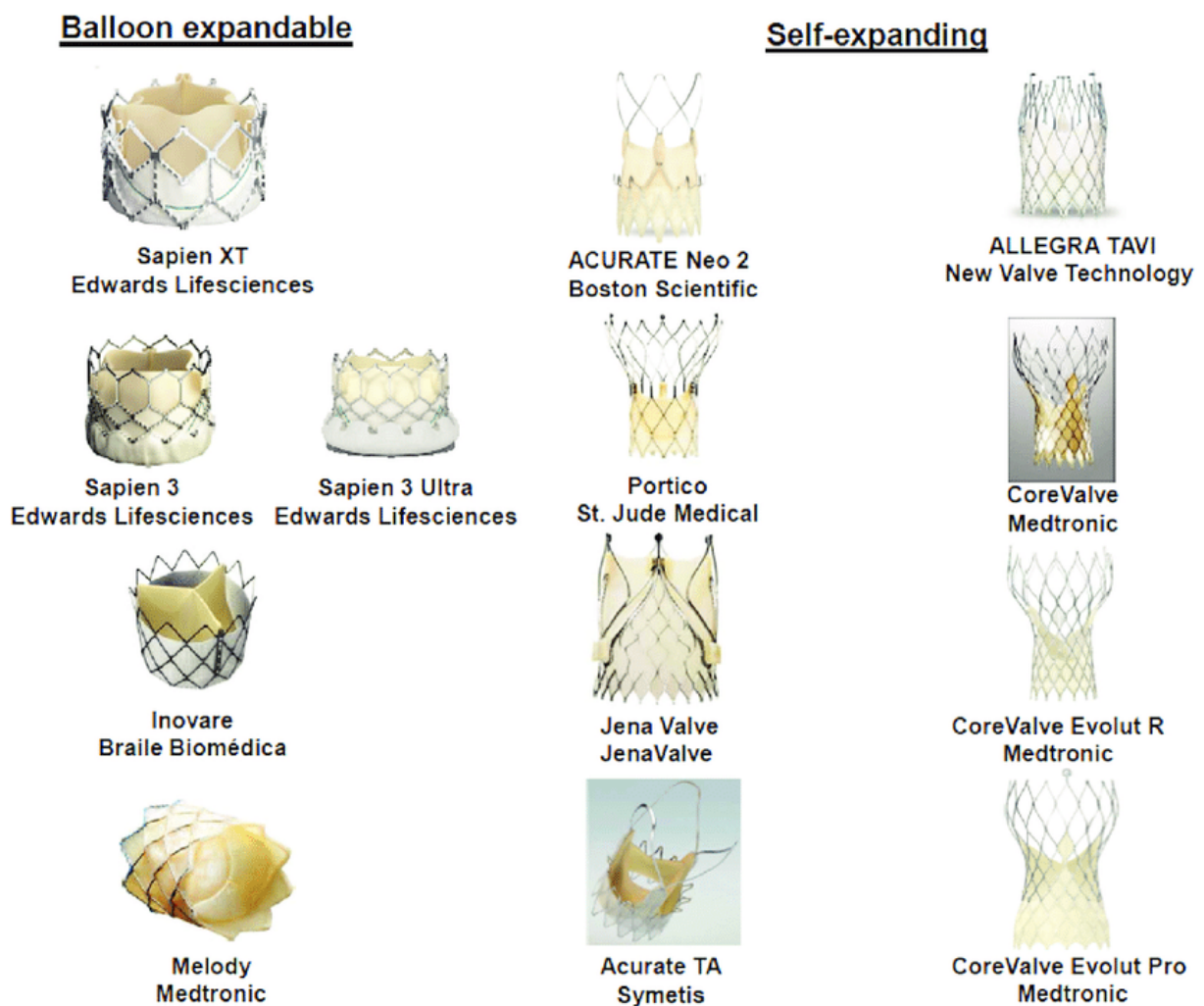
- **Εκπτυσσόμενες μέσω αεροθαλάμου:** Η συσκευή είναι πτυχωτή και τοποθετημένη πάνω σε έναν καθετήρα. Μετά την προσπέλαση στο αγγειακό σύστημα, προτού φτάσει στην αορτική βαλβίδα, η συσκευή εφίππευει έναν αεροθάλαμο. Υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση φτάνει στη θέση της γηγενούς βαλβίδας και προκαλείται τεχνητά ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση που ξεπερνάει τους 175 παλμούς/λεπτό. Σε αυτή την περίοδο ο αεροθάλαμος φουσκώνει και το μεταλλικό πλαίσιο της συσκευής εκπτύσσεται. Έπειτα, διακόπτεται η ταχεία βηματοδότηση και ο αεροθάλαμος απομακρύνεται. Η κατασκευή του σκελετού είναι κατά βάση από κράμα κοβαλτίου-χρωμίου, ένα υλικό ανθεκτικό στη διάβρωση και στην τάση και με υψηλή βιοσυμβατότητα.
- **Αυτοεκπτυσσόμενες:** Αρχικά η συσκευή είναι πτυχωτή στο άπω άκρο του καθετήρα και διατηρείται σε συμπιεσμένη μορφή από μία κάψουλα. Κατά την τοποθέτηση (η οποία δεν απαιτεί ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση) η κάψουλα απομακρύνεται σταδιακά και η συσκευή εκπτύσσεται. Οι αυτοεκπτυσσόμενες βαλβίδες έχουν τη δυνατότητα σύγκλισης και επανατοποθέτησης σε περίπτωση μη βέλτιστης τοποθέτησης. Το υλικό που καθιστά δυνατή τη συσκευή να αυτοεκπτύσσεται είναι η νιτινόλη, ένα κράμα νικελίου και τιτανίου (34).

Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας με τις κυριότερες βαλβίδες (διαφόρων εταιρειών) που είναι διαθέσιμες και τα τεχνικά χαρακτηριστικά τους.

Βαλβίδα	Τρόπος έκπτυξης	Υλικό κατασκευής	Μεγέθη	Προσπέλαση
Sapien 3 (Edwards)	Μέσω αεροθαλάμου	Βόειο περικάρδιο	20, 23, 26, 29 mm	Διαμηριαία, διακορυφαία, διαορτικά
Evolut R (Medtronic)	Αυτό-εκπτυσσόμενο πλαίσιο νιτινόλης	Χοίρειο περικάρδιο	23, 26, 29, 34 mm	Διαμηριαία, διαορτικά, διά-υποκλείδια
Portico (St. Jude Medical, Inc)	Αυτοεκπτυσσόμενη	Βόειο περικάρδιο με μανσέτα από περικάρδιο χοίρου	23, 25, 27, 29 mm	Διαμηριαία, διαορτικά, διά-υποκλείδια
Accurate Neo (Symetis)	Αυτοεκπτυσσόμενη	Χοίρειο περικάρδιο, σκελετός νιτινόλης με τρία τόξα σταθεροποίησης	μικρό, μεσαίο, μεγάλο	Διαμηριαία, διακορυφαία
Jena Valve (Jena Valve Technology GmbH)	Αυτοεκπτυσσόμενη	Χοίρειο περικάρδιο, σκελετός νιτινόλης	23, 25, 27 mm	Διακορυφαία
Lotus (Boston Scientific Corporation)	Μηχανικά εκπτυσσόμενη	Βόειο περικάρδιο,	23, 25, 27 mm	Διαμηριαία
Allegra (NVT AG)	Αυτοεκπτυσσόμενη	Βόειο περικάρδιο, πλαίσιο νιτινόλης	23, 27, 31 mm	Διαμηριαία
Direct Flow (Santa Rosa, CA, USA)	Αυτοεκπτυσσόμενη	Βόειο περικάρδιο	23, 25, 27, 29 mm	Διαμηριαία

Πίνακας 1: Κυριότερες βαλβίδες διακαθετηριακής εμφύτευσης και τα χαρακτηριστικά τους

Για να οδηγηθούμε στην επιλογή της κατάλληλης βαλβίδας για εμφύτευση, λαμβάνουμε μετρήσεις από την πολυτομική αξονική τομογραφία για το μέγεθος του αορτικού δακτυλίου, το ύψος και το πλάτος των κόλπων Valsava, καθώς και την απόσταση των στεφανιαίων στομιών από το επίπεδο του δακτυλίου της αορτής.



Εικόνα 5: Διακαθετηριακές βαλβίδες εκπνυσσόμενες μέσω αεροθαλάμου και αυτοεκπνυσσόμενες (Gallo et al, Transcatheter valve-in-valve implantation for degenerated bioprosthetic aortic and mitral valves –an update on indications, techniques, and clinical results)

2.3 Αντιμετώπιση στένωσης αορτικής βαλβίδας

Εφόσον ο ασθενής έχει αναπτύξει συμπτώματα, υπάρχει ισχυρή ένδειξη για παρέμβαση εκτός αν δεν προβλέπεται να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής του ή έχει προσδόκιμο κάτω του ενός έτους. Αυτό ισχύει κυρίως για την ΑΣ με υψηλή κλίση πίεσης, καθώς η διαχείριση ασθενών με χαμηλή κλίση πίεσης δεν είναι τόσο ξεκάθαρη. Σε περίπτωση LFLG με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, πρέπει να εκτιμηθεί η καρδιακή εφεδρεία με DSE, και επί επιβεβαίωσης σοβαρής ΑΣ, συστήνεται παρέμβαση. Η απουσία εφεδρείας απαιτεί πιο εξατομικευμένο πλάνο με βάση τα λοιπά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Σε LFLG με διατηρημένο EF, είναι αναγκαία η επιβεβαίωση της ασβέστωσης της βαλβίδας με CCT και επί επιβεβαίωσης, η παρέμβαση έχει ένδειξη IIa (35,36).

Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς είναι πιο πολύπλοκοι στη διαχείριση, η απόφαση για παρέμβαση ή όχι είναι περισσότερο εξατομικευμένη και χρήζει περαιτέρω μελέτης. Ισχυρή ένδειξη για παρέμβαση (τάξη I), έχουν οι ασθενείς με EF<50%, που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία και όσοι αναπτύσσουν συμπτώματα κατά τη δοκιμασία κόπωσης (37–39).

2.3a Μέθοδος παρέμβασης

Προκειμένου να ληφθεί η σωστή απόφαση για τον τρόπο αντιμετώπισης της στένωσης αορτικής βαλβίδας, απαιτείται η μελέτη κάθε ασθενούς ξεχωριστά από την κατάλληλη «Ομάδα Καρδιάς» (“Heart Team”) εξειδικευμένων κέντρων, καθώς η πάθηση αυτή εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια. Οι κύριες διαθέσιμες παρεμβάσεις είναι η χειρουργική αντικατάσταση (surgical aortic valve replacement, SAVR) και η TAVI, με τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες να διεξάγονται για την σύγκριση των δύο. Μέχρι στιγμής, δεν έχει αποδειχτεί κατωτερότητα της TAVI σε σύγκριση με τη SAVR σε ασθενείς υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου σε βάθος πενταετίας (40,41), ούτε και σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου σε βάθος διετίας. Σε επίπεδο περιεπεμβατικών επιπλοκών, στη SAVR είναι συχνότερη η μεγάλη απώλεια αίματος, η νεφρική βλάβη και η πρωτοεμφανισθείσα κολπική μαρμαρυγή, ενώ στην TAVI η ανάγκη εμφύτευσης βηματοδότη, οι αγγειακές επιπλοκές και η παραβαλβιδική διαφυγή.

Με χειρουργική μέθοδο αντιμετωπίζονται κυρίως νεότεροι ασθενείς (<75 ετών), με χαμηλό χειρουργικό κίνδυνο όπως αυτός εκτιμάται από καθιερωμένα εργαλεία (STS-PROM/EuroSCORE II < 4%) ή αυτοί που μπορούν να χειρουργηθούν και είναι ακατάλληλοι για TAVI, καθώς και ασθενείς με σοβαρή AS που θα υποβληθούν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή χειρουργική παρέμβαση στην ανιούσα αορτή ή σε άλλη βαλβίδα (42). Προς TAVI οδηγούνται κατά βάση πιο ηλικιωμένοι ασθενείς (≥75 ετών) ή με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο που είναι ακατάλληλοι για χειρουργείο (43–45). Παρακάτω αναλύονται ορισμένοι παράγοντες που συνηγορούν υπέρ της κάθε παρέμβασης, όπως ορίστηκαν από τις τελευταίες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (46).

