

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ**  
**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ & ΟΜΩΝΥΜΟ**  
**(Α΄ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ) ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ**  
**Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Τούσουλης**



**Σύγκριση της διαδερμικής διά της υποκλειδίου αρτηρίας σε σχέση με τη διαμηριαία προσπέλαση τοποθέτηση αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδος.**

**Σοφία Θωμοπούλου**

**Καρδιολόγος**

**Διδακτορική Διατριβή**

**Αθήνα 2017**

## ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

### Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΕΜΜΥΡΗ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ  
ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ  
ΜΕΝΤΟΝ ΔΙΔΑΣΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΦΡΟΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ  
ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝ  
ΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ  
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΑ ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΩ ΕΙΡΕΕΙΝ ΟΥ ΔΙΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΟΝ ΔΙΩΣΩ ΑΓΝΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΛΙΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ  
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΑ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
Η ΙΔΩ Η ΔΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ Π  
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΜΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ



## ΟΡΚΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

"Ἐπειδὴ ἡ διάσημος τῶν Ἰατρῶν Σχολή, τοῦ Πρυτάνεως ἐπινεύσαντος ἐς τοὺς εαυτοῖς διδάκτορας δοκιμάσαι με καταξίωσιν, αὐτὴ τε καὶ τῆ Πρυτανική δημοσία τὴν δε δίδωμι πίστιν. Ἠγήσθε με τοὺς διδάξαντας με ταύτην τὴν τέχνην, ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, τὴ δε τέχνην μηδαμῆ ἐπ' εὐμαρίῃ χρῆσεσθαι τῆ ἐμαυτοῦ ἐν τῷ βίῳ, ἀλλ' εἰς δόξαν θεοῦ καὶ ἀνθρώπων σωτηρίην καὶ τῆς πίστεως αὐτῆς τιμὴν τε καὶ ὄνησιν παν μὲ ὅ,τι ἰητροῦ ἔργον ἐστί, πιστῶς καὶ ἀκριβῶς κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν τὴν ἐμὴν ἐπιτελέων, τοῖσι δὲ νοσέουσιν, ἢν τε πλούσιοι τυχώσιν ὄντες ἢν τε πένητες, ὁμοίῃ σπουδῇ τὴν ἐκ τέχνης ἐπαγινέων ἐπικουρίην μηδέ, παραβόλως ἀποπειρώμενος τὴν τεο ζόην ἀποκυβεύσειν μηδ' τητρεύσειν ἐπὶ χρηματισμῷ ἢ φάτιος ἡμέρω. Ἐς οἰκίας δὲ οκόσας ἀν ἐσίῳ, ἐσελεήσεσθαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων ἐκτός ἐὼν πάσης ἀδικίης. Ἄ ὃ' ἀν ἐν θεραπεσίῃ ἢ ἰδῶ ἢ ἀκούσω ἢ καὶ ἀνευ θεραπεσίης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἄ μὴ μήποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσεσθαι ἀρρητὰ ἠγευμένος τὰ τοιαύτα, τῆς δε τέχνης ἐπιμελήσεσθαι κατὰ δύναμιν σπουδῆν πλείστην ποιευμένος ἀκριβῶσαι ταύτης τὰ θέσμια. Τοῖσι δὲ ὁμοτέχνοισι φιλόφρονα καὶ φιλάνθρωπον ἐμαυτὸν αεί παρέξειν καὶ σφέας ἀδελφοῖσιν ἴσον ἐπικρινέοιν ἀρρεσι πάν σφι προθύμως συμβαλλόμενος ἐξ ὅτεο ἀν ωελίη γένοιτο τοῖσι κάμνουσι. Ταύτην μοι τὴν ἐπαγγελίην ἐπιτελέα ποιέοντι εἴη ἐπαύρασθαι βίου καὶ τέχνης καὶ Θεὸν κτήσασθαι ἀρηγόνα, παραβαίνοντι δὲ τανάντια τούτέων".

## **ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Τομέας: ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**Εργαστήριο/ Κλινική: Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών**

**«Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο»**

**Διευθυντής : Καθηγητής Δημήτριος Τούσουλης**

**Επιβλέπων καθηγητής: Βαβουρανάκης Εμμανουήλ, Αναπληρωτής Καθηγητής**

**Τομέας: Παθολογίας. Εργαστήριο/ Κλινική: Α' Καρδιολογική Κλινική .**

**Μονάδα/ Ιατρείο Εργαστηρίου/ Κλινικής: Αιμοδυναμικό εργαστήριο, Μονάδα Εμφραγμάτων, Μονάδα Βιοιατρικής Τεχνολογίας .**

**Γνωστικό Αντικείμενο: Καρδιολογία**

### **Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής**

**Χριστόδουλος Στεφανάδης** Επίτιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

**Βαβουρανάκης Εμμανουήλ** Αναπληρωτής Καθηγητής στην Α' Καρδιολογική Κλινική στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών

**Κωνσταντίνος Τούτουζας** Αναπληρωτής Καθηγητής στην Α' Καρδιολογική Κλινική στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών

## **Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής**

Χριστόδουλος Στεφανάδης, Επίτιμος Καθηγητής Καρδιολογίας

Δημήτριος Τούσουλης, Διευθυντής, Καθηγητής Καρδιολογίας

Δημήτριος Βλαχάκος, Καθηγητής Νεφρολογίας

Εμμανουήλ Βαβουρανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Τούτουζας Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

Αγγέλη Κωνσταντίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας

Θεόδωρος Παπαϊωάννου, Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοϊατρικής Τεχνολογίας

και Μηχανικής του Κυκλοφορικού Συστήματος

*Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής Αθηνών*

*Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης*

*«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως»*

*Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παρ. 2 και ν. 1268/82 άρθρο 50*

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	8
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	21
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....	25
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ABSTRACT).....	26
ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ (ΓΕΝΙΚΟ).....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ .....	28
ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ.....	28
ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	28
ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ.....	31
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ .....	32
ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΗ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ.....	33
ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΤΕΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ .....	35
Α. Υπερηχογραφική εκτίμηση της στένωσης .....	35
Β . Αιμοδυναμική εκτίμηση της στένωσης.....	40
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ .....	44
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ .....	44
Α. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ .....	44
Β. ΒΑΛΒΙΔΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΟΡΤΗΣ ΜΕ ΜΠΑΛΟΝΙ .....	48
Γ. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ .....	50
Τεχνικά χαρακτηριστικά των διακαθετηριακών προσθετικών βαλβίδων. ....	51
Α. Σύστημα Medtronic Core Valve .....	51
Αποτελέσματα κλινικών μελετών για Core Valve .....	54
Β. Σύστημα Edwards SAPIEN-XT και SAPIEN-3.....	56
Αποτελέσματα Κλινικών Μελετών για Edwards SAPIEN XT .....	58
ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ.....	60
Α. Κλινική εκτίμηση ασθενούς υποψηφίου για TAVI. ....	60
Β. Ανατομικά κριτήρια καταλληλότητας ασθενή υποψηφίου για TAVI .....	62
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΑΜΕΣΗ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ .....	69
TAVI ΣΕ ΕΚΦΥΛΙΣΜΕΝΗ ΒΙΟΠΡΟΣΘΕΤΙΚΗ ΒΑΛΒΙΔΑ .....	76
ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ - (ΕΙΔΙΚΟ) .....	77
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	78
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	78
Α. Πληθυσμός της μελέτης.....	78
Β. Απαραίτητες Απεικονιστικές εξετάσεις.....	80

Γ. Επιλογή της βαλβίδας και της οδού προσπέλασης.....	80
Δ . Συλλογή και αξιολόγηση αποτελεσμάτων - Κλινικά τελικά σημεία και ορισμοί .....	82
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	88
ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	89
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	92
Περιεπεμβατικά και Ενδονοσοκομειακά αποτελέσματα .....	92
Α. Αγγειακές επιπλοκές .....	98
Β. Αιμορραγικές επιπλοκές.....	100
Γ. Διαταραχές αγωγής μετά τη διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας - Ανάγκη για τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη .....	103
Δ. Μεταβολή των ενζύμων μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνης, CPK-MB) – Επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.....	104
Ε. Οξεία νεφρική βλάβη .....	105
ΣΤ. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο .....	108
Ζ. Ενδονοσοκομειακός θάνατος. ....	108
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟΝ ΠΡΩΤΟ ΜΗΝΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ.....	110
Παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση .....	112
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΕΝΑ ΕΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ.....	115
Παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση το πρώτο έτος μετά την επέμβαση .....	120
Επίδραση της ανεπάρκειας της βιοπροσθετικής βαλβίδας στην επιβίωση .....	123
Επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στην επιβίωση .....	124
Επίδραση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας στην επιβίωση.....	126
Επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου στην επιβίωση.....	129
Συσχέτιση εγχειρητικού κίνδυνου – εκτιμώμενος με το logistic EuroScore – με την επιβίωση.....	130
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	131
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	146
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....	147
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	151

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΥ ΣΟΦΙΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:

Καρδίτσης 50, Χαλάνδρι

ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

16-08-1973

ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

210 6743206 , 6937406962

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ

Λεωφόρος Αλεξάνδρας 194, ΑΘΗΝΑ ΤΚ 15121

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΙΑΤΡΕΙΟΥ

2111 83 51 73

E – Mail:

[sofiathomopoulou@yahoo.gr](mailto:sofiathomopoulou@yahoo.gr)

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

**10/1993 – 09/1999**

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**01/2000 – 04/2000**

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων «Χατζηκώστα»

Κλινικές: Καρδιολογική, Παθολογία, Χειρουργική-

Τρίμηνη Υποχρεωτική Εκπαίδευση

**05/2000 – 05/2001**

Περιφερειακό Νοσοκομείο Μηλέων Υπαγόμενο

Στο Κέντρο Υγείας Μετσόβου (Ιωάννινα)-

Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου

**02/2002 – 11/2003**

Γ' Παθολογική Κλινική Του 1<sup>ου</sup> ΙΚΑ Αθηνών

Ειδικευόμενη Ιατρός

**01/2004 – 11/2004**

Ιατρικό Κέντρο Αμαρουσίου

Συνεργάτης Στην Ογκολογική /Παθολογική Κλινική

**11/2004 – 11/2008**

Α 'Καρδιολογική Κλινική Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού

Κέντρου - Ειδικευόμενη Ιατρός



- 15/12/2007** European Accreditation Adults Transthoracic Echocardiography- Πιστοποίηση Από Την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία Για Την Επάρκεια Μου Στο Διαθωρακικό Υπερηχογράφημα Καρδιάς
- 12/2008** Απόκτηση Τίτλου Της Ειδικότητας Της Καρδιολογίας
- 12/2008 έως σήμερα** Επιστημονική συνεργάτης του αιμοδυναμικού εργαστηρίου του Β' καρδιολογικού τμήματος του Ωνασείου Κ/Κ κέντρου – Υπεύθυνη για την προετοιμασία υποψηφίων ασθενών για διακαθετηριακή τοποθέτηση αορτικής βαλβίδας ( TAVI), καταγραφή και παρακολούθηση των ασθενών του τμήματος από την έναρξη του προγράμματος . Υπεύθυνη για την καταγραφή των περιστατικών για την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία.
- 11/05/2010 έως σήμερα** Επιστημονική συνεργάτης του Β καρδιολογικού τμήματος του Ωνασείου Κ/Κ κέντρου για την εκτέλεση υπερηχοκαρδιαγραφικών μελετών στα απογευματινά εξωτερικά ιατρεία.
- 2/10/2010 έως σήμερα** Επιστημονική συνεργάτης του Β καρδιολογικού τμήματος του Ωνασείου Κ/Κ κέντρου για την εκτέλεση πρωινών εργοσπιρομετρικών μελετών και δοκιμασιών κόπωσης τόσο σε Εξωτερικούς όσο και σε εσωτερικούς νοσηλευόμενους ασθενείς.
- 4/3/2010** ΑΔΕΙΑ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΚΑΡΔΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ( Αρ.Πρωτ.Υ7α/ Γ.Π/4296)
- 26/7/2010** ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
- 3/2/2015** Τοποθέτηση ως υπεράριθμος ειδικευμένος ιατρός και εκπαίδευση στις νεότερες τεχνικές ( Stress Echo, Color Kinesis, Doppler Tissue Imaging, Harmonics) για 6 μήνες , στο Καρδιολογικό τμήμα του Ωνασείου Κ/Κ κέντρου (ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ Αρ.Πρωτ. Α2α/Γ.Π.οικ.375)

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ – ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ**

- Αγγλικά

- Άριστη χρήση λογισμικού Microsoft Office, Windows και στατιστικού λογισμικού SPSS.

## **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΩΣ ΣΥΝ-ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ / ΜΕΛΕΤΕΣ**

1. ΤΙΤΛΟΣ: ΜΕΛΕΤΗ «SOS STUDY» Τοποθέτηση του κεκαλυμμένου με πακλιταξέλη taxus stent vs. του συμβατικού express, σε βλάβες φλεβικών μοσχευμάτων.
2. ΤΙΤΛΟΣ: «E-FIVE REGISTRY» Πολυεθνική, πολυκεντρική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας του stent τύπου Endeavor (Zotarolimus Eluting Coronary Stent).
3. ΤΙΤΛΟΣ: «LEVICAR MULTICENTER STUDY» Πολυεθνική, πολυκεντρική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας του Levosimendan και της έκβασης της νοσοκομειακής θεραπείας στην αντιμετώπιση της οξέως μη αντιροπούμενης σοβαρής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας
4. ΤΙΤΛΟΣ: «PROTECT STUDY» Τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική Μελέτη έκβασης ασθενών μετά εμφύτευση stent τύπου Endeavor έναντι εμφύτευσης stent τύπου Cypher.
5. ΤΙΤΛΟΣ :«COMPARE II trial» Τυχαίοποιημένη μελέτη Σύγκριση του επικαλυμμένου με everolimus (XIENCE – V ή PROMUS) stent με το επικεκαλυμμένο με biolimus (NOBORI) stent σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική
6. ΔΙΕΘΝΕΣ ΜΗΤΡΩΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ COREVALVE ReValving: Διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (PAVR) με το σύστημα Core Valve ReValving
7. ΤΙΤΛΟΣ: «SCORE Trial». Μελέτη βέλτιστης διάρκειας ληψης Κλοπιδρογρέλης μετά από εμφύτευση Φαρμακευτικού Stent
8. ΤΙΤΛΟΣ: «Core Valve ADVANCE Study» Πολυεθνική, πολυκεντρική μελέτη παρακολούθησης αντιμετώπισης της αορτικής στένωσης με την αυτοαναπτυσσόμενη διαδερμική βαλβίδα, τύπου Core Valve.
9. Συσχέτιση της Σωματικής Δραστηριότητας με την Καρδιοαναπνευστική Ικανότητα σε Ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια. Τμήμα Φυσικοθεραπείας, ΤΕΙ Αθήνας. Ωνάσιο Κ/Κ. Γενικό τμήμα Μαθηματικών, ΤΕΙ Αθήνας. Επιστημονικός υπεύθυνος Παπαθανασίου Γεώργιος , Επίκουρος καθηγητής Τμήμα Φυσικοθεραπείας, ΤΕΙ Αθήνας

## **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ – ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ**

- 2ο ΠΑΝΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (Ιωάννινα, 10-12/10/2002)  
ΤΙΤΛΟΣ: Θάνατοι από ναρκωτικά στην περιφέρεια της Ηπείρου  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ Θ. Βουγιουκλάκη, Β. Μπούμπα, Α. Μητσέλου, Σ.  
Θωμοπούλου, Κ. Ζιαβρού, Δ. Πεσχος.
- 2ο ΠΑΝΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (Ιωάννινα, 10-12/10/2002)  
ΤΙΤΛΟΣ: Το πρόβλημα της μεταθανάτιας διάγνωσης του πρόσφατου μυοκαρδίου –  
σύγκριση εργαστηριακών μεθόδων Βουγιουκλάκη, Α. Μητσέλου, Σ. Θωμοπούλου, Δ.  
Πεσσός ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ.
- 28<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (Ρόδος, 25 – 28 Οκτωβρίου  
2007) ΤΙΤΛΟΣ: Οι διαβητικοί ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης έχουν αυξημένο  
κίνδυνο όψιμης θρόμβωσης του stent μετά από τοποθέτηση επικαλυμμένης με  
φαρμακευτική ουσία ενδοστεφανιαίας πρόθεσης. Π. Καρυοφύλλης, Β. Βούδρης, Σ.  
Θωμοπούλου, Σ. Πατσιλινάκος, Α. Μαγγίνας, Κ. Σπάργιας, Γ. Παυλίδης, Δ. Φ. Κόκκινος
- 29<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (Αθήνα, 30–1 Νοεμβρίου 2008)  
ΤΙΤΛΟΣ: Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και νεότερες θεραπείες Π. Καρυοφύλλης, Α.  
Μαγγίνας, Σ. Θωμοπούλου, Κ. Σπάργιας, Γ. Καρατασάκης, Γ. Αθανασόπουλος, Δ.  
Μπαλάνος, Δ. Φ. Κόκκινος
- 29<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (Αθήνα, 30 – 1 Νοεμβρίου  
2008) ΤΙΤΛΟΣ: Ιδιοπαθής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – Μια ξεχωριστή οντότητα  
με πρόγνωση που απέχει πολύ από το επιθυμητό αποτέλεσμα. Π. Καρυοφύλλης, Α.  
Μαγγίνας, Σ. Θωμοπούλου, Κ. Σπάργιας, Γ. Καρατασάκης, Γ. Αθανασόπουλος, Δ.  
Μπαλάνος, Δ. Φ. Κόκκινος
- 29<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (Αθήνα, 30 – 1 Νοεμβρίου  
2008) ΤΙΤΛΟΣ: Υπερέχει η συνδυασμένη θεραπεία της μονοθεραπείας στους  
ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση; Π. Καρυοφύλλης, Α. Μαγγίνας,  
Σ. Θωμοπούλου, Κ. Σπάργιας, Γ. Καρατασάκης, Γ. Αθανασόπουλος, Δ. Μπαλάνος,  
Δ. Φ. Κόκκινος
- 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 29-31 Οκτωβρίου 2009  
ΤΙΤΛΟΣ: Τα μακροχρόνια αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση

επικαλυμμένων ενδοστεφανιαίων προθέσεων σε ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς: σύγκριση με νεώτερους. Β.Βούδρης, Π. Καρυοφύλλης Π, Σ. Θωμοπούλου, Δ.Φ. Κόκκινος.

- 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 29-31 Οκτωβρίου 2009  
ΤΙΤΛΟΣ: Επίδραση της διαδερμικής βαλβιδοπλαστικής με μπαλόνι στα επίπεδα του NT pro BNP ασθενών με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Σπαργιάς Κ, Δημόπουλος Α, Αλεξόπουλος Η, Θωμοπούλου Σ, Μαγγίνας Α, Παυλίδης Γ, Β.Βούδρης, Καρατασάκης Γ, Αθανασόπουλος Γ, Κόκκινος Δ.
- 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 29-31 Οκτωβρίου 2009  
ΤΙΤΛΟΣ: Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα από την κλινική παρακολούθηση ασθενών με φλεβικά μοσχεύματα που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με επικεκαλυμμένες και μη φαρμακευτικές ενδοστεφανιαίες προθέσεις (stents). Β.Βούδρης, Σ. Θωμοπούλου, Καρυοφύλλης Π, Μαγγίνας Α, Καραβόλιας Γ, Παυλίδης Γ, Σμπαραούνη Ε, Σπάργιας Κ, Αδαμόπουλος Σ, Δ.Φ. Κόκκινος
- 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 29-31 Οκτωβρίου 2009.  
ΤΙΤΛΟΣ: Η επίδραση της μακροχρόνιας (>12 μήνες) διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην κλινική έκβαση διαβητικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση επικαλυμμένων ενδοστεφανιαίων προθέσεων Β.Βούδρης, Π. Καρυοφύλλης Π, Σ. Θωμοπούλου, Δ.Φ. Κόκκινος
- EACTA, Vienna 1 – 4 June 2011. Anesthetic techniques and transcatheter aortic Valve implantation. M.Balanica, A.Smyrli, S.Thomopoulou, K.Spargias, V.Voudris, S.Lacoumenta.
- ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ, Θεσσαλονίκη Φεβρουάριος 2012. Ηχωκαρδιογραφία και ανάγκη παρεμβάσεων- Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς με υψηλό διεγχειρητικό κίνδυνο. Σ. Θωμοπούλου
- EuroPCR 2012, Paris France. Predictive factors of access site vascular Complications after TAVI. Manolis Vavuranakis, Maria Kariori, Vassilis Voudris, Dimitrios Vrachatis, Konstantinos Kalogeras, Carmen Moldovan, Sophia Thomopoulou, Constantina Masoura, Constantinos Aznaouridis, Georgios Lazaros, Sophia Vaina, Christodoulos Stefanadis
- 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης – Αντιθρομβωτικής θεραπείας. 12-12

Απριλίου 2013, Αθήνα. Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και αιμορραγικές επιπλοκές σε διαβητικούς ασθενείς μετά από τοποθέτηση φαρμακευτικών ενδοστεφανιαίων προθέσεων. Π. Καρυοφύλλης, Κ.Δουλαπτσής, Ι.Μούκας, Σ. Θωμοπούλου, Β.Βούδρης.

- 34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο . 10-12 Οκτωβρίου 2013 Αθήνα.  
Μη καρδιακό χειρουργείο και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε διαβητικούς ασθενείς μετά από τοποθέτηση επικαλυμμένων στεφανιαίων προθέσεων . Π. Καρυοφύλλης, Κ.Δουλαπτσής, Ι.Μούκας, Σ. Θωμοπούλου, Β.Βούδρης.
- 14th International Symposium on Echocardiology, Ίδρυμα Ευγενίδου 18-19 Οκτωβρίου 2013. Essentials for anatomical and functional evaluation /Case examples.Old and new Indices for left ventricular systolic function. Sofia Thomopoulou
- Advanced Learning on Platelets and Thrombosis International Course. March 7-9 Metsovo 2014, Greece. Antiplatelet treatment and bleeding in diabetic patients after DES implantation. P.Karyofyllis, C.Doulaptsis, I.Moukas, S.Thomopoulou, V. Voudris
- 9<sup>ο</sup> Συνέδριο κλινικών Καρδιαγγειακών Παθήσεων. 1-3 Μαΐου Καλαμάτα 2014. Επεμβατική καρδιολογία. Παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών. Γ. Καραβόλιας, Σ. Θωμοπούλου, Β.Βούδρης
- 15<sup>th</sup> Symposium on Echocardiology Ίδρυμα Ευγενίδου 3-4 Οκτωβρίου 2014 Immediate and long term outcome of TAVI: How to evaluate. S. Thomopoulou
- 13<sup>ου</sup> Κύκλου Αλκυονίδων Ημερών Νεφρολογίας με θέμα «Νεφρός και Καρδιαγγειακό Σύστημα: από την παθοφυσιολογία στην κλινική πρακτική» 12 - 14 Φεβρουαρίου 2015, Καλαμπάκα. Υπερηχογραφία καρδίας – νεφρών. Ε.Βλαχάκος, Σ. Θωμοπούλου
- 17th International Symposium on Echocardiology, Ίδρυμα Ευγενίδου 7-8 Οκτωβρίου 2016. Aortic Stenosis, As a Pathophysiologic Entity. Mechanisms of the disease progression. Sofia Thomopoulou

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 4<sup>th</sup> International Meeting of the Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, 30 November– 2 December 2006 «Is Insulin - Depended Diabetic Patients suitable for percutaneous coronary interventions in the era of drug - eluting stents? » P. Karyofyllis, V. Voudris, S. Thomopoulou, N. Plessas, C. Spargias, A. Manginas, G. Pavlides, S. Patsilidakos, D. V. Cokkinos
- 4<sup>th</sup> International Meeting of the Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, 30 November – 2 December 2006 «Results of Coronary Angioplasty Using Drug-Eluting Stent in Diabetic Patients with Silent Ischemia; Comparison with Symptomatic Diabetic Patients»  
S. Thomopoulou, V. Voudris, P. Karyofyllis, S. Patsilidakos, N. Kafkas, C. Spargias, A. Manginas, G. Pavlides, D. V. Cokkinos
- 4<sup>th</sup> International Meeting of the Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, 30 November– 2 December 2006 «Acute and Mid-term Results of Drug-Eluting Stents in the Treatment of Bypass Graft Lesions» C. Kallianos, V. Voudris, S. Patsilidakos, S. Thomopoulou, N. Kafkas, C. Spargias, A. Manginas, G. Pavlides, D. V. Cokkinos
- Monday, 19 June 2006 ABSTRACT 553 Reduction of circulating levels of brain natriuretic peptide and C-reactive protein in patients with congestive heart failure after intermittent administration of levosimendan for 3 months. Vassiliadis I., Thomopoulou S., Mavrogeni S. Papadopoulou E., Giamouzis G. and Cokkinos D.V. European Journal of Heart Failure Supplements .June 2006-Volume 5, Issue DOI: 10.1016/S1567-4215(06)80350- 4
- European Society of Cardiology, Vienna, September 2007 «Diabetic patients with left ventricular ejection fraction < 40% are at increased risk for very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation» V. Voudris, P. Karyofyllis, S. Thomopoulou, S. Patsilidakos, A. Manginas, C. Spargias, G. Pavlides, DV Cokkinos
- American Heart Association, Orlando, Florida, November 2007 «Predictors for very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation in diabetic patients» V. Voudris, P. Karyofyllis, S. Thomopoulou, S. Patsilidakos, A. Manginas, C. Spargias, G. Pavlides, D.V. Cokkinos
- XVIII Journee's Europeennes de la Societe Fracaise de Cardiologie, Paris, 16-19 January 2008 «Very late (>12 months) stent thrombosis after drug – eluting stent

implantation in diabetic patients» V. Voudris, P. Karyofyllis, S. Thomopoulou, S. Patsilinakos, A. Manginas, C. Spargias, G. Pavlides, D.V. Cokkinos

- World Congress of Cardiology, Buenos Aires, 18-21 May 2008 (poster). Long-term clinical outcome of patients with saphenous vein-graft lesions treated with DES comparison with patients treated with BMS. VOUDRIS V, THOMOPOULOU S, KARYOFILLIS P, KALIANOS C, MANGINAS A, PAVLIDESG, SPARGIAS C, COKKINOS DV: (Abstr no 14001)
- European Association of Cardiothoracic Association (EACTA), Athens 27-30 May 2009 Long-term results of drug-eluting stents in diabetic patients according to Diabetic treatment. VOUDRIS V, KARYOFILLIS P, THOMOPOULOU S, MANGINAS A, SPARGIAS C, PAVLIDES G, COKKINOS DV.
- XIX Journee's Europeennes de la Societe Francaise de Cardiologie, 14-17 January 2009, Paris-France. Are insulin dependent diabetic patients suitable for percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents? (poster) V. Voudris, P. Karyofyllis, S. Thomopoulou, A. Manginas, C Spargias, G Pavlides, DV Cokkinos
- XIX Journee's Europeennes de la Societe Francaise de Cardiologie, 14-17 January 2009, Paris-France. Percutaneous Coronary Intervention using drug-eluting stents In elderly (>70 years) diabetic patients: comparison to younger patients. V Voudris, P Karyofyllis, S Thomopoulou, DV Cokkinos.
- EuroPCR 25-28 May 2010, Paris France. TAVI Complication Case. V.Voudris, S.Thomopoulou, G.Karavolias, E.Smbarouni, M.Balanica, D.Tsiapras, M.Papageorgiou, M.Khourì
- 31ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο . Οκτώβριος 2010.(poster). Η επίδραση των ανατομικών και περιεπεμβατικών παραγόντων στη ανάγκη για τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη μετά διαδερμική εμφύτευση αορτικής πρόθεσης Medtronic Core-Valve Implantation. Σ. Θωμοπούλου, Γ. Καραβόλιας, Ε. Σμπαρούνη, Μ.Χουρη., Α.Σμυρλή., Μ.Μπαλανίκα, Δ.Τσιάπρας, Β.Βούδρης
- 32ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο . 20-22 Οκτωβρίου 2011 Θεσσαλονίκη. Η επίδραση της μακροχρόνιας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην κλινική έκβαση διαβητικών ασθενών μετά από εμφύτευση επικαλυμμένων ενδοστεφανιαίων προθέσεων. Π. Καρυοφύλλης, Κ.Δουλαπτσής, Ι.Μούκας, Σ. Θωμοπούλου, Δ.Φ. Κόκκινος, Β.Βούδρης.

- Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, San Francisco 7-11 November 2011. Severe retroperitoneal bleeding due to prostar dislocation following successful Medtronic Core-Valve Implantation. Voudris V, Karavolias GK, Sbarouni E, Balanika M, Smirli A, Doulas N., Tsiapras D, Thomopoulou S, Gkouziouta A, Linardos S., Papageorgiou M., Khouri M
- The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions' 35th Annual Scientific Sessions in Las Vegas, Nevada, USA, 9-12 May 2012. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2012; 79 (S1): S95-96: B-020 .TITLE: Inferior Epigastric Artery as a Landmark for Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation with Core Valve. Manolis Vavuranakis, Konstantinos Kalogeras, Dimitrios Vrachatis, Maria Kariori, Vasilios Voudris, Carmen Moldovan, Konstantinos Aznaouridis, Sophia Vaina, Georgios Lazaros, Konstantina Masoura, Sophia Thomopoulou, Christodoulos Stefanadis.
- The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions' 35th Annual Scientific Sessions in Las Vegas, Nevada, USA, 9-12 May 2012. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2012; 79(S1): S97: C-012 TITLE: Predictive Factors of Access Site Vascular Complications after TAVI in Patients Treated with a Default Percutaneous Strategy. Experience with the Prostar Closure Device. Manolis Vavuranakis, Maria Kariori, Vassilis Voudris, Dimitrios Vrachatis, Konstantinos Kalogeras, Carmen Moldovan, Sophia Thomopoulou, Konstantina Masoura, Konstantinos Aznaouridis, George Lazaros, Sophia Vaina, Christodoulos Stefanadis.
- The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions' 35th Annual Scientific Sessions in Las Vegas, Nevada, USA, 9-12 May 2012. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2012; 79 (S1): S99-100: D-018. Patients with Increased Troponin I Levels After TAVI Manifested Distinct Electrocardiographic Changes. Manolis Vavuranakis, Maria Kariori, Carmen Moldovan, Vassilis Voudris, Dimitrios Vrachatis, Konstantinos Kalogeras, Theodore Papaioannou, Sofia Thomopoulou, Konstantinos Tzannos, George Lazaros, Christodoulos Stefanadis.
- TCT 2012 : Sex-related clinical characteristics and outcome before and after TAVI: two-center experience Manolis Vavuranakis, Maria Kariori, V.Voudris, Carmen Moldovan, S.Thomopoulou, Christos Stefopoulos, Kostas Kalogeras, Dimitris Vrachatis, Evangelia Gravia, Christodoulos Stefanadis



- TCT 2012: Angiographic predictive factors of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation in patients treated with Prostar closure device. Manolis Vavuranakis<sup>1</sup>, Maria Kariori, V.Voudris, Kostas Kalogeras, Dimitris Vrachatis, Carmen Moldovan, S.Thomopoulou, Constantinos Aznaouridis, Constantina Masoura, George Lazaros, Christodoulos Stefanadis
- London PCR 2012: Troponin I levels and electrocardiographic abnormalities after TAVI. How do they relate? Manolis Vavuranakis, Maria Kariori, V.Voudris, Carmen Moldovan, Kostas Kalogeras, Constantinos Aznaouridis, Dimitris Vrachatis, S.Thomopoulou, Theodore Papaioannou, Evangelia Gravia, Christodoulos Stefanadis
- London PCR 2012: Vascular complications after TAVI in patients treated with a truly percutaneous approach can be predicted with simple angiographic indices. Manolis Vavuranakis, Maria Kariori, V.Voudris, Constantinos Aznaouridis, Kostas Kalogeras, Dimitris Vrachatis, Carmen Moldovan, S.Thomopoulou, Constantina Masoura, George Lazaros, Christodoulos Stefanadis
- London PCR 2012: The Aortic Core-valve Athenian Registry (ACA Registry). Manolis Vavuranakis, V.Voudris, Maria Kariori, Carmen Moldovan, S.Thomopoulou, C.Stefopoulos, Constantinos Aznaouridis, Constantina Masoura, Christodoulos Stefanadis
- ACC 61st Annual Scientific Session ACC-2012 with TCT, March 24-27, in Chicago, Illinois. " Distinct electrocardiographic changes in patients with increased troponin I levels after TAVI" Manolis Vavuranakis, Maria Kariori, Carmen Moldovan V Voudris, Kalogeras K, Vrachatis D, T Papaioannou, E.Gravia, Christodoulos Stefanadis
- ESC 2012 : Sex-related clinical characteristics and outcome before and after TAVI: two-centre experience M Vavuranakis, M Kariori, V Voudris, C Moldovan, S Thomopoulou, C Stefopoulos, K Kalogeras, Vrachatis D, E Gravia, C Stefanadis
- ESC 2012: Predictive factors of vascular complications after TAVI in patients treated with a default percutaneous strategy. M Vavuranakis, M Kariori , V Voudris, Vrachatis , C Moldovan, S Thomopoulou, C Aznaouridis, C Stefopoulos, C Stefanadis
- ESC 2012: Association of troponin I levels with distinct electrocardiographic changes after TAVI. M Vavuranakis, M Kariori, C Moldovan V.Voudris, K Kalogeras, D Vrachatis , TH Papaioannou, E Gravia, C Stefanadis

- 34ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο . 10-12 Οκτωβρίου 2013 Αθήνα.  
Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και αιμορραγικές επιπλοκές σε διαβητικούς ασθενείς μετά από τοποθέτηση επικαλυμμένων στεφανιαίων προθέσεων (poster) . Π. Καρσοφύλλης, Κ.Δουλαππτής, Ι.Μούκας, Σ. Θωμοπούλου, Β.Βούδρης.
- TCT-744 Journal of the American College of Cardiology September 16, 2014, Vol. 64, No. 11. Does “High” implantation Of Self-Expandable prosthesis Affect Positively Short- And Long-Term Outcome Of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation? Manolis Vavuranakis ,Maria Kariori,V. Voudris, Konstantinos Kalogeras, Sofia Thomopoulou, Konstantinos Aznaouridis, Evangelia Bei, Carmen Moldovan,Maria Lavda, Dimitrios A.Vrachatis, Christodoulos Stefanadis
- AHA Scientific Sessions 2014, Chicago 15-19 November .Long term (4 Years) Clinical Echocardiographic Results of Transcatheter Self-expanding Medtronic Core Valve Device in Patients with Aortic Stenosis. Vassilis Voudris , Sofia Thomopoulou , Manolis Vavuranakis , Maria Kariori , Christos Stefopoulos , George Karavolias , Carmen Moldovan , Eftychia Sbarouni, Marina Balanika, Mazen Khouri , Christodoulos Stefanadis

#### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΚΑΤΑΧΩΡΗΜΕΝΑ ΣΤΗ ΒΑΣΗ PubMed**

1. A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure.J Card Fail. 2007 Sep;13(7):556-9 Mavrogeni S., Giamouzis G., Papadopoulou E., Thomopoulou S., Dritsas A., Athanasopoulos G., Adreanides E., Vassiliadis I., Spargias K., Panagiotakos D., Cokkinos DV.
2. Angioplasty, stenting and thrombectomy to correct left main coronary stem obstruction by a bioprosthetic aortic valve.J Invasive Cardiol. 2008 Apr;20(4):E124-5 Thomopoulou S., Sfirakis P., Spargias K.
3. Predictors for very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation in diabetic patients. Circulation. 2007; 116:II\_567 Voudris, P. Karyofyllis, S. Thomopoulou, S. Patsilinos, A. Magginas, C. Spargias, G. Pavlides, Cokkinos, D.V.
4. Interleukin 8 and susceptibility to coronary artery disease: a population genetics perspective. J Clin Immunol. 2008 Jul; 28 (4):329-35. Epub 2008 Apr 2 Vogiatzi K, Apostolakis S, Voudris V, Thomopoulou S, Kochiadakis GE, Spandidos DA.