Κλινικά, ανατομικά και περιεπεμβατικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την απόφαση για τρόπο αντιμετώπισης της ΑΣ

ΥΠΕΡ TAVI

- ✓ Υψηλός χειρουργικός κίνδυνος
- ✓ Μεγαλύτερη ηλικία
- ✓ Προηγούμενο καρδιολογικό χειρουργείο, ιδιαίτερα αορτοστεφανιαία παράκαμψη
- ✓ Σημαντική ευθραυστότητα ασθενούς
- ✓ Δυνατή διαμηριαία προσπέλαση ή επί αντένδειξης SAVR, δυνατή προσπέλαση από άλλα σημεία
- ✓ Πορσελανοειδής αορτή
- ✓ Ακτινοβολίες στο θώρακα
- ✓ Υψηλή πιθανότητα για σημαντική ασυμβατότητα ασθενούς – προθέματος (AVA <0,65 cm²/m² BSA)
- ✓ Σοβαρή θωρακική παραμόρφωση ή σκολίωση

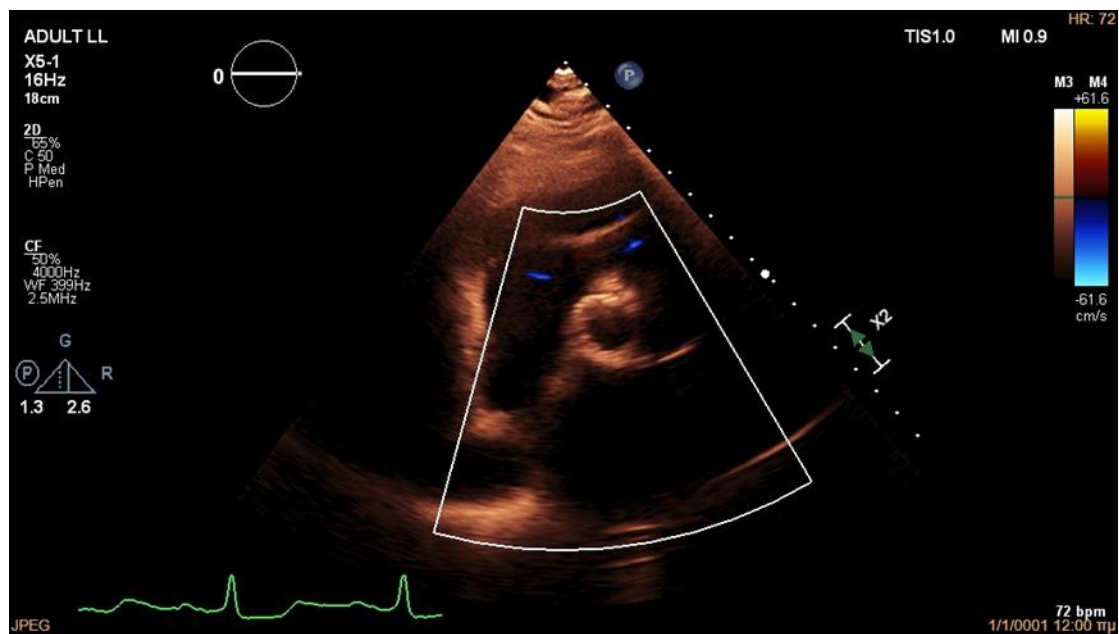
ΥΠΕΡ SAVR

- ✓ Χαμηλός χειρουργικός κίνδυνος
- ✓ Μικρότερη ηλικία
- ✓ Ενεργός ή πιθανή ενδοκαρδίτιδα
- ✓ Δυσχερής διαμηριαία προσπέλαση και δυνατή SAVR
- ✓ Διαστάσεις αορτικού δακτυλίου ακατάλληλες για τις διαθέσιμες συσκευές TAVI

- ✓ Δίπτυχη αορτική βαλβίδα
- ✓ Μορφολογία βαλβίδας ακατάλληλη για TAVI
- ✓ Παρουσία θρόμβου στην αορτή ή στην αριστερή κοιλία
- ✓ Σημαντική πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος που απαιτεί χειρουργική επαναγγείωση
- ✓ Σοβαρή πρωτοπαθής νόσος μιτροειδούς βαλβίδας ή νόσος τριχλώχινας βαλβίδας
- ✓ Σημαντική διάταση/ανεύρυσμα της αορτικής ρίζας ή/και της ανιούσας αορτής
- ✓ Υπερτροφία διαφράγματος που απαιτεί μυεκτομή



Εικόνα 6: Υπολογισμός της μέγιστης ταχύτητας δια της αορτικής βαλβίδας σε ασθενή μετά την TAVI



Εικόνα 7: Εικόνα αορτικής βαλβίδας μετά την TAVI. Φαίνεται το πλέγμα της βιοπροσθετικής βαλβίδας, ενώ δεν υπάρχει καμία καταγραφή με τη χρήση του έγχρωμου doppler

3. Σκοπός

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό ποικίλοι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες και η μεταβολή αυτών μετά από TAVI. Κύριος στόχος είναι η αξιοποίησή τους ως πιθανούς προβλεπτικούς παράγοντες για σκληρά καταληκτικά σημεία όπως ο θάνατος, αλλά και συνολικά για καρδιαγγειακά συμβάματα και επιπλοκές μετά την επέμβαση όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επανανοσηλείες, ανάγκη εμφύτευσης βηματοδότη, εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.

Η Β' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ) αποτελεί κέντρο διενέργειας TAVI, με περίπου 30-40 επεμβάσεις ανά έτος, έχοντας αποκτήσει μεγάλη εμπειρία και εξυπηρετεί σημαντική μερίδα του πληθυσμού της ΒΔ Ελλάδας και όχι μόνο. Με την παρούσα μελέτη, στοχεύσαμε στην αξιοποίηση των δεδομένων του κέντρου, κυρίως όσον αφορά στις υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβολές των ασθενών κατά την επανεκτίμησή τους βραχυπρόθεσμα μετά την TAVI (ένας έως τρεις μήνες). Σκοπός είναι η ανίχνευση πιθανής βελτίωσης ή επιδείνωσης των δεικτών και η συσχέτισή τους με ανεξάρτητους παράγοντες από τα κλινικά, δημογραφικά και περιεπεμβατικά χαρακτηριστικά. Με τα αποτελέσματα αυτά αποσκοπούμε στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών αναγνωρίζοντας ορισμένους προβλεπτικούς παράγοντες για τη μετεπεμβατική πορεία τους.

4. Μέθοδος

4.1 Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για μία **αναδρομική μελέτη καταγραφής** των ασθενών της Β' Καρδιολογικής (Κ/Δ) Κλινικής που υπεβλήθησαν σε TAVI, ώστε να μελετηθούν οι κλινικές και παρακλινικές παράμετροι των ασθενών, σε σχέση με τις υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβολές, πριν και μετά την TAVI.

Η μελέτη έχει εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΠΓΝΙ. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν, κωδικοποιήθηκαν σύμφωνα με τους νόμους της χώρας και την Ευρωπαϊκή Νομοθεσία για την Προστασία Δεδομένων 2016/679 (GDPR).

Πληθυσμός μελέτης: Όλοι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε TAVI κατά τα ημερολογιακά έτη 2021 και 2022 στο κέντρο TAVI της Β' Κ/Δ του ΠΓΝΙ. Συνολικά διενεργήθηκαν 66 επεμβάσεις. Κατά τη στιγμή της επανεκτίμησης, 4 ασθενείς είχαν αποβιώσει και 9 δεν παρουσιάστηκαν για τον επαναληπτικό έλεγχο. Το τελικό δείγμα ανέρχεται στα 53 άτομα.

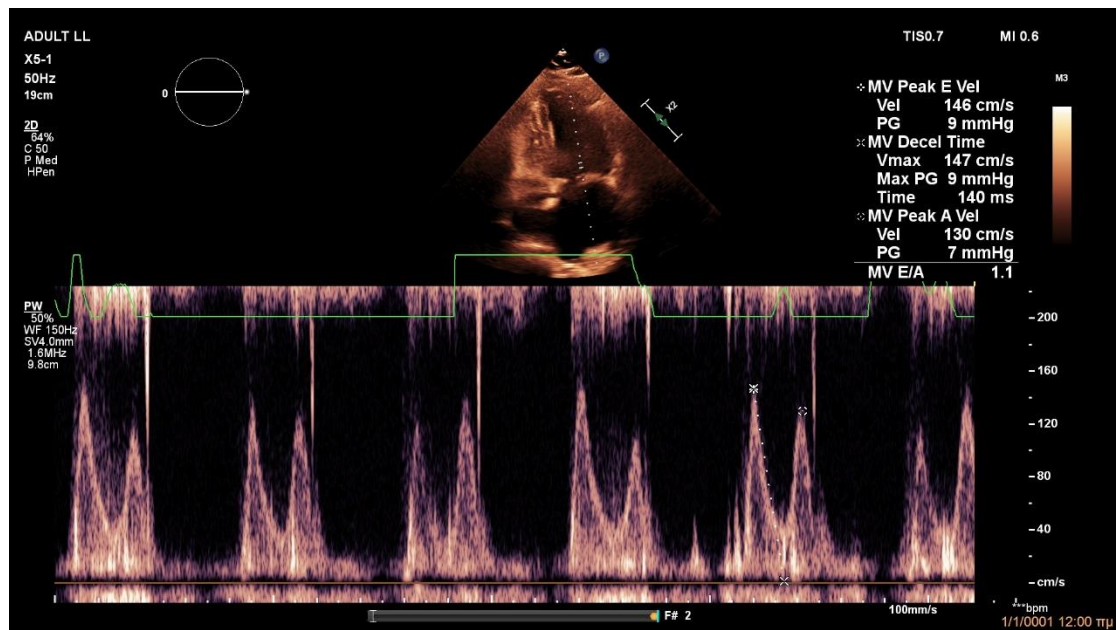
Η καταγραφή περιλαμβάνει δεδομένα από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών σχετικά με δημογραφικές και ιατρικές πληροφορίες, το ατομικό ιστορικό, τις διαγνωστικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν, και τις θεραπείες ή παρεμβάσεις που έγιναν.

Πιο συγκεκριμένα, αξιοποιήθηκαν στοιχεία από 3 διαφορετικά χρονικά σημεία ελέγχου για κάθε ασθενή.

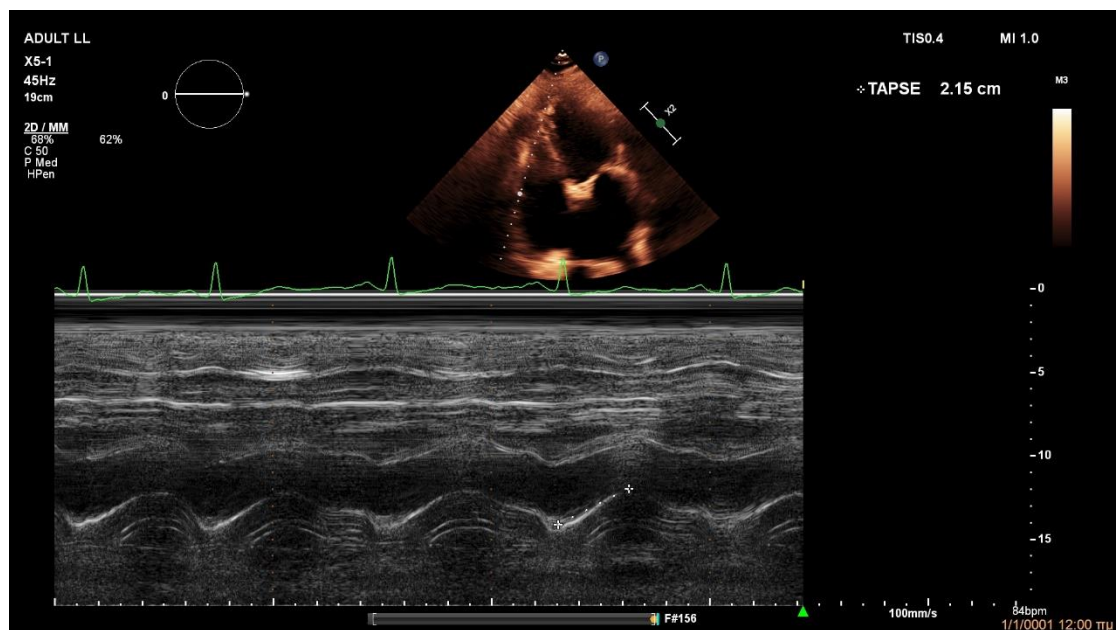
- **Η πρώτη καταγραφή (baseline):** αφορά δεδομένα κατά τη στιγμή που γνωρίζουμε τον άρρωστο – επιβεβαιώνουμε τη σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας και κάνουμε την απαραίτητη διερεύνηση για να αποφασίσουμε τον κατάλληλο τρόπο αντιμετώπισης. Καθώς πρόκειται για πληθυσμό που προχώρησε σε TAVI, στο baseline καταγράφηκαν μεταξύ άλλων, δημογραφικά στοιχεία όπως φύλο και ηλικία αλλά και κλινικά χαρακτηριστικά και πληροφορίες όπως το Euroscore II, η λειτουργική κατάσταση κατά NYHA, η επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσος (ιστορικό αγγειοπλαστικής ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, θετική στεφανιογραφία), οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο (δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα), η κολπική μαρμαρυγή, η παρουσία βηματοδότη/ απινιδιστή, η νεφρική λειτουργία, το ιστορικό

προηγούμενων χειρουργείων στη θωρακική κοιλότητα ή παρεμβάσεων σε αγγεία και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Φυσικά, συγκεντρώθηκαν τα δεδομένα από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη κάθε ασθενούς κατά την αρχική εκτίμηση. Συγκεκριμένα, αποτυπώθηκαν δείκτες που σχετίζονται με την επιβεβαίωση παρουσίας σοβαρής ΑΣ, όπως η ταχύτητα διά της αορτικής βαλβίδας, η μέση κλίση πίεσης, το στόμιο της αορτικής βαλβίδας, αλλά και ο λόγος όγκος παλμού / μονάδα επιφανείας σώματος ώστε να γίνει η κατάταξη σε αντίστοιχη κατηγορία όπως περιγράφηκε παραπάνω. Άλλες μετρήσεις αποτελούν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, το πάχος των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων, η διάμετρος της ανιούσης αορτής και η ποσοτικοποίηση λοιπών βαλβιδοπαθειών. Σημαντικό άξονα αποτέλεσε η μελέτη δεικτών που σχετίζονται με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας όπως το κύμα E, η περίοδος ισοογκωτικής χάλασης, ο λόγος όγκου αριστερού κόλπου / μονάδα επιφανείας σώματος, καθώς και η ταχύτητα δια της τριγλώχινας βαλβίδας. Επιπλέον, καταγράφηκαν παράμετροι που αποτυπώνουν την λειτουργικότητα των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, όπως συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας (PASP), η συστολική μετατόπιση του επιπέδου του δακτυλίου της τριγλώχινας (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) και ο λόγος TAPSE/PASP που σχετίζεται με το coupling δεξιάς κοιλίας με πνευμονική αρτηρία.