5. Initial Experience with the Impella Recover LP 2.5 Micro-Axial Pump in Patients Undergoing High-Risk Coronary Angioplasty. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 382-387 Thomopoulou S., Manginas A., Cokkinos D.V.
6. Transcatheter Aortic Valve Implantation: First Greek Experience. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 397-407 K. Spargias, A. Manginas, G. Pavlides, M. Khoury, G. Stavridis, P. Rellia, A. Smirli, A. Thanopoulos, M. Balanika, S. Polymeros, S. Thomopoulou, G. Athanassopoulos, G. Karatasakis, R. Mastorakou, S. Lacoumenta, A. Michalis, P. Alivizatos, D. Cokkinos.
7. Predictors for very late stent thrombosis after drug-eluting stent - Implantation in diabetic patients. *EuroInterv.*2008; 4-on line publish-ahead-of-print November 2008 Voudris V., Kariofillis P., Thomopoulou S., Patsilidakos S., Manginas A., Spargias C., Pavlides G., Cokkinos D.
8. Genetic diversity of RANTES gene promoter and susceptibility to coronary artery disease and restenosis after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 Apr 30. K.Vogiatzi, V.Voudris, S.Apostolakis, G E Kochiadakis, S. Thomopoulou, A.Zaravinos, D. A Spandidos.
9. Effect of balloon valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis on levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol*. 2009 Sep 15;104 (6):846-9 Spargias K, Alexopoulos E, Thomopoulou S, Dimopoulos A, Manginas A, Pavlides G, Voudris V, Karatassakis G, Athanassopoulos G, Cokkinos DV.
10. Pulmonary arterial hypertension: many years' experience and modern approach to a malignant disease in a pulmonary hypertension centre. *Hellenic J Cardiol*. 2009 Nov-Dec;50(6):484-92 Karyofilllis P, Manginas A, Thomopoulou S, Balanos D, Spargias K, Cokkinos DV.
11. Interleukin 8 gene polymorphisms and susceptibility to restenosis after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Jan; 29(1):134-40. Vogiatzi K, Apostolakis S, Voudris V, Thomopoulou S, Kochiadakis GE, Spandidos DA.
12. Percutaneous aortic valve implantation of the Medtronic Core Valve self-expanding valve prosthesis via left subclavian artery access: the first case report in Greece. *Hellenic J Cardiol*. 2010 Jul-Aug; 51(4):362-7. Karavolias GK, Georgiadou P, Houris M, Sbarouni E, Thomopoulou S, Tsiapras D, Smirli A, Balanika M, Voudris V.
13. Transcatheter aortic valve implantation, patient selection process and procedure: two centres' experience of the intervention without general anaesthesia. *Hellenic J Cardiol*. 2010 Nov-Dec; 51(6):492-500. Vavuranakis M, Voudris V, Vrachatis DA, Thomopoulou

- S, Toutouzas K, Karavolias G, Tolios I, Sbarouni E, Lazaros G, Chrysohoou C, Khoury M, Brili S, Balanika M, Moldovan C, Stefanadis C.
14. Long-term results after drug-eluting stent implantation in diabetic patients according to diabetic treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2011 Jan-Feb; 52(1):15-22. Voudris V, Karyofillis P, Thomopoulou S, Doulaptsis C, Manginas A, Pavlides G, Cokkinos DV.
  15. Troponin levels after TAVI are related to the development of distinct electrocardiographic changes. *Int J Cardiol.* 2013 Jul 31; 167(2):606-8. Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Thomopoulou S, Aznaouridis K, Kalogeras K, Vrachatis D, Moldovan C, Dima I, Milkas A, Tousoulis D, Stefanadis C.
  16. Inferior epigastric artery as a landmark for transfemoral TAVI. Optimizing vascular access? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 May; 81(6):1061-6 Vavuranakis M, Kalogeras K, Vrachatis D, Kariori M, Voudris V, Aznaouridis K, Moldovan C, Vaina S, Lazaros G, Masoura K, Thomopoulou S, Stefanadis C.
  17. Impact of inflammatory process on left ventricular recovery after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):e118-20 Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Thomopoulou S, Vrachatis D, Aznaouridis K, Moldovan C, Stefopoulos C, Kalogeras K, Dima I, Antonakis V, Mpounas P, Lavda M, Tousoulis D, Stefanadis C.
  18. Permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation of Core Valve prosthesis as determined by electrocardiographic and electrophysiological predictors: a single-centre experience. *Kostopoulou A, Karyofillis P, Livanis E, Thomopoulou S, Stefopoulos C, Doudoumis K, Theodorakis G, Voudris V. Europace.* 2015 Jun 9. pii: euv137. [Epub ahead of print]
  19. Four-year clinical results of transcatheter self-expanding Medtronic Core Valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis. *Thomopoulou S, Vavuranakis M, Kariofillis P, Kariori M, Karavolias G, Balanika M, Smyrli A, Stefopoulos C, Sbarouni E, Moldovan C, Khoury M, Stefanadis C, Voudris V. Age Ageing.* 2016 May; 45(3):427-30

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε με τη συνεργασία της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής - ομώνυμου Αιμοδυναμικού εργαστηρίου του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και του Β' Τμήματος Αιμοδυναμικών Μελετών και Επεμβατικής Καρδιολογικής Κλινικής του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου.

Η πρόοδος και οι εξελίξεις στο χώρο της διαδερμικής αντιμετώπισης βαλβιδοπαθειών τα τελευταία έτη είναι θεαματικές. Η διακαθετηριακή αντικατάσταση της στενωμένης αορτικής βαλβίδας αποτελεί πλέον θεραπεία εκλογής σε ηλικιωμένους ασθενείς υψηλού ή απαγορευτικού χειρουργικού κινδύνου, με επέκταση των ενδείξεων σε νεώτερους ασθενείς με μικρότερο χειρουργικό κίνδυνο, καθώς οι συνεχείς τροποποιήσεις και βελτιώσεις στα τεχνικά χαρακτηριστικά των βιοπροσθετικών βαλβίδων εξελίσσονται ταχύτατα. Ο σκοπός της εκπονηθείσας μελέτης είναι η σύγκριση των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων της διακαθετηριακής τοποθέτησης βιοπροσθετικής αορτικής βαλβίδας χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές οδούς αγγειακής πρόσβασης: την διαμηριαία εμφύτευση – όπως ήταν και ο αρχικός σχεδιασμός της βαλβίδας – και δια της υποκλειδίου αρτηρίας εμφύτευση.

Από τον Ιούνιο του 2008 που εφαρμόστηκε η πρώτη διακαθετηριακή εμφύτευση βιοπροσθετικής αορτικής βαλβίδας στην Ελλάδα έως τον Φεβρουάριο του 2015, που συμπεριλήφθηκε ο τελευταίος ασθενής της παρούσας μελέτης, η εξέλιξη της ίδιας της βαλβίδας είναι ταχύτατη. Οι πρώτες επεμβάσεις στα Αιμοδυναμικά εργαστήρια του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου και του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου, πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια και την καθοδήγηση του ίδιου του Alain Cribier, που αποτέλεσε τον εμπνευστή και δημιουργό της διακαθετηριακής αορτικής βαλβίδας και ήταν εκείνος που πραγματοποίησε την πρώτη εμφύτευση σε άνθρωπο το 2002. Αξίζουν να επισημανθούν οι πολλαπλές ιδιαιτερότητες στο χρονικό διάστημα εκπόνησης της διατριβής τόσο στην συλλογή όσο και επεξεργασία των δεδομένων που αφορούν στις εξελίξεις παγκοσμίως, καθώς η μέθοδος αναπτύσσεται αλματωδώς: αλλαγές στο προφίλ της βιοπρόθεσης ώστε να απευθύνεται σε διαφορετικά μεγέθη αορτικών δακτυλίων, μείωση του μεγέθους των θηκαριών για να βελτιωθούν οι αγγειακές επιπλοκές, αλλαγές στο σύστημα σταθεροποίησης και προώθησης της βαλβίδας ώστε να επιτευχθεί σταθερότητα, επέκταση στις οδούς αγγειακής προσπέλασης - με την υποκλείδιο αρτηρία να λαμβάνει έγκριση το Δεκέμβριο του 2010. Η νέα μέθοδος οδήγησε στην ανάγκη της δημιουργίας νέων ορισμών για όλα τα καταληκτικά σημεία, με τη θέσπιση των κριτηρίων «Valve Academic Research

Consortium – 1 (VARC - I)» το 2011 και των αναθεωρημένων κριτηρίων «Valve Academic Research Consortium - 2 (VARC-2)» το 2012, τα οποία βοήθησαν στην ομοιόμορφη παρουσίαση αποτελεσμάτων και επιπλοκών μετά την επέμβαση, σε δημοσιευμένες μελέτες παγκοσμίως. Πολλά από τα αποτελέσματα χρειάστηκε να επανεξεστούν από την αρχή και να προσαρμοστούν στα κριτήρια και τους ορισμούς VARC-2, ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, εκφράζοντας αρχικά την ευγνωμοσύνη μου στους εξαίρετους επιστήμονες που με τίμησαν αποτελώντας μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή Εμμανουήλ Βαβουρανάκη για την ανάθεση του θέματος, τη συνεργασία, την άμεση ανταπόκριση και καθοδήγησή του σε όλα τα στάδια έρευνας κι εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής. Η επιστημονική του κατάρτιση, το ιατρικό του ήθος και η αδιάκοπη ερευνητική του δραστηριότητα αποτελούν πρότυπο για την άσκηση του ιατρικού καθήκοντος.

Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κωνσταντίνο Τούτουζα για την αμεσότητα, την βοήθεια, την υποστήριξη του και τη διευκόλυνση της προσπάθειάς μου σε όλα τα επίπεδα. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον παγκοσμίου φήμης, Επίτιμο Καθηγητή Χριστόδουλο Στεφανάδη, από τον οποίο έλαβα και τον τίτλο της ειδικότητας ως καρδιολόγος με εξετάσεις στην Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών τον Δεκέμβριο του 2008.

Θερμά, και ξεχωριστά, θέλω να ευχαριστήσω τους Καθηγητές που δέχτηκαν να συμμετέχουν σε αυτήν την προσπάθεια, ως μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής. Τον Καθηγητή και Διευθυντή της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής Δημήτριο Τούσουλη, τον Καθηγητή Νεφρολογίας της Β΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» Δημήτριο Βλαχάκο, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Βιοϊατρικής Τεχνολογίας και Μηχανικής του Κυκλοφορικού Συστήματος Θεόδωρο Παπαϊωάννου και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας Αγγέλη Κωνσταντίνα.

Οφείλω θερμές ευχαριστίες στον δάσκαλό μου, Διευθυντή του Β΄ Τμήματος Αιμοδυναμικών Μελετών κι Επεμβατικής Καρδιολογικής Κλινικής και Συντονιστή Διευθυντή του Καρδιολογικού Τομέα του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου, Βασίλειο Βούδρη. Η αμέριστη υποστήριξη και η επιμονή του κατά τη διάρκεια όλων αυτών των χρόνων, η εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, με την ανάθεση του πιο ενδιαφέροντος

κομματιού της σύγχρονης Καρδιολογίας, όπως είναι η διακαθητηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, με τιμούν και καθόρισαν την πορεία μου και την αφοσίωση μου στην ιατρική επιστήμη. Χωρίς την οργανωτική του ικανότητα και τις συμβουλές του θα ήταν αδύνατη η υλοποίηση της διδακτορικής μου διατριβής.

Σημαντική υπήρξε και η συμβολή, δια τούτο και ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Αναπληρωτή Διευθυντή του τμήματος Αναίμακτων Τεχνικών Δημήτριο Τσιάπρα, για την ολοκλήρωση της εξειδίκευσής μου στην Ηχοκαρδιογραφία, τη διαμόρφωση της Ιατρικής μου σκέψης και την λήψη σημαντικών κλινικών αποφάσεων. Ξεχωριστή ήταν η συνεισφορά του στην κατανόηση κι ερμηνεία των υπερηχοκαρδιογραφικών μελετών των ασθενών της διατριβής. Πολύτιμη, επίσης, ήταν η βοήθεια στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και η συμπαράσταση επί πολλά έτη, του «καρδιακού» μου φίλου, συναδέλφου και συνεργάτη Καρδιολόγου Παναγιώτη Καριοφύλλη, ο οποίος υπήρξε διαρκώς πρόθυμος και έτοιμος να ανταποκριθεί σε κάθε δυσκολία που αντιμετώπισα κατά τη διάρκεια της καταγραφής και ερμηνείας των δεδομένων.

Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τους συναδέλφους που με βοήθησαν στη συλλογή δεδομένων από το Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Μαρία Καρριώρη και Δημήτριο Βραχάτη.

Ολοκληρώνοντας θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τους γονείς και τις αδελφές μου για την υποστήριξη και την πίστη τους σε εμένα. Ευχαριστώ τη μητέρα μου γιατί είχε πάντα στόχο και όραμα στη ζωή της.

Ανεκτίμητη είναι η συμπαράσταση και η πολύπλευρη στήριξη του αγαπημένου μου συντρόφου, συζύγου και συναδέλφου, Ιατρού Ακτινολόγου Στάθη Βλαχάκου στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής. Με την παρουσία του κάλυψε και αναπλήρωσε πολλές φορές το κενό που άφηνε η πολύωρη ενασχόληση μου με την Ιατρική.

Ευχαριστώ τον μικρό μας γιο, Ορέστη Βασίλη Βλαχάκο, που ήρθε στη ζωή μας και έγινε ο λόγος για τα πάντα.

*Στον Στάθη*

*και στον Ορέστη μας*



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

**Εισαγωγή:** Η διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (Transcatheter aortic valve implantation, TAVI) αποτελεί μια πρόκληση ως θεραπευτική εναλλακτική λύση για ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτής υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Ένας σημαντικός αριθμός των υποψηφίων δεν μπορούν να υποβληθούν σε TAVI διαμέσω της μηριαίας αγγειακής πρόσβασης λόγω της απαγορευτικής ανατομίας των λαγονομηριαίων αρτηριών ή εκτεταμένης αθηροσκληρωτικής νόσου. Σε αυτούς τους ασθενείς η εμφύτευση διαμέσω της υποκλειδιάς αρτηρίας μπορεί να είναι εφικτή.

**Στόχος:** Ο στόχος μας ήταν να εκτιμηθεί προοπτικά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διαδερμικής δια της υποκλειδίου αρτηρίας σε σχέση με τη διαμηριαία προσπέλαση τοποθέτησης αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση.

**Μέθοδοι και αποτελέσματα:** Μελετήθηκαν 193 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε TAVI μεταξύ Ιουνίου 2008 και Φεβρουαρίου 2015 σε δύο νοσοκομεία. Η υποκλειδίου αγγειακή προσπέλαση επιλέχθηκε σε 36 ασθενείς (18.7%). Το logistic Euro Score ήταν σημαντικά υψηλότερο στην υποκλειδία σε σχέση με την μηριαία ομάδα ( $30.88 \pm 10.8$  έναντι  $25.78 \pm 10.1$ ;  $p = 0.009$ ), καθώς επίσης και ο δείκτης μάζας σώματος ( $24.29 \pm 3.4\%$  έναντι  $26.91 \pm 3.9\%$ ;  $p = 0.001$ ), το ποσοστό της περιφερικής αρτηριακής νόσου ( $94.4$  έναντι  $32.7\%$ ;  $p < 0.001$ ) και το ποσοστό των ασθενών με χαμηλής ροής - χαμηλής κλίσης σοβαρή στένωση της αορτής ( $34.3$  έναντι  $14.0\%$ ;  $p = 0.004$ ). Η επιτυχία της επέμβασης ήταν παρόμοια, στο  $97.2$  έναντι  $94.9\%$  της υποκλειδίου σε σχέση με την μηριαία ομάδα, αντίστοιχα ( $p = 0.876$ ) καθώς και η περιεπεμβατική θνητότητα, στο  $2.8\%$  έναντι του  $0.6\%$  ( $p = 0.339$ ). Σημαντικά υψηλότερη ήταν η χρήση γενικής αναισθησίας στην ομάδα της υποκλειδίου ( $94.4$  έως  $41.4\%$ ;  $p = 0.001$ ). Ανάγκη για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη ( $41.4$  έναντι  $36.9\%$ ;  $p = 0.654$ ), οξεία νεφρική ανεπάρκεια σταδίου I-II ( $36.10\%$  σε  $34.40\%$ ;  $p = 0.846$ ) και σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές ( $36.10$  με  $34.60\%$ ;  $p = 0.865$ ) ήταν οι πιο συχνές επιπλοκές σε νοσοκομείο, αλλά η συχνότητα εμφάνισης δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, η οξεία μυοκαρδιακή βλάβη ( $46.4$  έναντι  $23.5\%$ ;  $p = 0.014$ ) και οι αγγειακές επιπλοκές ( $8.3$  έως  $27.4\%$ ;  $p = 0, 016$ ) παρατηρήθηκαν πιο συχνά στην υποκλειδία αγγειακή προσπέλαση. Δεν παρατηρήθηκαν ειδικές σοβαρές επιπλοκές που να σχετίζονται με την υποκλειδία πρόσβαση (ρήξη αγγείου, τραυματισμός ή ισχαιμία της έσω μαστικής αρτηρίας ή του βραχιόνιου πλέγματος). Ο επιπολασμός της τουλάχιστον μέτριας παραβαλβιδικής ανεπάρκειας ( $\geq 2 / 4$ ) ήταν  $14.3$  έναντι  $13.0\%$  στην υποκλειδία εμφύτευση σε σχέση με την ομάδα της μηριαίας, αντίστοιχα ( $p = 0.838$ ). Η θνητότητα στον ένα μήνα μετά τη επέμβαση ήταν  $8.34$  έναντι  $3.2\%$  ( $p = 0.179$ ) και στο πρώτο έτος παρακολούθησης ήταν  $13.9$  έναντι  $10.8\%$  στην υποκλειδία σε σχέση με την μηριαία ομάδα ( $p = 0.594$ ), αντίστοιχα. Η οξεία νεφρική βλάβη και η τουλάχιστον μέτρια παραβαλβιδική ανεπάρκεια φάνηκε να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της θνησιμότητας στο πρώτο έτος παρακολούθησης.

**Συμπεράσματα:** Η υποκλειδία προσέγγιση είναι εφικτή και ασφαλής επιλογή για TAVI, παρέχοντας άριστα περιεπεμβατικά αποτελέσματα και χαμηλά ποσοστά επιπλοκών ενδονοσοκομειακά. Η προσέγγιση αυτή πρέπει να θεωρηθεί ως έγκυρη εναλλακτική λύση τόσο για τους ασθενείς με αδύνατη ή τεχνικά δύσκολη διαμηριαία προσέγγιση.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ABSTRACT)

**Introduction:** Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) represents a challenging therapeutic alternative for patients with severe aortic stenosis at high surgical risk. A relevant number of TAVI candidates cannot undergo the standard transfemoral vascular access due to unfavourable iliofemoral anatomy or extensive atherosclerotic disease. In these patients, a trans-subclavian approach may be feasible.

**Aim:** Our aim was to prospectively assess the safety and efficacy of the trans-subclavian approach for TAVI, as compared with the transfemoral approach.

**Methods and results:** We included 193 patients, who all underwent a percutaneous aortic valve implantation between June 2008 and February 2015. The subclavian approach was used in 36 cases (18.7%). The logistic Euro Score was significantly higher in the subclavian vs. femoral group ( $30.88 \pm 10.8$  vs.  $25.78 \pm 10.1$ ;  $p = 0.009$ ), as well as lower body mass index ( $24.29 \pm 3.4$  % vs.  $26.91 \pm 3.9$ %;  $p = 0.001$ ), rate of peripheral artery disease (94.4 vs. 32.7%,  $P < 0.001$ ) and rate of patients with low flow - low gradient severe aortic stenosis (34.3 vs. 14.0%;  $p = 0.004$ ). Procedural success was equally obtained in 97.2 vs. 94.9% of the subclavian vs. femoral groups, respectively ( $p = 0.876$ ), with higher use of general anaesthesia (94.4 to 41.4%;  $p < 0.001$ ) and intraprocedural mortality of 2.8% vs. 0.6% ( $p = 0.339$ ). Need for permanent pacemaker implantation (41.4 vs. 36.9%;  $p = 0.654$ ), acute kidney disease stage I–II (36.10% to 34.40%;  $p < 0.846$ ) and major bleeding complications (36.10 to 34.60%;  $p = 0.865$ ) were the most common in-hospital complications. But the incidence was not different between the two groups. However, acute myocardial injury (46.4 to 23.5%;  $p = 0.014$ ) and vascular complications (8.3 to 27.4%;  $p = 0.016$ ) were observed more frequently in the subclavian approach. No specific serious complications related to subclavian access (vessel rupture, vertebral or internal mammary ischaemia, brachial plexus injury) were reported. The prevalence of more than mild paravalvular leak at discharge was 14.3 vs. 13.0% in the subclavian vs. femoral group, respectively ( $p = 0.838$ ).

Thirty-day mortality was 8.34 vs. 3.2% ( $p = 0.179$ ) and one year mortality was 13.9 vs. 10.8% in the subclavian vs. femoral group ( $p = 0.594$ ), respectively. Acute kidney injury and moderate/ severe paravalvular regurgitation (PVR) appeared to be independent predictors of 1 year mortality.

**Conclusions:** Subclavian approach is a feasible and safe option for TAVI, providing excellent procedural success and low in-hospital complication rates. Our findings suggest that this approach should be considered as a valid alternative both for patients with an impossible femoral approach and also for those imposing a difficult but still feasible access.

## **ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ (ΓΕΝΙΚΟ)**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

### ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Η εκφυλιστική, ασβεστοποιός στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι η συχνότερη βαλβιδοπάθεια στους ηλικιωμένους ασθενείς και η συχνότερη αιτία αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας στον Δυτικό Κόσμο.<sup>1,2</sup>

Σύμφωνα με το Euro Heart Survey on Vascular Heart Disease στον πληθυσμό της Ευρώπης με ηλικία μεγαλύτερη των 77 ετών η συχνότητα της σοβαρής στένωσης της αορτικής βαλβίδας αφορά στο 4% και περίπου 60.000 επεμβάσεις χειρουργικής αντικατάστασης της βαλβίδας πραγματοποιούνται ετησίως.<sup>3</sup>

### ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Τα αίτια της αορτικής στένωσης είναι:

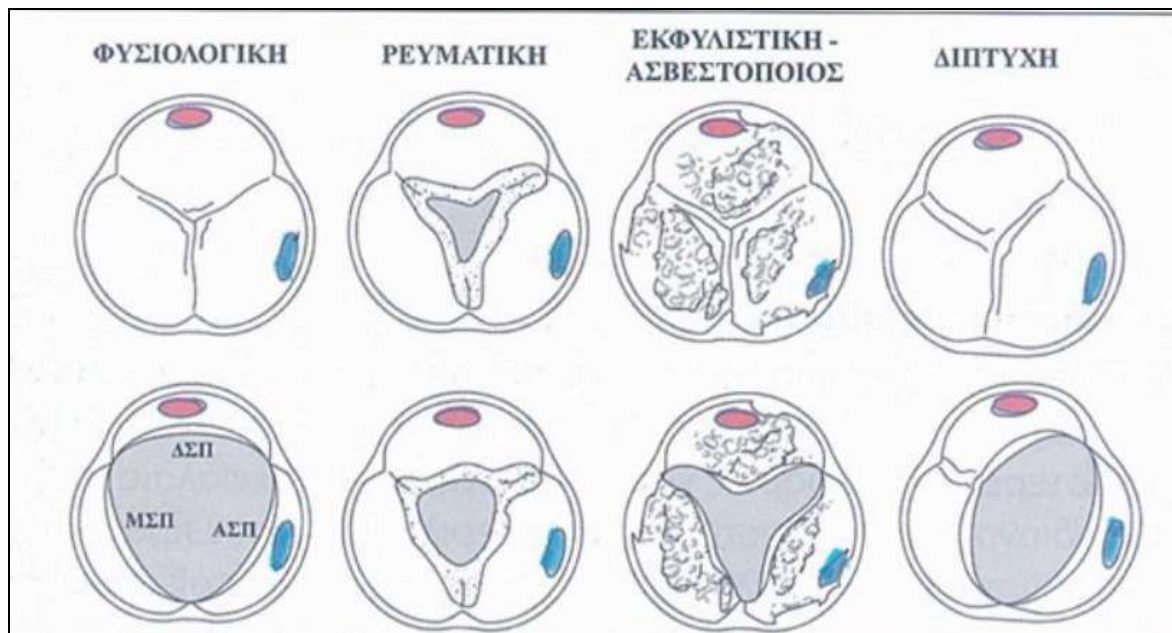
Συγγενής στένωση: η αορτική βαλβίδα με συγγενή ανωμαλία μπορεί να είναι μονόπτυχη ή δίπτυχη βαλβίδα. Η μονόπτυχες βαλβίδες προκαλούν σοβαρή απόφραξη κατά τη βρεφική ηλικία και είναι οι πιο συχνές διαμαρτίες, που απαντώνται σε θανατηφόρο βαλβιδική στένωση σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους. Οι συγγενείς δίπτυχες βαλβίδες μπορεί να είναι στενωτικές με συγκόλληση των πτυχών τους στις μεταξύ τους σχισμές κατά τη γέννηση, αλλά συνηθέστερα δεν προκαλούν σοβαρού βαθμού στένωση του αορτικού στομίου κατά την παιδική ηλικία. Η διαταραγμένη αρχιτεκτονική τους δημιουργεί τυρβώδη ροή, η οποία τραυματίζει τις πτυχές και οδηγεί σε ίνωση, ακαμψία, ασβέστωση τους και στένωση του αορτικού στομίου στην ενήλικη ζωή<sup>4</sup>.

Η εκφυλιστική ασβεστοποιός στένωση: σχετίζεται με την ηλικία και είναι η συχνότερη αιτία στένωσης της βαλβίδας στους ενήλικες. Αν και αρχικά θεωρήθηκε αποτέλεσμα ετών φυσιολογικής καταπόνησης σε μία κατά τα άλλα φυσιολογική βαλβίδα, έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μια εκφυλιστική εξεργασία που μοιράζεται πολλά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά με την αθηροσκλήρυνση.<sup>5-8</sup> Μία σειρά από υπερπλαστικές και φλεγμονώδεις μεταβολές με άθροιση λιπιδίων, αύξηση της δραστηριότητας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, διήθηση από μακροφάγα, αφρώδη κύτταρα και T-λεμφοκύτταρα οδηγούν τελικά σε οστικό σχηματισμό και προοδευτική επασβέστωση, αρχικά κατά μήκος της βάσης των αορτικών πτυχών και σταδιακά σε περιορισμένη κινητικότητα σε όλη την έκταση αυτών. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ασβεστοποιού αορτικής στένωσης είναι παρόμοιοι με αυτούς της αγγειακής αθηροσκλήρυνσης και περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης, σακχαρώδη

διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση και κάπνισμα.<sup>9-10</sup>

Ρευματική προσβολή: είναι πλέον σπάνια στο δυτικό κόσμο και σχεδόν πάντα συνυπάρχει και προσβολή της μιτροειδούς βαλβίδας. Οδηγεί σε οζώδη πάχυνση και συνένωση των πτυχών της αορτικής βαλβίδας.

Άλλα, σπάνια αιτία στένωσης της αορτικής βαλβίδας, είναι η οικογενής υπερχοληστερολαιμία<sup>11</sup>, η νόσος Paget<sup>12</sup> και η αλκαπτονουρία.<sup>13</sup>



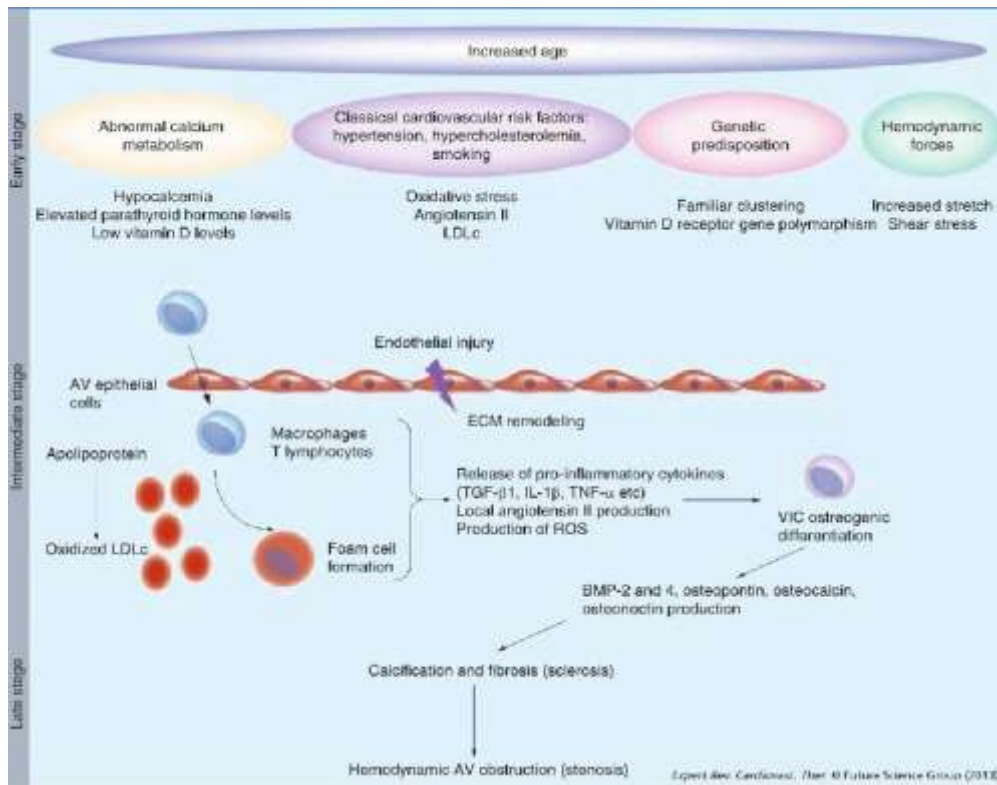
**Εικόνα 1-** Αίτια στένωσης της αορτικής βαλβίδας.



**Εικόνα 2 -** Μακροσκοπικά άποψη μίας αορτικής βαλβίδας.

Η αριστερή εικόνα παρουσιάζει ένα παράδειγμα μιας φυσιολογικής αορτικής βαλβίδας.

Η δεξιά εικόνα παρουσιάζει μια αορτική βαλβίδα με εκφυλιστική ασβεστοποίηση.



**Εικόνα 3** - Η παθογένεση της ασβεστοποιού στένωσης της αορτικής βαλβίδας έχει σχηματικά διαχωριστεί σε πρώιμο, ενδιάμεσο και τελικό στάδιο.

Η προχωρημένη ηλικία μπορεί γενικά να θεωρηθεί ως προϋπόθεση για την έναρξη της διαδικασίας της νόσου που αυξάνεται με την παρουσία παραγόντων κινδύνου (ανώμαλου μεταβολισμού του ασβεστίου, κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η γενετική προδιάθεση και αιμοδυναμικές παράμετροι). Αυτές οι συνθήκες προκαλούν βλάβη του ενδοθηλίου των πτυχών της αορτικής βαλβίδας που ακολουθείται από υποενδοθηλιακή συσσώρευση λιπιδίων, διήθηση των ενεργοποιημένων φλεγμονωδών κυττάρων και απελευθέρωση ενός καταρράκτη προφλεγμονωδών κυτοκινών, η οποία επάγει την αναδιαμόρφωση και την οστεογονική διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει ενεργοποίηση των μεσολαβητών (BMP-2 και 4, οστεοποντίνης, οστεοκαλσίνης και οστεονεκτίνη), προκαλώντας ασβεστοποίηση και στο τελικό στάδιο, αιμοδυναμικά σημαντική απόφραξη της βαλβίδας.

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Το φυσιολογικό λειτουργικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας στους ενήλικες είναι περίπου 3 με 4 cm<sup>2</sup>. Σε ενήλικες με στένωση της αορτικής βαλβίδας η απόφραξη, συνήθως, αναπτύσσεται βαθμιαία στη διάρκεια μιας παρατεταμένης χρονικής περιόδου. Η παροχή της αριστερής κοιλίας διατηρείται μέσω της προκαλούμενης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, σύμφωνα με το νόμο Laplace, η οποία μπορεί να συντηρεί μεγάλη κλίση πίεσης διαμέσω της αορτικής βαλβίδας για πολλά έτη, χωρίς να μειωθεί η καρδιακή παροχή, χωρίς να διαταθεί και χωρίς να αναπτύξει συμπτώματα ο ασθενής.

Η Ηχοκαρδιογραφία - Doppler αποτελεί τη μέθοδο εκλογής τόσο για τη διάγνωση, όσο και για την εκτίμηση της βαρύτητας της αορτικής στένωσης, καθώς περιγράφει με ακρίβεια την ανατομία της αορτικής βαλβίδας, προσδιορίζει την υδραυλική συμπεριφορά της και καθορίζει την επίπτωσή της στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η στένωση αορτικής βαλβίδας ορίζεται με βάση της κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και Αμερικάνικης Υπερηχοκαρδιογραφικής Εταιρείας με τη χρήση Doppler υπερηχογραφίας<sup>14-15</sup>. Η στένωση αορτικής βαλβίδας θεωρείται σοβαρή, όταν το αορτικό βαλβιδικό στόμιο είναι μικρότερο του 1.0 cm<sup>2</sup> (ή < 0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), η μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης άνω των 50 mmHg (ή > 40 mmHg σύμφωνα με τις Αμερικάνικες οδηγίες) και η μέγιστη ταχύτητα ροής διαμέσου της βαλβίδας μεγαλύτερη από 4 m/ sec (που αντιστοιχεί σε μέγιστη διαβαλβιδική κλίση πίεσης > 64 mmHg), όπως αυτά υπολογίζονται ηχοκαρδιογραφικά.

	Mild	Moderate	Severe
Jet velocity (m/second)	<3.0	3.0 – 4.0	>4.0
Mean gradient (mmHg)	<25	25 – 40	>40
Valve area (cm <sup>2</sup> )	>1.5	1.0 – 1.5	<1.0
Valve area index (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	-	-	<0.6

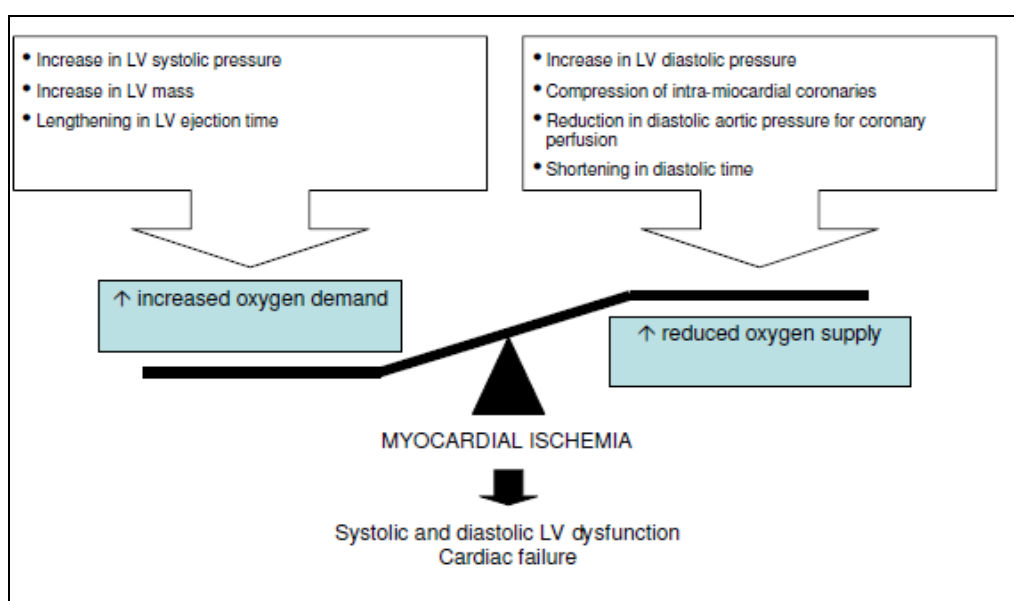
Πίνακας 1 - Ταξινόμηση της βαρύτητα της στένωσης της αορτικής βαλβίδας σε ενήλικες

Ωστόσο η κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα εξαρτάται από τη ροή και, όταν χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της σοβαρότητας της στένωσης της βαλβίδας, θα πρέπει να αξιολογείται με τη γνώση της καρδιακής παροχής.

Η μακροχρόνια παρεμπόδιση της εκροής του αίματος διαμέσω της στενωμένης αορτικής βαλβίδας οδηγεί σε αύξηση της συστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, αύξηση του χρόνου εξώθησης και υπερτροφία με αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα τις συνεχώς αυξανόμενες ανάγκες μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου.

Ταυτόχρονα, η αυξημένη διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, ο μειωμένος διαστολικός χρόνος – χρόνος μυοκαρδιακής αιμάτωσης- καθώς και η μειωμένη αορτική διαστολική πίεση, μειώνουν την πίεση στα στεφανιαία αγγεία με αποτέλεσμα την μείωση προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο<sup>16-18</sup>. Η ανισορροπία μεταξύ της ζήτησης και της προσφοράς του οξυγόνου έχει σαν αποτέλεσμα την ισχαιμία του μυοκαρδίου με έκπτωση και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 4).

Πράγματι, όταν η στένωση είναι σοβαρή και η καρδιακή παροχή είναι φυσιολογική, η μέση κλίση πίεσης είναι γενικά μεγαλύτερη από 40 mmHg. Όταν όμως η καρδιακή παροχή είναι χαμηλή, σοβαρή στένωση μπορεί να είναι παρουσιάζεται με χαμηλότερη διαβαλβιδική κλίση και ταχύτητα.



**Εικόνα 4** - Οι κυριότεροι καθαριστικοί παράγοντες της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου σε αορτική στένωση. Η ανισορροπία μεταξύ της ζήτησης και της προσφοράς του οξυγόνου έχει σαν αποτέλεσμα την ισχαιμία του μυοκαρδίου με έκπτωση της κοιλιακής απόδοσης.

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Στη φυσική ιστορία των ασθενών με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας υπάρχει μία μακρά λανθάνουσα περίοδος, στη διάρκεια της οποίας παρατηρείται βαθμιαία επιδεινούμενη απόφραξη και αύξηση του φορτίου πίεσης στο μυοκάρδιο, ενώ ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός. Οι κυρίες εκδηλώσεις της αορτικής στένωσης είναι στηθάγχη, δύσπνοια και συγκοπή. Αυτές συνήθως αρχίζουν κατά την πέμπτη ή την έκτη δεκαετία της ζωής σε ασθενείς με συγγενή ή ρευματικής αιτιολογίας στένωση ενώ, πιο καθυστερημένα, μετά την εβδόμη έως ένατη δεκαετία σε αυτούς με εκφυλιστική ασβεστοποιό στένωση<sup>19-21</sup>.



Στηθάγχη παρατηρείται σε περίπου δύο τρίτα των ασθενών με σημαντική αορτική στένωση, οι μισοί εκ των οποίων έχουν και στεφανιαία νόσο. Η στηθάγχη οφείλεται σε συνδυασμό αυξημένων αναγκών σε οξυγόνο του υπερτροφικού μυοκαρδίου και μείωσης της προσφοράς εξαιτίας της υπέρμετρης συμπίεσης των στεφανιαίων αγγείων.

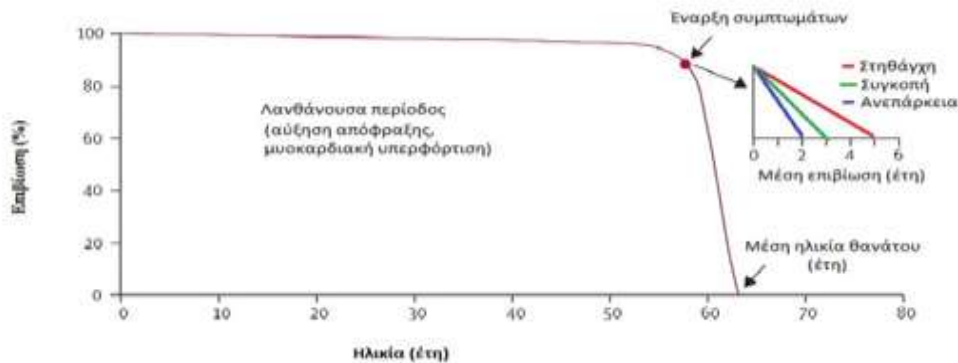
Η συγκοπή συνήθως οφείλεται στην μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της προσπάθειας, όταν η αρτηριακή πίεση μειώνεται συνεπεία συστηματικής αγγειοδιαστολής με την παρουσία μιας σταθερής καρδιακής παροχής. Η συγκοπή έχει επίσης αποδοθεί σε δυσλειτουργία του αντανεκλαστικού των τασεουποδεχέων των ασθενών σε σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, καθώς και σε αγγειοδιασταλτική απάντηση στην υψηλή συστολική πίεση της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της άσκησης. Πρόδρομα συμπτώματα της συγκοπής είναι συχνά. Δύσπνοια στην κόπωση, ορθόπνοια, παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια και πνευμονικό οίδημα αντανεκλούν ποικίλους βαθμούς πνευμονικής φλεβικής υπέρτασης.

Αιφνίδιος θάνατος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας και χωρίς στεφανιαία νόσο έχει χαμηλή συχνότητα, όχι σημαντικά διαφορετικό από εκείνο του γενικού πληθυσμού. Ωστόσο, σε συμπτωματικούς ασθενείς, αιφνίδιος θάνατος αναφέρεται μεταξύ 13-34%, και σχετίζεται με αρρυθμίες, ανάπτυξη κοιλιακής ταχυκαρδίας, διαταραχές αγωγιμότητας ή ανώμαλο αντανεκλαστικό Bezold Jarisch (υπόταση, βραδυκαρδία). Γαστρεντερική αιμορραγία, είτε ιδιοπαθής, είτε λόγω αγγειοδυσπλασίας (συνηθέστερα του παχέος εντέρου) ή άλλες αγγειακές δυσπλασίες, εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση και μπορεί να διορθωθεί αυτόματα μετά την αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (AVR)<sup>22</sup>.

## **ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΗ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ**

Από τη στιγμή που εμφανίζονται συμπτώματα λόγω της στένωσης, η επιδείνωση είναι ραγδαία. Συνολικά η πενταετής επιβίωση είναι 15-50%. Οι καμπύλες επιβίωσης (εικόνα 5) δείχνουν ότι το διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων για τον χρόνο του θανάτου είναι περίπου 2 χρόνια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, 3 χρόνια σε εκείνους με συγκοπή, και 5 χρόνια σε εκείνους με στηθάγχη. Από μελέτη προκύπτει ότι, ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή στένωση έχουν επιβίωση 92% για ένα έτος χωρίς μείζονα συμβάντα (θάνατο, αντικατάσταση βαλβίδας, καρδιακά συμπτώματα), 61% για 3 έτη και 42% για 5 έτη. Η μελέτη βέβαια αφορούσε μικρότερες ηλικίες ασθενών<sup>23</sup>. Έτσι, η ανάπτυξη των συμπτωμάτων προσδιορίζει ένα κρίσιμο σημείο στη φυσική ιστορία της αορτικής στένωσης. Οι ασθενείς με σοβαρή στένωση χρήζουν προσεκτικής παρακολούθησης, προκειμένου να

προσδιοριστεί η κατάλληλη χρονική στιγμή για την χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας.



**Εικόνα 5** - Φυσική ιστορία της στένωσης αορτής χωρίς χειρουργική θεραπεία. Η έναρξη των συμπτωμάτων προσδιορίζει τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για θάνατο στη διάρκεια των επόμενων 2 έως 3 ετών

(Ross J Jr, Braunwald E: Aortic stenosis. Circulation. 38 [Suppl V]: 61, 1968).

Παράγοντες που καθορίζουν τη θνητότητα στους ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι: η διαβαλβιδική ταχύτητα  $>4.5$  m/s, η ηλικία και η νεφρική ανεπάρκεια. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, η έκβαση είναι πτωχότερη όταν υπάρχει αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλή διαβαλβιδική ροή και χαμηλή κλίση πίεσης. Η εμφάνιση συμπτωμάτων είναι ταχύτερη σε αυτούς με μεγάλη υπερτροφία των τοιχωμάτων και πολύ μικρό στόμιο βαλβίδας<sup>24</sup>.

Ο ρυθμός προόδου της στένωσης έχει εκτιμηθεί με καρδιακό καθετηριασμό και υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες σε ασθενείς με μετρίου βαθμού στένωση<sup>19</sup>. Φαίνεται ότι μερικοί ασθενείς εμφανίζουν μια μείωση στην περιοχή της βαλβίδας από 0.1 έως 0.3 cm<sup>2</sup> ανά έτος. Ο μέσος ρυθμός της αλλαγής είναι 0.12 cm<sup>2</sup> ανά έτος και η πίεση κλίση κατά μήκος της βαλβίδας μπορεί να αυξηθεί κατά τουλάχιστον 10 έως 15 mmHg ανά έτος. Ωστόσο, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς παρουσίασαν μικρή ή καμία εξέλιξη σε μια περίοδο 3 έως 9 ετών, γεγονός που καθιστά αδύνατον να προβλεφθεί ο ρυθμός εξέλιξης σε κάθε μεμονωμένο ασθενή. Η εξέλιξη της αορτικής στένωσης μπορεί να είναι πιο ταχεία σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με πιο σοβαρή ασβεστοποίηση. Επειδή δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ο ακριβής ρυθμός εξέλιξης σε ένα συγκεκριμένο ασθενή, τακτική κλινική και ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση είναι υποχρεωτικά σε όλους τους ασθενείς με ασυμπτωματική ήπια έως μέτρια στένωση αορτικής βαλβίδας.

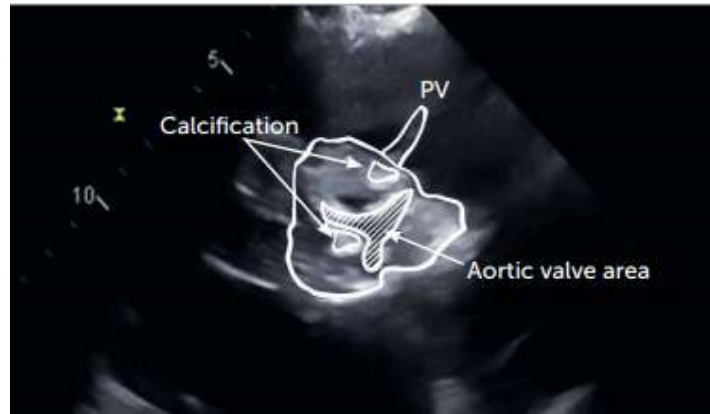
## **ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΤΕΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ**

### **A. Υπερηχογραφική εκτίμηση της στένωσης**

Η ηχοκαρδιογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής τόσο για τη διάγνωση, όσο και για την εκτίμηση της βαρύτητας της αορτικής στένωσης, καθώς περιγράφει με ακρίβεια την ανατομία της αορτικής βαλβίδας, προσδιορίζει την υδραυλική συμπεριφορά της και καθορίζει την επίπτωσή της στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας .

Η εμφάνιση της βαλβίδας και η κινητικότητα των πτυχών της από τη δυσδιάστατη ηχοκαρδιογραφία δίνει τις πρώτες πληροφορίες για τη βαρύτητα της αορτικής στένωσης<sup>25</sup>. Η ανατομία και η κινητικότητα της αορτικής βαλβίδας ελέγχονται καλύτερα από τον επιμήκη παραστερνικό άξονα, από το βραχύ παραστερνικό άξονα - στο επίπεδο των μεγάλων αγγείων - και από τον επιμήκη κορυφαίο άξονα των τριών κοιλοτήτων και, σε μικρότερο βαθμό, από τον κορυφαίο άξονα των πέντε κοιλοτήτων. Αν έστω και μια πτυχή της βαλβίδας ανοίγει καλά παρά την παρουσία σοβαρής ασβέστωσης των άλλων δυο, η ύπαρξη σοβαρής στένωσης δεν είναι πιθανή. Η διάνοιξη της επηρεάζεται από τον όγκο παλμού, οπότε, σε περιπτώσεις συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, η κινητικότητα των αορτικών πτυχών μπορεί να είναι ελαττωμένη. Η άμεση πλανιμέτρηση του στομίου, τόσο από τη διαθωρακική αλλά ιδιαίτερα από τη διοισοφάγεια απεικόνιση, θεωρείται αξιόπιστη, αλλά, στην κλινική πράξη δε συμφωνεί πάντα με το αιμοδυναμικά υπολογιζόμενο δραστικό στόμιο<sup>26</sup>.

Η δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία είναι πολύ σημαντική στην ανίχνευση συνοδού βαλβιδοπάθειας, στην εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, τον προσδιορισμό της υπερτροφίας και της μάζας της αριστερής κοιλίας, στην εκτίμηση των διαστάσεων της αορτικής ρίζας και της ανιούσης αορτής. Το ανατομικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας μπορεί να υπολογισθεί και με πλανιμέτρηση, υπερηχοκαρδιογραφικά στο βραχύ άξονα, στην φάση της συστολής στο επίπεδο των άκρων των γλωχίνων (εικόνα 6). Η πιο ακριβής πλανιμέτρηση γίνεται με το τρισδιάστατο (3D) διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (TEE), όπου μπορούν με ακρίβεια να εντοπισθούν τα άκρα τα γλωχίνων. Το στόμιο της αορτικής βαλβίδας μπορεί να υπολογισθεί με πλανιμέτρηση και με την πολυτομική αξονική τομογραφία (MSCT) και με μαγνητικό συντονισμό (MRI), όμως, οι μέθοδοι αυτοί έχουν την ίδια περίπτωση διαγνωστική ακρίβεια με το 3D TEE.

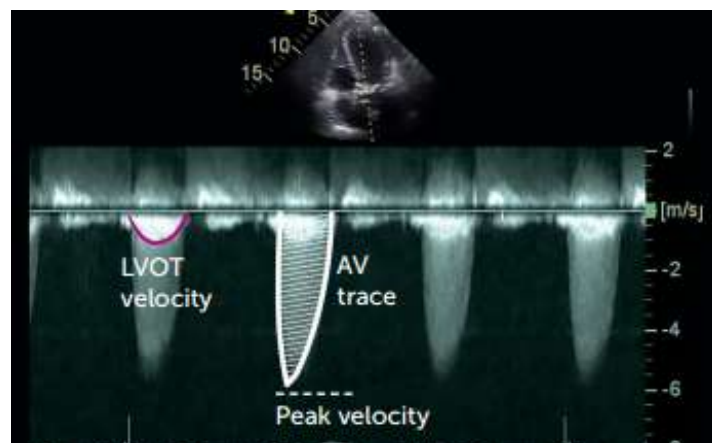


**Εικόνα 6** - Το ανατομικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας μπορεί να υπολογισθεί και με πλανιμέτρηση, υπερηχοκαρδιογραφικά στο βραχύ άξονα.

Η ηχοκαρδιογραφία Doppler επιτρέπει τον υπολογισμό του λειτουργικού στομίου της αορτικής βαλβίδας, καθώς και την κλίση πίεσης μεταξύ της αριστερής κοιλίας και της αορτής. Με το συνεχές Doppler είναι δυνατόν να υπολογιστούν η μέγιστη κλίση πίεσης και η μέση κλίση χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη εξίσωση Bernoulli.

$$\text{Μέγιστη κλίση πίεσης} = 4 V_{\max}^2$$

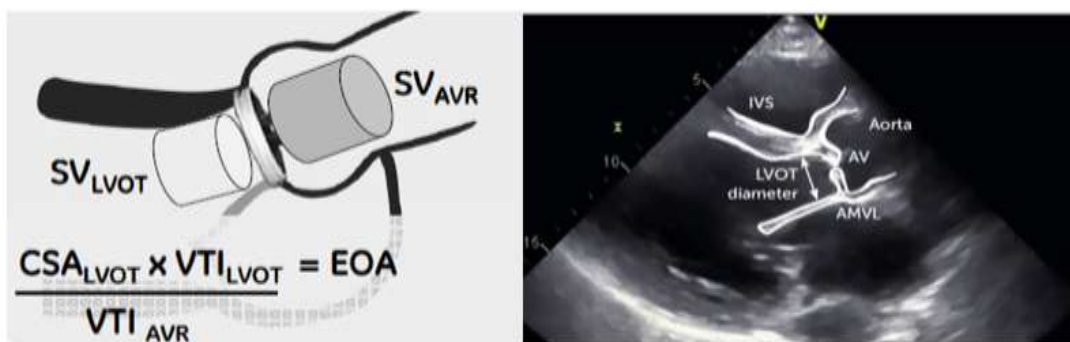
Όπου  $V_{\max}$ , η μέγιστη ταχύτητα διαμέσω της αορτικής βαλβίδας με μέτρηση της ταχύτητας με συνεχές DOPPLER (συνήθως από την κορυφαία λήψη των 5 κοιλοτήτων).



**Εικόνα 7** - Για τη μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης υπολογίζουμε το ολοκλήρωμα των ταχυτήτων σε όλο το φάσμα του σήματος.

Για τη μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης (εικόνα 7), υπολογίζουμε το VTI - το ολοκλήρωμα των ταχυτήτων σε όλο το φάσμα του σήματος. Είναι πιο αντιπροσωπευτική της βαρύτητας της στένωσης από τη μέγιστη ταχύτητα, η οποία περιγράφει μόνο ένα σημείο του σήματος.

Ο υπολογισμός του δραστικού στομίου της βαλβίδας είναι σημαντικός δείκτης για τη εκτίμηση της λειτουργίας της βαλβίδας γιατί είναι σχετικά ανεξάρτητος από τη ροή του αίματος, αντίθετα με την κλίση πίεσης (flow-independent). Υπολογίζεται με την εξίσωση συνεχείας και ισούται με το γινόμενο της διαμέτρου του χώρου εξόδου αριστερής κοιλίας ( $CSA_{LVOT}$ ) επί το  $VTI_{LVOT}$  στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (μετρημένο με παλμικό Doppler), που αποτελεί και τον όγκο παλμού, δια το  $VTI_{AVR}$  στην αορτική βαλβίδα (μετρημένο με συνεχές Doppler) (Εικόνα 8).



**Εικόνα 8** - Ο υπολογισμός του δραστικού στομίου της βαλβίδας με την εξίσωση συνεχείας.

Τα συχνότερα λάθη γίνονται στη μέτρηση της διαμέτρου του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT) καθώς η τιμή του στον τύπο της εξίσωσης συνεχείας υψώνεται στο τετράγωνο. Η μέτρησή της γίνεται από την επιμήκη παραστερνική λήψη, στη συστολή, αμέσως κάτω από τη βάση των αορτικών πτυχών και από τις εσωτερικές επιφάνειες του μεσοκοιλιακού και του οπίσθιου αορτικού τοιχώματος (inner to inner edge). Επίσης, η διόρθωση του δραστικού στομίου με την επιφάνεια σώματος (BSA) είναι πολύ σημαντική. Σε περιπτώσεις που η ποιότητα των εικόνων είναι τέτοια που δεν επιτρέπει τον ασφαλή υπολογισμό του αορτικού στομίου, ο λόγος  $VTI_{LVOT} / VTI-V_{max} < 0.25$  (DVI ΔΕΙΚΤΗΣ) είναι ενδεικτικός σοβαρής αορτικής στένωσης.

Η υποομάδα των ασθενών με σοβαρή αορτική στένωση και χαμηλό κλάσμα εξώθησης, είναι εκείνη που εμφανίζει την υψηλότερη θνητότητα και τη χειρότερη πρόγνωση<sup>28, 29</sup>. Στους ασθενείς αυτούς, κύρια βλάβη είναι η βαλβιδική νόσος και η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι δευτερεύουσα και οφείλεται στο αυξημένο μεταφόρτιο (ανεπαρκής αντισταθμιστική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας - afterload mismatch<sup>30</sup>), οπότε η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας θα οδηγήσει σε βελτίωση της απόδοσης της αριστερής κοιλίας. Στους υπόλοιπους ασθενείς, η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας οφείλεται σε άλλα αίτια όπου η μέτρια στενωμένη αορτική βαλβίδα δεν ανοίγει πλήρως

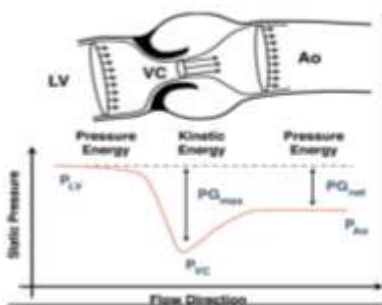
λόγω του χαμηλού όγκου παλμού<sup>31</sup> (ψευδοστένωση), οπότε δεν υπάρχει ένδειξη για άμεση αντικατάσταση της βαλβίδας.

Στους ασθενείς της δεύτερης κατηγορίας, η κύρια βλάβη αφορά σε μυοκαρδιακή νόσο (μυοκαρδιοπάθεια, στεφανιαία νόσος) και η βαρύτητα της αορτικής στένωσης απλά υπερεκτιμάται. Ο διαχωρισμός των ασθενών αυτών δεν μπορεί να γίνει ούτε με την ηχοκαρδιογραφία ηρεμίας, ούτε με τον καθετηριασμό, παρά μόνο με τη δυναμική ηχοκαρδιογραφία χαμηλών δόσεων (low dose stress echo). Η χαμηλών δόσεων έγχυση δοβουταμίνης διενεργείται σε 3 στάδια (5, 10 και 20 mg/kg/min) και κάθε στάδιο διαρκεί 5 min<sup>32</sup>. Η έγχυση διακόπτεται: αν εμφανιστούν συμπτώματα, όταν η καρδιακή συχνότητα > 120 bpm, όταν αυξηθεί ο όγκος παλμού κατά > 20%, αν ελαττωθεί η αρτηριακή πίεση και αν εμφανιστούν αρρυθμίες. Ο στόχος της δυναμικής ηχοκαρδιογραφίας χαμηλών δόσεων είναι η διερεύνηση ύπαρξης συσταλτικής εφεδρείας της αριστερής κοιλίας και ο διαχωρισμός αληθινής στένωσης από ψευδοστένωση. Συσταλτική εφεδρεία θεωρούμε ότι υπάρχει όταν ο όγκος παλμού αυξηθεί κατά 20% (δηλαδή το VTI του σήματος παλμικού Doppler στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας αυξηθεί κατά 20%). Αν η αύξηση του όγκου παλμού οδηγήσει σε αύξηση του υπολογιζόμενου αορτικού στομίου κατά > 0.3 cm<sup>2</sup> ή το υπολογιζόμενο στόμιο υπερβεί το 1 cm<sup>2</sup>, με ταυτόχρονη μικρή ή καθόλου αύξηση της μέσης διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης, τότε δεν πρόκειται για σοβαρή στένωση. Αν αντίθετα, η αύξηση του όγκου παλμού οδηγήσει σε αύξηση της μέσης κλίσης πίεσης σε επίπεδα  $\geq 40$  mmHg χωρίς ουσιαστική μεταβολή της επιφάνειας του αορτικού στομίου (< 0.3 cm<sup>2</sup>), τότε πρόκειται για αληθινή σοβαρή στένωση. Επί απουσίας ύπαρξης συσταλτικής εφεδρείας της αριστερής κοιλίας δε μεταβάλλονται ούτε το αορτικό στόμιο, ούτε η μέση κλίση πίεσης, οπότε η πραγματική βαρύτητα της αορτικής στένωσης δε μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια. Σε αυτές τις περιπτώσεις η εκτίμηση της βαρύτητας της ασβέστωσης της αορτικής βαλβίδας από τη δυσδιάστατη ηχοκαρδιογραφία ή από την αξονική τομογραφία μπορεί να είναι ενδεικτική της σοβαρότητας της στένωσης στους ασθενείς αυτούς.

Ένα αρκετά σημαντικό ποσοστό ασθενών με σοβαρή αορτική στένωση, όπως αυτή χαρακτηρίζεται από τον υπολογισμό της επιφάνειας του αορτικού στομίου, εμφανίζουν παράδοξα χαμηλή κλίση πίεσης παρά την παρουσία διατηρημένου κλάσματος εξώθησης (paradoxical low flow, low gradient aortic stenosis)<sup>33</sup>. Οι ασθενείς αυτοί πληρούν το ένα κριτήριο σοβαρότητας της αορτικής στένωσης (επιφάνεια στομίου), αλλά όχι τα υπόλοιπα (κλίση πίεσης, μέγιστη ταχύτητα ροής) και η ασυμφωνία αυτή μπορεί (λανθασμένα) να οδηγήσει σε αναβολή της χειρουργικής αντιμετώπισης. Το λάθος έγκειται στο ότι συχνά οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε ένα πιο προχωρημένο στάδιο της πάθησής τους,

χαρακτηριζόμενο από μεγαλύτερο βαθμό συγκεντρικής υπερτροφίας και μικρότερη κοιλότητα της αριστερής κοιλίας με φυσιολογικό (αλλά χαμηλότερο από το αναμενόμενο) κλάσμα εξώθησης, αυξημένο συνολικό μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας και ως εκ τούτου μειωμένο όγκο παλμού. Ο μειωμένος όγκος παλμού (< 35 ml/m<sup>2</sup>), ασχέτως του κλάσματος εξώθησης έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία κλίσης πίεσης χαμηλότερης του αναμενόμενου.

Η μέθοδος Doppler μπορεί να υπερεκτιμήσει τη βαρύτητα της στένωσης της αορτικής βαλβίδας, εξαιτίας του φαινομένου ανάνηψης της πίεσης περιφερικά μιας στένωσης (pressure recovery)<sup>34</sup>. Το φαινόμενο pressure recovery, διερευνήθηκε για να εξηγήσει τη διαφορά στις μετρήσεις του Doppler και του καθετηριασμού. Καθώς το αίμα περνάει τη στενωμένη αορτική βαλβίδα, χάνει ορμή περιφερικά του στομίου, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πίεση μέσα στην αορτή. Σύμφωνα με το θεώρημα του Bernoulli, σε ένα κλειστό σύστημα το άθροισμα της κινητικής και της δυναμικής ενέργειας παραμένει σταθερό, οπότε μείωση της κινητικής ενέργειας οδηγεί σε αύξηση της στατικής πίεσης. Η αύξηση αυτή αποτελεί την ανάνηψη πίεσης, η οποία είναι αμελητέα σε περιπτώσεις ήπιας στένωσης, καθώς και σε διατεταμένη ανιούσα αορτή. Έχει κλινική σημασία, όμως, σε περιπτώσεις μικρής αορτικής διαμέτρου (< 3cm). Στην πράξη, διόρθωση της κλίσης πίεσης, λαμβάνοντας υπόψη το φαινόμενο της ανάνηψης πίεσης, γίνεται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο<sup>35</sup>:



$$ΠΑ = 4AV_{max}^2 \times 2 \frac{AV_{Ac}}{AoA} \times \left(1 - \frac{AV_{Ac}}{AoA}\right)$$

**Εικόνα 9** - φαινόμενο pressure recovery

Όπου:

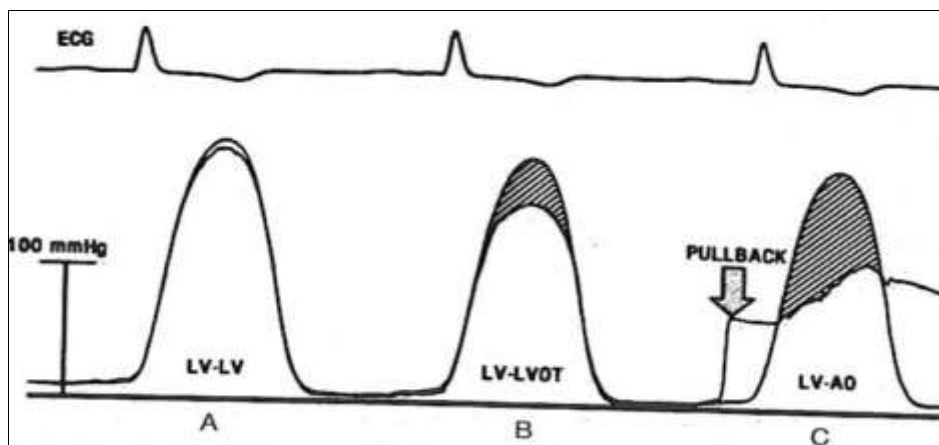
- ΠΑ η ανάνηψη πίεσης,
- AV max η μέγιστη ταχύτητα της αορτής με το συνεχές Doppler,
- AV Ac η επιφάνεια του αορτικού στομίου από την εξίσωση συνεχείας και,
- AoA η εγκάρσια επιφάνεια της ανιούσας αορτής.

Η εκτίμηση της ΠΑ συστήνεται να γίνεται στο ύψος της κολποσωληνώδους συμβολής .

## B . Αιμοδυναμική εκτίμηση της στένωσης

Αφού η ηχοκαρδιογραφία συνήθως αποσαφηνίζει την αιμοδυναμική βαρύτητα της στένωσης, τη μορφολογία και την κινητικότητα της αορτικής βαλβίδας και παρέχει πληροφορίες για τη λειτουργικότητα της αριστερής και δεξιάς κοιλίας, ο κύριος λόγος του αιμοδυναμικού εργαστηρίου είναι ο καθορισμός στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Η αιμοδυναμική εκτίμηση της στένωσης της αορτής με καθετηριασμό δεν είναι απαραίτητη σε βάση ρουτίνας. Ενδείκνυται όταν τα ηχοκαρδιογραφικά δεδομένα δεν συμφωνούν με την κλινική εικόνα του ασθενή ή είναι τεχνικά δυσχερής ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος, καθώς και όταν συνυπάρχουν άλλες βαλβιδικές παθήσεις ή επικοινωνίες.

Ο καθετήρας διέρχεται μέσα από την στενωμένη βαλβίδα προς την αριστερή κοιλία και στη συνέχεια, με απόσυρση του καθετήρα προς στην ανιούσα αορτή, υπολογίζεται η διαβαλβιδική κλίση πίεσης. Η αιματηρά υπολογιζόμενη μέση κλίση πίεσης αντιστοιχεί με την αντίστοιχη της υπερηχοκαρδιογραφίας. Η μέγιστη όμως κλίση πίεσης διαφέρει. Με τη Doppler μελέτη υπολογίζεται η στιγμιαία διαφορά πιέσεων μεταξύ αριστερής κοιλίας και αορτής τη στιγμή που το αίμα διέρχεται δια της αορτικής βαλβίδας και έχει τη μέγιστη ταχύτητα που αντιστοιχεί με την εξίσωση Bernoulli. Ενώ με τον καθετηριασμό υπολογίζουμε τη κλίση πίεσης ανάμεσα στην αριστερή κοιλία και την ανιούσα αορτή (peak to peak), λίγο πιο πάνω από τη στένωση. Οι πιέσεις αυτές μετριοούνται διαδοχικά και η πίεση στην αορτή, σε σημείο άλλο από αυτό της στένωσης της βαλβίδας, έχει ανακτηθεί (recovered) καθώς ένα μέρος της κινητικής ενέργειας μετατρέπεται σε στατική πίεση. Στο φαινόμενο αυτό, της ανάνηψης της πίεσης (pressure recovery) αποδίδεται η υπερεκτίμηση της κλίσης πίεσης από την υπερηχοκαρδιογραφία (Εικόνα 10).



Εικόνα 10 – Αιμοδυναμική εκτίμηση της στένωσης αορτικής βαλβίδας.



Για τον υπολογισμό του εμβαδού του αορτικού στομίου εφαρμόζεται ο απλοποιημένος τύπος του Gorlin<sup>36</sup>.

$$\text{Gorlin AVA} = \text{SV} / [44.3 \times \sqrt{\Delta P_{\text{mean}}}]$$

όπου SV είναι η καρδιακή παροχή και ΔP είναι η κλίση πίεσης εκατέρωθεν της βαλβίδας. Παρόλο που και ο καθετηριασμός και η υπερηχοκαρδιογραφία προσπαθούν να εκφράσουν με τις ίδιες αιμοδυναμικές παραμέτρους αφενός τη σοβαρότητα της στένωσης της αορτικής βαλβίδας και αφετέρου το συνολικό φορτίο με το οποίο έρχεται αντιμέτωπη η αριστερή κοιλία, τα αποτελέσματά τους συχνά διαφέρουν. Το στόμιο της αορτικής βαλβίδας που υπολογίζεται με τον καθετηριασμό είναι μεγαλύτερο από αυτό που υπολογίζεται υπερηχοκαρδιογραφικά. Από φυσιολογικής άποψης, αυτό μπορεί να εξηγηθεί λόγω της ανάνηψης της πίεσης (pressure recovery) που συμβαίνει στην ανιούσα αορτή. Η υπερηχοκαρδιογραφία μετράει την υψηλότερη ταχύτητα δια μέσου της στενωμένης αορτικής βαλβίδας στο σημείο ακριβώς που η διάμετρος της ροής αίματος προς την αορτή είναι η μικρότερη (το σημείο αυτό ονομάζεται vena contracta) και με την εξίσωση συνεχείας υπολογίζεται η επιφάνεια εκείνου του σημείου ως στόμιο αορτικής βαλβίδας. Με τον καθετηριασμό το στόμιο της αορτικής βαλβίδας υπολογίζεται με τη χρήση της εξίσωσης Gorlin που λαμβάνει υπόψη της την διαβαλβιδική κλίση πίεσης που μετράται με ένα καθετήρα ο οποίος δεν μπορεί να έχει τοποθετηθεί επακριβώς στο σημείο της vena contracta, αλλά έχει προωθηθεί στην ανιούσα αορτή, όπου μέρος της κινητικής ενέργειας που υπήρχε στη vena contracta, έχει μετατραπεί σε πίεση. Αυτό το φαινόμενο της ανάνηψης πίεσης στην ανιούσα αορτή μπορεί να εξηγήσει τη διαφορά του αορτικού στομίου που υπολογίζεται με τις δύο μεθόδους. Επίσης οι διαφορές στις μετρήσεις ανάμεσα σε υπερηχοκαρδιογραφία και καθετηριασμό μπορούν να αποδοθούν και σε άλλες πιθανές πηγές λάθους: η υπερηχοκαρδιογραφία υποεκτιμά το χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας κατά 17% και αυτό προκαλεί υποεκτίμηση στον όγκο παλμού και στο στόμιο της αορτικής βαλβίδας.