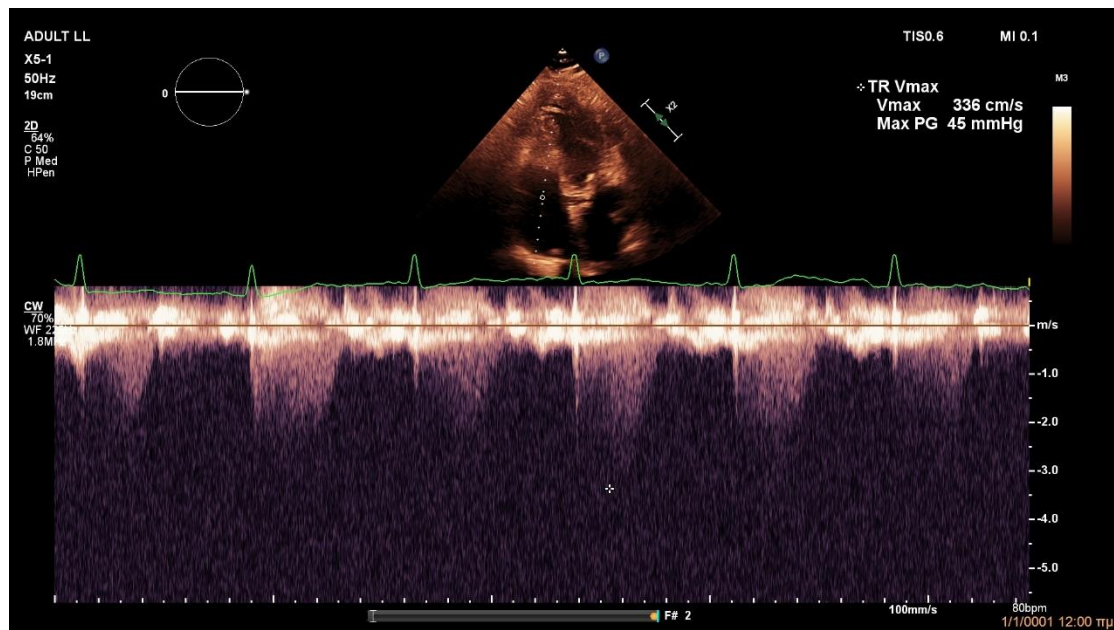
- **Δεύτερη καταγραφή (περιεπεμβατικά):** Στοιχεία που αφορούν τεχνικά χαρακτηριστικά της επέμβασης όπως το είδος και το μέγεθος της βαλβίδας που χρησιμοποιήθηκε και η προσπέλαση, αλλά και επιπλοκές της επέμβασης όπως η ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη / απινιδιστή / συσκευής επανασυγχρονισμού, αγγειακές επιπλοκές και ανάγκη για μετάγγιση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή λοίμωξη.
- **Τρίτη καταγραφή (βραχυπρόθεσμα μετά την TAVI):** Προκύπτουν από τον επανέλεγχο των ασθενών σε διάστημα ενός έως τριών μηνών μετά την TAVI Ενσωματώθηκαν κυρίως οι υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις, που είναι ανάλογες με αυτές των καταγραφών του baseline, με την προσθήκη της παρουσίας παραβαλβιδικής διαφυγής ή όχι. Επιπλέον, καταγράφεται η μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας και η εμφάνιση κάποιου μείζονος καρδιαγγειακού ή μη συμβάματος.



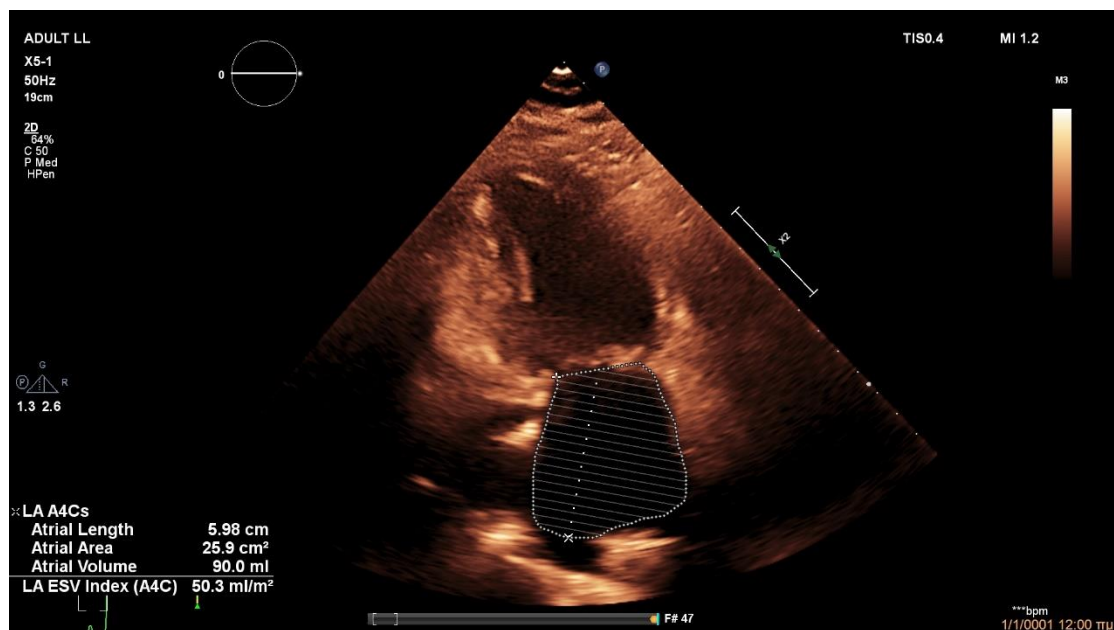
Εικόνα 8: Μέτρηση διαμτροειδικής ροής σε ασθενή με σοβαρή αορτική στένωση



Εικόνα 9: Υπολογισμός συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας



Εικόνα 10: Υπολογισμός της μέγιστης ταχύτητας δια της τριγλώχινας βαλβίδας



Εικόνα 11: Υπολογισμός του όγκου του αριστερού κόλπου

4.2 Εξοπλισμός

Μηχανήματα υπερήχου: Οι ηχοκαρδιογραφικές εκτιμήσεις των ασθενών της μελέτης, διενεργήθηκαν από έμπειρο και καταρτισμένο προσωπικό της Β' Κ/Δ κλινικής. Οι μετρήσεις έγιναν στο εργαστήριο υπερήχων με τη χρήση είτε PHILIPS EPIQ 7C είτε PHILIPS AFFINITY 50G.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Η πλειονότητά τους προέρχεται από το εργαστήριο του ΠΓΝΙ (βιοχημικό, αιματολογικό, μικροβιολογικό). Όλοι οι ασθενείς είχαν γενική αίματος σε όλα τα στάδια εκτίμησης και έλεγχο πηκτικότητας. Ο βιοχημικός έλεγχος περιλάμβανε μεταξύ άλλων, δείκτες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, καρδιακούς δείκτες όπως τροπονίνη και BNP, καθώς και δείκτες μεταβολισμού του σακχάρου. Στην καταγραφή μας εντάξαμε τον αιματοκρίτη και την αιμοσφαιρίνη, τον αριθμό αιμοπεταλίων, το διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (international normalized ratio, INR), αλλά και την κρεατινίνη μέσω της οποίας υπολογίστηκε ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) με την εξίσωση Cockcroft-Gault. Στην στατιστική ανάλυση αξιοποιήσαμε το GFR και τη μεταβολή του μετά την TAVI. Κατά τη στιγμή του επανελέγχου, αξιοποιήσαμε δεδομένα και από εξωτερικά εργαστήρια που έφεραν οι ασθενείς.

Εμφύτευση (Προσωπικό/Βαλβίδα): Απαραίτητη υποδομή για την TAVI αποτελεί το αιμοδυναμικό εργαστήριο, ενώ αναγκαία κρίνεται και η παρουσία πιστοποιημένου εμφυτευτή – επεμβατικού καρδιολόγου. Επιπλέον προσωπικό αποτελεί μία ομάδα νοσηλευτών, αναισθησιολόγων, καρδιοχειρουργών και αγγειοχειρουργών (οι δύο τελευταίες ειδικότητες καλούνται να συμμετάσχουν σε συγκεκριμένες τεχνικές δυσκολίες των περιστατικών). Η βαλβίδα που εμφυτεύτηκε σε κάθε ασθενή, επιλέχθηκε πρωτίστως με βάση τα ανατομικά και κλινικά χαρακτηριστικά του, την πλήρωση πιθανών κριτηρίων για ένταξη σε πρωτόκολλο συγκεκριμένων βαλβίδων και τη διενέργεια διαγωνισμού από πλευράς νοσοκομείου για την παροχή του υλικού. Πέρα από το είδος της βαλβίδας, το μέγεθός της και την οδό προσπέλασης, δεν καταγράφηκαν άλλα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τις τεχνικές κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

5. Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφική σύνοψη δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών χρησιμοποιήθηκαν μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις, διάμεσες τιμές και διατεταρτημοριακά εύρη ή συχνότητες και ποσοστά, αναλόγως την καταλληλότητα.

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης οι εξαρτημένες μεταβλητές ήταν υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας [χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (isovolumic relaxation time, IVRT), ο λόγος όγκου αριστερού κόλπου (left atrial, LA) προς δείκτη μάζας σώματος (LAVi), το μέγιστο κύμα E στην μιτροειδή βαλβίδα (MV peak E wave) και η μέγιστη ταχύτητα στην τριγλώχινα βαλβίδα (TR Vmax)], υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες λειτουργικότητας δεξιάς κοιλίας [συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας (PASP), η συστολική μετατόπιση του επιπέδου του δακτυλίου της τριγλώχινας (TAPSE) και ο λόγος TAPSE/PASP], το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF, σε 3 επίπεδα: <40%, 40-60% και > 60%), το πάχος των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων [wall thickness, 4 επίπεδα: χωρίς, ήπια πάχυνση (1.1-1.3cm), μέτρια πάχυνση (1.3-1.5cm), σοβαρή πάχυνση (>1.5cm)]. Ανεξάρτητες μεταβλητές στην παρούσα μελέτη αποτέλεσαν δημογραφικά (ηλικία, φύλο) και κλινικά χαρακτηριστικά κατά το baseline [εγκατεστημένη στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, νεφρική λειτουργία (με βάση τον GFR), ο χειρουργικός κίνδυνος του ασθενούς (Euroscore II) και η ύπαρξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)] και χαρακτηριστικά/συμβάματα σχετιζόμενα με την παρέμβαση (μέγεθος βαλβίδας, ανάγκη εμφύτευσης βηματοδότη ή απινιδιστή ή συσκευής επανασυγχρονισμού μετά την επέμβαση, τυχόν μετάγγιση μετά την επέμβαση και η νεφρική λειτουργία μετά την επέμβαση).

Για τα baseline επίπεδα των υπερηχογραφικών μετρήσεων πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις συσχέτισης κατά Pearson/Spearman για συνεχείς εξαρτημένες (LAVi, IVRT, MV peak E wave, TR Vmax, PASP, TAPSE και TAPSE/PASP) και ανεξάρτητες μεταβλητές (ηλικία, Euroscore II), δοκιμασίες t-test για συνεχείς εξαρτημένες (LAVi, IVRT, MV peak E wave, TR Vmax, PASP, TAPSE και TAPSE/PASP) και κατηγορικές ανεξάρτητες μεταβλητές (φύλο, ΣΝ, ΚΜ, ΧΑΠ, GFR), point biserial συσχετίσεις για κατηγορικές εξαρτημένες (EF, wall thickness) και συνεχείς ανεξάρτητες μεταβλητές (ηλικία, Euroscore II) και πινάκων διασταύρωσης (με δοκιμασία χ^2) για κατηγορικές εξαρτημένες (EF, wall thickness) και ανεξάρτητες μεταβλητές (φύλο, ΣΝ, ΚΜ, ΧΑΠ, GFR). Το μέγεθος των συσχετίσεων

αξιολογήθηκε με τα κριτήρια του Cohen: ασήμαντο (<0.1), μικρό ($0.11-0.3$), μέτριο ($0.31-0.5$), μεγάλο ($0.51-0.70$), πολύ μεγάλο ($0.71-0.90$) και σχεδόν τέλειο (>0.90). Εξαιτίας του μεγάλου αριθμού ανεξάρτητων συσχετίσεων, επιλέξαμε να αξιολογήσουμε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις τουλάχιστον μετρίου βαθμού ($r \geq 0.31$).