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ

Η σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας χρησιμοποιώντας όλες τις διαθέσιμες μεθόδους αξιολόγησης της ανατομίας της βαλβίδας, την διαβαλβιδική κλίση πίεσης και την συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως εκτιμάται από το κλάσμα εξώθησης και τον όγκο παλμού, μπορεί να ταξινομηθεί στις εξής κατηγορίες:

### A. Κανονική ροή, υψηλή κλίση πίεσης και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Είναι η πιο συχνή και κλασσική περίπτωση στένωσης και πληρεί όλα τα κριτήρια του ορισμού της σοβαρής στένωσης.<sup>37</sup>

### B. Χαμηλή ροή, χαμηλή κλίση πίεσης και επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (low-flow/low-gradient)

Σε αυτούς τους ασθενείς πρωταρχικός μας στόχος είναι να διαφοροδιαγνώσουμε την αληθή από την ψευδο-σοβαρή στένωση.<sup>38-39</sup> Αυτό μπορεί να γίνει με τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χαμηλή δόση δοβουταμίνης. Αν ο όγκος παλμού αυξηθεί  $\geq 20\%$  τότε υπάρχει εφεδρεία ροής. Στην περίπτωση αυτή, αν η μέση κλίση πίεσης αυξηθεί και το στόμιο ελαττωθεί ώστε να πληρεί τα κριτήρια σοβαρής στένωσης, είμαστε βέβαιοι ότι η στένωση είναι σοβαρή. Διαφορετικά, το υπολογιζόμενο στόμιο είναι μικρό, όχι λόγω στενωμένης βαλβίδας, αλλά λόγω χαμηλής ροής αίματος και η στένωση χαρακτηρίζεται ψευδο-σοβαρή. Όταν δεν υπάρχει εφεδρεία ροής, τότε υπολογίζουμε το προβαλλόμενο στόμιο σε συνθήκες φυσιολογικού όγκου παλμού, εάν αυτό είναι εφικτό.

### Γ. Χαμηλή ροή, χαμηλή κλίση πίεσης και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (paradoxical low-flow)

Η κατηγορία αυτή περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 2007.<sup>40</sup> Ονομάσθηκε και «παράδοξη» γιατί υπάρχει χαμηλή ροή και χαμηλή κλίση πίεσης, ενώ το κλάσμα εξώθησης είναι  $\geq 50\%$ . Αυτό μπορεί να εξηγηθεί γιατί η ενδογενής συστολική λειτουργία σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ επηρεασμένη. Επιπλέον, το συνολικό μεταφόρτιο είναι πολύ αυξημένο και η αριστερή κοιλία έχει υποστεί αναδιαμόρφωση, με αποτέλεσμα το πάχος των τοιχωμάτων να είναι πολύ αυξημένο, ο όγκος της κοιλίας πολύ μικρός, και συνεπώς, ο όγκος παλμού πολύ περιορισμένος.

Στάδιο	Ορισμός	Ανατομία βαλβίδας	Αιμοδυναμικά	Αιμοδυναμικές συνέπειες	Συμπτώματα
<b>A</b>	Σε κίνδυνο για ΣΑ	•Δίπτυχη (ή άλλη συγγενής ανωμαλία) •Σκλήρυνση αορτικής βαλβίδας	• Vmax < 2 m/s	•Καμία	•Όχι
<b>B</b>	Προοδευτική ΣΑ	•Ηπια-μέτρια ασβέστωση πτυχών δίπτυχης ή τρίπτυχης βαλβίδας με κάποιο περιορισμό στη συστολική κίνηση •Ρευματική προσβολή	•Ηπια ΣΑ: Vmax 2.0–2.9 m/s ή μέση ΔΡ <20mmHg •Μέτρια ΣΑ: Vmax 3.0–3.9 m/s ή μέση ΔΡ 20–39 mmHg	•Πιθανή ύπαρξη πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας ΑΚ •Φυσιολογικό ΚΕ	•Όχι
<b>C: Ασυμπτωματική σοβαρή ΣΑ</b>					
<b>C1</b>	Ασυμπτωματική σοβαρή ΣΑ	•Σοβαρή ασβέστωση των πτυχών ή συγγενής στένωση με σοβαρό περιορισμό στη διάνοιξη των πτυχών	•Vmax ≥4 m/s ή μέση ΔΡ ≥40 mmHg •Το AVA τυπικά είναι ≤1.0 cm <sup>2</sup> (ή AVAi ≤0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) •Πολύ σοβαρή ΣΑ όταν Vmax ≥5 m/s ή μέση ΔΡ ≥60 mmHg	•Διαστολική δυσλειτουργία ΑΚ •Ελαφρά υπερτροφία ΑΚ •Φυσιολογικό ΚΕ	•Όχι: Η Δοκ. Κόπωσης φαντάζει λογική για επιβεβαίωση της συμπτωματολογίας
<b>C2</b>	Ασυμπτωματική σοβαρή ΣΑ με δυσλειτουργία ΑΚ	• Σοβαρή ασβέστωση των πτυχών ή συγγενής στένωση με σοβαρό περιορισμό στη διάνοιξη των πτυχών	•Vmax ≥4 m/s ή μέση ΔΡ ≥40 mmHg •Το AVA τυπικά είναι ≤1.0 cm <sup>2</sup> (ή AVAi ≤0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	•ΚΕ <50%	•Όχι
<b>D: Συμπτωματική σοβαρή ΣΑ</b>					
<b>D1</b>	Συμπτωματική σοβαρή, υψηλής κλίσης πίεσης ΣΑ	• Σοβαρή ασβέστωση των πτυχών ή συγγενής στένωση με σοβαρό περιορισμό στη διάνοιξη των πτυχών	• Vmax ≥4 m/s ή μέση ΔΡ ≥40 mmHg •Το AVA τυπικά είναι ≤1.0 cm <sup>2</sup> (ή AVAi ≤0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) αλλά μπορεί να είναι μεγαλύτερο λόγω μικτής ΣΑ/ΑΑ	•Διαστολική δυσλειτουργία ΑΚ •Υπερτροφία ΑΚ •Πιθανή η παρουσία πνευμονικής υπέρτασης	•Δύσπνοια προσπάθειας ή ελαττωμένη ανοχή στην κόπωση •Στηθάγχη προσπάθειας •Συγκοπή ή προσυγκοπή
<b>D2</b>	Συμπτωματική, σοβαρή, χαμηλής ροής/χαμηλής κλίσης πίεσης ΣΑ με ελαττωμένο ΚΕ	• Σοβαρή ασβέστωση των πτυχών με σοβαρό περιορισμό στην κινητικότητα των πτυχών	•AVA ≤1.0 cm <sup>2</sup> με Vmax ηρεμίας <4 m/s ή μέση ΔΡ <40 mmHg •Υπερηχοκαρδιογράφημα με Dobutamine δείχνει AVA ≤1.0 cm <sup>2</sup> με Vmax ≥4 m/s	•Διαστολική δυσλειτουργία ΑΚ •Υπερτροφία ΑΚ •ΚΕ <50%	•Καρδιακή ανεπάρκεια •Στηθάγχη •Συγκοπή ή προσυγκοπή
<b>D3</b>	Συμπτωματική, σοβαρή, χαμηλής κλίσης πίεσης ΣΑ με φυσιολογικό ΚΕ ή παράδοξα χαμηλής ροής σοβαρή ΣΑ	• Σοβαρή ασβέστωση των πτυχών με σοβαρό περιορισμό στην κινητικότητα των πτυχών	•AVA ≤1.0 cm <sup>2</sup> με Vmax <4 m/s ή μέση ΔΡ <40 mmHg •AVA ≤0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> και •Δείκτης όγκου παλμού <35 mL/m <sup>2</sup> •Μέτρηση σε ασθενή υπό φυσιολογική ΑΠ (συστολική ΑΠ <140 mmHg)	•Αυξημένο το σχετικό πάχος ΑΚ •Μικρή κοιλότητα ΑΚ με χαμηλό όγκο παλμού •Περιοριστική διαστολική πλήρωση •ΚΕ ≥50%	•Καρδιακή ανεπάρκεια •Στηθάγχη • Συγκοπή ή προσυγκοπή

Όπου: ΑΑ: Ανεπάρκεια αορτής, ΑΚ: Αριστερή κοιλία, AVA: Επιφάνεια αορτικής βαλβίδας, ΑΠ: Αορτική πίεση, ΔΡ: Κλίση πίεσης, ΚΕ: Κλάσμα εξώθησης, ΣΑ: Στένωση αορτής

**Πίνακας 2** - Στον πίνακα περιγράφονται τα στάδια της αορτικής στένωσης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Κυμαίνονται από ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης στένωσης (στάδιο Α) ή με προοδευτική αιμοδυναμική απόφραξη (στάδιο Β) έως σοβαρή ασυμπτωματική (στάδιο C) και συμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας (στάδιο D). Κάθε ένα από αυτά τα στάδια ορίζεται από ανατομία της βαλβίδας, την αιμοδυναμική της βαλβίδας, από τις επιπτώσεις της απόφραξης της βαλβίδας στην αριστερή κοιλία, καθώς και από τα συμπτώματα του ασθενούς.

AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline. JACC Vol. 63, No. 22, 2014. June 10, 2014:e57–185

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

### ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

#### A. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είναι η θεραπεία εκλογής για τη σοβαρή συμπτωματική ασβεστοποιό στένωση αυτής, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (Πίνακας 3). Η εμφάνιση συμπτωμάτων όμως δεν αποτελεί τη μοναδική ένδειξη αντικατάσταση της βαλβίδας. Η προοδευτική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή εκφράζεται με την μείωση του κλάσματος εξώθησης < 50%, αποτελεί ένδειξη για χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (AVR) σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και σοβαρή αορτική στένωση, η επιβίωση βελτιώνεται σε εκείνους που υποβάλλονται σε AVR σε σχέση με τους ασθενείς που ακολουθούν συντηρητική θεραπεία. Η επηρεασμένη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας σε πολλούς ασθενείς οφείλεται στο υπερβολικό μεταφόρτιο και η λειτουργία της βελτιώνεται μετά AVR σε τέτοιους ασθενείς. Αν η δυσλειτουργία δεν προκαλείται από αυξημένο μεταφόρτιο, η επιβίωση εξακολουθεί να βελτιώνεται, πιθανότατα λόγω της μείωσης του μεταφορτίου με την AVR, αλλά η βελτίωση στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και η ύφεση των συμπτωμάτων μπορεί να μην είναι πλήρης μετά AVR.

Επίσης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε άλλη καρδιαγγειακή επέμβαση (π.χ. αορτοστεφανιαία επέμβαση ή επέμβαση σε άλλη καρδιακή βαλβίδα) πρέπει να αντικαθίσταται χειρουργικά και η αορτική βαλβίδα.

Καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να προσαρμόσουν τον τρόπο ζωής τους, ώστε να ελαχιστοποιούν τα συμπτώματα ή μπορεί να αποδίδουν την κόπωση και τη δύσπνοια στην γήρανση, μπορεί να μην αναγνωρίσουν τα πρώιμα συμπτώματα. Η δοκιμασία κοπώσεως μπορεί να βοηθήσει στην αποκάλυψη συγκεκαλυμμένων συμπτωμάτων, περιορισμένης ικανότητας στην άσκηση και παθολογική απάντηση της αρτηριακής πίεσης σε φαινομενικά ασυμπτωματικούς ασθενείς<sup>41-43</sup>. Ασθενείς με συμπτώματα που προκαλούνται με τη δοκιμασία κόπωσης θα πρέπει να θεωρούνται συμπτωματικοί, ακόμη και αν το κλινικό ιστορικό είναι διφορούμενο. Μια ανώμαλη αιμοδυναμικά απόκριση (π.χ. υπόταση ή αδυναμία στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης με την άσκηση) σε ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση αποτελεί κακό προγνωστικό εύρημα. Σε μια σειρά, ασθενών με στένωση αορτής που εκδήλωσαν συμπτώματα, μια ανώμαλη ανταπόκριση της πίεσης (<20 mmHg αύξηση), ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές με κατάσταση του ST-T διαστήματος >2 mm,

με την άσκηση είχαν σημαντικά μειωμένη επιβίωση (19% σε σύγκριση με το 85%). Έτσι στις κατευθυντήριες οδηγίες, ένδειξη για χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση αποτελεί η παθολογική αιμοδυναμικά απάντηση στην άσκηση.

Στην κατηγορία των ασυμπτωματικών ασθενών που θα ωφεληθούν από την επέμβαση είναι και αυτοί που έχουν πολύ σοβαρή στένωση, που ορίζεται ως μέγιστη ταχύτητα στην αορτική βαλβίδα  $>5.0$  m/s .<sup>44</sup>

Στους συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλή κλίση πίεσης, είναι απαραίτητη η διενέργεια δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με χαμηλή δόση δοβουταμίνης 20 mgr/kg/min. Αυτό δεν χρειάζεται μόνο για την εκτίμηση της βαρύτητας της στένωσης, αλλά και για την εκτίμηση της ύπαρξης συστολικής εφεδρείας που είναι απαραίτητη για τη διαστρωμάτωση κινδύνου. Αυτοί που έχουν αύξηση του όγκου παλμού (stroke volume index)  $> 20\%$  έχουν χαμηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο και καλή επιβίωση. Αυτοί χωρίς συστολική εφεδρεία, έχουν υψηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο, αλλά καλύτερη μακρόχρονη επιβίωση εάν αντικαταστήσουν τη βαλβίδα σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Αν δεν αντικαταστήσουν τη βαλβίδα, τότε η επιβίωσή τους είναι αντίστοιχη με αυτούς που έχουν σοβαρή στένωση και ακολουθούν συντηρητική αντιμετώπιση και πολύ χειρότερη από τη ψευδό-σοβαρή στένωση.<sup>45-48</sup>

Σε ασθενείς συμπτωματικούς με ταχεία αύξηση της ταχύτητας στην αορτική βαλβίδα  $\geq 0.3$  m/sec το χρόνο θα πρέπει να προγραμματίζεται η επέμβαση, ειδικά όταν παράγοντες όπως, η μεγάλη ηλικία και η έντονη ασβέστωση της βαλβίδας συνυπάρχουν.

Σύσταση	Κατηγορία Σύστασης	Επίπεδο τεκμηρίωσης
AAB ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ΣΑ και οποιαδήποτε συμπτώματα σχετιζόμενα με αυτήν	I	B
AAB ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ΣΑ που υποβάλλονται σε ΑΣΠ, χειρουργείο στην ανιούσα αορτή ή σε άλλη βαλβίδα	I	C
AAB ενδείκνυται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή ΣΑ και συστολική δυσλειτουργία ΑΚ (LVEF < 50%) όχι λόγω άλλης αιτίας	I	C
AAB ενδείκνυται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή ΣΑ και παθολογική δοκ. κόπωσης με συμπτώματα αποδιδόμενα στην ΣΑ	I	C
Η AAB θα πρέπει να υπολογίζεται για υψηλού κινδύνου ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική ΣΑ κατάλληλους για TAVI, στους οποίους όμως το χειρουργείο θεωρείται καλύτερο από εξειδικευμένη ομάδα με βάση το εξατομικευμένο προφίλ κινδύνου και την κατάλληλη ανατομία	IIa	B
Η AAB θα πρέπει να υπολογίζεται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή ΣΑ και παθολογική δοκ. κόπωσης που δείχνει πτώση της αρτηριακής πίεσης κάτω από τα αρχικά επίπεδα	IIa	C
Η AAB θα πρέπει να υπολογίζεται σε ασθενείς με μέτρια ΣΑ που υποβάλλονται σε ΑΣΠ, χειρουργείο στην ανιούσα αορτή ή σε άλλη βαλβίδα	IIa	C
Η AAB θα πρέπει να υπολογίζεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης (<40 mmHg) ΣΑ και φυσιολογικό ΚΕ μόνο μετά από προσεκτική επιβεβαίωση σοβαρής ΣΑ	IIa	C
Η AAB θα πρέπει να υπολογίζεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή ΣΑ, χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης πίεσης με ελαττωμένο ΚΕ και ενδείξεις εφεδρείας ροής	IIa	C
Η AAB θα πρέπει να υπολογίζεται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕ και με καμία από τις προαναφερθείσες διαταραχές στη δοκ. κόπωσης, εάν ο χειρουργικός κίνδυνος είναι μικρός και εάν υπάρχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολύ σοβαρή ΣΑ οριζόμενη από κλίση πίεσης &gt; 5.5 m/sec ή</li> <li>• Σοβαρή ασβέστωση της βαλβίδας και ρυθμός αύξησης της ταχύτητας ≥ 0.3 m/sec ανά έτος</li> </ul>	IIa	C
Η AAB ίσως θα πρέπει να υπολογίζεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή ΣΑ, χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης πίεσης και δυσλειτουργία ΑΚ χωρίς ενδείξεις εφεδρείας ροής	IIb	C
Η AAB ίσως θα πρέπει να υπολογίζεται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή ΣΑ, φυσιολογικό ΚΕ και με καμία από τις προαναφερθείσες διαταραχές στη δοκ. κόπωσης εάν ο χειρουργικός κίνδυνος είναι μικρός και εάν υπάρχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και χωρίς άλλη εξήγηση</li> <li>• Αύξηση της μέσης κλίσης πίεσης με την άσκηση &gt; 20 mmHg</li> <li>• Εκσεσημασμένη υπερτροφία ΑΚ επί απουσίας υπέρτασης</li> </ul>	IIb	C

Όπου: AAB: αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, ΣΑ: στένωση αορτής, ΑΣΠ: αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ΑΚ: αριστερή κοιλία, ΚΕ: κλάσμα εξώθησης)

**Πίνακας 3** - Σύνοψη των κατευθυντήριων οδηγιών για χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας: Χρονοδιάγραμμα της Παρέμβασης .

AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline. JACC Vol. 63, No. 22, 2014. June 10, 2014:e57–185

Η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας έχει σαν αποτέλεσμα την ουσιαστική κλινική και αιμοδυναμική βελτίωση των ασθενών με σοβαρή στένωση. Ο εγχειρητικός κίνδυνος, σε ασθενείς χωρίς επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, κυμαίνεται από 2 έως 5% στα περισσότερα κέντρα, ενώ σε ασθενείς νεότερους από 70 ετών αναφέρεται ακόμη χαμηλότερος στο 1%. Η Society of Thoracic Surgeons National Database Committee ανέφερε συνολική εγχειρητική θνητότητα 4% σε 32.538 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αμιγή αντικατάσταση της βαλβίδας.<sup>50-51</sup> Οι παράγοντες κινδύνου για υψηλή χειρουργική θνητότητα περιλαμβάνουν υψηλή κλάση ΝΥΗΑ, έκπτωση συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας, προχωρημένη ηλικία και παρουσία στεφανιαίας νόσου. Αν και η ηλικία είναι ένας καθοριστικός παράγοντας κινδύνου, τα αποτελέσματα της χειρουργικής αντικατάστασης είναι αρκετά ικανοποιητικά σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, με βελτιωμένη ποιότητα ζωής και επιβίωση.<sup>52-53</sup>

Οι διαθέσιμες χειρουργικές προσθετικές βαλβίδες περιλαμβάνουν τις μηχανικές και τις βιοπροσθετικές βαλβίδες. Οι κύριες διαφορές αφορούν στον κίνδυνο θρομβοεμβολισμού – υψηλότερος στις μεταλλικές βαλβίδες και τον κίνδυνο δομικής φθοράς της πρόθεσης – υψηλότερος στις βιολογικές. Οι μηχανικές – μεταλλικές βαλβίδες είναι οι πρώτες που χρησιμοποιήθηκαν. Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι: “βαλβίδες τύπου σφαίρας-κλωβού” με το υψηλότερο προφίλ, ογκώδη κλωβό – είναι οι πιο αποφρακτικές, “τύπου ανακλινώμενου δίσκου” και “οι δίφυλλες” με τον μικρότερο όγκο μετάλλου και την καλύτερη αιμοδυναμική λειτουργία που είναι και οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες από τους τρεις τύπους. Το κυριότερο μειονέκτημα όλων των μεταλλικών βαλβίδων είναι η θρομβογεννητικότητά τους και για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η λήψη βαρφαρίνης με στόχο INR: 2-3 ή και INR: 2, 5-3, 5 εάν συνυπάρχει και κολπική μαρμαρυγή. Το πλεονέκτημά τους είναι η μακροβιότητα τους με μέση διάρκεια ζωής και καλής λειτουργίας τα 30 έτη.

Οι βιολογικές βαλβίδες έχουν αναπτυχθεί κυρίως για να ξεπεράσουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολής που είναι σύμφυτος με όλες τις μεταλλικές προσθετικές βαλβίδες και τους συνοδούς κινδύνους από τη μόνιμη αντιπηκτική θεραπεία. Διακρίνονται σε “βαλβίδες με πρόθεση” και “χωρίς πρόθεση” και είναι από Βόιο περικάρδιο. Χρειάζεται λήψη αντιπηκτικής αγωγής μόνο για 3 μήνες, που είναι το χρονικό διάστημα της ενδοθηλιοποίησης της βαλβίδας. Το μειονέκτημά τους είναι η φυσική φθορά λόγω του ότι αποτελούνται από βιολογικό υλικό. Στα 10 έτη το 30% αυτών δυσλειτουργούν και στα 15 έτη το 60% αυτών δυσλειτουργούν. Σήμερα εμφυτεύονται περισσότερες βιολογικές βαλβίδες. Συνιστώνται σε άτομα άνω των 65 ετών, αλλά υπάρχει η τάση το όριο ηλικίας να

μειώνεται προς αποφυγή της χρήσης των αντιπηκτικών. Δεν υπάρχει μελέτη που να συγκρίνει τη μία βιολογική με την άλλη.

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον στην αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με βιολογική βαλβίδα χωρίς ράμματα (suturless) μέσω μιας πολύ μικρής τομής στο στέρνο που αποκαλείται «ελάχιστη επεμβατική παρέμβαση». Αν και τα πλεονεκτήματα είναι σαφή (βραχύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, περιορισμένος χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας, μικρότερη ιστική βλάβη, καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα), η μέθοδος είναι τεχνικά απαιτητική και η θνητότητα υψηλότερη σε σχέση με τη συνηθισμένη προσέγγιση.<sup>54-55</sup>

Ωστόσο παρά τα καλά χειρουργικά αποτελέσματα περισσότεροι από το ένα τρίτο των υποψηφίων για AVR θεωρούνται πολύ υψηλού κινδύνου ή πρακτικά ανεγχείρητοι. Το 1980 τα 70 έτη ήταν αρκετά για να απορριφθεί ο ασθενής.<sup>56-59</sup> Σύμφωνα με το EuroHeart Survey οι κύριοι παράμετροι που δρουν ανασταλτικά στη χειρουργική αντιμετώπιση είναι η ηλικία > 70 ετών, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας < 60%, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η λειτουργική κλάση NYHA class III-IV και οι συνοσυρρότητες .

## **B. ΒΑΛΒΙΔΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΟΡΤΗΣ ΜΕ ΜΠΑΛΟΝΙ**

Επεμβατική μέθοδος που αναπτύχθηκε και περιεγράφηκε πρώτη φορά το 1986.<sup>60</sup> Οι μηχανισμοί δράσης της βαλβιδοπλαστικής της στενωμένης βαλβίδας με μπαλόνι είναι η θραύση των ασβεστοποιών οζιδίων, επακόλουθος διαχωρισμός των πτυχών και η διάταση του δακτυλίου της αορτικής βαλβίδας. Τον αρχικό ενθουσιασμό τον διαδέχθηκε απογοήτευση λόγω των υψηλών ποσοστών επαναστένωσης (80%), του απογοητευτικού αποτελέσματος στην μακρόχρονη επιβίωση των ασθενών και υψηλά ποσοστά περιεπεμβατικών επιπλοκών (αιμορραγία και μετάγγιση, στηθάγχη και έμφραγμα, διάτρηση αριστερής κοιλίας και επιπωματισμός, αρρυθμίες, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό). Η επιβίωση ενός έτους είναι από 55% έως 64%.<sup>61-62</sup> Η βαλβιδοπλαστική αποδείχθηκε να μην μεταβάλλει την επιβίωση αφού από την μελέτη του O'Keefe et al το 1987 φάνηκε ότι η μέση επιβίωση για ένα χρόνο σε σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας είναι 57% χωρίς καμία παρέμβαση.<sup>63</sup>

Η μέθοδος της διαδερμικής βαλβιδοπλαστικής με μπαλόνι επανήλθε από το 2007 και μετά, με βελτιώσεις τόσο στην τεχνική όσο και στις χρησιμοποιούμενες συσκευές, ως αναγκαίο βήμα στη νέα τεχνολογία της διαδερμικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας. Η ανάδρομη προσέγγιση της βαλβίδας, διαμέσω της μηριαίας αρτηρίας, η χρήση συσκευών σύγκλεισης του σημείου παρακέντησης της αρτηρίας (Preclose), η μέθοδος της ταχείας



κοιλιακής βηματοδότησης για την σταθεροποίηση του μπαλονιού σε συνδυασμό με τη χρήση μικρότερων θηκαριών και καθετήρων (14F - 10F) και η βελτίωση στην τεχνολογία των μπαλονιών (κλασσικά κυλινδρικά /ισοδιαμετρικά vs. Inoue) με μικρότερη διάμετρο (μέγιστη διάμετρος: 25mm vs. 30mm), οδήγησαν στην εντυπωσιακή μείωση στα ποσοστά επιπλοκών και τη θνητότητα κατά την βαλβιδοπλαστική. Οι Eltchaninoff et al το 1995 βρίσκουν θνητότητα 2.2% περί την βαλβιδοπλαστική<sup>64</sup>, οι Shareghi et al το 2007 αποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει θνητότητα κατά την βαλβιδοπλαστική και επιπλοκές μόνο στο 9%<sup>65</sup> ενώ οι Jabbour et al το 2008 υπολογίζουν σε 6% την θνητότητα κατά την βαλβιδοπλαστική και τις επιπλοκές σε 17%.<sup>66</sup> Οι κυριότερες επιπλοκές σήμερα είναι αγγειακές επιπλοκές (2.2%), αιμορραγίες (1.5%) και εγκεφαλικά (0.5%).<sup>67</sup> Μετά τη βαλβιδοπλαστική, το στόμιο της αορτικής βαλβίδας αυξάνεται σημαντικά (κατά  $0.3 \pm 0.2 \text{ cm}^2$ ), αλλά η στένωση παραμένει σοβαρή ( $0.9 \pm 0.3 \text{ cm}^2$ ). Η κλίση πίεσης διαβαλβιδικά μειώνεται σημαντικά (κατά  $22 \pm 13 \text{ mmHg}$ ), αλλά παραμένει υψηλή μετά τη βαλβιδοπλαστική. Η σημαντικότερη βελτίωση συντελείται στη κλάση κατά NYHA και αυτό είναι που κατατάσσει τη βαλβιδοπλαστική στις μεθόδους που βοηθούν και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ασθενών.<sup>68-69</sup>

Σήμερα η μέθοδος χρησιμοποιείται μόνο στις εξής περιπτώσεις :

- ως μέρος της επέμβασης αντικατάσταση της βαλβίδας διαδερμικά
- ως θεραπεία καρδιογενούς καταπληξίας από στένωση αορτικής βαλβίδας και γέφυρα έως να προγραμματιστεί η διαδερμική ή χειρουργική αντικατάσταση και,
- ως θεραπεία παρηγορητική, σε ασθενείς που δεν έχουν άλλη προοπτική.

## Γ. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Το 2002 από τους Cribier et al ανακοινώθηκε για πρώτη φορά η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας σε υπερήλικα ασθενή με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας και καρδιακή ανεπάρκεια, ο οποίος είχε κριθεί ανεγχείρητος.<sup>70</sup> Έκτοτε, η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI - Transcatheter Aortic Valve Implantation) έχει γνωρίσει μια αλματώδη αύξηση στη χρήση της και πλέον, περισσότερες από 120.000 βαλβίδες έχουν εμφυτευθεί σε τουλάχιστον 60 χώρες. Σήμερα αποτελεί θεραπεία εκλογής σε ασθενείς που κρίνονται ανεγχείρητοι και σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου με σοβαρή συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας με την ένταξή τους στους σχετικούς θεραπευτικούς αλγόριθμους, να δίνει τη δυνατότητα θεραπείας σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών οι οποίοι δεν αντιμετωπίζονται χειρουργικά.

Σύσταση	Κατηγορία σύστασης	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Για TAVI πρέπει να αποφασίζει μία διεπιστημονική ομάδα που αποτελείται από καρδιολόγους και καρδιοχειρουργούς και άλλες ειδικότητες εάν είναι απαραίτητο	I	C
TAVI πρέπει να διενεργείται μόνο σε νοσοκομεία με καρδιοχειρουργική κάλυψη	I	C
Η TAVI ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική ΣΑ που δεν είναι κατάλληλοι για αντικατάσταση της βαλβίδας, όπως εκτιμάται από τη διεπιστημονική ομάδα, και που είναι πιθανό να επιτύχουν βελτίωση της ποιότητας ζωής τους και να έχουν προσδόκιμο επιβίωσης > 1 έτος μετά από μελέτη των συνοσηροτήτων τους	I	B
Η TAVI πρέπει να εξετάζεται σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική ΣΑ που μπορεί ακόμα να είναι κατάλληλοι για χειρουργείο, αλλά στους οποίους η TAVI θεωρείται προτιμότερη από τη διεπιστημονική ομάδα βασιζόμενη στο εξατομικευμένο προφίλ κινδύνου και την ανατομική καταλληλότητα	Ila	B

**Πίνακας 4** - Σύνοψη των κατευθυντηρίων οδηγιών : επιλογή χειρουργικής ή διαδερμικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας.

Σήμερα χρησιμοποιούνται κυρίως δυο τύποι βιοπροσθετικών βαλβίδων οι οποίες μπορούν να εμφυτευτούν διαδερμικά. Η Medtronic Core Valve και η Sapien-Edwards. Η κάθε μία έχει σχεδιαστεί με σκοπό να υποκαταστήσει τη λειτουργία της αυτόχθονος αορτικής βαλβίδας

χωρίς τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης ανοικτής καρδιάς και τη χειρουργική εξαίρεση της νοσούσας βαλβίδας σε ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας.

## Τεχνικά χαρακτηριστικά των διακαθετηριακών προσθετικών βαλβίδων.

### A. Σύστημα Medtronic Core Valve

Το σύστημα 18F Core Valve ReValving™ (που μετονομάστηκε σε “Σύστημα Core Valve της Medtronic” μετά την εξαγορά της Core Valve Inc. από την Medtronic Inc. στις 09 Απριλίου του 2009) έλαβε την πιστοποίηση κατά CE την 1η Μαρτίου 2007. Οι πρώτες βαλβίδες απαιτούσαν θηκάρια 25F. Οι δεύτερης γενιάς βαλβίδες ενσωμάτωσαν το χοίρειο περικαρδιακό ιστό ώστε να μειωθεί το προφίλ της βαλβίδας και να μειωθεί η διάμετρος του θηκαριού στα 21F. Η 3ης γενιάς Core Valve, μείωσε το προφίλ ακόμα περισσότερο ώστε να χρησιμοποιεί θηκάρια 18F (πίνακας 5).

Γενιά Βαλβίδας	1 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	3 <sup>η</sup>
Εύρος θηκαριού	25F	21F	18F
Περικάρδιο	Βόειο	Χοίρειο	Χοίρειο
Τοποθέτηση	Χειρουργική	Διακαθετηριακή	Διακαθετηριακή
Εύρος αορτικού δακτυλίου	20-23 mm	20-23 mm	18-29 mm

Πίνακας 5 – Η εξέλιξη του συστήματος Medtronic Core Valve

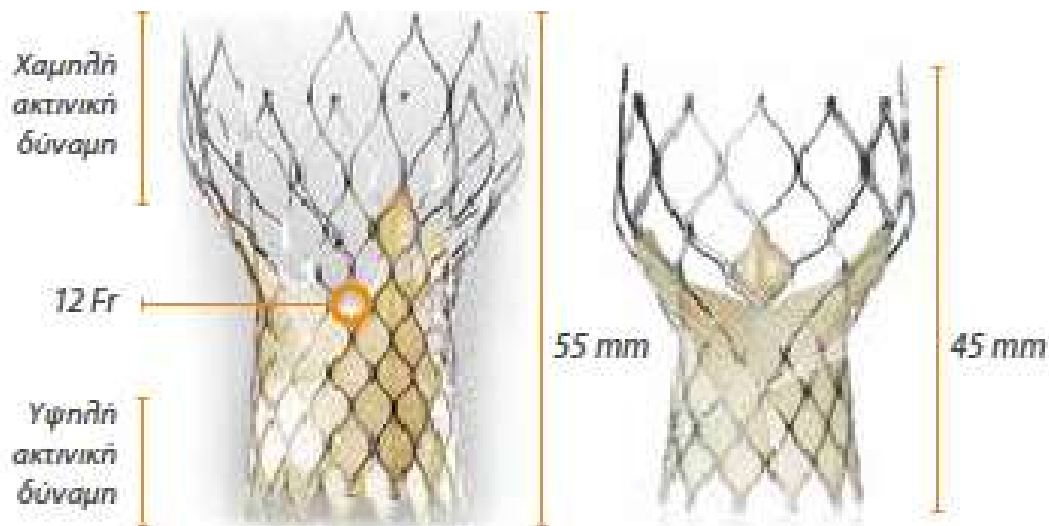


Είναι μια αυτο-εκπτυσσόμενη βαλβίδα η οποία αποτελείται από τρίπτυχη βιοπροσθετική βαλβίδα από χοίρειο περικάρδιο ενσωματωμένη σε πολυεπίπεδο, αυτο-εκπτυσσόμενο πλαίσιο (ενδοπρόθεση) από νιτινόλη. Το πολυεπίπεδο πλαίσιο νιτιλόλης είναι σχεδιασμένο με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτυγχάνει βέλτιστη λειτουργικότητα και σταθερότητα στη θέση εμφύτευσης της βαλβίδας (εικόνα 11).

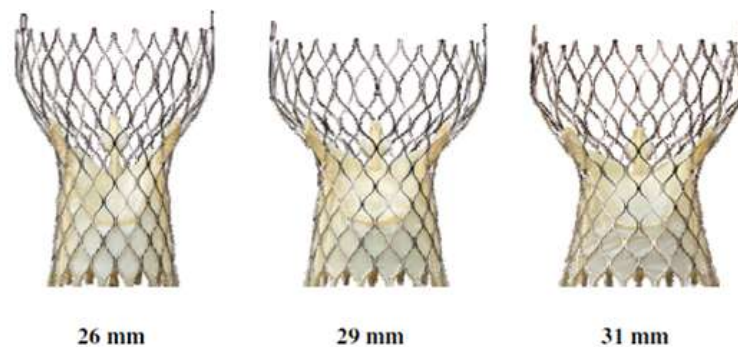
Εικόνα 11 - 3ης γενιάς Core Valve

Το τμήμα της βαλβίδας που βρίσκεται στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας παρέχει υψηλή ακτινική δύναμη στον αορτικό δακτύλιο, ώστε να ασφαλίσει τη βαλβίδα και να τη σταθεροποιεί. Επίσης, υπάρχει μια "φούστα" που καλύπτει την περιφέρεια του stent μήκους 12-24 mm (minimum) από χοίρειο περικάρδιο η οποία προλαμβάνει την ανεπάρκεια και τη διαφυγή γύρω από τη βαλβίδα. Το χοίρειο περικάρδιο επιλεγεί έναντι του βόειου περικαρδίου, λόγω του χαμηλότερου προφίλ, του μειωμένου πάχους και της ανθεκτικότητάς του. Το κεντρικό τμήμα του σκελετού έχει την τρίπτυχη βαλβίδα η οποία είναι κατασκευασμένη με τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγεται η απόφραξη της έκφυσης των στεφανιαίων αγγείων και ταυτόχρονα επιτρέπει τον καθετηριασμό των στεφανιαίων αγγείων μετά την εμφύτευση. Το άνω τμήμα της βαλβίδας ουσιαστικά «κάθεται» στην ανιούσα αορτή, έχει τη μικρότερη ακτινική δύναμη και προσανατολίζει το σκελετό της.

Οι αρχικά διαθέσιμες βαλβίδες διατέθηκαν σε δυο μεγέθη στα 26 και 29mm, οπότε κάλυπταν ένα εύρος αορτικού δακτυλίου από 20 έως 26mm. Η Core Valve των 31mm τοποθετείται πλέον σε ασθενείς με δακτύλιο 26-29mm ενώ με την προσθήκη της Core Valve Evolut (στα 23mm), η οποία είναι κατά 10% μικρότερη σε μήκος δόθηκε η δυνατότητα εμφύτευσης της Core Valve σε ασθενείς με δακτύλιο 18-20mm. Κατ' επέκταση, η Core Valve είναι η μοναδική διαθέσιμη βαλβίδα για TAVI η οποία καλύπτει ένα εύρος αορτικού δακτυλίου 18-29mm (εικόνα 12).



**Εικόνα 12** - Η βαλβίδα Medtronic Core Valve επιτρέπει την εμφύτευση σε οριακούς δακτυλίου 20-29mm. Με την προσθήκη της EvolutR (23 mm) έγινε δυνατή η εμφύτευση σε δακτυλίου από 18 – 20mm.



Size	Aortic Annulus Diameter	Valve Height
26 mm	20-23 mm	55 mm
29 mm	23-27 mm	53 mm
31 mm	27-29 mm	52 mm

**Εικόνα 13** - Η σχεδιαστική εξέλιξη της Core Valve.

Το νέο σύστημα της Medtronic (EnVeο R) καθώς και η νέα προσθετική βαλβίδα (Evolut R) υπόσχονται ακόμα καλύτερες επιδόσεις και λιγότερες επιπλοκές κατά την TAVI. Το μήκος της βαλβίδας είναι κατά 10% μικρότερο της αρχικής Core Valve και επιτρέπει την τοποθέτηση της βαλβίδας σε ανατομικές περιοχές με έντονη γωνίωση, ενώ θα επιτρέπεται και η τοποθέτησή της σε μη κυκλικούς ή ασύμμετρα ασβεστοποιημένους αορτικούς δακτυλίους. Η "φούστα" της συγκεκριμένης βαλβίδας έχει επεκταθεί προς το τμήμα της που θα βρίσκεται στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας για μειωμένη ανεπάρκεια μετά την τοποθέτησή της. Ο καθετήρας EnVeο R είναι πλέον μικρότερος σε εσωτερική διάμετρο (14F), με σκοπό να βελτιώσει τις συνθήκες για διαμηριαία εμφύτευση και να συμβάλλει στη μείωση και αποφυγή αγγειακών επιπλοκών.

Ο σχεδιασμός της Medtronic Core Valve παρέχει αρκετά πλεονεκτήματα:

- 1) την ικανότητα αυτοέκπτυξης του stent, η οποία ελαχιστοποιεί την πιθανότητα παραβαλβιδικής διαφυγής, 2) το χαμηλό προφίλ εμφύτευσης, 3) τη δυνατότητα πραγματοποίησης της επέμβασης χωρίς να απαιτείται ταχεία βηματοδότηση και καρδιακή παύση, 4) την ιδιότητα της βέλτιστης αυτοπροσαρμογής στο χώρο τοποθέτησης, 5) την ικανότητα καθήλωσης στην ανιούσα αορτή αποφεύγοντας μετατόπιση ή απόσπαση της βαλβίδας και 6) τη δυνατότητα επανατοποθέτησης της βαλβίδας ακόμη και αφού έχει εκπτυχθεί μερικώς.

Η εμφύτευση της βαλβίδας μπορεί να γίνει παλίνδρομα δια της μηριαίας προσπέλασης και επιπρόσθετα εξαιτίας του καλύτερου προφίλ, προσφέρει το μοναδικό πλεονέκτημα της υποκλείδιας προσπέλασης με χειρουργική αποκάλυψη του αγγείου, ως εναλλακτική προσέγγιση σε ασθενείς με σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για διαμηριαία εμφύτευση. Τέλος, η εμφύτευση μπορεί να γίνει με απευθείας διαορτική προσπέλαση με τη συνεργασία της καρδιοχειρουργικής ομάδας.

### **Περιγραφή της συσκευής**

Το σύστημα Medtronic Core Valve αποτελείται από τα ακόλουθα εξαρτήματα:

1. Βιοπροσθετική Αορτική Βαλβίδα για Διαδερμική Τοποθέτηση
2. Διακαθετηριακό Σύστημα Προώθησης: διαδερμικός καθετήρας πάνω στον οποίο είναι τοποθετημένη η ιστική βαλβίδα σε θέση αναδίπλωσης (σύμπτυξης) ο οποίος προωθείται στον αορτικό δακτύλιο του ασθενούς.
3. Σύστημα Εναπόθεσης και Συμπίεσης: διευκολύνει τη σταθερή και ασφαλή χειρωνακτική εναπόθεση της βιοπροσθετικής βαλβίδας στον καθετήρα.

### **Αποτελέσματα κλινικών μελετών για Core Valve**

Οι μελέτες που περιλαμβάνουν τη χρήση της Core Valve είναι πολλές, αλλά οι βασικές μελέτες είναι οι ADVANCE, SURTAVI και Extreme Risk US Pivotal Trial.

Από τις πρώτες κίολας μελέτες με Core Valve, τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά. Οι Grube et al δημοσίευσαν το 2007 στο JACC τα αποτελέσματα από εμφύτευση Core Valve σε 86 ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου και την παρακολούθησή τους για 30 μέρες: οι επιπλοκές κατά την εμφύτευση ήταν 26% και η θνητότητα 6% ενώ στις 30 μέρες έφτασε το 12%, η μέση κλίση πίεσης έπεσε από 45 mmHg σε 9 mmHg και οι ασθενείς από NYHA III-IV σε NYHA I-II.<sup>71</sup>

Οι Piazza et al δημοσίευσαν το 2008 στο Eurointervention την εμφύτευση Core Valve σε 112 ασθενείς και την παρακολούθησή τους για 30 μέρες: η επιτυχής εμφύτευση έφτασε το 97% με θνητότητα μόλις 1.5% που έγινε 8% στις 30 μέρες και η μέση κλίση πίεσης έπεσε από 50 mmHg σε 3.2 mmHg.<sup>72</sup>

Οι Laborde et al δημοσίευσαν το 2009 στο JACC την εμφύτευση Core Valve σε 1.243 ασθενείς και την παρακολούθησή τους για 30 μέρες: η επιτυχής εμφύτευση έφτασε το 98% με θνητότητα 1.7% κατά την εμφύτευση που έγινε 6.7% στις 30 μέρες και η μέση κλίση πίεσης έπεσε από 50 mmHg σε 9 mmHg.<sup>73</sup>

Και στις τρεις αυτές μελέτες με Core Valve τρίτης γενιάς (18F) παρατηρούμε σημαντική αιμοδυναμική βελτίωση των ασθενών, μεγάλο ποσοστό επιτυχίας της εμφύτευσης, μικρές θνητότητες μέχρι τις 30 μέρες παρακολούθησης, και χαμηλά ποσοστά επιπλοκών με κυριότερες τον επιπωματισμό, το παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό, το έμφραγμα μυοκαρδίου και την παραβαλβιδική διαφυγή.

Στη μελέτη ADVANCE περιλαμβάνονται ασθενείς που δεν μπορούσαν να χειρουργηθούν (n = 1.015). Στον ένα χρόνο η θνησιμότητα ήταν 17.9%, ενώ οι ασθενείς με logistic EuroScore > 20% είχαν χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με ασθενείς με logistic EuroScore 10-20% και logistic EuroScore < 10% (76.4% έναντι 83.5% έναντι 88.9%, p < 0.05).<sup>74</sup> Στα δυο χρόνια το ποσοστό θανάτου ήταν 25.6%, ενώ τα αγγειακά επεισόδια ήταν 2.9%.<sup>75</sup> Σε μια υποανάλυση που συνέκρινε ασθενείς με όριο ηλικίας τα 75 έτη δε φάνηκε κάποια διαφορά στη θνησιμότητα σε διάστημα δυο ετών (23.6% έναντι 26%, p < 0.448), καταδεικνύοντας το όφελος της TAVI σε ασθενείς νεώτερους, αλλά και μεγαλύτερους από τα 75 έτη<sup>75</sup>.

Στη μελέτη SURTAVI τυχαιοποιήθηκαν 910 ασθενείς με μετρίου βαθμού χειρουργικό κίνδυνο. Οι 405 ασθενείς έλαβαν Core Valve και οι υπόλοιποι 405 υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση (AVR). Στον ένα χρόνο και σε ασθενείς με STS score 3% - 8%, το ποσοστό θανάτου και στις δυο κατηγορίες ήταν παραπλήσιο (16.5% σε ασθενείς με TAVI και 16.9% σε ασθενείς με AVR, p < 0.64).<sup>76</sup>

Στο Β' σκέλος της Extreme Risk US Pivotal Trial τυχαιοποιήθηκαν υψηλού κινδύνου ασθενείς (n = 790) είτε σε TAVI είτε σε AVR και στον πρώτο χρόνο οι ασθενείς με TAVI είχαν χαμηλότερο ποσοστό θανάτου (14.02% έναντι 19.1% στην AVR, p < 0.04) και λιγότερα ποσοστά εγκεφαλικών επεισοδίων και αιμορραγιών (p < 0.03). Παραταύτα, οι ασθενείς με TAVI είχαν περισσότερες επιπλοκές (6.2% έναντι 2%, p < 0.004) και εμφυτεύσεις μόνιμων βηματοδοτών (22.3% έναντι 11.3%, p < 0.001) σε σχέση με τους ασθενείς με AVR.<sup>77</sup> Το Α' σκέλος αυτής της μελέτης συμπεριέλαβε πάρα πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς (n = 687) και τυχαιοποιήθηκαν είτε σε TAVI είτε σε απλή παρακολούθηση. Στον ένα χρόνο το ποσοστό θανάτου ήταν 24.3% και το ποσοστό αγγειακών επεισοδίων ήταν 7%, ενώ ασθενείς με σοβαρού βαθμού αορτική ανεπάρκεια μετά την εμφύτευση, εμφάνισαν υψηλά ποσοστά όψιμης θνησιμότητας.

Οι Ussia et al, στο Ιταλικό registry ασθενών στους οποίους εμφυτεύτηκε Core Valve συμπεριέλαβαν 181 ασθενείς.<sup>78</sup> Η καρδιαγγειακή θνητότητα ήταν στον πρώτο χρόνο 11.2%, στα δυο χρόνια 12.1% και στα τρία χρόνια 13.5%. Η τριετής θνητότητα ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το στόμιο της αορτικής βαλβίδας αυξήθηκε από 0.6 ±

0.2cm<sup>2</sup> πριν σε  $1.8 \pm 0.4$  cm<sup>2</sup> ένα χρόνο μετά από την εμφύτευση της βαλβίδας και παρέμεινε σταθερό για τρία έτη. Οι Buellfeld et al<sup>79</sup> παρουσίασαν τα δεδομένα παρακολούθησης δυο ετών σε 125 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI με την αυτοεκτυσσόμενη βαλβίδα Core Valve, αναφέροντας ποσοστά επιβίωσης 62%. Πρόσφατα, οι Gotzmann et al<sup>80</sup> ανέφεραν θνητότητα από κάθε αιτία, στα ένα έως τρία έτη μετά TAVI με Core Valve σε 150 ασθενείς, 25%, 32% and 41% ετησίως αντίστοιχα.

## **B. Σύστημα Edwards SAPIEN-XT και SAPIEN-3**

Η Edwards SAPIEN-XT είναι επίσης βιοπροσθετική βαλβίδα, η οποία εκπύσσεται με μπαλόνι. Είναι τρίπτυχη από βόειο περικαρδιακό ιστό και φέρει σκελετό από κράμα κοβαλτίου – χρωμίου. Είναι μικρότερη σε μήκος – έως 19mm και διατίθεται σε 3 μεγέθη, ανάλογα με τη διάμετρο του αορτικού δακτυλίου, από 18 έως 27mm. Η μικρότερη έχει μήκος 14.1mm και διάμετρο όταν είναι εκπτυγμένη 23mm, ενώ η μεγαλύτερη 19.1 mm μήκος και 29mm διάμετρο αντίστοιχα.

Η νεότερης γενεάς Sapien XT βαλβίδα έχει λεπτότερο σκελετό από κοβάλτιο-χρώμιο με υψηλή ακτινική δύναμη και χρησιμοποιεί μικρότερα θηκάρια σε σχέση με τον αρχικό σχεδιασμό της βαλβίδας. Η βαλβίδα SAPIEN XT είναι τρίπτυχη από περικαρδιακό ιστό βοός σε stent χρωμιούχου κοβαλτίου και απαντά σε τέσσερα μεγέθη: 20mm (για αορτικό δακτύλιο 16-18mm), 23mm (για αορτικό δακτύλιο 18-22mm), 26mm (για αορτικό δακτύλιο 22-24 mm) και 29mm (για αορτικό δακτύλιο 24-28mm).

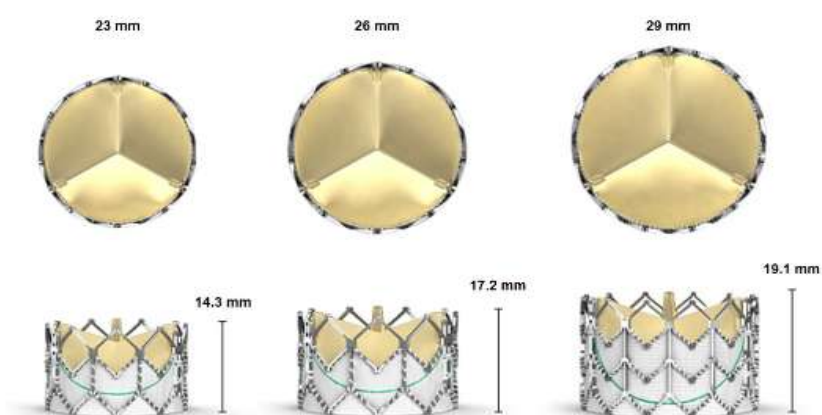
Η Sapien-Edwards και η νεότερης γενεάς Sapien XT βαλβίδα, εμφυτεύεται είτε παλίνδρομα διαμηριαία είτε διακορυφαία με χειρουργική τοποθέτηση.

Η μέθοδος εξελίσσεται ταχέως με τεχνολογικές βελτιώσεις που απλοποιούν την επέμβαση και βελτιώνουν τα κλινικά αποτελέσματα. Ηδη χρησιμοποιείται η 4ης γενεάς βαλβίδα της Edwards Lifesciences, SAPIEN 3 μετά τις Cribier-Edwards, SAPIEN και SAPIEN XT. Η νεότερη γενιάς βαλβίδα S3 πλέον του εσωτερικού καλύμματος (skirt) από polyethylene terephthalate (PET) προς τον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, επενδύεται στο ίδιο τμήμα από ένα εξωτερικό μανδύα (cuff) από PET που σκοπό έχει τη μείωση της παραβαλβιδικής διαφυγής. Προς το παρόν η S3 διατίθεται σε μεγέθη 23, 26 και 29mm (αναμένεται μέγεθος 20mm). Τα θηκάρια που απαιτούνται για τις βαλβίδες S3 μεγέθους 23, 26 και 29mm είναι εσωτερικής διατομής 14, 14 και 16F αντίστοιχα (εξωτερική διάμετρος 5.9, 5.9 και 6.6mm) με συνιστάμενη ελάχιστη διάμετρο αγγείου εισόδου 5.5, 5.5 και 6.0mm, αντίστοιχα. Οι ιδιότητες αυτές καθιστούν τη βαλβίδα S3 να απαιτεί το χαμηλότερο εύρος



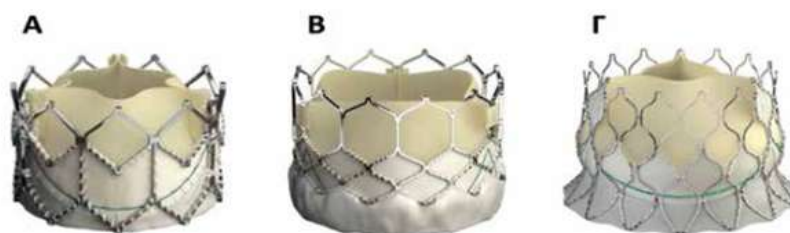
διατομής εισόδου. Συνεπώς, αρκετοί ασθενείς που στο παρελθόν θεωρούνταν ακατάλληλοι για διαμηριαία προσπέλαση πλέον θα μπορούν να υποβληθούν με ασφάλεια σε αυτή.

Τρέχουσες συσκευές απαιτούν μικρότερα θηκάρια σε σχέση με τον αρχικό σχεδιασμό της βαλβίδας - 18F ή 19F για διαμηριαία προσπέλαση (Novaflex). Το σύστημα καθοδήγησης Novaflex σε συνδυασμό με το θηκάρι της Edwards Lifesciences αποτέλεσαν σταθμό στην ελάττωση της διατομής του θηκαριού εισαγωγής της βαλβίδας. Αυτό έγινε εφικτό μέσω της σύμπτυξης της βαλβίδας (crimping) στον καθετήρα εκτός του μπαλονιού και της ευθυγράμμισης της βαλβίδας σε σχέση με το μπαλόνι εντός της κατιούσας κοιλιακής αορτής, αλλά και του λεπτότερου νάρθηκα της SAPIEN XT (εικόνα 14, 15 και πίνακας 6).



Size	Aortic Annulus Diameter	Valve Height
23 mm	18-22 mm	14.3 mm
26 mm	21-25 mm	17.2 mm
29 mm	24-27 mm	19.1 mm

**Εικόνα 14** - Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve μεγέθη



**Εικόνα 15** - A) SAPIEN XT, B) SAPIEN 3Γ) CENTERA της Edwards.

<b>SAPIEN XT</b>	Εσωτερική διάμετρος θηκαριού e-Sheath (F)	Ελάχιστη διάμετρος αγγείου (mm)	Επιφάνεια αορτικού δακτυλίου (mm <sup>2</sup> )
23 mm	16	6.0	300 - 414
26 mm	18	6.5	380 - 530
29 mm	20	7.0	490 - 620
<b>SAPIEN3</b>			
23 mm	14	5.5	338 - 430
26 mm	14	5.5	430 - 546
29 mm	16	6.0	540 - 680

**Πίνακας 6** - Διαστάσεις θηκαριών, περιφερικών αγγείων και αορτικών δακτυλίων

Σύστημα

Edwards CENTERA: Η CENTERA της Edwards είναι τρίπτυχη βαλβίδα από βόειο περικάρδιο που απαντά σε τρία μεγέθη: 23, 26 και 29mm. Αντίθετα με τις βαλβίδες της οικογένειας SAPIEN πρόκειται για αυτοεκτυσσόμενη, αποσυρόμενη και επανατοποθετήσιμη βαλβίδα πάνω σε χαμηλού προφίλ νάρθηκα νιτινόλης. Το ύψος του νάρθηκα είναι βραχύ με στόχο την πρόληψη των διαταραχών αγωγιμότητας. Μετά την πρώτη εμφύτευση της CENTERA σε άνθρωπο (2010), ακολούθησε πολυκεντρική μελέτη σε 150 ασθενείς από τα αποτελέσματα της οποίας θα κριθεί η απόκτηση CE mark και η κλινική εφαρμογή της στην Ευρώπη εντός του επόμενου έτος.

### **Αποτελέσματα Κλινικών Μελετών για Edwards SAPIEN XT**

Τα πρώτα τυχαίοποιημένα δεδομένα της TAVI προήλθαν από τις μελέτες PARTNER κάνοντας χρήση της πρώτης γενιάς βαλβίδων τύπου SAPIEN (προφίλ 22-24F). Στη μελέτη PARTNER-B, ανεγχείρητοι ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας τυχαίοποιήθηκαν σε διαμηριαία TAVI ή συντηρητική αντιμετώπιση (που δύναται να περιλάμβανε βαλβιδοπλαστική).<sup>81</sup> Η ανωτερότητα της TAVI ήταν σαφής, καθώς η ετήσια θνησιμότητα μειώθηκε κατά 45% στο πρώτο έτος, με συνεχιζόμενη βελτίωση τα επόμενα έτη. Η PARTNER-A επιβεβαίωσε τη μη-κατωτερότητα της TAVI συγκριτικά με την χειρουργική αντιμετώπιση (SAVR) σε υψηλού μεν, αλλά, αποδεκτού χειρουργικού κινδύνου ασθενείς. Συγκεκριμένα, η απόλυτη ετήσια θνητότητα στην TF ομάδα ήταν 4.2% χαμηλότερη της SAVR. Η μελέτη PARTNER καθιέρωσε τη TAVI ως θεραπεία εκλογής για ανεγχείρητους ασθενείς και ως μια αποδεκτή λύση σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου.

Επιπρόσθετα, το μητρώο ασθενών SOURCE XT (SAPIEN XT Aortic Bioprosthesis European Outcome) κατέδειξε τα πολύ καλά κλινικά αποτελέσματα της TAVI στην κλινική πράξη με μικρά ποσοστά θνητότητας (θνητότητα 30-ημερών 4.3% για TF και 9.9% για TA TAVI).<sup>82-83</sup> Αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης PARTNER-IIA προκειμένου να αξιολογηθεί η θέση της βαλβίδας SAPIEN XT σε ασθενείς μέσου χειρουργικού κινδύνου (STS score 4-8%).

Οι αγγειακές επιπλοκές μετά από TAVI αποτελούν κύρια αιτία θνησιμότητας και θνητότητας.<sup>84</sup> Σε αναλύσεις και μελέτες όπου εφαρμόστηκαν οι VARC ορισμοί (Valve Academic Research Consortium), τα μείζονα αγγειακά συμβάντα διαμηριαίας αντικατάστασης με βαλβίδες τύπου SAPIEN κυμαινόταν από 4% μέχρι 22.9%.<sup>85</sup> Στις μελέτες PARTNER-A και B τα ποσοστά μειζόνων αγγειακών επιπλοκών ήταν 11% και 16.2% αντίστοιχα. Δεδομένα των μελετών PARTNER αλλά και κάθε άλλης σχετικής μελέτης δείχνουν ότι οι μείζονες αγγειακές επιπλοκές σχετίζονται με σημαντική αύξηση της θνητότητας. Ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης αγγειακών επιπλοκών είναι ο λόγος της εξωτερικής διαμέτρου του θηκαριού και της ελάχιστης διαμέτρου του αυλού του αγγείου προσπέλασης<sup>86</sup> και όταν αυτός είναι μεγαλύτερος από 1.05 οι αγγειακές επιπλοκές αυξάνονται σημαντικά.<sup>87</sup> Η μείωση του μεγέθους του συστήματος καθοδήγησης περιορίζει σημαντικά τον κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών γεγονός που μεταφράζεται σε καλύτερο αποτέλεσμα.

Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν μείωση των μειζόνων αγγειακών επιπλοκών σε μονοψήφια ποσοστά (ως 4%) με την χρήση των νεότερης γενιάς βαλβίδων SAPIEN XT και του οδηγού συστήματος Novaflex (16-20F), συγκριτικά με τις παλαιότερου τύπου βαλβίδες SAPIEN (22-24F).<sup>88-89</sup> Η προώθηση της S3 μέσω του 14F θηκαριού πιθανά να ελαττώσει περαιτέρω το ποσοστό των επιπλοκών αυτών.

Η παραβαλβιδική ανεπάρκεια μετά από TAVI σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα.<sup>90</sup> Στη μελέτη PARTNER-A και B η επίπτωση της μέτριας ή σοβαρής παραβαλβιδικής ανεπάρκειας στις 30 ημέρες ήταν 12.2% και 11.8% αντίστοιχα. Σχεδόν σε όλες τις μελέτες η παρουσία παραβαλβιδικής ανεπάρκειας ήταν μικρότερη με τη βαλβίδα Edwards συγκριτικά με την αυτο-εκπυσσόμενη Core Valve. Στην μελέτη FRANCE-2 μέτρια ή σοβαρή παραβαλβιδική ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο 13.9% (η αντίστοιχη επίπτωση με την Core Valve ήταν 22.5%).<sup>91</sup> Σε πρόσφατη μετανάλυση σε 12.926 ασθενείς η επίπτωση μετρίου ή σοβαρού βαθμού παραβαλβιδικής ανεπάρκειας μετά την εμφύτευση SAPIEN ήταν 9.1%, ενώ με την Core Valve ήταν 16%.<sup>92</sup> ενώ στη μελέτη ADVANCE της Core Valve το αντίστοιχο ποσοστό ήταν επίσης 16%.<sup>93</sup>

Από μη τυχαιοποιημένες μελέτες και διεθνή registries οι Toggweiler et al<sup>95</sup> κατέγραψαν την πενταετή επιβίωση 88 ασθενών που έλαβαν Edward Sapien Valve, με ποσοστά επιβίωσης από το 1<sup>ο</sup> έως το 5<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης 83%, 74%, 53%, 42% and 35% αντίστοιχα. Την μακροχρόνια επιβίωση μελέτησαν και οι Gurvitch et al<sup>96</sup> αναφέροντας επιβίωση 61% στα 3 χρόνια παρακολούθησης 70 ασθενών που έλαβαν Edward Sapien βαλβίδα.

## **ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ**

Η σωστή επιλογή των ασθενών είναι η πρωταρχική προϋπόθεση για την επιτυχή διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας<sup>97</sup>. Απαιτεί ομαδική εργασία πολλών εξειδικευμένων ιατρών για την επιτυχή εφαρμογή της. Απαραίτητη είναι η ομαδική εργασία, η συνεργασία ειδικοτήτων και η δημιουργία της «Ομάδας Καρδιάς» αποτελούμενη από έναν κλινικό καρδιολόγο, έναν παρεμβατικό καρδιολόγο, ένα καρδιοχειρουργό και έναν αναισθησιολόγο οι οποίοι θα συναποφασίζουν για την κατάλληλη θεραπεία.<sup>98-99</sup> Η διαδικασία της επιλογής των ασθενών μπορεί να διαιρεθεί σε μια αξιολόγηση τόσο της κλινικής και όσο και της ανατομική καταλληλότητας.

### **A. Κλινική εκτίμηση ασθενούς υποψηφίου για TAVI.**

Μετά την αξιολόγηση από την «Ομάδας Καρδιάς», ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας που είναι υψηλού χειρουργικού κινδύνου, καθώς και αυτοί που κρίνονται ανεγχείρητοι, είναι υποψήφιοι για διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας.

#### **Ασθενείς υψηλού κινδύνου**

Η αξιολόγηση του χειρουργικού κινδύνου γίνεται κυρίως με δύο συστήματα: το logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroScore)<sup>100</sup> και το Society of Thoracic Surgeons (STS) score.<sup>101</sup> Τον τελευταίο καιρό, η ακρίβεια του EuroScore στην πρόβλεψη της περιεγχειρητικής θνητότητας είναι υπό αμφισβήτηση, με μελέτες που δείχνουν τάση να υπερεκτιμά τον χειρουργικό κίνδυνο. Παρόλα αυτά, το logistic EuroScore είναι ευρέως αποδεκτό για την εκτίμηση του κινδύνου χειρουργικής στην επιλογή των ασθενών σύμφωνα με τα κριτήρια «Core Valve registry»<sup>102-104</sup>. Οι παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη για τον υπολογισμό του logistic EuroScore περιλαμβάνουν τρεις κατηγορίες:

- παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή: ηλικία, φύλο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων, εξωκαρδιακή αρτηριοπάθεια (διαλείπουσα χωλότητα, στένωση καρωτίδων > 50%, χειρουργική επέμβαση στην αορτή, καρωτίδες, αρτηρίες των άκρων), νευρολογική δυσλειτουργία που επηρεάζει την

ανάληψη και την καθημερινότητα του ασθενούς, προηγηθείσα καρδιακή επέμβαση (περιλαμβάνει διάνοιξη περικαρδίου), νεφρική ανεπάρκεια που ορίζεται ως κρεατινίνη ορού > 200μmol/l, ενεργός ενδοκαρδίτιδα υπό αντιβίωση, κρίσιμη προεγχειρητική κατάσταση (κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή, καρδιακές μαλάξεις, ινότροπη υποστήριξη, ενδοαορτικός ασκός, οξεία νεφρική ανεπάρκεια).

- καρδιαγγειακούς παράγοντες που περιλαμβάνουν, ασταθή στηθάγχη με ενδοφλέβια νιτρώδη, συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (< 90 μέρες), η παρουσία πνευμονικής υπέρτασης (συστολική πίεση > 60 mmHg).
- παράγοντες που σχετίζονται με την επέμβαση: ο ασθενής να είναι σε κρίσιμη προεγχειρητική κατάσταση, καρδιοχειρουργική επέμβαση εκτός ή επιπροσθέτως αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, επέμβαση στη θωρακική αορτή και μετεμφραγματική ρήξη μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

Οι ασθενείς ορίζονται ως «υψηλού κινδύνου» για χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, αν το Logistic EuroScore είναι  $\geq 20\%$ .

Εκτός από το EuroScore που είναι το πιο διαδεδομένο, υπάρχει και η αξιολόγηση με βάση τη κλίμακα της Αμερικάνικης Καρδιοχειρουργικής εταιρίας, που είναι το STS score.<sup>105</sup> Αυτό περιλαμβάνει πάρα πολλές παραμέτρους και μπορεί να υπολογισθεί μόνο διαδικτυακά από εξειδικευμένη ιστοσελίδα. Το score αυτό χρησιμοποιείται για εκτίμηση περιεγχειρητικού κινδύνου σε περίπτωση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και/ή χειρουργική αντικατάσταση βαλβίδας. Ως «υψηλού κινδύνου» για χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας χαρακτηρίζονται οι ασθενείς με STS score είναι  $\geq 10\%$ .

Παρά το γεγονός ότι η βαθμολογία STS είναι προσαρμοσμένη στη χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας και η βαθμολογία STS και το Logistic EuroScore αναπτύχθηκαν κυρίως για ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου, και υπήρχαν πολύ λίγοι ασθενείς υψηλού κινδύνου στις αντίστοιχες ομάδες τους. Ως αποτέλεσμα, όταν εφαρμόζονται, είναι συνήθως εις βάρος των ασθενών υψηλού κινδύνου με πολλαπλά συνοδά νοσήματα. Ως εκ τούτου, αν και αυτά τα score βοηθούν στην πρόβλεψη της περιεγχειρητικής θνητότητας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, παρέχουν μόνο μια γενική εικόνα για την TAVI και δεν αντικαθιστούν την χειρουργική αξιολόγηση.

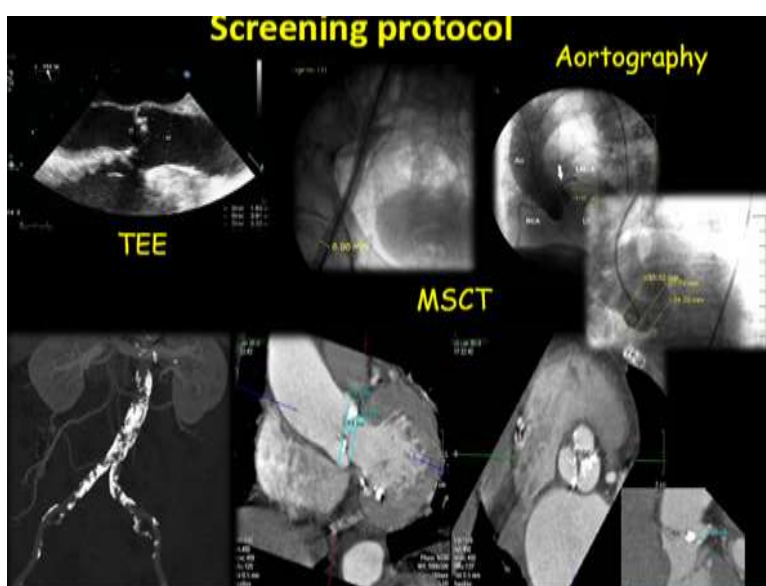
## Ανεγχείρητοι ασθενείς

Ανεγχείρητοι θεωρούνται οι ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών, που έχουν τουλάχιστον ένα από τα συνοδά: πορσελανοειδή αορτή, κίρρωση ήπατος (Child A or B), αναπνευστική ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενες πνευμονικές εμβολές, ακτινοβολία μεσοθωρακίου, μεσοθωρακίτιδα, έγκαυμα στο θώρακα με επακόλουθο αντένδειξη για την ανοικτή χειρουργική επέμβαση στο στήθος, σοβαρή νόσο του συνδετικού ιστού ή καχεξία ( $BMI \leq 18 \text{ kg/m}^2$ ).<sup>106</sup>

Επιπρόσθετα κριτήρια αποκλεισμού για TAVI, περιλαμβάνουν αντενδείξεις για την χορήγηση αντιπηκτική αγωγής και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας κατά τη διάρκεια της επέμβασης, τα οποία ήταν και κριτήρια αποκλεισμού για τις μελέτες US PARTNER trial και Core Valve 21F / 18F.

## B. Ανατομικά κριτήρια καταλληλότητας ασθενή υποψηφίου για TAVI

Η εκτίμηση της κατάλληλης ανατομίας περιλαμβάνει αξιολόγηση του αορτικού δακτυλίου, της αορτικής ρίζας και της οδού εμφύτευσης της διακαθετηριακής βαλβίδας (εικόνα 16)<sup>107</sup>. Ο έλεγχος περιλαμβάνει αγγειογραφία και αριστερό καθετηριασμό, διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και αξονική τομογραφία (CT).<sup>108-113</sup>



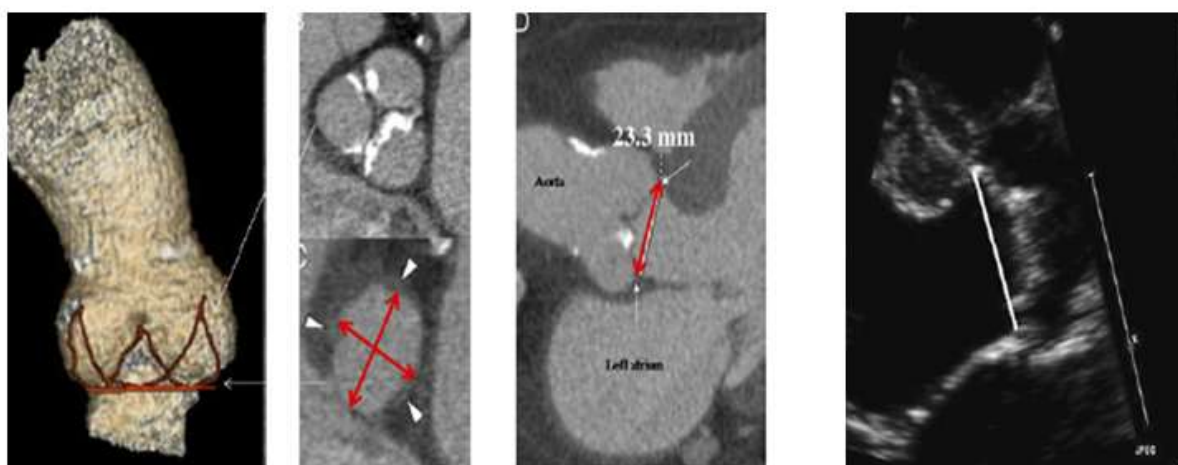
Εικόνα 16 – πρωτόκολο αξιολόγησης καταλληλότητας ασθενούς υποψήφιου για TAVI

## I. Ο αορτικός δακτύλιος

Η ακριβής μέτρηση της διαμέτρου και της ανατομίας του αορτικού δακτυλίου είναι ένα από τα σημαντικότερα βήματα στη διαδερμική αντικατάσταση, διότι καθορίζει και το μέγεθος της βαλβίδας που θα εμφυτευθεί<sup>114</sup>. Και οι δύο κατασκευαστές, Edwards SAPIEN και Medtronic

Core Valve, είχαν αρχικά περιορισμένα μεγέθη βιοπρόθεσης για τη θεραπεία σε ένα ευρύ φάσμα των δακτυλίων. Και οι δύο τύποι βαλβίδων είναι κατασκευασμένες σε μεγέθη μεγαλύτερα από τη διάμετρο του δακτυλίου στον οποίο θα τοποθετηθούν έτσι ώστε να μειώνεται ο βαθμός της παραβαλβιδικής ανεπαρκείας. Αντίθετα με τα συμβατικά χειρουργική αντικατάσταση, η αυτόχθονα αορτική βαλβίδα δεν αφαιρείται, αλλά οι πτυχές της απωθούνται.