Οι μεταβολές των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών μεταξύ baseline και επανεκτίμησης μετά την TAVI αναλύθηκαν με γραμμικά μικτά μοντέλα (LAVi, IVRT, MV peak E wave, TR Vmax, PASP, TAPSE και TAPSE/PASP) και γενικευμένα γραμμικά μικτά μοντέλα (LVEF, wall thickness) προκειμένου να ληφθεί υπόψη η εξάρτηση μεταξύ παρατηρήσεων του ίδιου ασθενούς. Το μοντέλο που επιλέχθηκε για κάθε εξαρτημένη μεταβλητή είχε ως σταθερές συμμεταβλητές (fixed effects) την γραμμική επίδραση του χρόνου (post-pre), την ηλικία, τα επίπεδα νεφρικής λειτουργίας κατά την επανεκτίμηση, το μέγεθος της βαλβίδας, τα επίπεδα Euroscore II, το φύλο, την ύπαρξη ΣΝ, την ύπαρξη ΚΜ, την ύπαρξη ΧΑΠ, την τοποθέτηση βηματοδότη ή απινιδιστή ή συσκευής επανασυγχρονισμού μετά την επέμβαση, και τυχόν μετάγγιση κατά την επέμβαση. Τυχαία επίδραση στα μοντέλα ήταν ο ασθενής (ως τυπική απόκλιση από αναμενόμενη από το μοντέλο τιμή) και το model-residual (ως τυπική απόκλιση για κάθε χρονική περίοδο γύρω από την προβλεπόμενη από το μοντέλο μέση τιμή για κάθε ασθενή). Λόγω του αριθμού των συμμεταβλητών εξετάστηκαν μόνο οι κύριες επιδράσεις (main effects). Επιπρόσθετα, για την καλύτερη ερμηνεία των μοντέλων, οι κύριες επιδράσεις της ηλικίας, του GFR κατά την επανεκτίμηση, του μεγέθους της βαλβίδας και των επιπέδων Euroscore II εξετάστηκαν μετά από ομαλοποίηση (normalization). Για την ηλικία και τον GFR χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση, οπότε πρακτικά η κύρια επίδραση των εν λόγω μεταβλητών αφορά την διαφορά ενός ατόμου με μέση τιμή και ενός ατόμου με μέση + 1 τυπική απόκλιση. Για το μέγεθος της βαλβίδας και το Euroscore II χρησιμοποιήθηκε η ελάχιστη και μέγιστη τιμή και πρακτικά η κύρια επίδραση των εν λόγω μεταβλητών αφορά την διαφορά ενός ατόμου με μέγιστη τιμή και ενός ατόμου με την ελάχιστη τιμή. Τέλος προκειμένου να αντιμετωπιστεί τυχόν ετεροσκεδαστικότητα οι μεταβλητές (LA volume, IVRT, MV peak E wave, TR Vmax, PASP, TAPSE και TAPSE/PASP) εισήχθησαν μετά από λογαριθμική μετατροπή ($100 \cdot \ln(Y)$) έτσι ώστε οι κύριες επιδράσεις εκφράζονται ως % μετά από επαναμετατροπή (back-transformation) των λογαριθμημένων αποτελεσμάτων.

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο περιβάλλον της ανοικτής προγραμματιστικής γλώσσας R (R core team, 2021). Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο $\alpha=0.05$ για όλες τις αναλύσεις.

6. Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται στους Πίνακες 2 και 3. Από αρχικό δείγμα των 66 ασθενών, τέσσερις απεβίωσαν πριν την επανεκτίμηση, ενώ εννέα ασθενείς δεν προσήλθαν για την προγραμματισμένη επανεκτίμηση, οπότε το τελικό δείγμα ανήλθε σε 53 ασθενείς.

Πίνακας 2. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος (n=53) (κατηγορικές ανεξάρτητες μεταβλητές). PPM/ICD/CRT = βηματοδότης /απινιδιστής/ συσκευή επανασυγχρονισμού. ΣΝ= στεφανιαία νόσος, ΧΑΠ= χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Χαρακτηριστικό		n	%
Φύλο	γυναίκα	24	45.3
	άνδρας	29	54.7
GFR baseline	<30	6	11.3
	30-50	24	45.3
	>50	23	43.4
ΣΝ	όχι	28	52.8
	ναι	25	47.2
Κολπική μαρμαρυγή	όχι	31	58.5
	ναι	22	41.5
ΧΑΠ	όχι	26	49.1
	ναι	27	50.9
PPM/ICD/CRT (εμφύτευση μετά την TAVI)	όχι	41	77.4
	ναι	12	22.6
Μετάγγιση (μετά την TAVI)	όχι	35	66.0
	ναι	18	34.0

Πίνακας 3. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος (n=53) (συνεχείς ανεξάρτητες μεταβλητές). * median & IQR.

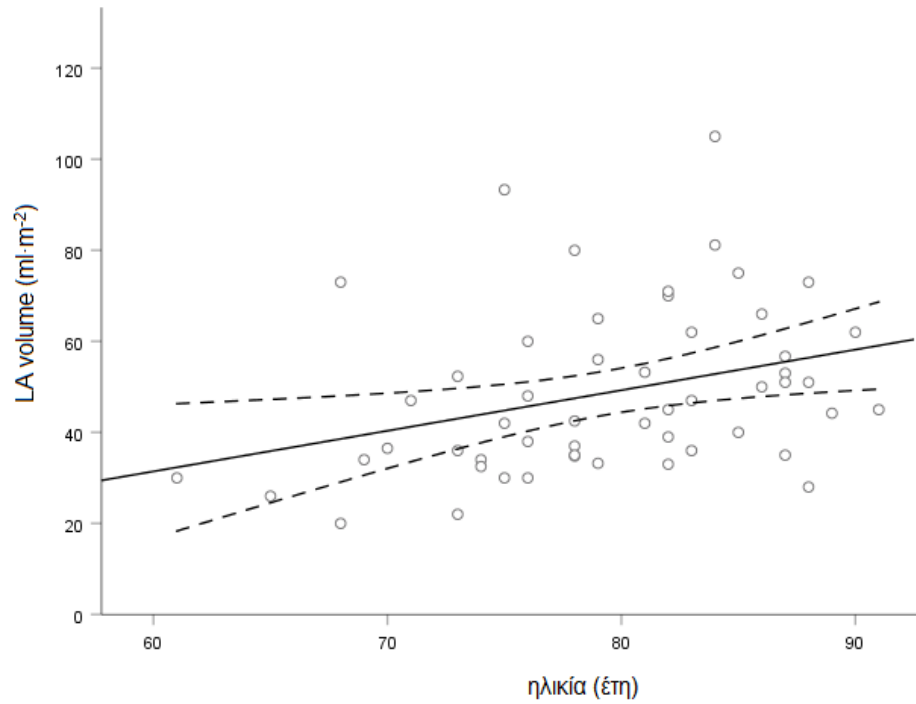
Μεταβλητή	mean	SD
Ηλικία (έτη)	79.4	6.8
GFR baseline* (ml/min)	46.0	26.0
EuroscoreII* (%)	6.1	4.0
Μέγεθος βαλβίδας (mm)	28.5	3.6

Κατά το baseline δεν διαπιστώθηκαν ιδιαίτερες συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών ενδιαφέροντος και είτε ηλικίας, είτε Euroscore II (Πίνακας 4) πέρα από μια μέτρια, στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ LAVi και ηλικίας (Εικόνα 12) και μια μέτρια, στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ TAPSE/PASP και Euroscore II (Εικόνα 13).

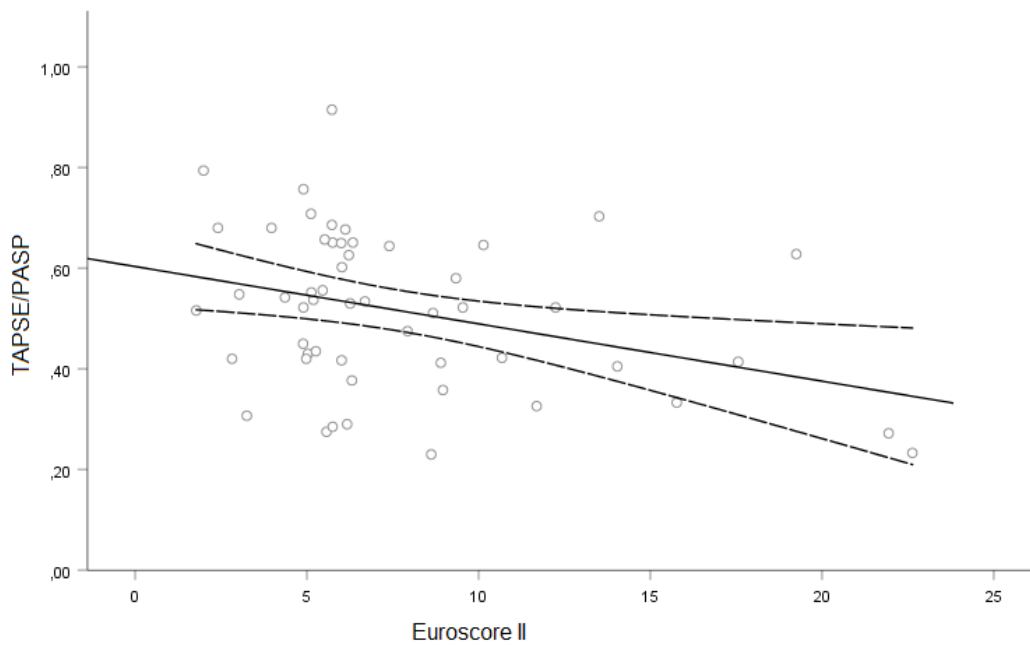
Πίνακας 4. Συσχετίσεις μεταξύ συνεχών υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών και ηλικίας, Euroscore II.

	Ηλικία	Euroscore II
IVRT	r=0.02, p=.872	r=-0.08, p=.557
LAVi	r=0.33, p=.015	r=0.18, p=.209
MV peak E wave	r=0.17, p=.222	r=0.01, p=.949
PASP baseline	r=0.18, p=.204	r=0.16, p=.260
TAPSE baseline	r=0.16, p=.256	r=-0.18, p=.187
TAPSE/PASP	r=-0.13, p=.339	r=-0.32, p=.021
TR Vmax	r=0.24, p=.080	r=0.20, p=.204

Επιπρόσθετα δεν διαπιστώθηκαν ουσιαστικές συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών ενδιαφέροντος και των κατηγορικών ανεξάρτητων μεταβλητών (φύλο, ΣΝ, ΚΜ, ΧΑΠ, GFR) (Πίνακας 5). Οι άνδρες είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο MV peak E wave έναντι των γυναικών (0.88 ± 0.25 vs. 1.03 ± 0.20 , $p=.03$) και οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο TAPSE/PASP (0.46 ± 0.14 vs. 0.55 ± 0.16 , $p=.040$) έναντι των ασθενών χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή.



Εικόνα 12. Συσχέτιση λόγου όγκου αριστερού κόλπου προς δείκτη μάζας σώματος με την ηλικία.



Εικόνα 13. Συσχέτιση λόγου TAPSE/PASP με Euroscore II.

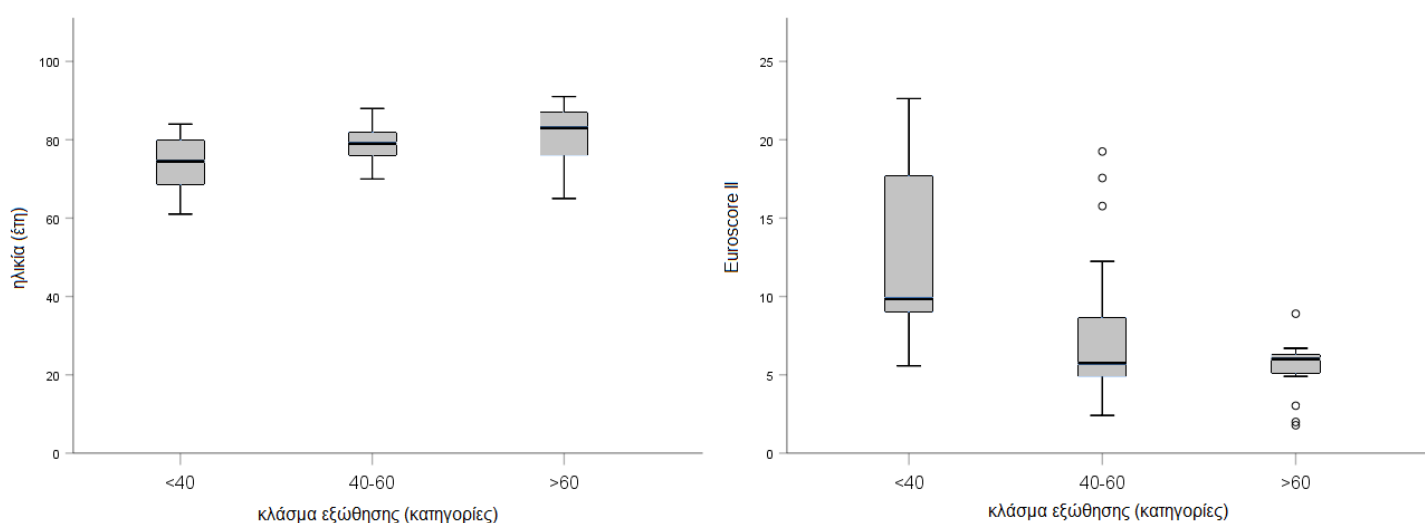
Πίνακας 5. Επίδραση των κατηγορικών baseline χαρακτηριστικών στις συνεχείς υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους. ΣΝ=στεφανιαία νόσος, ΚΜ=κολπική μαρμαρυγή, ΧΑΠ=χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Baseline	n	IVRT (msec)	p- value	LA volume index (mL/m ²)	p- value	MV peak E wave (m/sec)	p- value	TR Vmax (m/sec)	p- value	PASP (mmHg)	p- value	TAPSE (mm)	p- value	TAPSE/ PASP (mm/mm Hg)	p- value
Φύλο															
Ανδρες	29	89.9 (22.1)	.855	50.2 (20.5)	.396	0.88 (0.25)	.031	2.92 (0.47)	.541	42.6 (12.8)	.721	20.6 (4.9)	.616	0.52 (0.17)	.751
Γυναίκες	24	91.0 (22.8)		50.2 (15.7)		1.03 (0.20)		2.99 (0.29)		43.8 (10.3)		21.2 (3.8)		0.51 (0.14)	
ΣΝ															
όχι	28	92.9 (23.5)	.388	50.2 (19.1)	.532	0.97 (0.23)	.578	2.99 (0.32)	.421	45.2 (10.9)	.174	21.6 (4.0)	.263	0.50 (0.15)	.559
ναι	25	87.6 (20.8)		47.0 (17.8)		0.93 (0.26)		2.90 (0.47)		40.8 (12.2)		20.2 (4.9)		0.53 (0.17)	
ΚΜ															
όχι	31	92.1 (19.8)	.517	46.4 (18.4)	.289	0.92 (0.23)	.515	2.88 (0.41)	.126	41.0 (11.6)	.112	21.3 (4.6)	.488	0.55 (0.16)	.040
ναι	22	88.0 (25.5)		51.9 (18.3)		0.97 (0.25)		3.05 (0.36)		46.1 (11.2)		20.4 (4.2)		0.46 (0.14)	
GFR															
>50	23	92.4 (23.7)	.258	45.0 (19.4)	.445	0.93 (0.26)	.672	2.84 (0.43)	.207	41.1 (11.3)	.442	21.3 (5.1)	.386	0.55 (0.16)	.207
30-50	24	85.7 (21.1)		51.5 (17.7)		0.95 (0.22)		3.01 (0.35)		44.0 (11.1)		21.1 (4.1)		0.51 (0.16)	
<30	6	99.5 (19.7)		51.8 (17.6)		1.02 (0.28)		3.11 (0.36)		47.5 (15.1)		18.6 (1.9)		0.52 (0.14)	
ΧΑΠ															
όχι	26	90.4 (24.6)	.998	48.3 (15.6)	.871	0.98 (0.25)	.289	3.00 (0.35)	.307	44.0 (10.9)	.576	21.2 (4.1)	.693	0.50 (0.14)	.578
ναι	27	90.4 (20.2)		49.1 (21.0)		0.91 (0.23)		2.90 (0.44)		42.2 (12.5)		20.7 (4.8)		0.53 (0.17)	