Η βέλτιστη μέθοδος απεικόνισης του μεγέθους του αορτικού δακτυλίου, παραμένει υπό αμφισβήτηση. Είναι σαφές ότι οι μετρούμενες διαστάσεις με διάφορους τρόπους απεικόνισης που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό διαφέρουν σημαντικά<sup>115</sup>. Ενώ το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα λειτουργεί ως ένα χρήσιμο εργαλείο για την αρχική εκτίμηση, το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς θεωρείται ως επιβεβαιωτική αξιολόγηση πριν την εμφύτευση. Η μεθοδολογία για την υπερηχογραφική μέτρηση είναι σημαντική. Ο καρδιοχειρουργός για την εκτίμηση του μεγέθους της βαλβίδας που θα τοποθετήσει, χρησιμοποιεί τη διάμετρο του χώρου εξόδου της κοιλίας (LVOT), συχνά με περιεπεμβατικό διοισοφάγειο υπερηχογράφημα. Αντίθετα, το προτιμώμενο σημείο μέτρησης για TAVI με ηχοκαρδιογράφημα είναι ελαφρώς υψηλότερο, στο δακτύλιο, από το όριο μεταξύ έκφυσης της δεξιάς στεφανιαίας πτυχής έως το όριο έκφυσης της μη στεφανιαίας πτυχής, όπως αυτή απεικονίζεται στον επιμήκη παραστερνικό άξονα<sup>116</sup>. Μεγαλύτερη προσέγγιση του αορτικού δακτυλίου γίνεται με αξονική αορτογραφία (MSCT) γιατί λαμβάνει υπόψη της το ελλειπτικό σχήμα του αορτικού δακτυλίου και αποφεύγει την υπόθεση του κυκλικού δακτυλίου του δισδιάστατου υπερηχογραφήματος (εικόνα 17).<sup>117</sup>



**Εικόνα 17** - Η διάμετρος του αορτικού δακτυλίου μπορεί να μετρηθεί με διοισοφάγειο και διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία. Η πιο ακριβής μέτρηση δίδεται από την αξονική τομογραφία.

Υπάρχουν πολλές επιπτώσεις της επιλογής ακατάλληλης σε μέγεθος βαλβίδας. Η υποεκτίμηση του μεγέθους του αορτικού δακτυλίου μπορεί να οδηγήσει σε ατελή επαφή με το αυτόχθονα αορτικό δακτύλιο με αποτέλεσμα σοβαρή παραβαλβιδική αορτική ανεπάρκεια ή κίνδυνο μετατόπισης και εμβολισμού της βαλβίδας<sup>118</sup>. Σε αντίθεση, υπερεκτίμηση μπορεί να οδηγήσει στην σοβαρή επιπλοκή της ρήξης της αορτικής ρίζας ή απόφραξης του στομίου των στεφανιαίων αγγείων, είτε σε ατελή έκπτυξη με συνέπεια τη δυσλειτουργία της βαλβίδας<sup>119</sup>.

## **II. Αορτική ρίζα και στόμια στεφανιαίων αγγείων**

Υπάρχουν αρκετές πρόσθετες ανατομικές απαιτήσεις για την κατάλληλη επιλογή βαλβίδας, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές. Δεδομένου ότι η συσκευή Medtronic Core Valve είναι μία πολύ μεγαλύτερη συσκευή, απαιτείται η σταθεροποίηση με την επαφή με το εγγύς τμήμα της ανιούσας αορτής. Ως εκ τούτου, κριτήρια για τη συγκεκριμένη βαλβίδα απαιτεί ότι το εγγύς τμήμα της ανιούσας αορτής, περίπου 35 - 50mm από το ύψος του αορτικού δακτυλίου, να είναι  $\leq 40$ mm σε διάμετρο για την μικρότερη βαλβίδα 26mm και  $\leq 43$  mm για το μεγαλύτερη 29mm.

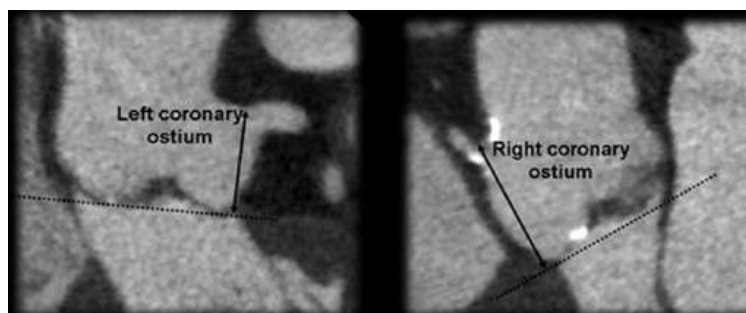
Η έντονη γωνίωση της αορτικής ρίζας για τη βαλβίδα Medtronic Core Valve έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με παραβαλβιδική ανεπάρκεια<sup>120</sup>. Επίσης η σοβαρή υπερτροφία του βασικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη ανάγκη για μόνιμη εμφύτευση βηματοδότη με τη συσκευή της Medtronic Core Valve.<sup>121</sup>

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι αντενδείκνυται η εμφύτευση των διαθέσιμων διαδερμικών βαλβίδων σε μονόπτυχη ή δίπτυχη αορτική βαλβίδα λόγω του κινδύνου ατελούς έκπτυξης, σημαντικής παραβαλβιδικής ανεπάρκειας και μετακίνησης της πρόθεσης.

Τόσο το ύψος όσο και το πλάτος των κόλπων του Valsalva πρέπει πάντα να ελέγχονται πριν από το σχεδιασμό της εμφύτευσης, με αξονική τομογραφία και αγγειογραφία. Ελέγχεται έτσι αν ο χώρος που απαιτείται για να φιλοξενήσει τις πτυχές της παρεκτοπισμένης αυτόχθονης αορτικής βαλβίδας, στα τοιχώματα της αορτής αντίστοιχα προς την ρίζα είναι επαρκής, γιατί διαφορετικά θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο τη στεφανιαία αρτηριακή ροή με απόφραξη από μια επασβεστωμένη γλωχίνα. Υπολογίζεται η απόσταση των στεφανιαίων στομίων από το επίπεδο του αορτικού δακτυλίου. Το μεταλλικό πλέγμα και των δύο προσθετικών βαλβίδων που χρησιμοποιούνται επιτρέπει την επαρκή αιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών καθώς και την διενέργεια αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων<sup>122</sup>. Το στόμιο της δεξιάς βρίσκεται υψηλότερα από το στόμιο της αριστερής



στεφανιαίας αρτηρίας. Σε περιπτώσεις σοβαρής επασβέστωσης της αορτικής βαλβίδας η αορτική ρίζα υπόκειται σε επιμήκη αναδιαμόρφωση με αποτέλεσμα η απόσταση των στομιών από τον δακτύλιο να βραχύνεται σημαντικά. Το μήκος των μηνοειδών πτυχών της φυσικής αορτικής βαλβίδας που είναι  $13.2 \pm 1.9\text{mm}$  η δεξιά και  $14.2 \pm 1.8\text{mm}$  η αριστερή. Έτσι η μέτρηση της απόστασης του στομίου από τον δακτύλιο για να αποφευχθεί η απόφραξη των στομιών από κάποια πτυχή πρέπει να είναι ακριβής<sup>123</sup>. Η προαπαιτούμενη απόσταση σε εμφύτευση Core Valve, που έχει μήκος 53 -55mm, είναι >14mm και σε εμφύτευση Edwards SAPIEN, που έχει μικρότερο μήκος, είναι >10mm και >11mm για προσθετική βαλβίδα διαμέτρου 23mm και 26mm αντίστοιχα. Η ακριβής μέτρηση της απόστασης αυτής μπορεί να γίνει είτε με αορτογραφία με σκιαστικό είτε με MSCT (εικόνα 18).



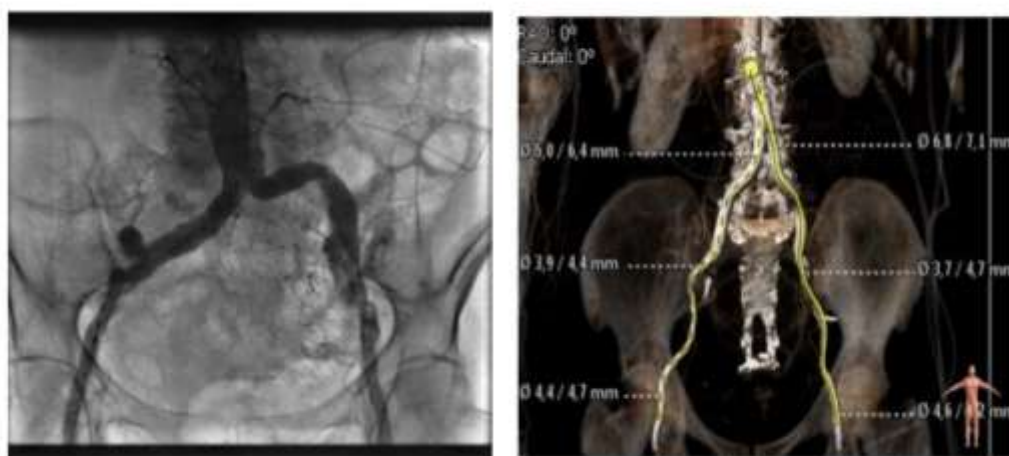
Εικόνα 18 – Εκτίμηση της απόστασης των στομιών των στεφανιαίων αρτηριών με MSCT

### III. Έλεγχος των περιφερικών αγγείων και επιλογή της οδού πρόσβασης για την εμφύτευση της βαλβίδας.

Η διαμηριαία προσπέλαση αντιπροσωπεύει την πιο συχνά χρησιμοποιημένη οδό εμφύτευσης της βαλβίδας με τη μεγαλύτερη εμπειρία σε παγκόσμιο επίπεδο. Ωστόσο, η ασφάλεια αυτής της προσέγγισης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την προσεκτική αξιολόγηση των λαγονιών και μηριαίων αρτηριών. Το μέγεθος, η ελίκωση, ο βαθμός αθηρωμάτωσης και ασβεστοποίησης των αγγείων παίζουν καθοριστικό ρόλο στην επιτυχία της επέμβασης και στην αποφυγή αγγειακών επιπλοκών. Παρά το γεγονός ότι η ακτινοσκόπηση με βαθμονομημένο καθετήρα χρησιμοποιείται συχνά<sup>124</sup> η αξονική αγγειογραφία προσφέρει μια πληθώρα πολύτιμων πρόσθετων πληροφοριών<sup>125</sup>(εικόνα 19). Για το λόγο αυτό, θεωρείται απαραίτητη εξέταση πλέον, και περιλαμβάνεται στα περισσότερα κέντρα ως βασική για την αξιολόγηση των περιφερικών αγγείων.

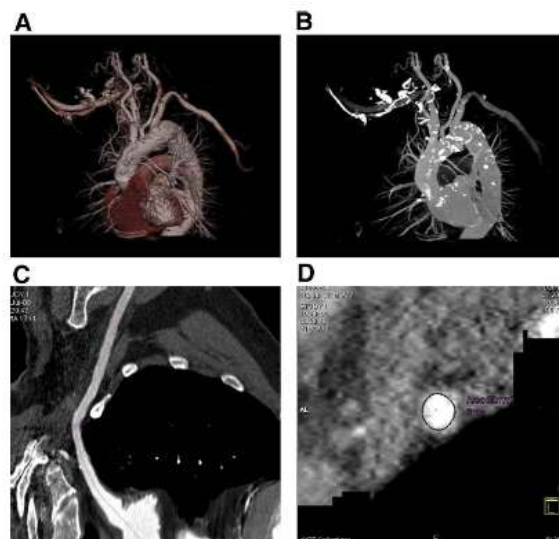
Οι ελάχιστες διαστάσεις των αγγείων καθορίζονται από τις οδηγίες του κατασκευαστή, με βάση το μέγεθος των απαιτούμενων θηκαριών πρόσβασης και προώθησης των καθετήρων (French). Για τη Medtronic Core Valve βαλβίδα η ελάχιστη διάμετρος είναι 6mm (18 F) και για την Edwards Sapien η ελάχιστη διάμετρος του αγγείου είναι 7mm (22 F) και 8mm (24 F)<sup>126</sup>. Η εξέλιξη της Edwards Sapien, η Sapien XT, με αντίστοιχη μείωση του προφίλ της βαλβίδας μείωσε το θηκάρι σε 18F (ελάχιστη διάμετρος αγγείου 6mm) και 19 F (ελάχιστη διάμετρος αγγείου 6mm) αντίστοιχα.

Σε γενικές γραμμές, μία μεγάλη αρτηρία με υπεροχή του ελαστικού στοιχείου στο τοίχωμα της, απαιτείται να έχει ελάχιστη διάμετρο έως 1mm μικρότερη της εξωτερικής διαμέτρου του θηκαριού που πρέπει να εισαχθεί για την εμφύτευση της βαλβίδας. Έτσι με εξωτερική διάμετρο του θηκαριού 18F που χρησιμοποιείται στο σύστημα της Medtronic Core Valve, απαιτείται ελάχιστη διάμετρος της τάξης των 6mm ή 7mm στους διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, αυτά τα μεγέθη θηκαριών αναφέρονται στις εσωτερικές διαστάσεις ενώ στην πραγματικότητα έχουν μεγαλύτερες εξωτερικές διαστάσεις και αναπόφευκτα προκαλούν τάση στο τοίχωμα των αγγείων. Για αυτό πέρα της ελάχιστης διαμέτρου, η ύπαρξη έντονων ελικώσεων των αγγείων (> 90°) και ειδικά ο συνδυασμός τους με τοιχωματικές επασβεστώσεις, καθιστά την προώθηση του μεγάλου θηκαριού προβληματική και με υψηλό κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών που δυνητικά επηρεάζουν την τελική έκβαση. Η ύπαρξη εκτεταμένων κυκλοτερών επασβεστώσεων εμποδίζει την ελαστική διάταση της αρτηρίας. Με αξονική τομογραφία βρέθηκε στο 37.8% των ασθενών που παραπέμπονται για διαδερμική αντικατάσταση, περιφερική αγγειακή βλάβη και στο 19.1% αδύνατη προσπέλαση από την μηριαία αρτηρία<sup>127</sup>.



**Εικόνα 19** - Ακτινοσκόπηση με βαθμονομημένο καθετήρα και αξονική αγγειογραφία για την εκτίμηση των περιφερικών αγγείων

Οι ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια της κατάλληλης περιφερικής πρόσβασης διαμέσου των μηριαίων αρτηριών, είναι υποψήφιοι για εμφύτευση δια της υποκλειδίου αρτηρίας. Η αριστερή υποκλειδία αρτηρία επιλέγεται συνήθως λόγω της ευνοϊκότερης γωνίας εμφύτευσης σε σχέση με την δεξιά υποκλειδία. Για αυτό τον τρόπο προσπέλασης, η διάμετρος του αγγείου πρέπει να είναι τουλάχιστον 6mm χωρίς σοβαρού βαθμού ασβέστωση ή την παρουσία ανώμαλων αθηρωματικών πλάκων, ώστε να είναι δυνατή η διάταση του με το θηκάρι εισαγωγής<sup>128, 129</sup>.



**Εικόνα 20** - Αξονική τομογραφία της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας για την εκτίμηση της ασβέστωσης και της διαμέτρου του αγγείου.

Σοβαρή επασβέστωση του περικαρδίου, μεγάλη ποσότητα περικαρδιακού λίπους στην κορυφή, επικαρδιακά εμβλώματα στην αριστερή κοιλία, σοβαρή πνευμονοπάθεια και σοβαρή ανατομική δυσμορφία του θώρακα απεικονίζονται με αξονική τομογραφία και απομακρύνουν την πιθανότητα της διακορυφαίας εμφύτευσης (εικόνα 20)<sup>130-131</sup>.

Anatomy	NON-INVASIVE		ANGIOGRAPHY				SELECTION CRITERIA		
	Echo	CT / MRI	LV	AO	Coro	AO & Runoffs	Preferred	Borderline	Not Acceptable
Atrial or Ventricular Thrombus	X						Not Present		Present
Mitral Regurgitation	X						≤ Grade 1	Grade 2	> Grade 2
LV Ejection Fraction	X		X				> 50%	30% to 50%	< 20% (w/o cardiac support)
LV Hypertrophy (wall thickness)	X						Normal to Mild (0.6 to 1.3 cm)	Moderate (1.4 to 1.6cm)	Severe (≥ 1.7cm)
Sub-Aortic Stenosis	X	X					Not Present		Present
Annulus width [A]	X	X					20 to 23mm → 26mm device 25 to 27mm → 29mm device		< 20mm or > 27mm
AO Root width [B]		X	X	X			≥ 27mm → 26mm device ≥ 28mm → 29mm device		< 27mm
Coronary Ostia [D] (from native leaflet)						X	≥ 14mm	13mm w/ mod. Ca <sup>2+</sup> 10 to 13mm w/o Ca <sup>2+</sup>	< 14mm w/ severe Ca <sup>2+</sup> < 13mm w/ mod. Ca <sup>2+</sup> < 10mm w/o Ca <sup>2+</sup>
Coronary Disease						X	None	Mid or Distal Stenosis < 70%	Proximal Stenosis ≥ 70%
Annulus-to-Aorta (angle) †		X	X	X			< 45°	45° to 70°	> 70°
Ascending AO width [C]	X	X	X	X			≤ 40mm → 26mm device ≤ 43mm → 29mm device		> 43mm
AO Arch Angulation		X		X		X	Large-Radius Turn		High Angulation or Sharp Bend
Aorta & Runoff Vessels (Disease) ‡		X				X	None	Mild	Moderate to Severe
Iliac & Femoral Vessels (diameter)		X				X	≥ 7mm	Non-Diabetic Non-Dialyzed ≥ 6mm	< 6mm

† Within the first 7cm of the ascending aorta across a perpendicular line across the aortic valve.  
‡ Evaluate for evidence and degree of calcification, atherosclerosis, tortuosity, and stenosis.

PLN100404 04 July 2008

Πίνακας 7 – Σύνοψη κριτηρίων επιλογής για τη βαλβίδα της Medtronic Core Valve

## **ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΑΜΕΣΗ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ**

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, οι επεμβάσεις πρέπει να γίνονται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα με πραγματικά λειτουργική «Ομάδα Καρδιάς» πολλαπλών ειδικοτήτων<sup>132</sup>. Η «Ομάδα Καρδιάς» αποτελείται από δύο ή τρεις επεμβατικούς καρδιολόγους, έναν υπερηχοκαρδιολόγο, έναν καρδιοχειρουργό, έναν αναισθησιολόγο, δύο εξειδικευμένους νοσηλευτές και δύο τεχνικούς. Επιπρόσθετα, η επέμβαση όλο και πιο συχνά πραγματοποιείται σε σύγχρονες τελευταίας γενιάς υβριδικές χειρουργικές αίθουσες, που συνδυάζουν τα χαρακτηριστικά μιας καρδιοχειρουργικής αίθουσας με τα επιπρόσθετα οφέλη αιμοδυναμικού εργαστηρίου και απεικονιστικού συστήματος τελευταίας γενιάς.

### **A. Αναισθησία**

Η επέμβαση γίνεται με τον ασθενή υπό γενική αναισθησία ή καταστολή υπό συνεχή αναισθησιολογική παρακολούθηση (Monitored anaesthesia care, MAC) κατά περίπτωση ανάλογα με το ιστορικό των ασθενών και την προτίμηση της ιατρικής ομάδας - υπό συνεχή αιμοδυναμική παρακολούθηση (μέτρηση αρτηριακής πίεσης μέσω κερκιδικής αρτηρίας και κεντρικής φλεβικής πίεσης μέσω κεντρικής γραμμής στην έσω σφαγίτιδα φλέβα)<sup>133-134</sup>. Η περιεπεμβατική παρακολούθηση με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται μόνο στις περιπτώσεις που ο ασθενής έχει διασωληνωθεί. Αν και η αποφυγή της αναισθησίας είναι ένας επιθυμητός στόχος προς την εξέλιξη της διαδερμικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας προς μια ολοένα και λιγότερο χειρουργική και περισσότερο πραγματική επεμβατική διαδικασία στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται υπό γενική αναισθησία συνήθως αποσωληνώνονται άμεσα, πριν βγουν από την αίθουσα όχι μόνο κατά τη διαμηριαία προσπέλαση αλλά και στην υποκλείδιο, την διαορτική ή την διακορυφαία. Ανεξάρτητα από τη στρατηγική αναισθησίας που χρησιμοποιείται, η παρουσία ενός έμπειρου αναισθησιολόγου αποτελεί προϋπόθεση για τη διαδικασία, καθώς σε αιμοδυναμική αστάθεια η άμεση μετατροπή σε γενική αναισθησία είναι πάντα μία πιθανή επιπλοκή.

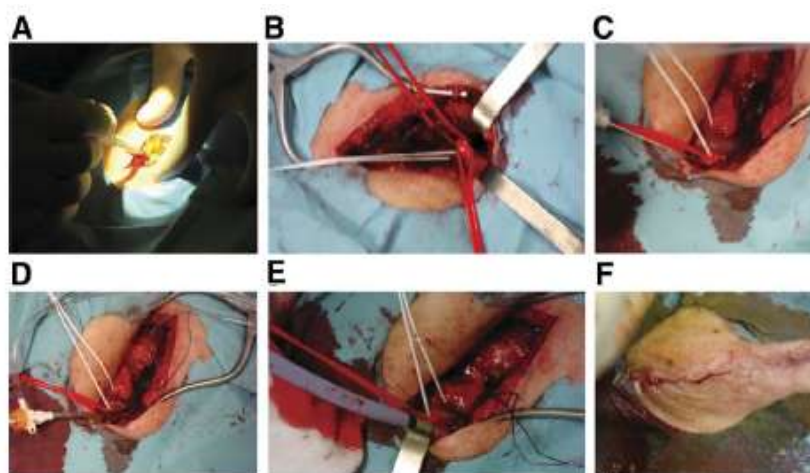
Προηγείται προετοιμασία του ασθενή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, ταυτόχρονα με χημειοπροφύλαξη βάση πρωτοκόλλων του κάθε νοσοκομείου. Πριν την εμφύτευση της βαλβίδας χορηγείται ενδοφλέβια ηπαρίνη 100 U/kg στοχεύοντας σε ένα ACT περί τα 250-300 seconds.

### **B. Παρακέντηση της αρτηρίας**

Τα σημεία παρακέντησης αποστειρώνονται κατάλληλα.

Στην διαμηριαία προσπέλαση: Αρχικά γίνεται παρακέντηση της κοινής μηριαίας αρτηρίας και της αντίπλευρης μηριαίας αρτηρίας και φλέβας. Συστήματα προσύγκλεισης Prostar (Abbott Vascular), Proglide ή Perclose χρησιμοποιούνται στην κοινή μηριαία αρτηρία προσπέλασης. Αν για τεχνικούς λόγους είναι δύσκολη η παρακέντηση της αρτηρίας μπορεί να γίνει τοπικά χειρουργική αποκάλυψη.

Στην προσπέλαση μέσω της υποκλειδίου αρτηρίας<sup>135</sup> υπό γενική αναισθησία ο καρδιοχειρουργός κάνει χειρουργική αποκάλυψη, παρασκευή και απομόνωση της αρτηρίας. Μερικές φορές η χρήση μοσχεύματος (graft) κρίνεται απαραίτητη για την μείωση των αγγειακών επιπλοκών στο θέση παρακέντησης, για παράδειγμα όταν υπάρχει μόσχευμα έσω μαστικής αρτηρίας (εικόνα 22).

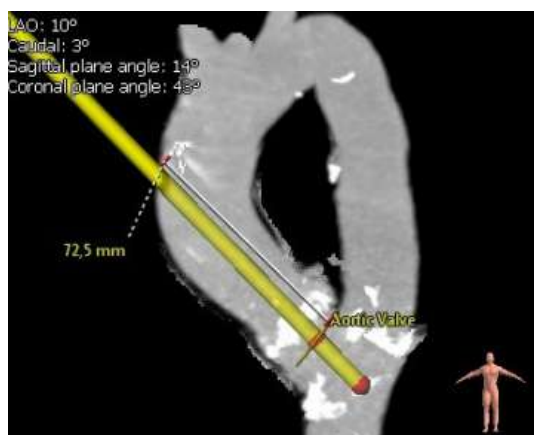


**Εικόνα 21** - Βήματα κατά την Υποκλειδίο Προσέγγιση: Μετά την εκτομή του δέρματος και του υποδόριου ιστού (A), μια χειρουργική τομή της υποκλειδίου αρτηρίας εκτελείται (B). Στη συνέχεια, η αρτηρία παρακεντείται (C) και ένα θηκάρι 7-F προωθείται (D). Αφού γίνει αορτογραφία, τοποθέτηση οδηγού σύρματος στην αριστερή κοιλία και καταγραφή της διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης, το θηκάρι που προηγουμένως είχε τοποθετηθεί θηκάρι ανταλλάσσεται με το μεγαλύτερο 18-F (E). Μετά την εμφύτευση της βαλβίδας, η υποκλειδία αρτηρία αποκαθίσταται με άμεση συρραφή. Τέλος, γίνεται η συρραφή του υποδόριου και του δέρματος (F) (Fraccaro et al. J Am Coll Cardiol Intv 2009; 2:828–33).

Στην περίπτωση της διακορυφαίας προσπέλασης παρασκευάζεται χειρουργικά με μία προσθιοπλάγια μικρή θωρακοτομή, συνήθως στο πέμπτο ή έκτο μεσοπλεύριο διάστημα. Δυο κυκλικά ράμματα τοποθετούνται αρχικά στην καρδιακή κορυφή. Η διαδικασία ξεκινά με παρακέντηση και προώθηση του οδηγού σύρματος μέσω της κορυφής της αριστερής κοιλίας. Στο τέλος της διαδικασίας, το σημείο της παρακέντησης μπορεί να συγκλεισθεί με ασφάλεια με δέσιμο των προ-τοποθετημένων ραμμάτων.

Η διαορτική προσπέλαση γίνεται σε ασθενείς στους οποίους οι λαγόνιες, οι μηριαίες αρτηρίες και οι υποκλειδίες αρτηρίες δεν είναι κατάλληλες για την εισαγωγή των θηκαριών της βαλβίδας και υπάρχει σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, που αποτελεί

αντένδειξη για διακορυφαία προσέγγιση. Με μίνι στερνοτομή, 6cm - σχήματος J, εκτελείται από τον καρδιοχειρουργό, υπό γενική αναισθησία και το περικάρδιο ανοίγεται για να εκτεθεί το απομακρυσμένο τμήμα της ανιούσας αορτής με δύο ράμματα να τοποθετούνται στην ανιούσα αορτή. Προεγχειρητική αξονική τομογραφία πρέπει να αποκλείει την παρουσία διάχυτα ασβεστοποιημένης ανιούσας αορτής, ώστε να επιτρέπονται οι χειρισμοί



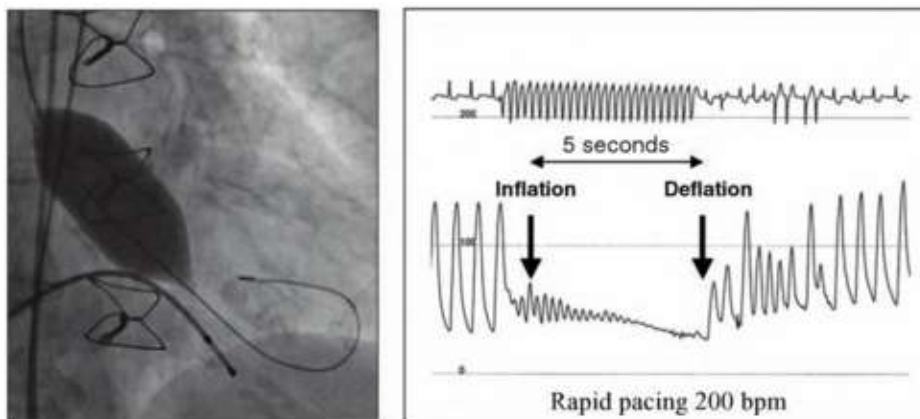
Εικόνα 22 – Σχηματική απεικόνιση της διαορτικής προσπέλασης

### Γ. Βαλβιδοπλαστική

Ένα ευθύ οδηγό σύρμα 0.035" (και χρησιμοποιώντας καθετήρα Amplatz Left -2 ή JR4 μέσω της στενωμένης φυσικής αορτικής βαλβίδας), προωθείται στην αριστερή κοιλία, σε LAO 40° προβολή. Αυτό το σύρμα ανταλλάσσεται με ένα άκαμπτο οδηγό σύρμα, μήκους 260cm - 0.035 "Amplatz Super Stiff J Guidewire® (COOK), που προωθείται στην αριστερή κοιλία. Το σκληρό αυτό σύρμα – στήριξης – είναι διαμορφωμένο κατάλληλα στο ελεύθερο άκρο του που βρίσκεται εντός της αριστερής κοιλίας σε σχήμα καμπύλης (pigtail) ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος διάτρησης του τοιχώματος της κοιλίας, με τους διαφόρους χειρισμούς.

Αρχικά για όλες τους ανωτέρω μεθόδους, εκτελείται μια αορτογραφία σε LAO 40° προβολή, για να αξιολογηθεί η παρουσία και ο βαθμός της αορτικής ανεπαρκείας.

Διενεργείται εν συνεχεία βαλβιδοπλαστική της αορτικής βαλβίδας, υπό ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση. Ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση επιτυγχάνεται με προσωρινή τοποθέτηση ηλεκτροδίου στη δεξιά κοιλία. Επιβεβαιώνεται η επίτευξη ταχείας βηματοδότησης (συνήθως 160-200bpm) και η αιμοδυναμική της επίδραση – ελεγχόμενη πτώση της αρτηριακής πίεσης (στοχεύοντας σε μέση πίεση αορτής <50 mmHg) (εικόνα 24).



**Εικόνα 23** - επίδραση της ταχείας κοιλιακής βηματοδότησης στην αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της διαστολής με μπαλόνι

#### **Δ. Προετοιμασία της βαλβίδας και εμφύτευση**

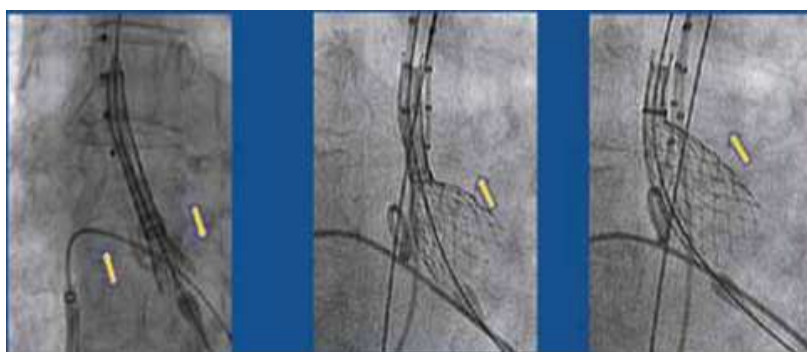
Υπάρχουν διαφορές στην διαδικασία εμφύτευσης των δύο τύπων βαλβίδων. Η προετοιμασία της εκπτυσσόμενης με μπαλόνι Edwards γίνεται με πύχωση της πάνω στο συστήματος παροχής ενώ η βαλβίδα της Medtronic Core Valve φορτώνεται στο διαδερμικό καθετήρα σε θέση αναδίπλωσης (σύμπτυξης) μέσα σε παγωμένο νερό *ex vivo*.

Η αυτοεκτυσσόμενη βαλβίδα Core Valve εισάγεται παλίνδρομα με τη βοήθεια ενός άκαμπτου οδηγού σύρματος και εκπτύσσεται εντός του αορτικού δακτυλίου. Το μέγεθος της βαλβίδας που θα χρησιμοποιηθεί καθορίζεται από το μέγεθος του αορτικού δακτυλίου. Οι βαλβίδες 26mm και 29mm προορίζονται για διαμέτρους αορτικών δακτυλίων 20 - 23mm και 24 - 27mm, αντίστοιχα. Πλέον η 31mm Core Valve βαλβίδα τοποθετείται σε διάμετρο αορτικού δακτυλίου 27 - 29mm.

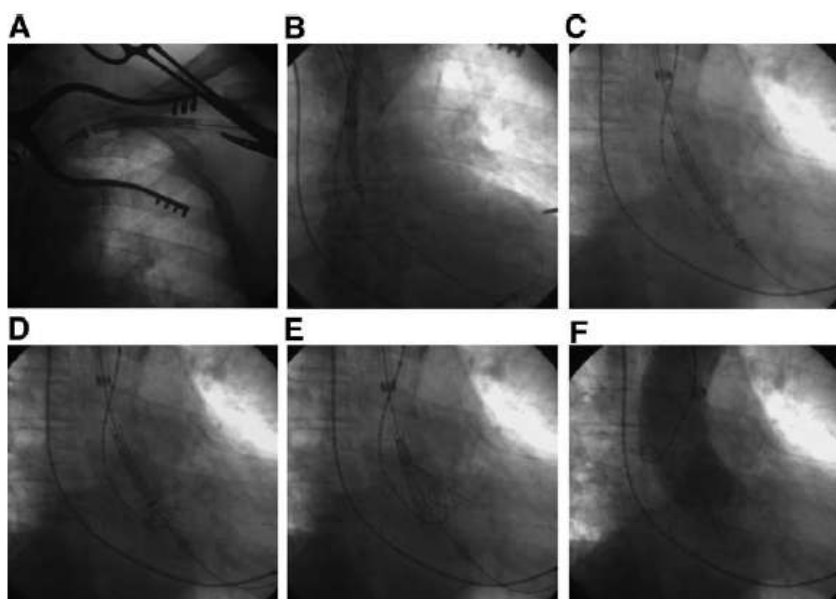
Η εμφύτευση της προσθετικής βαλβίδας γίνεται σε τρία στάδια (εικόνες 24 και 25)<sup>136</sup>. Κατά το πρώτο στάδιο, ο χειριστής έχει πλήρη έλεγχο της έκπτυξης της βαλβίδας, χωρίς να αναγκάζεται να ελευθερώσει ταχέως τη βαλβίδα. Κατάλληλη ακτινοσκοπική λήψη (ώστε να επιτυγχάνεται ευθυγράμμιση των τριών κόλπων Valsalva) για τη θέση εμφύτευσης της βαλβίδας και αορτογραφία επιβεβαιώνουν την υψηλή εμφύτευση της βαλβίδας, με ένα επιθυμητό στόχο στα 4 - 6mm κάτω από τον αορτικό δακτύλιο. Αυτή θεωρείται ως η βέλτιστη εμφύτευση της βαλβίδας έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα για τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη. Κατά το δεύτερο στάδιο, η μερικώς εκπτυσσόμενη πρόθεση εμποδίζει τη ροή διαμέσου της αορτικής βαλβίδας, η αρτηριακή πίεση είναι σε κίνδυνο και ο χειριστής απελευθερώνει γρήγορα την βαλβίδα μέχρι η αρτηριακή πίεση να επιστρέψει στις αρχικές τιμές. Το τρίτο βήμα είναι η απελευθέρωση, χωρίς οποιαδήποτε ανάγκη για βιασύνη, δεδομένη τη διατήρηση της επαρκούς ροής αίματος. Ωστόσο, η τελική τοποθέτηση



της συσκευής μπορεί να είναι δύσκολη, επειδή το stent της βαλβίδας τείνει να κατέβει προς τα κάτω στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, όπως αυτό αυτοεκτύσσεται. Αυτό έχει αντιμετωπισθεί με την εξέλιξη του διαδερμικού καθετήρα - σύστημα παράδοσης AccuTrak που φέρει ένα στρώμα σταθεροποίησης με σκοπό τον περιορισμό της αλληλεπίδρασης καθετήρα - στεντ που προκαλεί την καθοδικό αυτό φαινόμενο.