Οι point biserial συσχετίσεις για κατηγορικές εξαρτημένες (LVEF, wall thickness) και συνεχείς ανεξάρτητες μεταβλητές (ηλικία, Euroscore II) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική, θετική συσχέτιση μετρίου μεγέθους μεταξύ ηλικίας και κλάσματος εξώθησης καθώς και στατιστικά σημαντική, αρνητική συσχέτιση μετρίου μεγέθους μεταξύ Euroscore II και κλάσματος εξώθησης (Εικόνα 14).

Πίνακας 6. Συσχετίσεις των κατηγορικών υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών με ηλικία και Euroscore II.

	Ηλικία	Euroscore II
LVEF	$r=0.32, p=.020$	$r=-0.30, p=.032$
Wall thickness	$r=0.08, p=.585$	$r=-0.11, p=.435$

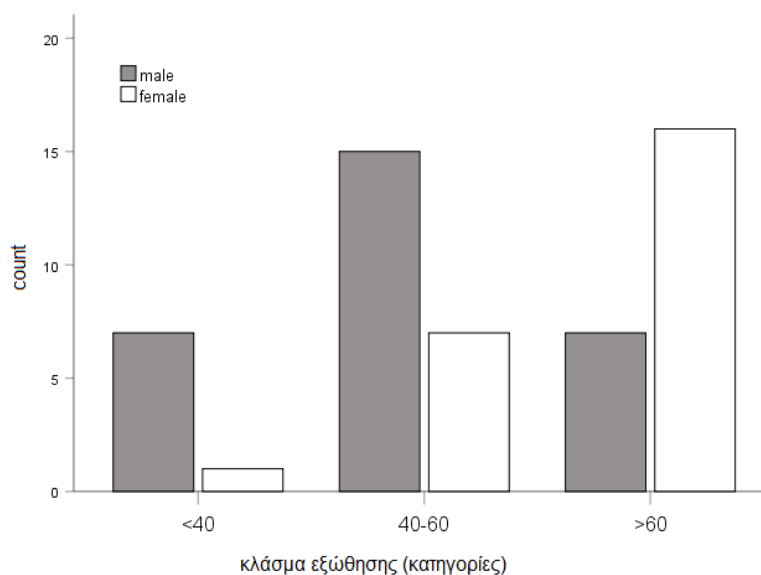


Εικόνα 14. Point biserial συσχετίσεις μεταξύ κλάσματος εξώθησης (ως κατηγορική μεταβλητή) και ηλικίας και Euroscore II.

Από τους πίνακες διασταύρωσης δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών και των κατηγορικών δημογραφικών χαρακτηριστικών (φύλο, ΣΝ, ΚΜ, ΧΑΠ, GFR) με εξαίρεση την επίδραση του φύλου στις κατηγορίες LVEF (Πίνακας 7 και Εικόνα 15).

Πίνακας 7. Δοκιμασία χ^2 για τη συσχέτιση μεταξύ κατηγορικών υπερηχογραφικών δεικτών και κατηγορικών baseline χαρακτηριστικών. ΣΝ=στεφανιαία νόσος, ΚΜ=κολπική μαρμαρυγή, ΧΑΠ=χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, GFR = glomerular filtration rate, LVEF = left ventricular ejection fraction

	φύλο	ΣΝ	ΚΜ	ΧΑΠ	GFR
Wall thickness	$\chi^2=.142$, p=.986	$\chi^2=1.379$, p=.710	$\chi^2=.809$, p=.747	$\chi^2=2.511$, p=.473	$\chi^2=4.829$, p=.566
LVEF	$\chi^2=10.553$, p=.005	$\chi^2=2.958$, p=.228	$\chi^2=1.467$, p=.480	$\chi^2=4.010$, p=.135	$\chi^2=2.725$, p=.605



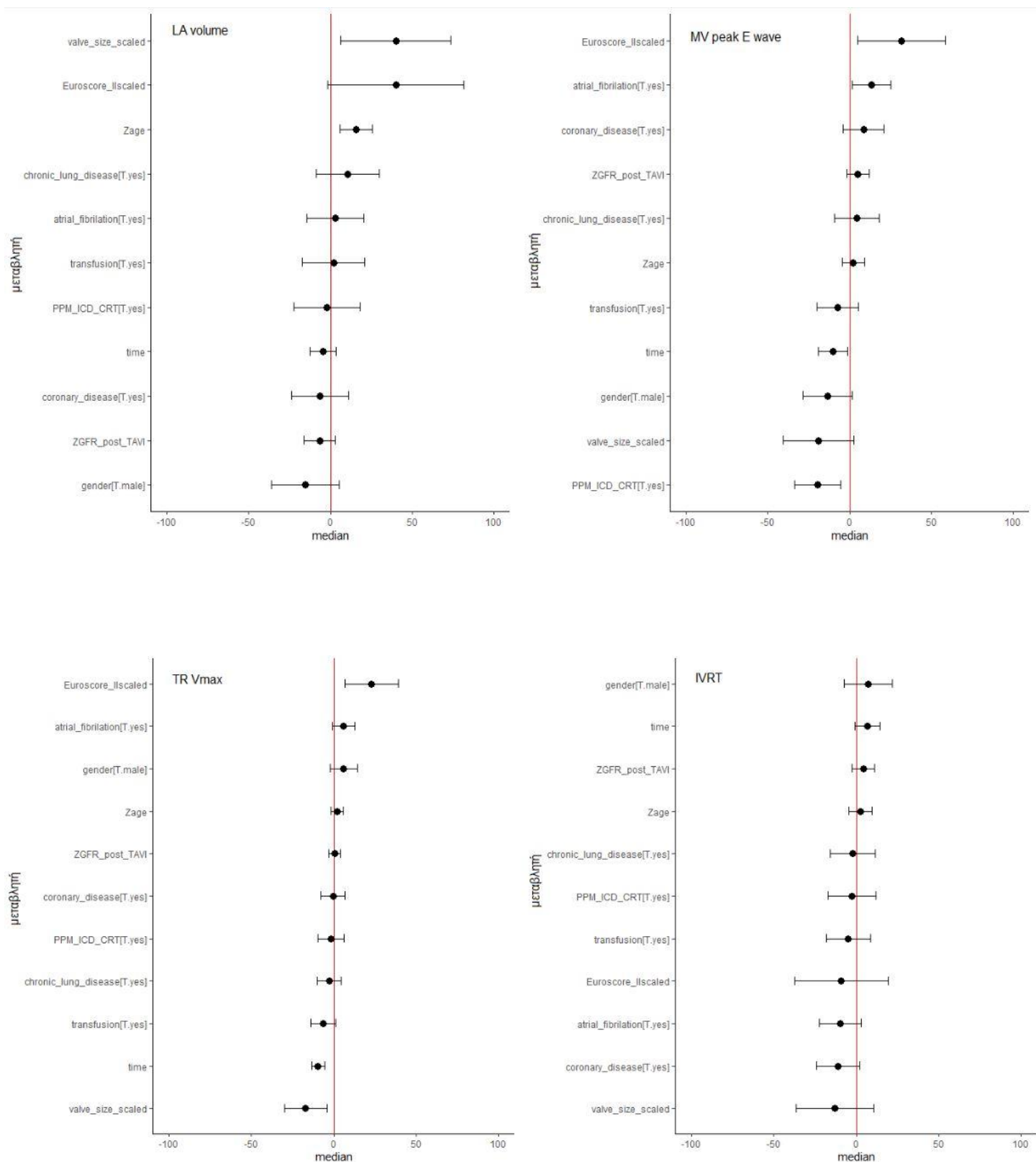
Εικόνα 15. Γράφημα για την κατανομή ανδρών-γυναικών ανά κατηγορία κλάσματος εξώθησης.

Οι παράμετροι των μοντέλων για τη μεταβολή των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Κατά την επανεκτίμηση διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του MV peak E wave [-9.6% (-16.9; -1.6%), $p=0.021$]] και της TR Vmax [-9.3% (-12.7; -5.7%), $p<0.001$]] και αύξηση του IVRT [7.3% (0.1; 15.0%), $p=0.048$]] μετά από στάθμιση για ηλικία, GFR, μέγεθος βαλβίδας, Euroscore II, φύλο, στεφανιαία νόσο, κολπική μαρμαρυγή, ΧΑΠ, τοποθέτηση βηματοδότη/απινιδιστή και μετάγγιση. Μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς αναμένεται να έχουν κατά μέσο όρο 17.2% [(7.2; 28.4%), $p=0.001$] υψηλότερο LAVi σε σύγκριση με άτομα μικρότερης ηλικίας (μετά από στάθμιση για τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά). Ασθενείς με το μέγιστο μέγεθος βαλβίδας έχουν κατά μέσο όρο 50.3% [(10.3; 104.8%), $p=0.011$] υψηλότερο LAVi καθώς και -15.9% [(-25.5; -5.1%), $p=0.006$] χαμηλότερη TR Vmax σε σύγκριση με ασθενείς με το ελάχιστο μέγεθος βαλβίδας (μετά από στάθμιση για τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά). Ο υψηλός χειρουργικός κίνδυνος σχετίστηκε με ~25-50% υψηλότερα LAVi, MV peak E wave και TR Vmax έναντι του χαμηλού χειρουργικού κινδύνου ($p=0.039$ – $p=0.004$) (μετά από στάθμιση για τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά). Τέλος, η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής κατά το baseline και η τοποθέτηση βηματοδότη/απινιδιστή/συσσκευής επανασυγχρονισμού μετά την επέμβαση σχετίστηκαν με αύξηση [14.4 (1.9, 28.5), $p=0.024$] και μείωση [-17.8 (-28.2, -5.9), $p=0.006$] του MV peak E wave αντίστοιχα.

Τα συγκριτικά γραφήματα όλων των επιδράσεων για τους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες της διαστολικής λειτουργίας για την αριστερή κοιλία παρουσιάζονται στην Εικόνα 16. Ακόμα και στην περίπτωση στατιστικά σημαντικών επιδράσεων η ακρίβεια (precision) στην εκτίμηση του μεγέθους είναι χαμηλή όπως υποδηλώνουν τα εκτεταμένα διαστήματα εμπιστοσύνης (π.χ. επίδραση του μεγέθους της βαλβίδας στον LAVi). Για το MV peak E wave και την TR Vmax, το σύνολο των επιδράσεων έχει ικανοποιητική ακρίβεια γεγονός που δίνει ένα πλεονέκτημα στους δείκτες αυτούς έναντι των LAVi και IVRT.

Πίνακας 8. Παράμετροι των μοντέλων για τους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας ΣΝ=στεφανιαία νόσος, ΚΜ=κολπική μαρμαρυγή, ΧΑΠ=χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, GFR = glomerular filtration rate, LVEF = left ventricular ejection fraction, PPM/ICD/CRT = βηματοδότης /απινιδιστής/ συσκευή επανασυγχρονισμού

	LAVi	MV peak E wave	TR Vmax	IVRT
Intercept	34.7 [28.4, 42.4]	0.94 [0.81, 1.08]	2.94 [2.71, 3.19]	105.4 [91.2, 121.9]
Χρόνος (baseline-post TAVI)	-4.5 [-11.2, 2.6]	-9.6 [-16.9, -1.6]	-9.3 [-12.7, -5.7]	7.3 [0.1, 15.0]
Z Ηλικία	17.2 [7.0, 28.4]	1.9 [-4.4, 8.5]	2.2 [-1.4, 6.0]	2.3 [-4.2, 9.2]
Z GFR_post_TAVI	-6.3 [-14.4, 2.6]	5.3 [-1.1, 12.2]	0.5 [-3.1, 4.1]	4.3 [-2.3, 11.2]
Μέγεθος βαλβίδας-στάθμιση	50.3 [10.3, 104.8]	-17.9 [-33.8, 1.9]	-15.9 [-25.5, -5.1]	-12.1 [-29.5, 9.6]
Euroscore_II-στάθμιση	50.4 [2.3, 121.0]	37.3 [5.0, 79.5]	25.9 [8.2, 46.4]	-8.2 [-30.3, 20.8]
Φύλο [T. άρρεν]	-13.9 [-29.5, 5.0]	-12.7 [-23.9, 0.3]	6.2 [-1.8, 14.8]	7.7 [-6.6, 24.1]
ΣΝ [T. ναι]	-6.6 [-21.1, 10.7]	8.9 [-3.2, 22.6]	-0.6 [-7.0, 6.3]	-10.8 [-20.9, 0.8]
ΚΜ [T. ναι]	3.2 [-12.7, 21.9]	14.4 [1.9, 28.5]	6.1 [-0.7, 13.2]	-9.2 [-19.3, 2.3]
ΧΑΠ [T. ναι]	10.9 [-7.3, 32.6]	4.6 [-7.6, 18.5]	-2.9 [-9.4, 4.2]	-2.3 [-14.0, 11.1]
PPM_ICD_CRT [T. ναι]	-2.1 [-19.4, 18.9]	-17.8 [-28.2, -5.9]	-1.9 [-9.1, 5.9]	-2.9 [-15.5, 11.6]
Μετάγγιση [T. ναι]	2.1 [-15.6, 19.8]	-7.1 [-17.8, 5.1]	-5.9 [-12.3, 0.8]	-4.6 [-15.9, 8.3]
SD patient	25.9 [19.0; 34.8]	10.7 [0.0; 18.6]	8.1 [4.5; 11.4]	15.2 [8.5; 21.8]
Residual SD	20.3 [16.6; 25.4]	24.2 [19.8; 30.4]	10.3 [8.5; 12.8]	19.4 [16.0; 24.2]



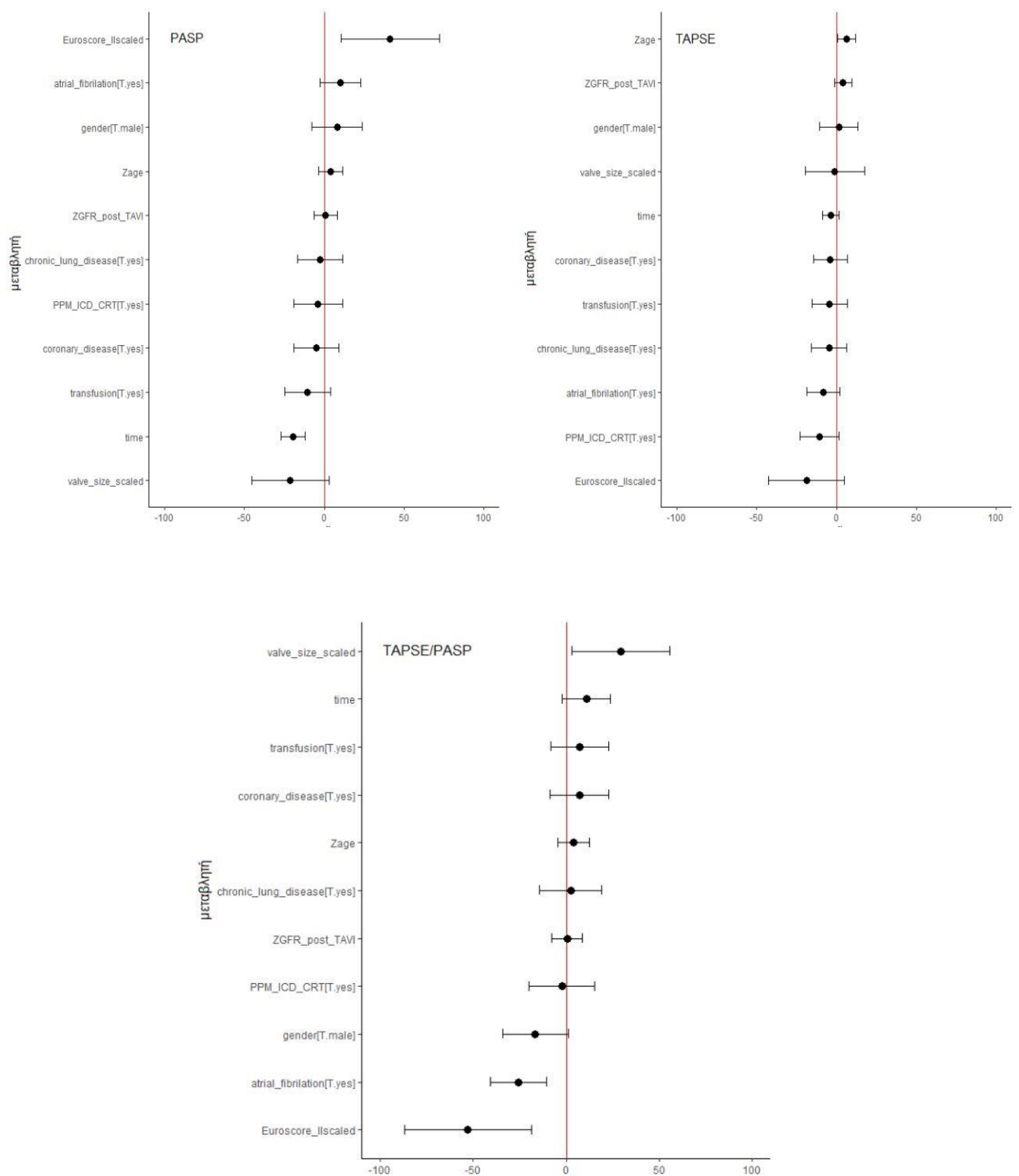
Εικόνα 16. Γράφημα της εκτίμησης του μεγέθους (mean±SD) των επιδράσεων για τους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας

Οι παράμετροι των μοντέλων για την μεταβολή των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 και στην Εικόνα 17.

Πίνακας 9. Παράμετροι των μοντέλων για τους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες λειτουργίας δεξιάς κοιλίας ΣΝ=στεφανιαία νόσος, ΚΜ=κολπική μαρμαρυγή, ΧΑΠ=χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, GFR = glomerular filtration rate, LVEF = left ventricular ejection fraction, PPM/ICD/CRT = βηματοδότης /απινιδιστής/ συσκευή επανασυγχρονισμού

	PASP	TAPSE	TAPSE/PASP
Intercept	40.9 [35.1, 47.7]	24.1 [21.3, 27.1]	0.57 [0.47, 0.69]
Χρόνος (baseline-post TAVI)	-18.0 [-23.8, -11.8]	-3.3 [-8.2, 1.8]	12.3 [-1.7, 28.3]
Z Ηλικία	3.8 [-3.1, 11.2]	6.7 [1.1, 12.6]	4.3 [-4.0, 13.3]
Z GFR_post_TAVI	1.0 [-5.7, 8.1]	4.4 [-1.1, 10.1]	0.6 [-7.4, 9.1]
Μέγεθος βαλβίδας-στάθμιση	-19.1 [-36.0, 2.1]	-1.7 [-18.1, 18.0]	34.1 [1.3, 77.6]
Euroscore_II-στάθμιση	51.0 [12.9, 102.0]	-16.8 [-33.7, 4.5]	-41.9 [-59.1, -17.6]
Φύλο [T. άρρεν]	8.8 [-6.4, 26.4]	1.4 [-9.9, 14.0]	-15.6 [-29.5, 1.1]
ΣΝ [T. ναι]	-4.4 [-15.9, 8.7]	-3.6 [-12.8, 6.6]	7.4 [-7.9, 25.4]
ΚΜ [T. ναι]	10.5 [-2.6, 25.3]	-7.6 [16.3, 2.0]	-22.8 [-33.7, -10.2]
ΧΑΠ [T. ναι]	-3.1 [-15.3, 10.9]	-4.2 [-13.8, 6.5]	2.1 [-13.2, 20.1]
PPM_ICD_CRT [T. ναι]	-3.8 [-17.0, 11.4]	-10.0 [-19.8, 0.9]	-2.5 [-18.3, 16.3]
Μετάγγιση [T. ναι]	-10.0 [-21.3, 2.9]	-4.2 [-13.7, 6.4]	7.1 [-8.8, 25.8]
SD patient	16.1 [8.9; 23.1]	13.3 [8.7; 18.3]	n/a
Residual SD	20.7 [17.0; 25.9]	14.3 [11.8; 17.8]	37.9 [32.8; 44.7]

Από τους δείκτες λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας μόνο η PASP παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή [-18.0% (-23.8, -11.8), $p < 0.001$]. Μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς παρουσίασαν κατά μέσο όρο (6.7% [1.1, 12.6%], $p = 0.021$) υψηλότερη TAPSE σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (μετά από στάθμιση για τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά). Ο υψηλός χειρουργικός κίνδυνος συσχετίστηκε με ~50% αύξηση της PASP και, όπως ήταν αναμενόμενο, με μείωση κατά ~40% του λόγου TAPSE/PASP. Τέλος η κολπική μαρμαρυγή σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση (~23%) του λόγου TAPSE/PASP.



Εικόνα 17. Γράφημα της εκτίμησης του μεγέθους ($\text{mean} \pm \text{SD}$) των επιδράσεων για τους υπερηχογραφικούς δείκτες της λειτουργίας της δεξιάς καρδιάς.

Τα αποτελέσματα των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων πολλαπλής τακτικής παλινδρόμησης για το κλάσμα εξώθησης (3 επίπεδα: <40, 40-60, >60) και το wall thickness (4 επίπεδα: no, 1.1-1.3cm, 1.3-1.5cm, >1.5cm) παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. OR ($\pm 95\%$ CI) των επιδράσεων των ανεξάρτητων μεταβλητών στους κατηγορικούς υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες. ΣΝ=στεφανιαία νόσος, ΚΜ=κολπική μαρμαρυγή, ΧΑΠ=χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, GFR = glomerular filtration rate, LVEF = left ventricular ejection fraction, PPM/ICD/CRT = βηματοδότης /απινιδιστής/ συσκευή επανασυγχρονισμού

	LVEF	wall thickness
Χρόνος (baseline-post TAVI)	1.22 [0.53, 2.85]	1.21 [0.58, 2.52]
Z Ηλικία	2.28 [1.29, 4.15]	1.40 [0.88, 2.23]
Z GFR_post_TAVI	2.11 [1.23, 3.67]	1.41 [0.91, 2.23]
Μέγεθος βαλβίδας-στάθμιση	0.29 [0.05, 1.69]	0.32 [0.06, 1.67]
Euroscore_II-στάθμιση	0.06 [0.01, 0.53]	0.11 [0.02, 0.80]
Φύλο [T. άρρεν]	0.11 [0.03, 0.36]	1.12 [0.43, 3.50]
ΣΝ [T. ναι]	2.55 [0.94, 7.50]	2.13 [0.92, 4.51]
ΚΜ [T. ναι]	1.20 [0.46, 3.19]	0.65 [0.28, 1.69]
ΧΑΠ [T. ναι]	1.45 [0.53, 4.04]	0.89 [0.35, 2.22]
PPM_ICD_CRT [T. ναι]	0.38 [0.12, 1.20]	1.09 [0.43, 2.75]
Μετάγγιση [T. ναι]	0.73 [0.26, 2.08]	0.80 [0.33, 1.95]

Μεγαλύτερη ηλικία και υψηλότερο GFR (μετά από στάθμιση για τις υπόλοιπες μεταβλητές) σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα για υψηλότερο LVEF (OR = 2.28, 95% CI = 1.29, 4.15, $p=0.005$ και OR = 2.11, 95% CI = 1.23, 3.67, $p=0.007$). Επιπρόσθετα υψηλότερο Euroscore II (μετά από στάθμιση για τις υπόλοιπες μεταβλητές) σχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα τόσο για αυξημένο LVEF (OR = 0.06, 95% CI = 0.01, 0.53, $p<0.001$), όσο και για αυξημένο wall thickness (OR = 0.11, 95% CI = 0.02, 0.80, $p=0.029$).

7. Συζήτηση

7.1 Τεχνικά χαρακτηριστικά

Από το σύνολο των 53 ασθενών που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση, σε όλους εμφυτεύτηκε αυτοεκτυσσόμενη βαλβίδα από τις Medtronic Evolut R, Medtronic Evolut Pro, Medtronic Evolut Pro + και Abbott Portico. Λόγω της ίδιας ευρύτερης κατηγορίας των βαλβίδων, δεν έγινε διαχωρισμός με βάση τις τέσσερις επί μέρους που χρησιμοποιήθηκαν. Σε προηγούμενη χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με βιοπροσθετική είχαν υποβληθεί 5 ασθενείς (9,43 % του δείγματος), που είναι μη ικανοποιητικός αριθμός για να αποτελέσει υποκατηγορία του πληθυσμού μελέτης. Τέλος, δίπτυχη αορτική βαλβίδα είχε μόλις ένας, ενώ οι TAVI διενεργήθηκαν με διαμηριαία προσπέλαση, πλην τριών ασθενών με προσπέλαση από την αριστερή μασχαλιαία αρτηρία.