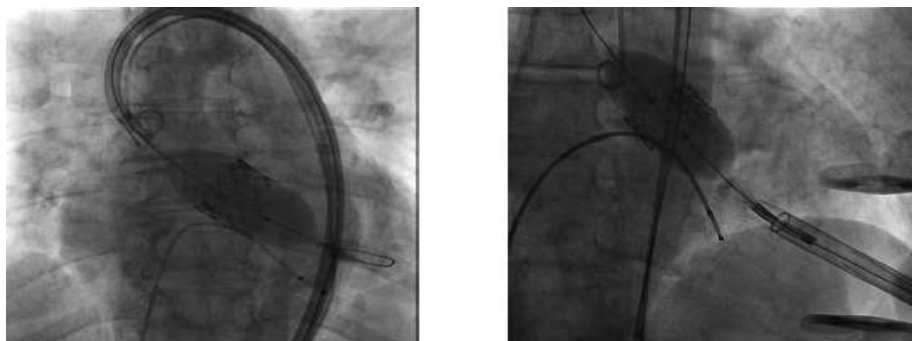
**Εικόνα 24** - Τα τρία στάδια της απελευθέρωσης της βαλβίδας Core Valve



**Εικόνα 25** - Διακαθετηριακή εμφύτευση βαλβίδας τύπου Core Valve - Υποκλείδιος Προσέγγιση. Μέσω του θηκαριού 18F η βαλβίδα προωθείται στην αορτή μέχρι την αορτική ρίζα.(A - C). Μετά την αορτογραφία η βαλβίδα σταδιακά απελευθερώνεται (D - E). Αμέσως μετά την τοποθέτηση της βαλβίδας, γίνεται νέα αορτογραφία που καταδεικνύει την σωστή τοποθέτηση της συσκευής, χωρίς περί-βαλβιδική ανεπάρκεια και τη βατότητα των στεφανιαίων στομίων (F).

Η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας χρησιμοποιώντας την πρόθεση Edwards-Sapiens (εικόνα 26) έχει πολλές ομοιότητες με τη διαδικασία της πρόσθεσης Core

Valve. Η εμφύτευση βαλβίδας προηγείται επίσης από βαλβιδοπλαστική με μπαλόνη, αλλά σε αντίθεση με την αυτοεκτυσσόμενη Core Valve, η βαλβίδα Edwards εκπτώσσεται στο χώρο του αορτικού δακτυλίου με διαστολή μπαλονιού, υπό ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση.<sup>137</sup>



**Εικόνα 26** - Εμφύτευση Edwards-Sapiens βαλβίδα με διαμηριαία προσέγγιση (στα αριστερά) και με διακορυφαία προσέγγιση (στα δεξιά).

#### **Ε. Εκτίμηση αμέσων περιεπεμβατικών επιπλοκών.**

Κατά την διάρκεια και άμεσα μετά την εμφύτευση της βαλβίδας, θα πρέπει να είμαστε σε ετοιμότητα σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει αιφνιδίως σοβαρή πτώση της πίεσης. Επιπλοκές που μπορούν να ανιχνευθούν με αγγειογραφία ή με την βοήθεια του υπερήχου είναι:

- Νέες τμηματικές διαταραχές στην κινητικότητα των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας (από απόφραξη των στομίων των στεφανιαίων αρτηριών).
- Μετατόπιση της βαλβίδας και εμβολισμός της είτε προς την αορτή είτε στην αριστερά κοιλία.
- Οξεία αορτική ανεπάρκεια.
- Οξεία ανεπάρκεια της μιτροειδούς (αν π.χ. η βαλβίδα έχει τοποθετηθεί πολύ χαμηλά και εμποδίζει την πρόσθια γλωχίνα της μιτροειδούς).
- Καρδιακός επιπωματισμός (από διάτρηση της αριστερής η δεξιάς κοιλίας).
- Ή σπανιότερα να ανιχνεύσουμε διαχωρισμό ή ρήξη της ρίζας της αορτής.

Άμεσα μετά την εμφύτευση της βαλβίδας με ακτινοσκόπηση ελέγχουμε την κίνηση των πτυχών της βαλβίδας, την σωστή έκπτυξη και ακεραιότητα του στηρικτικού δακτυλίου και την παρουσία ανεπαρκείας της βαλβίδας – η οποία μπορεί να είναι παραβαλβιδική ή διαβαλβιδική. Διάφοροι μηχανισμοί μπορεί να ευθύνονται για την παραβαλβιδική ανεπάρκεια, όπως ατελής έκπτυξη του stent εξαιτίας της έντονης ασβέστωσης της βαλβίδας, κακή τοποθέτηση της βαλβίδας (πολύ ψηλά ή πολύ βαθιά εμφύτευση) ή

αναντιστοιχία στο μέγεθος της βαλβίδας με το μέγεθος του αορτικού δακτυλίου. Η εκτίμηση και ποσοτικοποίηση του βαθμού ανεπαρκείας της προσθετικής βαλβίδας έχει σημασία αφού φαίνεται ότι σχετίζεται άμεσα με την πρόγνωση και παρουσιάζεται δραματική αύξηση της θνητότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς που έχουν μεγαλύτερη από ήπια ανεπάρκεια<sup>138-139</sup>. Ανάλογα με το βαθμό και το μηχανισμό ανεπαρκείας, διορθωτικοί χειρισμοί όπως μεταδιαστολή με μπαλόνι, η εμφύτευση δεύτερης βαλβίδας μέσα στη πρώτη (valve in valve), ή έλξη της βαλβίδας με την τεχνική SNARE μπορούν μειώσουν το βαθμό ανεπάρκειας. Μετά τη σύγκλειση του σημείου παρακέντησης πραγματοποιείται έλεγχος των περιφερικών αγγείων με αγγειογραφία.

Εκτός από επιπλοκές στη θέση της αγγειακής προσπέλασης, μια περιεγχειρητική επιπλοκή είναι τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Αν και κλινική εκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου έχει παρατηρηθεί σε 0 - 10% των ασθενών μετά TAVI, σιωπηλά εγκεφαλικά επεισόδια ανιχνεύονται με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ποσοστό έως 84% των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI.<sup>140-141</sup>

### **ΣΤ. Μετεγχειρητική παρακολούθηση**

Αν και γενικά οι ασθενείς μετά την TAVI αποσωληνώνονται νωρίς, παραμένουν ένα χρονικό διάστημα, συνήθως 24 - 48 ώρες, στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Αυτό συμβαίνει ακόμα και σε ανεπίπλεκτες επεμβάσεις. Έτσι μπορεί να εντοπιστούν νωρίς αντιμετωπίσιμες επιπλοκές, όπως επιπωματισμός και η διαταραχή του συστήματος αγωγής. Η υψηλή συχνότητα για ανάγκη μόνιμης βηματοδότησης μετά την εμφύτευση του αυτο-εκτεινόμενης βαλβίδας Medtronic Core Valve σημαίνει ότι είναι απαραίτητη η παραμονή προσωρινού βηματοδότη in situ για ένα χρονικό διάστημα, συνήθως 48 - 72 ώρες. Η αποκατάσταση αποτελεί μια σημαντική συνιστώσα της μετεγχειρητικής φροντίδας σε ηλικιωμένους και ασθενείς με πολλά συνοδά νοσήματα, που αποτελούν τον πληθυσμό που υποβάλλονται σε διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας.

### **Αντιθρομβωτική θεραπεία**

Οι ασθενείς λαμβάνουν ενδοφλέβια ηπαρίνη κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης βαλβίδας και χρόνια αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μετά την εμφύτευση. Μετά την εμφύτευση της βαλβίδας Edwards-SAPIEN, το ακόλουθο αντιαιμοπεταλιακό σχήμα ακολουθείται, δεδομένου ότι αυτό είναι το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται σε τυχαιοποιημένες μελέτες<sup>142, 143</sup>: διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (ασπιρίνη 75 ή 100mg ημερησίως συν κλοπιδογρέλη 300mg δόση εφόδου που ακολουθείται από 75mg ημερησίως) για έξι μήνες και μετά από έξι μήνες

ασπιρίνη 75 έως 100 mg την ημέρα εφόρου ζωής. Για την Core Valve συστήνεται συνήθως τρεις μήνες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη που ακολουθείται από την ασπιρίνη μόνη της. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα για την κολπική μαρμαρυγή, η πρακτική ποικίλλει. Μια πιο συχνή προσέγγιση είναι να προστεθεί κλοπιδογρέλη στην αντιπηκτική θεραπεία (βαρφαρίνη ή ένα νεότερο αντιπηκτικό) για τρεις μήνες.

### **Προφύλαξη για βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα**

Όλοι οι ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που έχουν υποβληθεί σε αντικατάσταση διαδερμικά της αορτικής βαλβίδας, θεωρούνται υψηλότερου κίνδυνου για ενδοκαρδίτιδα. Προφύλαξη για βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα προτείνεται σε οδοντιατρικές διαδικασίες που ενέχουν χειρισμός των ούλων, ή διάτρηση του βλεννογόνου του στόματος.

### **TAVI ΣΕ ΕΚΦΥΛΙΣΜΕΝΗ ΒΙΟΠΡΟΣΘΕΤΙΚΗ ΒΑΛΒΙΔΑ**

Μια νέα καρδιοχειρουργική επέμβαση για εκφυλισμένη βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα συνδέεται με αυξημένους κινδύνους, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με συνοδά νοσήματα. Για αυτούς τους ασθενείς, η διαδερμική αντικατάσταση της βαλβίδας μπορεί να είναι μία εναλλακτική και λιγότερο επεμβατική επιλογή θεραπείας. Οι Eggebrecht et al<sup>143</sup> αναφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα της διαδερμικής αντικατάστασης της εκφυλισμένης βιοπροσθετικής αορτικής βαλβίδας σε μία σειρά 47 ηλικιωμένων ασθενών υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Δεν χρειάζονται εξετάσεις και λεπτομερής απεικόνιση προ της εμφύτευσης, δεδομένου ότι το μέγεθος της βαλβίδας TAVI καθορίζεται από το μέγεθος της προυπάρχουσας βιοπρόθεσης. Δεν χρειάζεται μεγάλη ποσότητα σκιαγραφικού δεδομένου ότι ο δακτύλιος της βιολογικής βαλβίδας είναι ακτινοσκοπικός και λειτουργεί ως σημείο αναφοράς. Δεν γίνεται προ-διάταση με μπαλόνι. Αναφορικά με την τοποθέτηση, η διαδερμική βαλβίδα πρέπει να τοποθετείται 2 - 3mm χαμηλότερα από τη βιοπρόθεση για να έχει το βέλτιστο σχήμα και τη βέλτιστη αιμοδυναμική λειτουργία. Η θνητότητα ήταν 17% στον πρώτο μήνα παρακολούθησης. Οι Danny D et al<sup>144</sup> σε έλεγχο της επιβίωσης στις 30 ημέρες και στο 1 έτος κατέληξαν στο συμπέρασμα: ανεξάρτητοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες ήταν οι μικρού μεγέθους βιοπροσθετικές βαλβίδες, η στένωση της βιοπροσθετικής βαλβίδας, η διακορυφαία προσπέλαση και το υψηλό STS score. Οι μικρές χειρουργικές βιοπρόθεσεις σχετίζονται με πρώιμη (30 ημέρες) θνητότητα ενώ η στένωση της βιοπρόθεσης σχετίζεται με καθυστερημένη (>30 ημέρες) θνητότητα.

## **ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ - (ΕΙΔΙΚΟ)**

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η σύγκριση της διαδερμικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας με βαλβίδα τύπου Medtronic Core Valve, διαμέσω της μηριαίας αρτηρίας σε σχέση με την υποκλειδίο αρτηρία. Αναλύονται τα αποτελέσματα της επέμβασης χρησιμοποιώντας τις δύο διαφορετικούς οδούς προσπέλασης, η περιεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική κλινική έκβαση, η επιβίωση στις 30 ημέρες και στον ένα χρόνο, σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας οι οποίοι έχουν κριθεί πολύ υψηλού ή απαγορευτικού κινδύνου για κλασσική χειρουργική αντικατάσταση.

Το πρωτόκολλο της εκπονηθείσας διδακτορικής διατριβής έχει λάβει έγκριση από τη Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής σχολής του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### A. Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη είναι μια προοπτική μελέτη που περιέλαβε 193 ασθενείς από δυο νοσοκομεία, την Β΄ Καρδιολογική κλινική του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (n = 98) και την Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών (n = 95).

Από τον Ιούνιο του 2008 έως και τον Φεβρουάριο του 2015, κατεγράφησαν όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, συμπεριλαμβανόμενων και των πρώτων εμφυτεύσεων που έγιναν με τη βοήθεια και την καθοδήγηση εξειδικευμένου επεμβατικού καρδιολόγου, ο οποίος είχε μεγάλη εμπειρία στη νέα αυτή τεχνολογία. Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν αρχικά από τη λεγόμενη «Ομάδα Καρδιάς», η οποία περιλάμβανε τουλάχιστον έναν επεμβατικό καρδιολόγο, έναν καρδιολόγο έμπειρο στην ηχοκαρδιογραφία, δύο καρδιοχειρουργούς, έναν αναισθησιολόγο και ανάλογα με το ατομικό αναμνηστικό του ασθενή, εξειδικευμένη ειδικότητα όπως πνευμονολόγο ή νευρολόγο.

Η αρχική αξιολόγηση των ασθενών είχε ως στόχο να διερευνήσει εάν οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Εστιάζαμε στην παρουσία συμπτωμάτων στηθάγχης, καρδιακής ανεπάρκειας ή συγκοπής που μπορούν να αποδοθούν σε στένωση αορτικής βαλβίδας. Ακολουθώντας, γινόταν πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση με ιδιαίτερη έμφαση στην εκτίμηση της βαρύτητας της στένωσης με βάση το στόμιο της

αορτικής βαλβίδας. Στη συνέχεια, γινόταν λήψη αναλυτικού ιστορικού για συμπαρομαρτούντα νοσήματα, προηγούμενα χειρουργεία καρδιάς, ιστορικό στεφανιαίας νόσου, προδιαθεσικούς παράγοντες στεφανιαίας νόσου (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, οικογενειακό ιστορικό), φαρμακευτική αγωγή, για να μπορέσουμε με ακρίβεια να υπολογίσουμε τα score εκτίμησης του χειρουργικού κινδύνου.

Τα κριτήρια για την ένταξη στην μελέτη, ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες, αφορούσαν σε ασθενείς με :

- Σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, που ορίζεται ως λειτουργικό στόμιο της βαλβίδας  $\leq 1 \text{ cm}^2$  ή  $\leq 0.6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$  και μέση κλίση πίεσης  $\geq 35 \text{ mmHg}$
- Συμπτωματικοί, με καρδιακή ανεπάρκεια, στηθάγχη ή συγκοπή, με συμπτώματα τα οποία αποδίδονται στη στένωση της βαλβίδας
- Ηλικιωμένοι ασθενείς  $\geq 70$  ετών, υψηλού χειρουργικού κινδύνου (logistic EuroScore  $\geq 20\%$ ) ή ασθενείς που κρίνονται ανεγχείρητοι από τουλάχιστον δύο καρδιοχειρουργούς, λόγω συμπαρομαρτούντων νοσημάτων (πορσελανοειδής αορτή, αναπνευστική ανεπάρκεια, προηγούμενο καρδιακό χειρουργείο, κίρρωση του ήπατος, σημαντική πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, σημαντική δυσμορφία του θώρακα ή ιστορικό ακτινοβολήσης του μεσοθωρακίου, καχεξία, σοβαρή νόσος συνδετικού ιστού).

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από την επέμβαση, σχετίζονται με:

α. κριτήρια που αφορούν στην ανατομία της αορτικής βαλβίδας και του αορτικού δακτυλίου:

- δίπτυχη ή μονόπτυχη αορτική βαλβίδα ή βαλβίδες που δεν έχουν έντονη ασβέστωση,
- διάμετρος αορτικού δακτυλίου, όπως εκτιμήθηκε με το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία  $< 18 \text{ mm}$  ή  $> 29 \text{ mm}$ ,
- διάμετρος ανιούσης αορτής στο ύψος της κολποαορτικής συμβολής  $< 43 \text{ mm}$  και,
- σοβαρή ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας ( $>3/4$ )

β. Αλλά κλινικά κριτήρια αποκλεισμού:

- πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, τουλάχιστον ένα μήνα πριν την επέμβαση με αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων (CPK-MB, τροπονίνη I),
- αιμοδυναμική αστάθεια του ασθενούς, η οποία απαιτεί αιμοδυναμική ή μηχανική υποστήριξη,
- υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (αποφρακτική ή μη),

- σοβαρή ανεπάρκεια ή σοβαρή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας,
- σοβαρά επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (LVEF <20%),
- αντένδειξη στη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής, η οποία είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της επέμβασης και μετεγχειρητικά,
- υπερευαισθησία ή αλλεργία στην νιτινόλη,
- υπερηχογραφική ανάδειξη θρόμβων ή εκβλαστήσεων στις θωρακικές κοιλότητες,
- πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (< 3 μήνες),
- προσδόκιμος χρόνος επιβίωσης < 12 μήνες, λόγω άλλων νοσημάτων από τα οποία πάσχει ο ασθενής.

Όλοι οι ασθενείς και οι συνοδοί τους ενημερώθηκαν για την διαδικασία της επέμβασης και υπέγραψαν γραπτή συγκατάθεση, τόσο στο αρχικό στάδιο ένταξης τους για υποψηφίους προκειμένου να υποβληθούν σε TAVI, όσο και άμεσα προεγχειρητικά. Επίσης για όλους τους ασθενείς απαραίτητη ήταν η έγγραφη συγκατάθεση του ΚΕΣΥ (Κεντρική Επιτροπή Συστήματος Υγείας – Υπουργείο Υγείας) καθώς και των νοσοκομείων ότι διαθέτουν την κατάλληλη υλικοτεχνική δομή για να πραγματοποιήσουν την επέμβαση.

## **B. Απαραίτητες Απεικονιστικές εξετάσεις**

Όλοι οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη είχαν υποβληθεί στους απαραίτητους απεικονιστικούς ελέγχους:

- διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα,
- αιμοδυναμική μελέτη με καθετηριασμό (αριστερός, δεξιός καθετηριασμός και στεφανιογραφία) – αγγειογραφία περιφερικών αγγείων,
- αξονική τομογραφία και αγγειογραφία,
- υπερηχογραφική εκτίμηση των καρωτίδων αρτηριών.

## **Γ. Επιλογή της βαλβίδας και της οδού προσπέλασης**

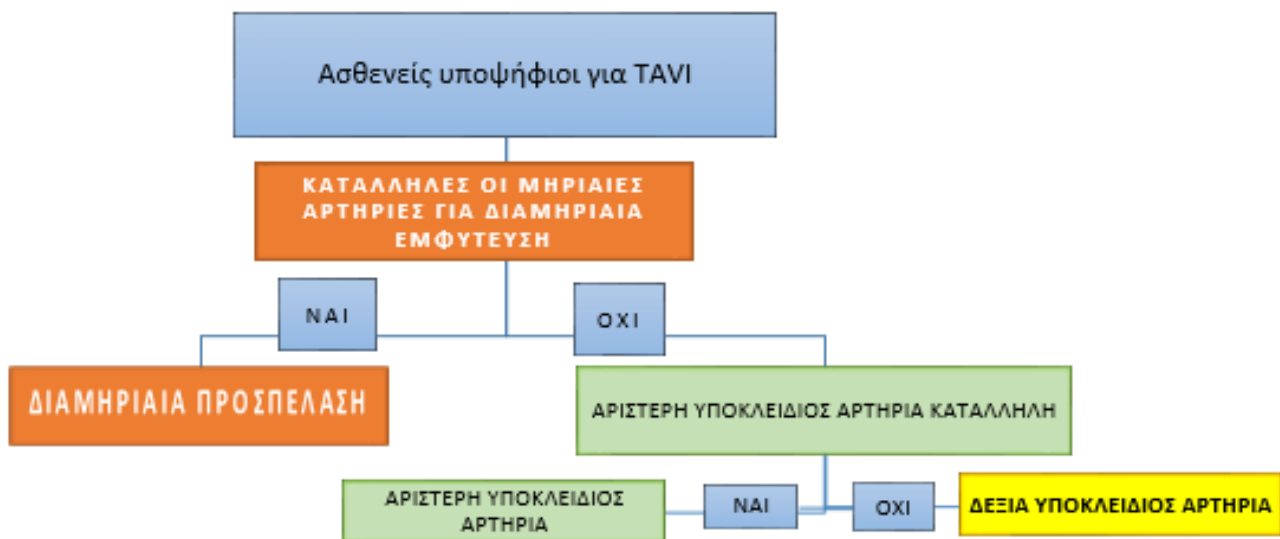
Οι βαλβίδες Medtronic Core Valve που χρησιμοποιήθηκαν είναι 3<sup>ης</sup> γενεάς, ενσωματωμένες επάνω σε ένα αυτοεκτυσσόμενο stent και προωθούνται μέσω ενός καθετήρα εισαγωγής 18F. Διαθέσιμες την διάρκεια εκπόνησης της μελέτης ήταν σε τέσσερα μεγέθη:

- Η μικρότερη Evolute Core Valve 23mm για αορτικούς δακτυλίους 18 - 20mm,
- Core Valve 26mm για διάμετρο αορτικού δακτυλίου 20 έως 23mm,
- Core Valve 29mm για διάμετρο αορτικού δακτυλίου από 23 έως 26mm,
- και η μεγαλύτερη Core Valve 31mm για διάμετρο αορτικού δακτυλίου 26 έως 29mm.



Η επιλογή του μεγέθους της βαλβίδας καθορίζεται μόνο από μία παράμετρο: τη διάμετρο του αορτικού δακτυλίου. Η εκτίμηση του μεγέθους του αορτικού δακτυλίου έγινε με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία σε όλους τους ασθενείς. Η αορτογραφία κατά τη διάρκεια της βαλβιδοπλαστικής με μπαλόνι, χρησιμοποιήθηκε στην επιλογή του μεγέθους της βαλβίδας σε περιπτώσεις αμφιλεγόμενου μεγέθους του αορτικού δακτυλίου.

Για την εμφύτευσή της βαλβίδας, χρησιμοποιήθηκε ή αρτηριακή προσπέλαση μέσω της μηριαίας και της υποκλείδιου αρτηρίας, ενώ αποκλείστηκαν από την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων οι ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε διαορτική προσπέλαση (εικόνα 27).



**Εικόνα 27** – Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε για την επιλογή του αγγείου προσπέλασης

Η πρώτη επιλογή είναι η διαμηριαία προσπέλαση, όπου συγκεκριμένα ανατομικά κριτήρια πρέπει να πληρούνται. Οι περιφερικές λαγόνιες και μηριαίες αρτηρίες πρέπει να έχουν ελάχιστη διάμετρο > 6mm για την εισαγωγή και προώθηση του θηκαριού 18F ή τουλάχιστον 7mm για τους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς και να είναι σχετικά ελεύθερες από έντονη ασβέστωση ή ακραία ελίκωση. Η εκτίμηση της διαμέτρου των λαγονομηριαίων αγγείων και της θωρακοκοιλιακής αορτής, έγινε με αγγειογραφία στο αιμοδυναμικό εργαστήριο και μέτρηση με βαθμονομημένο καθετήρα και με τρισδιάστατη αξονική τομογραφία. Η παρουσία θρόμβου ή έντονης εξέλκωσης ή ανευρύσματος (διάμετρος > 5cm) στην αορτή, αποτελεί αντένδειξη για την διαμηριαία εμφύτευση.

Η υποκλείδιος προσπέλασης με χειρουργική αποκάλυψη του αγγείου ήταν εναλλακτική προσέγγιση σε ασθενείς με σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια, οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για διαμηριαία εμφύτευση. Η αριστερή υποκλείδια αρτηρία επιλέγεται συνήθως λόγω της ευνοϊκότερης γωνίας εμφύτευσης σε σχέση με την δεξιά υποκλείδια. Και σε αυτή την οδό προσπέλασης, η διάμετρος του αγγείου πρέπει να είναι τουλάχιστον 6mm, χωρίς σοβαρού βαθμού ασβέστωση ή την παρουσία ανώμαλων αθηρωματικών πλακών, ώστε να είναι δυνατή η διάταση του με το θηκάρι εισαγωγής. Η παρουσία βηματοδότη εμφυτευμένου στην αριστερή υπερκλείδια χώρα ή προηγηθέν CABG με παρουσία έσω μαστικής αρτηρίας δεν αποτελεί αντένδειξη στην επιλογή της αριστερής υποκλείδιου, εφόσον η διάμετρος του αγγείου έχει τις απαραίτητες προϋποθέσεις.

#### **Δ . Συλλογή και αξιολόγηση αποτελεσμάτων - Κλινικά τελικά σημεία και ορισμοί**

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να γίνει αναφορά στα κριτήρια VARC-1 (Valve Academic Research Consortium consensus), τα οποία θεσπίστηκαν και δημοσιεύθηκαν τον Ιανουάριο του 2011, και εν συνεχεία τα επικαιροποιημένα κριτήρια VARC-2 που δημοσιεύθηκαν το 2012, με στόχο να υπάρχει ομοιόμορφη παρουσίαση των αποτελεσμάτων και επιπλοκών μετά την TAVI. Ο στόχος τους ήταν η τυποποίηση των ορισμών των καταληκτικών κλινικών σημείων μετά την διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας. Τα κριτήρια και οι ορισμοί VARC-2 εφαρμόστηκαν στην εκπονηθείσα μελέτη, έτσι ώστε να είναι ευχερής η σύγκριση των αποτελεσμάτων μας με άλλες μελέτες.

Το πρωτεύον τελικό σημείο για την παρούσα μελέτη είναι τα Μείζονα Ανεπιθύμητα Καρδιακά & Αγγειακά Εγκεφαλικά Συμβάντα (MACCE) εντός 30 ημερών μετά τη διαδικασία, σύμφωνα με τους VARC-2 .

Τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα ορίζονται ως το σύνθετο τελικό σημείο:

- Θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας.
- Εμφράγματος του μυοκαρδίου (με ή χωρίς κύμα Q).
- Επείγουσας καρδιοχειρουργικής επέμβασης ή επανεπέμβασης.
- Αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία έχουν ως ακολούθως:

A . Επιτυχία της επέμβασης, οριζόμενη ως το σύνθετο τελικό σημείο:

- Επιτυχούς προώθησης της βαλβίδας.
- Σταθερής καθήλωσης –τοποθέτησης της βαλβίδας στην σωστή ανατομική θέση.
- Ασφαλούς απόσυρσης του συστήματος προώθησης (καθετήρα).

- Επιτυχούς λειτουργίας της συσκευής (πρόθεσης), όπως εκτιμάται με αγγειογραφία ακολούθως της επέμβασης, βάσει της παρουσίας ομαλής στεφανιαίας ροής (απουσία απόφραξης), καθήλωσης της πρόθεσης (μη μετατόπιση της βαλβίδας από την επιθυμητή θέση), μέσης κλίσης πίεσης <20 mmHg ή AV peak velocity <3m/s και αορτικής ανεπάρκειας βαθμού  $\leq 2/4$ .
- Μόνο μία βαλβίδα χρειάστηκε να τοποθετηθεί στην ανατομικά σωστή θέση.

#### B . Επίπτωση κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο και τις πρώτες 30 ημέρες

- Θνησιμότητα από όλα τα αίτια
- Αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
- Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (με ή χωρίς κύμα Q)
- Αιμορραγικών επεισοδίων
- Οξείας Νεφρικής Βλάβης
- Επιπλοκών στη θέση αγγειακής προσπέλασης
- Ανάγκη επείγουσας καρδιοχειρουργικής επέμβασης ή επανεπέμβασης μετά την έξοδο,
- Συχνότητα εμφύτευσης βηματοδότη εξαιτίας εμφανιζόμενων διαταραχών αγωγής

Εν συνεχεία συγκρίνονται τα αποτελέσματα αναμεσα στις δύο ομάδες ασθενών, αυτών που υπεβλήθησαν σε διαδερμική αντικατάσταση της βαλβίδας μέσω της υποκλειδίου αρτηρίας και μέσω της μηριαίας αρτηρίας .

Οι παράμετροι που μελετιούνται στην εκπονηθείσα μελέτη, είναι:

- 1) Δημογραφικά δεδομένα (ηλικία, φύλο, σωματομετρικά χαρακτηριστικά) και συμπτώματα
- 2) Εγχειρητικός κίνδυνος (με βάση το logistic EuroScore)
- 3) Ανατομικές μετρήσεις (διάμετρος αορτικού δακτυλίου, διάμετρος αορτικής ρίζας)
- 4) Επεμβατικές μεταβλητές (χρόνος ακτινοσκόπησης, χρόνος επέμβασης, δόση ακτινοβολίας, ποσότητα σκιαγραφικού, τύπος αναισθησίας)
- 5) Επιτυχία της συσκευής (εκτίμηση επιτυχούς προώθησης της συσκευής, σταθερής καθήλωσης - μη μετατόπιση της βαλβίδας από την επιθυμητή θέση, μέσης κλίσης πίεσης <15 mmHg)
- 6) Αγγειογραφική επιτυχία (ανεπιτυχής τοποθέτηση, βάθος τοποθέτησης της βαλβίδας στην αριστερή κοιλία, ανεπάρκεια μετά την τοποθέτηση, απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών)

- 7) Αγγειακές επιπλοκές (διαχωρισμός, απόφραξη, τρόπος αντιμετώπισης, επίπτωση αγγειοχειρουργικής επέμβασης εξαιτίας επιπλοκών στη θέση αγγειακής προσπέλασης)
- 8) Αιμορραγικές επιπλοκές (αριθμός μεταγγίσεων, επίπεδο πτώσης της αιμοσφαιρίνης)
- 9) Μείζονες επιπλοκές στις 30 ημέρες από την επέμβαση (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επείγουσα καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση)
- 10) Ανάγκη τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη (στις 30 ημέρες από την επέμβαση)
- 11) Νεφρικές επιπλοκές (αύξηση κρεατινίνης και κάθαρσης τις κρεατινίνης) στις 30 ημέρες από την επέμβαση.
- 12) Μεταβολές των καρδιακών ενζύμων (CPK-MB, τροπονίνη)
- 13) Διάρκεια νοσηλείας
- 14) Συλλογή ηχοκαρδιογραφικών δεδομένων στις 30 ημέρες (Κλίση πίεσης αορτικής βαλβίδας - μέγιστη και μέση σε mmHg, βαθμός ανεπάρκειας αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (%), εμβαδόν λειτουργικού αορτικού στομίου, συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας, η παρουσία θρόμβου στην αριστερή κοιλία, το μέγεθος αορτικού δακτυλίου)
- 15) Συλλογή των δεδομένων του ΗΚΓ 12 απαγωγών στις 30 ημέρες
- 16) Κλινικά συμπτώματα, βελτίωση της λειτουργικής ταξινόμησης κατά NYHA στις 30 ημέρες

Επίσης κατεγράφησαν τα αποτελέσματα και η επιβίωση των ασθενών ένα χρόνο μετά την επέμβαση και έγινε σύγκριση ανάμεσα στις δυο ομάδες. Διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα πραγματοποιήθηκε πριν την επέμβαση. Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα πραγματοποιήθηκε πριν από το εξιτήριο των ασθενών στις 30 ημέρες μετά την επέμβαση, καθώς και στο ένα έτος παρακολούθησης.

Για την εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας υπολογίζαμε το κλάσμα εξώθησης με τη μέθοδο Simpson. Διατηρημένο θεωρούνταν όταν ήταν  $\geq 50\%$  και μειωμένο  $< 50\%$ . Εκτιμήθηκε ξεχωριστά η υποομάδα των ασθενών που χαρακτηρίζεται ως χαμηλής ροής – χαμηλής κλίσης πίεσης σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι είχαν κλάσμα εξώθησης  $< 40\%$ , μέση κλίση πίεσης  $< 40\text{mmHg}$  και στόμιο αορτικής βαλβίδας  $< 0,1\text{cm}^2$ . Με το συνεχές Doppler υπολογίζαμε την μέγιστη ταχύτητα ροής δια της βαλβίδας και τη μέση κλίση πίεσης βάση της απλοποιημένης εξίσωσης Bernoulli, καθώς επίσης με την εξίσωση συνεχείας υπολογίζαμε το στόμιο της αορτικής βαλβίδας. Ημι-ποσοτική ανάλυση βάση των χαρακτηριστικών του πίδακα της ανεπάρκειας χρησιμοποιήθηκε για την

αξιολόγηση της βαλβιδικής ανεπάρκειας η βαρύτητα της οποίας βαθμονομήθηκε από 0 μέχρι 4.

Πνευμονική υπέρταση ορίστηκε η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας  $\geq 60$  mmHg, όπως μετρήθηκε υπερηχοκαρδιογραφικά ή με δεξιό καθετηριασμό.

Βάση του ιστορικού και της φυσικής εξέτασης, προσδιοριζόταν η λειτουργική κλάση της καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA.

Ανάλογα με το σωματικό βάρος και ύψος του ασθενή υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας-σώματος (Body mass index) σε kg/m<sup>2</sup>.

Με βάση την ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή υπολογίστηκε η καρδιακή συχνότητα και προσδιοριζόταν ο καρδιακός ρυθμός – φλεβόκομβος, κολπική μαρμαρυγή, βηματοδοτούμενος ρυθμός, το εύρος του QRS, η παρουσία παθολογικών επαρμάτων Q και ύπαρξη αποκλεισμών των σκελών του δεματίου του His (LBBB, RBBB).

Όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν αρχικά σε στεφανιογραφία και διαπιστώθηκε παρουσία σημαντικής στεφανιαίας νόσου (η οποία ορίζεται ως στένωση των στεφανιαίων αρτηριών > 50%), υποβλήθηκαν σε επαναγγείωση σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον ένα μήνα πριν την TAVI (staged PCI) .

Για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας έγινε μέτρηση της κρεατινίνης πλάσματος και στη συνέχεια υπολογίστηκε η κάθαρση της κρεατινίνης (e-GFR) με βάση την απλοποιημένη φόρμουλα MDRD (Modification of Diet in Renal Disease formula)<sup>145</sup> :

$$e\text{-GFR (ml/min/1.73cm}^2) = 186 \times (\text{Κρεατινίνη, mgr/dl})^{-1.154} \times (\text{ηλικία, έτη})^{-0.203} (\times 0.742, \text{γυναίκα})$$

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ορίστηκε η Κάθαρση Κρεατινίνης  $\leq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

Η σταδιοποίηση της νεφρικής βλάβης έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια VARC-2.