7.2 Κλινική έκβαση – επιπλοκές

Σχετικά με τα σκληρά καταληκτικά σημεία, από τους 4 θανάτους που περιεγράφηκαν στο σύνολο των αρχικών 66 ασθενών, κανένας δεν επήλθε κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Συνολικά τρία αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια καταγράφηκαν κατά τη νοσηλεία μετά την επέμβαση (5,7%), με το ένα να οδηγεί σε θάνατο του ασθενούς. Από τους 66 ασθενείς, οι 9 είχαν ήδη βηματοδότη/ απινιδιστή/ συσκευή επανασυγχρονισμού κατά το baseline, ενώ σε 13 από τους 66 χρειάστηκε να γίνει τοποθέτηση εντός της νοσηλείας μετά την επέμβαση. Κατά την ανάλυση αξιοποιήθηκαν τα δεδομένα μόνο όσων προσήλθαν στην επανεκτίμηση, με τον αριθμό των εμφυτεύσεων από τη στιγμή της επέμβασης έως και την επανεκτίμηση να ανέρχεται σε 12/53.

7.3 Υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβολές

Προχωρώντας στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από την ανάλυση των υπερηχογραφικών δεικτών, αξίζει να αναφερθεί αρχικά ότι με βάση τις υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις, έχουν θεσπιστεί από τους Généreux et al το 2017,

κριτήρια για τη σταδιοποίηση της βλάβης που έχει υποστεί η καρδιά λόγω της ΑΣ ως εξής: καμία καρδιακή βλάβη εκτός της αορτικής βαλβίδας (Stage 0), βλάβη στην αριστερή κοιλία (Stage 1: αυξημένος δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, $E/e' > 14$, $EF < 50\%$), βλάβη στον αριστερό κόλπο ή τη μιτροειδή βαλβίδα (Stage 2: $LAVi > 35 \text{ mL/m}^2$, μέτρια-σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, κολπική μαρμαρυγή), επηρεασμένη πνευμονική κυκλοφορία ή βλάβη στην τριγλώχιν βαλβίδα (Stage 3: $PASP > 60 \text{ mmHg}$, μέτρια-σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς), βλάβη στη δεξιά κοιλία (Stage 4: μέτρια-σοβαρή δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας) (47). Σε μεταγενέστερη κλινική δοκιμή, φάνηκε ότι σε ασθενείς που προχωρούν σε TAVI, ο βαθμός της καρδιακής βλάβης στην αρχική εκτίμηση και η μεταβολή της στο έτος αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες. Προτείνεται ότι η πρώιμη ανίχνευση της ΑΣ και η παρέμβαση πριν την ανάπτυξη μη αναστρέψιμης καρδιακής βλάβης, ίσως βελτιώσει την καρδιακή λειτουργία και την πρόγνωση του ασθενούς (48). Καθίσταται έτσι σαφής η ανάγκη συνολικής υπερηχοκαρδιογραφικής εκτίμησης των ασθενών με σοβαρή ΑΣ που προχωρούν σε TAVI οπότε και στην παρούσα μελέτη έγινε ανάλυση πολλαπλών δεικτών.

Στον πληθυσμό της μελέτης, μετά την εμφύτευση, όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική μείωση της AV V_{max} , με 44 να εμφανίζουν ταχύτητες 1-2 m/s, και 9 μεταξύ 2-2,5 m/s. Παραβαλβιδική διαφυγή δεν παρατηρήθηκε καθόλου σχεδόν στους μισούς ($n=26$), μικρού βαθμού βρέθηκε σε άλλους 26 χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση, ενώ μόλις ένας είχε μέτρια παραβαλβιδική διαφυγή.

Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική, θετική συσχέτιση μετρίου μεγέθους μεταξύ ηλικίας και κλάσματος εξώθησης καθώς και στατιστικά σημαντική, αρνητική συσχέτιση μετρίου μεγέθους μεταξύ Euroscore II και κλάσματος εξώθησης.

Κατά την baseline εκτίμηση, το υψηλότερο Euroscore II συσχετίστηκε με μεγαλύτερη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (χαμηλότερο EF), σε αντίθεση με το γυναικείο φύλο όπου παρατηρήθηκε υψηλότερο EF. Κατά την αξιολόγηση των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων, το υψηλό Euroscore II σχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα για αυξημένο EF, ενώ το υψηλότερο GFR με καλύτερη συστολική λειτουργία. Αντίστοιχα ευρήματα περιγράφονται σε μελέτη από τους Elhmidi et al, στην οποία ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ήταν πιθανότερο να είναι άνδρες και να έχουν έως και διπλάσιο Euroscore και STS score συγκριτικά με όσους είχαν $EF > 50\%$ (49). Επιπλέον, ανέδειξαν

όπως και πολλές άλλες μελέτες ότι χαμηλό EF σχετίζεται με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, στεφανιαία νόσο και υψηλά επίπεδα NT-proBNP περιεπεμβατικά (50–52). Σχετικά με τη μεταβολή της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας μετά την TAVI, εκτός από τις παραπάνω μελέτες, έδωσε σημαντικά αποτελέσματα η μελέτη PARTNER, για ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία ($EF < 50\%$) κατά το baseline. Αδυναμία αύξησης του $EF \geq 10\%$ στον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση συσχετίστηκε με υψηλότερο EF κατά το baseline (αναμενόμενο καθώς υπάρχει πλαφόν στη μέγιστη δυνατή τιμή του EF) και την παρουσία μόνιμου βηματοδότη πριν την επέμβαση ή την υψηλή κλίση πίεσης διά της αορτικής βαλβίδας, αντανακλώντας πιθανότατα τον αντίκτυπο του καρδιακού δυσ-συγχρονισμού στην ανάκαμψη του μυοκαρδίου. Κατέληξε δε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν βελτίωση στο EF μετά την TAVI, είχαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε βάθος χρόνου, καθιστώντας τη μεταβολή του EF χρήσιμο προβλεπτικό δείκτη (53).

7.3a Διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Σημαντικά αποτελέσματα εξήχθησαν κατά την ανάλυση των δεικτών που σχετίζονται με τη διαστολική δυσλειτουργία (ΔΔ) της αριστερής κοιλίας. Η ΔΔ είναι συνήθως αποτέλεσμα επηρεασμένης ικανότητας του τοιχώματος να χαλαρώσει και της αυξημένης ακαμψίας της αριστερής κοιλίας, οδηγώντας σε αύξηση των πιέσεων πλήρωσης. Οδηγίες για την αξιολόγησή της εκδόθηκαν το 2016 από την Αμερικανική Εταιρεία Ηχοκαρδιογραφίας (American Society of Echocardiography - ASE) και την Ευρωπαϊκή Ένωση Καρδιαγγειακής Απεικόνισης (European Association of Cardiovascular Imaging – EACVI) (54), αλλά η εκτίμησή της παραμένει πρόκληση στην πράξη. Οι τέσσερις βασικές μεταβλητές που συστήνεται να μελετώνται και οι αντίστοιχες οριακές τιμές τους είναι η ταχύτητα e' (πρόκειται για την ταχύτητα στην πρώιμη διαστολή στον μιτροειδικό δακτύλιο και λαμβάνεται με ιστικό Doppler) με όριο για το διαφραγματικό $e' < 7$ cm/sec και το πλάγιο $e' < 10$ cm/sec, ο μέσος όρος των μετρήσεων $E/e' > 14$, ο $LAVi > 34$ mL/m² και η μέγιστη ταχύτητα στην τριγλώχιν βαλβίδα > 2.8 m/sec. Στην παρούσα μελέτη, λόγω της αναδρομικής φύσης της, ορισμένοι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες όπως ο λόγος E/e' και το e' ήταν αδύνατο να ανασυρθούν για όλους τους ασθενείς, σε όλες τις χρονικές στιγμές οπότε και δεν αξιοποιήθηκαν και κατέστη αδύνατη η σταδιοποίηση σε διαφορετικά στάδια

ΔΔ, όπως συναντάμε στις περισσότερες σχετικές μελέτες. Ωστόσο, μαζί με την ταχύτητα στην TR Vmax και τον LAVi, αναλύθηκαν άλλοι χρήσιμοι δείκτες διαστολικής λειτουργίας όπως το κύμα E και το IVRT. Όσον αφορά τη μεταβολή των παραπάνω δεικτών τα σημαντικότερα αποτελέσματα προήλθαν από τη μεταβολή των δεικτών E και της TR Vmax μετά την TAVI, με μείωση των τιμών τους κατά 9,6% και 9,3% αντίστοιχα που σημαίνει βελτίωση. Παράλληλα, παρατηρήθηκε συσχέτιση του υψηλότερου Euroscore II με ~25-50% υψηλότερα LAVi, MV peak E wave και TR Vmax έναντι του χαμηλού χειρουργικού κινδύνου ($p=0.039$ – $p=0.004$). Φαίνεται λοιπόν, πως ασθενείς υψηλότερου χειρουργικού κινδύνου, εμφανίζουν πιο παθολογικές τιμές στους δείκτες ΔΔ, και πιθανότατα βρίσκονται σε υψηλότερο στάδιο ΔΔ. Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί, καθώς ασθενείς με υψηλότερο Euroscore II, έχουν κατά βάση περισσότερες συννοσηρότητες και συνυπάρχουσες καρδιακές παθήσεις, όπως στεφανιαία νόσο ή πνευμονική υπέρταση που μπορούν να επηρεάσουν τη ΔΔ. Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, οι Sato et al σε αναδρομική μελέτη 237 ασθενών, έδειξαν επίσης μείωση στην TR Vmax, μεταξύ άλλων ευνοϊκών μεταβολών των υπολοίπων δεικτών και μείωση του σταδίου ΔΔ στην επανεκτίμηση εντός τριμήνου. Δεν κατάφερε να συσχετιστεί η παρουσία δυσλειτουργίας μετά την TAVI με αυξημένη θνητότητα, αλλά η διαστολική δυσλειτουργία σταδίου III, σε συνδυασμό με ανεπάρκεια αορτικής μετεπεμβατικά συσχετίστηκε με φτωχότερη πρόγνωση (55). Σε μελέτη 90 ασθενών με επανεκτίμηση εντός μηνός από την TAVI, φάνηκαν οριακοί προγνωστικοί δείκτες επιβίωσης η σταδιοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας και ο LAVi (56), ενώ άλλη μελέτη 195 ασθενών δεν κατάφερε να αποδείξει την αξία του σταδίου ΔΔ ως προγνωστικού δείκτη, έχοντας βέβαια την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής κριτήριο αποκλεισμού (57). Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών, ενδέχεται να οφείλεται και στη σύμπλοκη οντότητα της αορτικής στένωσης και την πιθανή παρουσία συστολικής δυσλειτουργίας μαζί με τη ΔΔ ή ασβέστωσης στο μιτροειδικό δακτύλιο, που καθιστούν πιο δύσκολη την εφαρμογή των οδηγιών από ASE/EACVI καθολικά με μικρές αποκλίσεις μεταξύ της σταδιοποίησης.

7.3.b Δείκτες λειτουργίας δεξιάς κοιλίας

Για την αξιολόγηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες η PASP, το TAPSE και ο λόγος TAPSE/PASP (coupling δεξιάς κοιλίας με πνευμονική αρτηρία).

Ο τελευταίος συσχετίζει την αποτελεσματικότητα με την οποία το έργο της δεξιάς κοιλίας μεταφέρεται στην πνευμονική αρτηρία. Χαμηλότερες τιμές του λόγου αυτού, υποδεικνύουν ανεπαρκή συσταλτική ανταπόκριση της δεξιάς κοιλίας στο αυξημένο μεταφόρτιο (58). Στη μελέτη μας, κατά το baseline φάνηκε μια μέτρια, στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ TAPSE/PASP και Euroscore II. Σε παρόμοιο πλαίσιο με τη ΔΔ της αριστερής κοιλίας, θα μπορούσε να εξηγηθεί αυτή η συσχέτιση καθώς ασθενείς με υψηλό Euroscore II, αναμένεται να έχουν μεγαλύτερη επιβάρυνση που αποτυπώνεται και στη χειρότερη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Επιπλέον, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο TAPSE/PASP ($p=.040$) έναντι των ασθενών χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα από τους Steffen et al, αναλύθηκαν δεδομένα ασθενών που υπεβλήθησαν σε TAVI και κατηγοριοποιήθηκαν βάση του λόγου TAPSE/PASP σε δύο ομάδες με cut-off point το 0.512 mm/mmHg. Χαμηλότερες τιμές εμφάνισαν ασθενείς με συννοσηρότητες μεταξύ των οποίων και η κολπική μαρμαρυγή όπως φάνηκε και στην ανάλυσή μας, καθώς και αυξημένο χειρουργικό κίνδυνο σταθμισμένο όμως με το STS score, και όχι με το Euroscore II (59). Αναφορικά με τα δεδομένα της μελέτης μας, από τα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση, προέκυψε ότι ο υψηλός χειρουργικός κίνδυνος συσχετίστηκε με ~50% αύξηση της PASP και αντίστοιχη μείωση κατά ~40% του λόγου TAPSE/PASP. Σημαντική συσχέτιση ήταν και αυτή της κολπικής μαρμαρυγής με στατιστικά σημαντική μείωση (~23%) του λόγου TAPSE/PASP. Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, λόγω απουσίας του φυσιολογικού κολπικού λακτίσματος, παρουσιάζουν συνήθως κάποιου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια που αποτυπώνεται και στη δεξιά κοιλία. Στη βιβλιογραφία βρίσκουμε μεγάλο αριθμό μελετών με θέμα το coupling δεξιάς κοιλίας-πνευμονικής αρτηρίας είτε κατά το baseline είτε κατά την επανεκτίμηση μετά την TAVI, με τις περισσότερες να καταλήγουν ότι το uncoupling και γενικότερα η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα (60–62).

Η στατιστικά σημαντικότερη μεταβολή στους παραπάνω δείκτες κατά την παρούσα ανάλυση, είναι η μείωση της PASP μετά την TAVI [-18.0% (-23.8, -11.8), $p<0.001$]. Συνολικά έχει αξιολογηθεί στη βιβλιογραφία η PASP και η μεταβολή της μετά την επέμβαση ως προγνωστικός δείκτης. Οι Alushi et al κατηγοριοποίησαν 617 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε TAVI σε 4 ομάδες βάσει της PASP προ της TAVI, μελετώντας την μεταβολή της μετά την

επέμβαση και παρατηρήθηκε μείωση της PASP στο 46% των ασθενών. Ωστόσο, η παρουσία υπολειπόμενων υψηλών πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα (63). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μελέτη των Olasińska-Wiśniewska et al, στην οποία φάνηκε ότι μειωμένη ή σταθερή PASP κατά τον πρώτο μήνα της επανεκτίμησης, ίσως προβλέπει καλύτερη επιβίωση στο έτος, ενώ για κάθε 1mmHg αύξησης της PASP, αυξάνεται κατά 4% ο κίνδυνος θνητότητας στο έτος (64).

7.3d Περιορισμοί

Κατά τον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης, είχε δημιουργηθεί μία βάση καταγραφής με μεγάλη πληθώρα δεδομένων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές εκτίμησης των ασθενών που περιλαμβάνει τα κλινικά χαρακτηριστικά τους, τις συννοσηρότητες, το ιστορικό επεμβάσεων και φυσικά τις μετρήσεις από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Σημαντικός περιοριστικός παράγοντας για τη μελέτη ήταν εκ του αποτελέσματος το μέγεθος του δείγματος, καθώς από τους 66 ασθενείς που προχώρησαν σε TAVI κατά τα έτη 2021-2022, οι 13 δεν μπόρεσαν να μελετηθούν διότι 9 δεν προσήλθαν για επανεκτίμηση και 4 απεβίωσαν, με το τελικό δείγμα να ανέρχεται στα 53 άτομα. Για το λόγο αυτό δεν ήταν δυνατή η χρήση πολλαπλών χαρακτηριστικών ως ανεξάρτητες μεταβλητές στη μελέτη, οδηγώντας σε ανάγκη για ομαδοποίηση ή αφαίρεσή τους. Ομαδοποιήθηκαν ως ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο (ΣΝ) όσοι είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή είχαν θετική στεφανιογραφία, ενώ κατά την προσπάθεια ομαδοποίησης παραγόντων κινδύνου για ΣΝ, είχαν όλοι τουλάχιστον έναν από τους παράγοντες (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα), οπότε δεν χρησιμοποιήθηκε η πληροφορία αυτή στην ανάλυση. Η μελέτη παραγόντων κινδύνου για σκληρά καταληκτικά σημεία όπως η θνησιμότητα στο πρώτο τρίμηνο μετά την TAVI κατέστη αδύνατη, καθώς καταγράφηκαν μόλις τέσσερις θάνατοι. Επιπλέον, στη βιβλιογραφία σχετικά με ηχοκαρδιογραφικές μεταβολές και τη χρήση τους ως προγνωστικούς παράγοντες, κατά βάση γίνεται μελέτη για μακροπρόθεσμα αποτελέσματα που αφορούν την παρακολούθηση των ασθενών τουλάχιστον 6 μήνες μετά την TAVI. Λόγω της αναδρομικής φύσης της μελέτης, δεν ήταν δυνατό να ανασυρθούν επαρκή δεδομένα για αυτό το χρονικό διάστημα, και περιοριστήκαμε στο πρώτο τρίμηνο.

Επίσης, ορισμένα δεδομένα, είτε κλινικά είτε υπερηχοκαρδιογραφικά, δεν ήταν δυνατό να ανακτηθούν πλήρως, καθιστώντας τις αντίστοιχες μεταβλητές μη αξιοποιήσιμες. Τέλος, καθώς πρόκειται για μελέτη ασθενών που υπεβλήθησαν σε TAVI σε ένα μόνο κέντρο, υπάρχει σφάλμα επιλογής.

8. Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας που υποβάλλονται σε TAVI, αποτελούν έναν πληθυσμό συχνά υπέργηρο ή με πολλές συννοσηρότητες, γεγονός που καθιστά την σωστή εκτίμηση και διαχείρισή τους δύσκολη. Με την παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να αξιολογηθεί η μεταβολή των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών στο πρώτο τρίμηνο μετά την επέμβαση και η συσχέτισή της με κλινικούς και δημογραφικούς δείκτες. Προέκυψαν ορισμένα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, αλλά το μέγεθος του δείγματος ήταν περιοριστικός παράγοντας. Από τις ουσιαστικότερες παρατηρήσεις είναι η βελτίωση σε δείκτες τόσο της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, όπως στο κύμα E και η ταχύτητα στην τριγλώχινα βαλβίδα, όσο και της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, όπως η PASP, αναμένοντας να ακολουθηθούν από βελτίωση των συμπτωμάτων. Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα σε μεγάλο βαθμό με αυτά αντίστοιχων μελετών που τα αξιοποίησαν ως προγνωστικούς δείκτες, καθώς σημασία έχει η αντανάκλαση των μετρήσεων στην κλινική κατάσταση του ασθενούς. Υπάρχει έδαφος για περαιτέρω μελέτη σε ό,τι αφορά τον υπέρηχο και την TAVI, ενώ πλέον υπάρχει τάση για αξιολόγηση πιο προηγμένων μετρήσεων που δίνουν πρώιμα σημεία καρδιακής δυσλειτουργίας. Πάντα στόχος είναι η κατάλληλη παρακολούθηση του ασθενούς και η ανεύρεση όσων βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο και χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart*. 2000 Dec;84(6):670–3.
2. Sutton JP, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 1995 Feb;59(2):419–27.
3. Tops LF, Wood DA, Delgado V, Schuijf JD, Mayo JR, Pasupati S, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 May;1(3):321–30.
4. Piazza N, Onuma Y, Jesserun E, Kint PP, Maugenest AM, Anderson RH, et al. Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008 Jun;1(3):310–6.
5. Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003 Apr;325(4):237–42.
6. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 10;62(11):1002–12.
7. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 3;2:16006.
8. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968 Jul;38(1 Suppl):61–7.
9. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2018 Apr;93(4):488–508.
10. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561–632.
11. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar 1;18(3):254–75.
12. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*. 1985 Jun;71(6):1162–9.

13. Smith MD, Kwan OL, DeMaria AN. Value and limitations of continuous-wave Doppler echocardiography in estimating severity of valvular stenosis. *JAMA*. 1986 Jun 13;255(22):3145–51.
14. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar 1;18(3):254–75.
15. Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, Reamer RP, Janko CL, Huntsman LL. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Mar;7(3):509–17.
16. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY, et al. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan;12(1):84–92.
17. Rusinaru D, Malaquin D, Maréchaux S, Debry N, Tribouilloy C. Relation of Dimensionless Index to Long-Term Outcome in Aortic Stenosis With Preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jul;8(7):766–75.
18. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561–632.
19. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 20;63(19):2016–25.
20. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009 Oct 1;104(7):972–7.
21. Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(11):1390–7.
22. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar 1;18(3):254–75.
23. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Mar;11(3):e007146.

24. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel MA. Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Sep;12(9):1835–48.
25. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation*. 1991 Dec;84(6):2383–97.
26. O'Neill WW. Predictors of long-term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: report of the Mansfield Scientific Balloon Aortic Valvuloplasty Registry. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Jan;17(1):193–8.
27. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*. 1992 May;13(5):704–8.
28. Eltchaninoff H, Nusimovici-Avadis D, Babaliaros V, Spenser B, Felsen B, Cribier A. Five month study of percutaneous heart valves in the systemic circulation of sheep using a novel model of aortic insufficiency. *EuroIntervention*. 2006 Feb;1(4):438–44.
29. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 Mar;105(3):146–52.
30. Steblovnik K, Bunc M. Technical Aspects and Development of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Aug 22;9(8).
31. Colombo A, Michev I, Latib A. Is it time to simplify the TAVI procedure? 'Make it simple but not too simple'. *EuroIntervention*. 2014 Sep;10 Suppl U:U22-7.
32. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler PY, Bessou JP, et al. Transfemoral aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN and Edwards SAPIEN XT prosthesis using exclusively local anesthesia and fluoroscopic guidance: feasibility and 30-day outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 May;5(5):461–7.
33. Dvir D, Jhaveri R, Pichard AD. The minimalist approach for transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 May;5(5):468–9.
34. Steblovnik K, Bunc M. Technical Aspects and Development of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Aug 22;9(8).
35. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariah S, Picard MH, et al. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(25):1906–14.
36. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient 'severe' aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):887–95.

37. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel MA, Donal E, Vannan MA, et al. Outcomes of Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol.* 2018 Nov 1;3(11):1060–8.
38. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561–632.
39. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2009 Oct 1;104(7):972–7.
40. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Jun 20;385(9986):2477–84.
41. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011 Jun 9;364(23):2187–98.
42. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jan;99(1):55–61.
43. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Jun 20;385(9986):2477–84.
44. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015 May 26;65(20):2184–94.
45. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017 Apr 6;376(14):1321–31.
46. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561–632.
47. Généreux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J.* 2017 Dec 1;38(45):3351–8.

48. Généreux P, Pibarot P, Redfors B, Bax JJ, Zhao Y, Makkar RR, et al. Evolution and Prognostic Impact of Cardiac Damage After Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Aug 23;80(8):783–800.
49. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Deutsch MA, Krane M, Mazzitelli D, Lange R, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with LV dysfunction: impact on mortality and predictors of LV function recovery. *J Invasive Cardiol*. 2014 Mar;26(3):132–8.
50. Pilgrim T, Wenaweser P, Meuli F, Huber C, Stortecky S, Seiler C, et al. Clinical outcome of high-risk patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction undergoing medical treatment or TAVI. *PLoS One*. 2011;6(11):e27556.
51. van der Boon RM, Nuis RJ, Van Mieghem NM, Benitez LM, van Geuns RJ, Galema TW, et al. Clinical outcome following Transcatheter Aortic Valve Implantation in patients with impaired left ventricular systolic function. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Apr 1;79(5):702–10.
52. Ben-Dor I, Maluenda G, Iyasu GD, Laynez-Carnicero A, Hauville C, Torguson R, et al. Comparison of outcome of higher versus lower transvalvular gradients in patients with severe aortic stenosis and low (<40%) left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2012 Apr 1;109(7):1031–7.
53. Elmariah S, Palacios IF, McAndrew T, Hueter I, Inglessis I, Baker JN, et al. Outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial (cohort A). *Circ Cardiovasc Interv*. 2013 Dec;6(6):604–14.
54. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277–314.
55. Sato K, Harb S, Kumar A, Kapadia SR, Mick S, Krishnaswamy A, et al. Impact of left ventricular diastolic function and survival in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196031.
56. Blair JEA, Atri P, Friedman JL, Thomas JD, Brummel K, Sweis RN, et al. Diastolic Function and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Jun;30(6):541–51.
57. Kampaktsis PN, Bang CN, Chiu Wong S, Skubas NJ, Singh H, Voudris K, et al. Prognostic Importance of Diastolic Dysfunction in Relation to Post Procedural

- Aortic Insufficiency in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Feb 15;89(3):445–51.
58. Brener MI, Lurz P, Hausleiter J, Rodés-Cabau J, Fam N, Kodali SK, et al. Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling and Afterload Reserve in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Repair. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Feb 8;79(5):448–61.
 59. Steffen J, Lux M, Stocker TJ, Kneidinger N, Löw K, Doldi PM, et al. Right ventricular to pulmonary artery coupling in patients with different types of aortic stenosis undergoing TAVI. *Clin Res Cardiol*. 2024 May 15;
 60. Sultan I, Cardounel A, Abdelkarim I, Kilic A, Althouse AD, Sharbaugh MS, et al. Right ventricle to pulmonary artery coupling in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2019 Jan;105(2):117–21.
 61. Mendes LF, Brandão M, Diaz SO, Almeida MC, Barros AS, Saraiva F, et al. Impact of right ventricle-pulmonary artery coupling in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024 Jun 28;
 62. Adamo M, Maccagni G, Fiorina C, Giannini C, Angelillis M, Costa G, et al. Prognostic value of right ventricle to pulmonary artery coupling in transcatheter aortic valve implantation recipients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2022 Sep 1;23(9):615–22.
 63. Alushi B, Beckhoff F, Leistner D, Franz M, Reinthaler M, Stähli BE, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With Severe Aortic Stenosis: Prognostic Impact After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Pulmonary Hypertension in Patients Undergoing TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr;12(4):591–601.
 64. Olasińska-Wiśniewska A, Grodecki K, Urbanowicz T, Perek B, Grygier M, Misturski M, et al. Pulmonary artery systolic pressure at 1-month predicts 1-year survival after transcatheter aortic valve implantation. *Kardiol Pol*. 2022;80(7–8):825–33.