Σύμφωνα με τους αναθεωρημένους ορισμούς κατά VARC–2, το χρονικό διάστημα αναφοράς για τη διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης, είναι οι επτά πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση και διακρίνεται σε τρία στάδια:

- Στάδιο I : Αύξηση της κρεατινίνης ορού στο 150% -199% (1.5 – 1.99 αύξηση σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς) ή αύξηση της απόλυτης τιμής κρεατινίνης > από 0.3mgr / dL ή αποβολή ούρων <0.5 ml / kg / h για > 6 αλλά < 12 h
- Στάδιο II: Αύξηση της κρεατινίνης ορού στο 200% -299% (2.0% -2.99% αύξηση σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς) ή αποβολή ούρων <0, 5 ml / kg / h για > 12 αλλά <24 h

- Στάδιο III: Αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 300% ( $> 3$ πλάσια αύξηση σε σύγκριση με τιμή αναφοράς) ή αύξηση της κρεατινίνης ορού 4.0 mg/dL με μια οξεία αύξηση κατά τουλάχιστον 0.5 mg/dL ή αποβολή ούρων  $< 0.3$  ml/kg/h για 24 h ή ανουρία για 12 ώρες.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση κατατάσσονται στο στάδιο 3, ανεξάρτητα από άλλα κριτήρια.

Από τον αιματολογικό έλεγχο επιπλέον καταγράψαμε την αιμοσφαιρίνη πριν και μετά την επέμβαση καθώς και τις μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταγγίσθηκαν ανά ασθενή, έως και την ημέρα εξόδου από το νοσοκομείο.

Σύμφωνα με τα κριτήρια VARC-2, οι αιμορραγικές επιπλοκές μετά TAVI, κατατάσσονται σε ελάχιστονες, μείζονες και απειλητικές για τη ζωή:

- I. Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία: Θανατηφόρα αιμορραγία ή αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο, όπως ενδοκράνια, ενδορραχιαία, ενδοφθάλμια, ή περικαρδιακή που να απαιτείται περικαρδιοκέντηση ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος ή αιμορραγία που προκαλεί υποογκαιμικό σοκ ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί αγγειοσυσπαστικά ή χειρουργική επέμβαση ή εμφανή πηγή αιμορραγίας με πτώση της αιμοσφαιρίνης 5gr/dL ή μετάγγιση  $\geq 4$  μονάδες συσκευασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια
- II. Μείζον αιμορραγία : Εμφανής αιμορραγία που συνδέεται με μια πτώση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 3.0 g/dL ή απαιτούν μετάγγιση 2 ή 3 μονάδες συσκευασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή προκαλώντας νοσηλεία ή μόνιμη βλάβη ή που απαιτεί χειρουργική επέμβαση και δεν πληρούν τα κριτήρια των απειλητικών για τη ζωή
- III. Ελάχιστον αιμορραγία: Οποιαδήποτε αιμορραγία άξια κλινικής αναφορά (π.χ., αιμάτωμα) και δεν πληρεί τις προϋποθέσεις της απειλητικής για τη ζωή

Μετρήθηκαν επίσης τα επίπεδα ορού της κρεατινοφωσφορικής κινάσης-MB (CK-MB) και της καρδιακής τροπονίνης I (cTn I) πριν και μετά τη διαδικασία. Βασιζόμενα στον υγιή πληθυσμό ( $> 99^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση) το ανώτερο φυσιολογικό όριο αναφοράς (URL) για την τροπονίνη ορίζεται  $\leq 0.1$  ngr/ml και για την CPK-MB  $\leq 3.6$  ngr/ml. Τα επίπεδα ορού της κρεατινοφωσφορικής κινάσης-MB (CK-MB) και της καρδιακής τροπονίνης I μετρήθηκαν πριν και μετά τη διαδικασία. Τα δείγματα φλεβικού αίματος ελήφθησαν μια ημέρα πριν την TAVI και διαδοχικές ώρες μετά τη διαδικασία, έως ότου τα επίπεδα τους φθάσουν στο αποκορύφωμά τους και αρχίσουν να μειώνονται.

Σύμφωνα με τους ορισμούς VARC-2, ως περιεπεμβατικό έμφραγμα του μυοκαρδίου και σημαντική μυοκαρδιακή βλάβη, ορίστηκε η αύξηση της CK-MB σε επίπεδα  $\geq 5$  φορές του

ανωτέρου ορίου αναφοράς (URL) ή/ και της τροπονίνης  $\geq 15$  φορές του ανωτέρου ορίου αναφοράς (URL), σε συνδυασμό είτε με νέα κύματα Q ή / και υπερηχοκαρδιογραφικά νέες τμηματικές διαταραχές κινητικότητας του μυοκαρδίου. Εάν τα ένζυμα ήταν αυξημένα αρχικά ( $> 99^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση) ορίζεται ή περαιτέρω αύξηση  $> 50\%$  μετεπεμβατικά.

Ως δείκτης κάλυψης βαλβίδας (Cover Index) ορίσθηκε ο λόγος:

$[(\text{διάμετρος προσθετικής βαλβίδας} - \text{TEE διάμετρος δακτυλίου}) / \text{διάμετρος προσθετικής βαλβίδας}] \times 100$ .

Το logistic EuroScore το υπολογίζαμε από την παρακάτω ηλεκτρονική διεύθυνση <http://www.euroscore.org/calc.html>.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν φόρτιση με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) 24 ώρες προ της επέμβασης καθώς και ηπαρίνη, σε δόση προφύλαξης από θρομβοεμβολικά επεισόδια μετά την TAVI.

Ταυτόχρονα, καλύφθηκαν με χημειοπροφύλαξη βάση πρωτοκόλλων του κάθε νοσοκομείου. Η διαδικασία της εμφύτευσης από τη μηριαία και την υποκλείδια αρτηρία περιεγράφηκε αναλυτικά στο πρώτο μέρος της μελέτης.

Σύμφωνα με τους ορισμούς VARC-2 οι σχετιζόμενες με την TAVI αγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν:

- I. αορτικό διαχωρισμό, αορτική ρήξη, ρήξη αορτικού δακτυλίου, διάτρηση αριστερής κοιλίας ή νέο ανεύρυσμα κορυφής / ψευδοανευρύσμα
- II. τραυματισμό του αγγείου πρόσβασης ή επιπλοκή σχετιζόμενη με τη διαδικασία αγγειακής πρόσβασης (διαχωρισμός, διάτρηση, ρήξη, στένωση αγγείου, αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία, ψευδοανευρύσμα, αιμάτωμα, μη αναστρέψιμος τραυματισμός νεύρου, σύνδρομο διαμερίσματος, αποτυχία διαδερμικής αγγειακής σύγκλισης
- III. εμβολισμός (εκτός εγκεφαλικού αγγειακού δικτύου) αγγειακής προέλευσης η αντιμετώπιση του οποίου απαιτεί χειρουργική ή διακαθετηριακή παρέμβαση και
- IV. χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση τραυματισμένου νεύρου σχετιζόμενο με το σημείο της αγγειακής πρόσβασης .

Οι αγγειακές επιπλοκές ταξινομούνται στη συνέχεια σε μείζονες και ελάσσονες βάσει της βαρύτητάς τους και της ύπαρξης μόνιμων συνεπειών

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή  $\pm$  απόκλιση (standard deviation), ενώ οι κατηγορικές ως νούμερο και ποσοστά (%). Η σύγκριση ανάμεσα σε δυο συνεχείς μεταβλητές όπως η μέση κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα, το λειτουργικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης έγινε με Student t test (για κανονικές κατανομές με το Shapiro-Wilktest), ή με the Wilcoxon test (για μη κανονικές μεταβλητές). Η σύγκριση ανάμεσα σε κατηγορικές μεταβλητές με το Chi-square test ή το Fisher exact test, ανάλογα εάν η κατανομή είναι κανονική ή όχι, αντίστοιχα. Η συσχέτιση της κάθε μεταβλητής με τα τελικά καταληκτικά σημεία έγινε με μονοπαραγοντική Cox regression ανάλυση. Οι μεταβλητές που είχαν στατιστική σημαντική συσχέτιση με την καταληκτικό σημείο, συμπεριλήφθηκαν στην πολυπαραγοντικό Cox proportional-hazard model. Οι μεταβλητές που περιλήφθηκαν στην πολυπαραγοντική είχαν στατιστική σημασία στην μονοπαραγοντική μικρότερη ή ίση με 0.05. Οι αναλογίες κινδύνου (Hazard ratios, HR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals, CI) των χαρακτηριστικών των ασθενών της μελέτης και των περιεπεμβατικών έχουν καταγραφεί.

Lifetable analyses χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του ποσοστού επιβίωσης για συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Η τελευταία ημερομηνία που ένας ασθενής ήταν ζωντανός προήλθε από τη βάση δεδομένων, με πληροφορίες από τις επισκέψεις γραφείο, τηλεφωνικές κλήσεις, οι ημερομηνίες στις οποίες αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, και την πραγματική αναφερόμενη ημερομηνία του θανάτου. Η ανάλυση για επιβίωση και επιβίωση χωρίς συμβάματα έγινε με Kaplan-Meier Curves, και η σύγκριση ανάμεσα στις διάφορες ομάδες με log-rank test. Linear mixed-effects models προσαρμόζονται για να γίνει η αξιολόγηση κάθε μεταβολής είτε στο λειτουργικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας ή στη μέση διαορτική κλίση πίεσης πριν από την επέμβαση και μέχρι 30 ημέρες και ένα χρόνο παρακολούθησης.

Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση του προγράμματος SPSS 20 (SPSS, Chicago, IL, USA). Στατιστική σημαντικότητα θεωρήθηκε για τιμές p value < 0.05.



## ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 193 συνολικά ασθενείς (εικόνα 28), από του οποίους 157 ασθενείς υποβλήθηκαν σε TAVI διαμέσω της μηριαίας αρτηρίας (81,3%), 27 ασθενείς (15%) δια της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας και 7 ασθενείς (3,6%) δια της δεξιάς υποκλειδίου αρτηρίας.



Εικόνα 28 – Σύνολο ασθενών ανά επιλογή αγγειακής πρόσβασης

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, στο σύνολό τους και ανάλογα με την επιλογή του αγγείου πρόσβασης για την επέμβαση, φαίνονται στον πίνακα 8 και παρουσιάζονται παρακάτω.

Η ομάδα της υποκλειδίου είχε στατιστικά υψηλότερο χειρουργικό κίνδυνο ( $p = 0.009$ ), όπως εκτιμάται με το logistic EuroScore ( $30.88 \pm 10.8$ ) σε σχέση με την διαμηριαία εμφύτευση ( $25.78 \pm 10.1$ ) καθώς και μικρότερο δείκτη μάζας σώματός, όπως αυτός εκτιμάται με το BMI ( $24.29 \pm 3.4$  έναντι  $26.91 \pm 3.9$ ,  $p = 0.001$ , αντίστοιχα). Επίσης διαφορά παρατηρήθηκε στην παρουσία στεφανιαίας νόσου γενικά, ανεξάρτητα αν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση επαναγγείωσης στο παρελθόν, με την ομάδα της υποκλειδίου να πάσχει σε ποσοστό 63.9% και της μηριαίας σε ποσοστό 47.1%, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.070$ ). Από την ομάδα της υποκλειδίου, έξι ασθενείς (16.7%) είχαν ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, με βατή την αριστερή έσω μαστική αρτηρία.

Στατιστικά σημαντική, όπως ήταν αναμενόμενο, κατεγράφη η παρουσία περιφερικής αγγειοπάθειας ( $p<0.001$ ) στην υποκλειδίο εμφύτευση (94.4% έναντι 32.7%).

Όσον αφορά στην συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως εκτιμήθηκε με το κλάσμα εξώθησης, ενώ δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο υποομάδες ( $p=0.420$ ), στην ομάδα της υποκλειδίου συμπεριλήφθηκαν στατιστικά περισσότεροι ασθενείς που είχαν «χαμηλής ροής – χαμηλής κλίσης πίεσης» σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας (34.3% έναντι 14%,  $p = 0.004$ ). Αυτό συμβαδίζει, εν μέρη, με τις χαμηλότερες τιμές τόσο στη μέγιστη κλίση πίεσης ( $69.96 \pm 18.59$  έναντι  $80.4 \pm 23.93$ ,  $p=0.021$ ), όσο και στη μέση κλίση πίεσης ( $41.05 \pm 11.52$  έναντι  $50.45 \pm 15.91$ ,  $p=0.002$ ) αναμεσα στην ομάδα της υποκλειδίου και της μηριαίας αντίστοιχα.

	Σύνολο ασθενών (n= 193)	Διαμηριαία προσπέλαση (n= 157)	Υποκλείδιος προσπέλαση (n= 36)	p-value
Ηλικία, έτη± SD	81 ± 6	80 ± 6	81 ± 5	0.700
Άρρεν, n (%)	103 (53.4)	84 (53.5)	19 (52.8)	0.937
Log EuroSCORE, %± SD	26.73 (0.4)	25.78 (10.1)	30.88 (10.8)	<b>0.009</b>
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup> ± SD	26.44 (3.9)	26.91 (3.9)	24.29 (3.4)	<b>0.001</b>
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, %± SD	50.17 (10.5)	50.46(10.60)	48.89(10.15)	0.420
Χαμηλής ροής – χαμηλής κλίσης πίεσης (Low flow-low gradient) AS, n (%)	34 (17.7)	22 (14.0)	12 (34.3)	<b>0.004</b>
Μόνιμος βηματοδότης	32 (16.7)	25 (16.3)	7 (19.4)	0.655
Κολπική μαρμαρυγή	44 (22.9)	37 (23.6)	7 (19.4)	0.650
Ηλεκτροκαρδιογράφημα LBBB	29 (15.3)	24 (15.6)	5 (14.3)	0.847
Ηλεκτροκαρδιογράφημα RBBB	16 (8.4)	12 (7.7)	4 (11.4)	0.501
Πνευμονική Υπέρταση, mmHg ±SD	107 (55.4)	87 (55.4)	20 (55.6)	0.988
Διαβήτης, n (%)	76 (40.0)	66 (42.6)	10 (28.6)	0.127
Υπέρταση, n (%)	159 (83.2)	129 (82.7)	30 (85.7)	0.665
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	132 (69.1)	107 (68.6)	25 (71.4)	0.743
Στεφανιαία νόσος, n (%)	97 (50.3)	74 (47.1)	23 (63.9)	0.070
CABG, n (%)	39 (20.2)	33 (21.0)	6 (16.7)	0.557
Αγγειοπλαστική, n (%)	52 (26.9)	39 (24.8)	13 (36.1)	0.169
ΝΥΧΑ ≥ 3, n (%)	149 (76.6)	125 (79.6)	24 (68.6)	0.156
Περιφερική αρτηριοπάθεια	85 (44.3)	51 (32.7)	34 (94.4)	<b>&lt; 0.001</b>
Νεφρική ανεπάρκεια, n (%) (GFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	114 (59.1)	91 (58.0)	23 (63.9)	0.514
Κρεατινίνη, mgr/dl ± SD	1.35 (1.0)	1.33 (1.03)	1.45 (0.9)	0.529
Κάθαρση κρεατινίνης mL/min/1, 73 m <sup>2</sup> , ± SD	55.63(24. 50)	56.74(25.41)	50.38(19.07)	0.176
Αιμοσφαιρίνη, mgr/dl ± SD	11.97(2.94)	11.97(3.21)	11.97(1.25)	0.998
Στόμιο αορτικής βαλβίδας, cm <sup>2</sup> ± SD	0.65 (0.14)	0.65(0.14)	0.66(0.12)	0.546
Μέγιστη κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα mmHg ± SD	78.61(23.4)	80.4(23.93)	69.96(18.59)	<b>0.021</b>
Μέση κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα, mmHg ± SD	48.84(15.63)	50.45(15.91)	41.05(11.52)	<b>0.002</b>
Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας ≥ 2/4, n (%)	26 (13.5)	19 (12.3)	7 (20)	0.081
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ≥ 2/4, n (%)	48 (24.9)	38 (24.4)	10 (29.4)	0.539
Διάμετρος αορτικού δακτυλίου, mm ± SD	22.89(2.19)	22.92(2.17)	22.74(2.29)	0.664
Διάμετρος αορτικού δακτυλίου, mm ± SD	32.55(4.7)	32.67(4.8)	31.99(4.0)	0.464

Πίνακας 8 - Κλινικά χαρακτηριστικά και βασικά υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Περιεπεμβατικά και Ενδονοσοκομειακά αποτελέσματα

Αρχικά οι διαθέσιμες βαλβίδες Core Valve είχαν μέγεθος 26mm και 29mm, οπότε κάλυπταν εύρος αορτικού δακτυλίου 20-26mm, που αντιστοιχεί στο 45.8% και 47.9% του πληθυσμού της μελέτης. Η μεταγενέστερη Core Valve 31mm τοποθετήθηκε σε ασθενείς με αορτικό δακτύλιο 26-26mm (4.2%), ενώ η πρόσφατη προσθήκη της μικρότερης βαλβίδας Core Valve Evolut 23mm που καλύπτει εύρος αορτικού δακτυλίου 18-20 mm εμφυτεύθηκε σε 4 ασθενείς (2.1%).

Στον πίνακα 9, που ακολουθεί, φαίνονται τα άμεσα περιεπεμβατικά αποτελέσματα καθώς και οι επιπλοκές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

	Σύνολο ασθενών (n= 193)	Διαμηριαία προσπέλαση (n= 157)	Υποκλείδιος προσπέλαση (n= 36)	p-value
Γενική αναισθησία, n (%)	99 (51.3)	65 (41.4)	34 (94.4)	<b>&lt;0.001</b>
Βαλβίδα Core Valve 23 mm, n (%)	4 (2.1)	3 (1.9)	1 (2.8)	0.412
Βαλβίδα Core Valve 29 mm, n (%)	92 (47.9)	78 (50.0)	14 (38.9)	
Βαλβίδα Core Valve 26 mm, n (%)	88 (45.8)	70 (44.9)	18 (50.0)	
Βαλβίδα Core Valve 31 mm, n (%)	8 (4.2)	5 (3.2)	3 (8.3)	
Προ διαστολή της βαλβίδας, n (%)	179 (93.2)	151 (96.8)	28 (77.8)	<b>&lt;0.001</b>
COVER INDEX, %	16.92 (5.48)	16.8 (5.27)	16.11 (6.43)	0.822
Device success, n (%)	184 (95.3)	149 (94.9)	35 (97.2)	0.876
Χρόνος επέμβασης, min ± SD	141 (55.4)	141 (53.1)	142 (65.1)	0.963
Χρόνος ακτινοσκόπησης, min ± SD	33.9 (23.9)	34.3 (20.4)	32.3 (34.2)	0.689
Βάθος εμφύτευσης της βαλβίδας, mm ± SD	7.37 (3.94)	7.39 (4.0)	7.26 (3.7)	0.863
Εμφάνιση νέου LBBB, n (%)	40 (21.3)	34 (22.2)	6 (17.1)	0.508
Εμφάνιση νέου RBBB, n (%)	3 (1.6)	3 (1.9)	0	0.407
Ανάγκη για Εμφύτευση βηματοδότη, n (%)	60 (31.4)	48 (36.9)	12 (41.4)	0.654
Θάνατος στο Cath lab	2 (1)	1 (0.6)	1 (2.8)	0.339
Ειδικές τεχνικές ("Bail out techniques"), n (%)	57 (29.5)	52 (33.3)	5 (13.9)	<b>0.021</b>
A.Valve-in-valve, n (%)	7 (3.6)	5 (3.2)	2 (5.6)	0.123
B.Remove and reinsert, n (%)	7 (3.7)	7 (4.5)	0	
C.Repositioning with Snaring, n (%)	4 (2.1)	4 (2.6)	0	
D. Μεταδιαστολή της βαλβίδας, n (%)	42 (21.9)	38 (24.4)	4 (11.1)	<b>0.083</b>
Αγγειοπλαστική της αριστ. υποκλείδιου, n (%)	1 (0.5)	0	1 (2.8)	
Στόμιο προσθετικής αορτικής βαλβίδας, cm <sup>2</sup> ± SD	1.81 (0.4)	1.81 (0.4)	1.81 (0.3)	0.995
Μέγιστη κλίση πίεσης στην προσθετική αορτική βαλβίδα, mmHg ± SD	15.91 (6.98)	15.75 (6.85)	16.65 (7.62)	0.498
Μέση κλίση πίεσης στην προσθετική αορτική βαλβίδα, mmHg ± SD	8.54 (3.82)	8.40 (3.69)	9.14 (4.38)	0.316
Ανεπάρκεια προσθετικής βαλβίδας ≥ 2 /4, n (%)	25 (13.7)	20 (13.0)	5 (14.3)	0.838
Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας ≥ 2 /4, n (%)	53 (29.3)	40 (26.7)	13 (41.9)	<b>0.089</b>
Μέγιστη μετεπεμβατικά Κρεατινίνη, mgr/dl ± SD	1.74 (1.36)	1.69 (1.32)	1.98 (1.52)	0.291

	Σύνολο ασθενών (n= 193)	Διαμηριαία προσπέλαση (n= 157)	Υποκλείδιος προσπέλαση (n= 36)	p-value
Κάθαρση κρεατινίνης μετεπεμβατικά mL/mi/1.73 m2, ± SD	46.60 (22.20)	47.43 (22.41)	42.41 (20.97)	0.259
Χωρίς επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, αύξηση της κρεατινίνης < 0.3 mgr/dl ± SD	124 (64.2)	101 (64.3)	23(63.9)	0.785
Οξεία νεφρική βλάβη, στάδιο I-II, με αύξηση της κρεατινίνης ≥ 0.3<4 mgr/dl, n (%)	67 (34.7)	54 (34.4)	13 (36.1)	0.846
Οξεία νεφρική βλάβη, στάδιο III n (%)	2 (1)	2 (1.3)	0	0.171
<b>ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ</b>				
Αγγειακές επιπλοκές, n (%)	46 (23.8)	43 (27.4)	3 (8.3)	0.016
Ελάσσονες αγγειακές επιπλοκές, n (%)	20 ( 10.4)	19 (12.1)	1 (2.8)	<b>0.080</b>
Μείζονες αγγειακές επιπλοκές, n (%)	26 (13.5)	24 (15.3)	2 (5.6)	<b>0.084</b>
<b>Αιμορραγικές επιπλοκές - Ανάλογα με τον αριθμό μονάδων μετάγγισης RBCs - VARC II</b>				
Απειλητικές για τη ζωή (μετάγγιση ≥ 4 packed RBCs), n (%)	22 (11.4)	15 (34.6)	7 (36.1)	0.141
Μείζονες (μετάγγιση 2-3 packed RBCs), n (%)	67 (34.7)	54 (34.6)	13 (36.1)	0.865
Ελάσσονες, (μετάγγιση 1 packed RBCs), n (%)	60 (31.1)	52 (33.3)	8 (22.2)	0.195
Δεν μεταγγίσθηκαν καθόλου	43 (22.3)	35 (22.4)	8 (22.2)	0.978
<b>Αριθμός μονάδων RBCs μετάγγισης</b>				
Μετάγγιση ≥ 4 packed RBCs, n (%)	22 (11.4)	15 (9.6)	7 (19.4)	0.141
Μετάγγιση 3 packed RBCs, n (%)	17 (8.8)	11 (7.1)	6 (16.7)	<b>0.067</b>
Μετάγγιση 1-2 packed RBCs, n (%)	110 (57)	95 (60.9)	15 (41.7)	<b>0.036</b>
Ελάχιστη τιμή Αιμοσφαιρίνης μετά, mgr/dl ± SD	10.34 (1.29)	10.36(1.26)	10.23(1.43)	0.584
Μέγιστη τιμή CPK-MB, ng/mL ±SD	14.91 (18.54)	14.31(18.93)	17.77 (16.85)	0.364
Μέγιστη τιμή Τροπονίνη, ng/mL ±SD	1.44 (2.75)	1.26(2.71)	2.28 (2.82)	<b>0.089</b>
Ημέρες νοσηλείας ± SD	8.52 (4.9)	8.31(3.9)	9.43(7.8)	0.417
Ενδονοσοκομειακός θάνατος, n (%)	8 (4.1)	5 (3.2)	3 (8.3)	0.170
Εγκεφαλικό επεισόδιο, n (%)	2 (1)	2 (1.3)	0	0.999
Μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση (αύξηση Τροπονίνη I >= 15 URL)	44 (27.5)	31 (23.5)	13 (46.4)	<b>0.014</b>
Μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση, αύξηση CPK-MB > x URL, n (%)	44 (26.2)	36 (25.9)	8 (27.6)	0.851

Πίνακας 9 - Περιεπεμβατικά αποτελέσματα και ενδοσοκομειακές επιπλοκές

Επιτυχής τοποθέτηση της βαλβίδας (Device success) σύμφωνα με τους ορισμούς του VARC-2, επιτευχθεί σε 184 ασθενείς (95.34%) (εικόνα 29). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορά την επιτυχία στην τοποθέτηση της βαλβίδας, ανάμεσα στην ομάδα της υποκλειδίου (97.2%) και στην ομάδα της διαμηριαίας προσπέλασης (94.9%), ( $p=0.876$ ).



**Εικόνα 29 – Ποσοστά επιτυχούς τοποθέτησης της βιοπροσθετικής βαλβίδας**

Σε 7 ασθενείς (3.6%) απαιτήθηκε η εμφύτευση δεύτερης βιοπροσθετικής βαλβίδας με την τεχνική «Valve in valve», είτε εντός της πρώτης για να αντιμετωπισθεί η σοβαρή ανεπάρκεια της πρώτης βαλβίδας, είτε διαμέσω της πρώτης, εάν η πρώτη βαλβίδα με τους χειρισμούς κατά τη διάρκεια της επέμβασης είχε μετατοπισθεί στην ανιούσα αορτή.

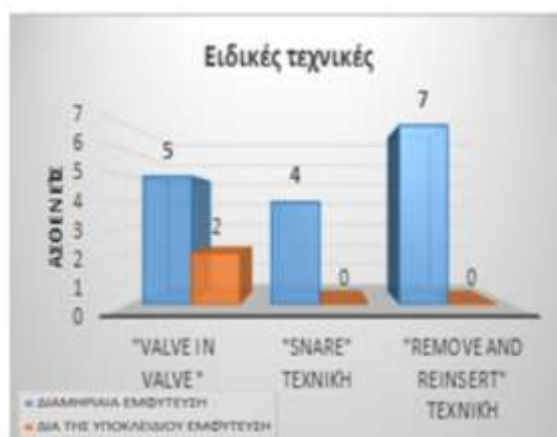
Στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p<0.001$ ) είχε η χρήση γενικής αναισθησίας, η οποία είναι η συνήθης τακτική στην ομάδα της υποκλειδίου (94.4%), ενώ αποτελεί την δεύτερη επιλογή σε ασθενείς που επιλέγεται η διαμηριαία εμφύτευση (41.4%).

Τόσο στο χρόνο ακτινοσκόπησης ( $33.9 \pm 23.9$  min), όσο και στο συνολικό χρόνος επέμβασης ( $141 \pm 55.4$  min) δεν υπήρχε σημαντική απόκλιση ανάμεσα στις δύο ομάδες ( $p=0.689$  και  $p=0.963$ , αντίστοιχα).

Δύο ασθενείς (1%) πέθαναν στο αιμοδυναμικό εργαστήριο κατά τη διάρκεια της επέμβασης, από καρδιαγγειακά αίτια. Η πρώτη ασθενής ήταν γυναίκα, με οδό εμφύτευσης την αριστερή υποκλείδιο αρτηρία, η οποία κατέληξε αμέσως μετά την έκπτυξη της προσθετικής βαλβίδας, λόγω απόφραξης του στομίου του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας από μετατόπιση ασβεστίου, με αποτέλεσμα να είναι αδύνατη η διέλευση οδηγού σύρματος για τη διενέργεια αγγειοπλαστικής διάσωσης. Ο δεύτερος ασθενής ήταν άνδρας, στην ομάδα

της διαμηριαίας εμφύτευσης, ο οποίος ήταν εξαιρετικά ασταθής αιμοδυναμικά από την έναρξη της επέμβασης και κατέληξε από μη ανατασσόμενη κοιλιακή αρρυθμία.

Ειδικές τεχνικές «διάσωσης» (γράφημα 1) εφαρμόστηκαν κατά τη διάρκεια της επέμβασης σε 57 ασθενείς (29.5%), προκειμένου να αντιμετωπισθεί η κακή αρχική τοποθέτηση της βιοπροσθετικής βαλβίδας. Μεταδιαστολή της προσθετικής βαλβίδας με μπαλόνι έγινε σε 42 ασθενείς (21.9%), προκειμένου να αντιμετωπισθεί η παραβαλβιδική ανεπάρκεια, που οφειλόταν σε ατελή έκπτυξη της βιοπρόθεσης. Ενώ παρατηρείται μία τάση για συχνότερη ανάγκης μετάδιατασης της βαλβίδας στην ομάδα της μηριαίας προσπέλασης (24.4% έναντι 11.1%) ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.083$ ). Σε 4 ασθενείς (2.6%) με την τεχνική έλξης με χρήση βρόγχου (“snare technique”), αντιμετωπίστηκε η πολύ βαθιά εμφύτευση της βαλβίδας μέσα στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας. Σε 7 ασθενείς (3.6%), όπου η βιοπρόθεση είχε εμφυτευθεί σε πολύ υψηλή θέση, εφαρμόστηκε η τεχνική της απόσυρσης και επανατοποθέτησης της βαλβίδας («remove and reinsert technique»), κατά την οποία αφού πρώτα η βαλβίδα επανατοποθετηθεί εντός του μηχανισμού έκπτυξης, αποσύρεται εκτός του σώματος, ελέγχεται και επανεμφυτεύεται.



**Γράφημα 1** - Ειδικές τεχνικές «διάσωσης»

Οι διορθωτικοί χειρισμοί που προσδοκούν τη βελτιστοποίηση στη θέση εμφύτευσης της βαλβίδας ήταν στατιστικά πιο συχνοί στην ομάδα της διαμηριαίας προσπέλασης (33.3%) σε σχέση με την υποκλειδία (13.9%) ( $p=0.021$ ). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο βάθος εμφύτευσης της βιοπρόθεσης ανάλογα με τη επιλογή της αγγειακής πρόσβασης ( $p=0.863$ ). Ως βέλτιστη θέση εμφύτευσης της βαλβίδας, για μείωση των επιπλοκών, όπως, εμφύτευση βηματοδότη ή παραβαλβιδικής αορτικής διαφυγής,

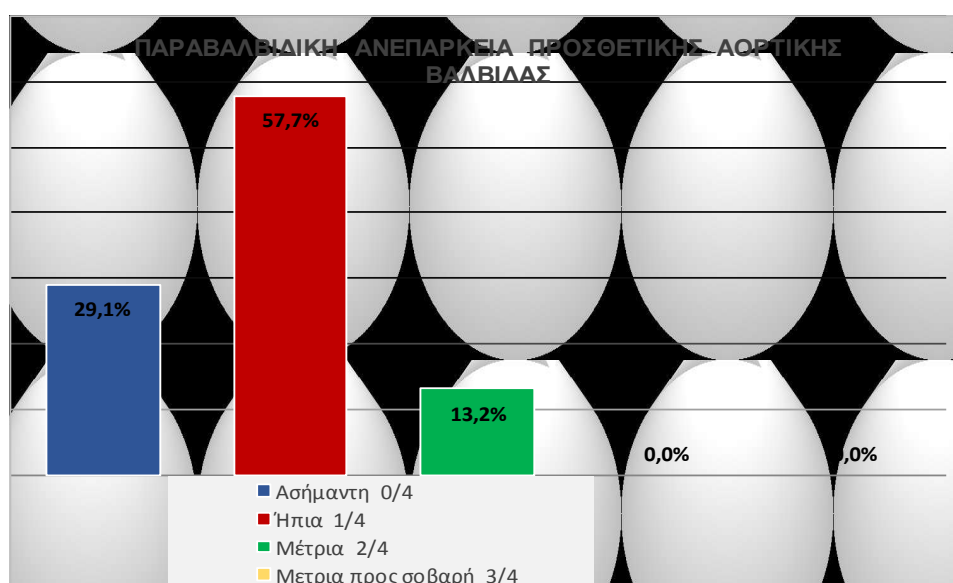
θεωρείται η τοποθέτηση της βαλβίδας 4 - 8mm κάτω από τον αορτικό δακτύλιο και επιτευχθεί στο 37.8% των ασθενών (πίνακας 10).

	ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ (n=197)	Δια-μηριαία εμφύτευση (n=197)	Υποκλείδιος εμφύτευση (n=197)	p-value
Βάθος εμφύτευσης, mm ± SD	7.37 (3.94)	7.39(4.0)	7.26 (3.7)	0.863
Χαμηλή εμφύτευση (≥8 mm), n (%)	82 (43.6)	70 (45.54)	12 (35.31)	0.280
Ιδανικό βάθος εμφύτευσης ( < 8mm & > 4 mm), n(%)	71 (37.8)	57 (80.3)	14 (19.7)	0.650
Υψηλή εμφύτευση (≤ 4 mm), n (%)	35 (18.6)	27 (77.1)	8 (22.9)	0.416

**Πίνακας 10** - Βάθος εμφύτευσης της βιοπροσθετικής βαλβίδας κάτω από τον αορτικό δακτύλιο στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας.

Η μέγιστη και η μέση κλίση πίεσης της προσθετικής βαλβίδας ήταν  $15.91 \pm 6.98$  mmHg και  $8.54 \pm 3.82$  mmHg αντίστοιχα, χωρίς στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ( $p=0.498$  και  $p=0.316$ , αντίστοιχα). Το εκτιμώμενο υπερηχογραφικά λειτουργικό στόμιο της προσθετικής βαλβίδας ήταν  $1.81 \pm 0.4$ cm<sup>2</sup> σε όλον τον πληθυσμό της μελέτης ( $p=0.995$ ).

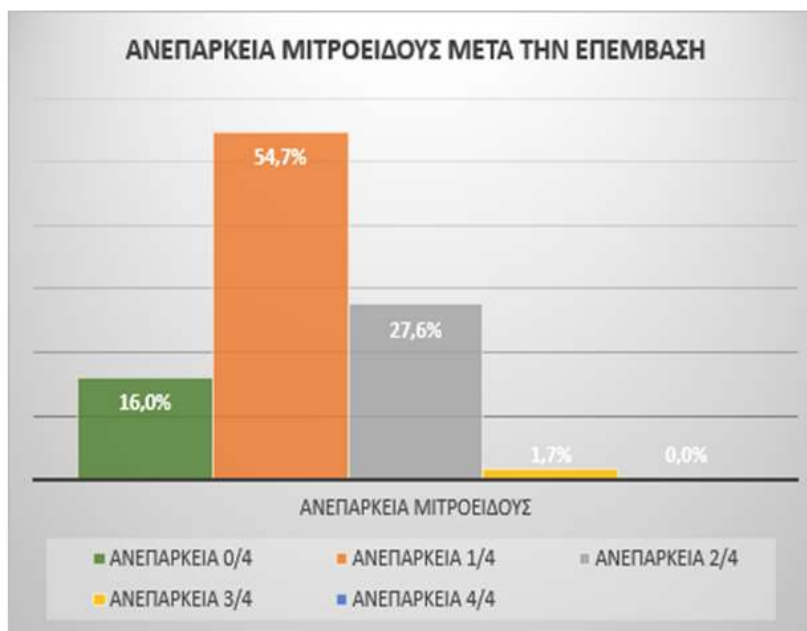
Παραβαλβιδική ανεπάρκεια της βιοπρόθεσης, μετρίου βαθμού (2/4) ή μετρίου προς σοβαρού βαθμού (3/4) παρατηρήθηκε σε 25 ασθενείς (13.7%) από τους οποίους 20 ασθενείς (13.0%) ανήκαν στην ομάδα της διαμηριαίας παρέμβασης και 5 ασθενείς (14.3%) στην ομάδα της υποκλειδίου ( $p=0.838$ ). Δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν ασθενή σοβαρή ανεπάρκεια της βαλβίδας (Γράφημα 2).



**Γράφημα 2** - Ανεπάρκεια βιοπροσθετικής αορτικής βαλβίδας μετεπεμβατικά.



Ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, μέτρια (2/4) ή μέτρια προς σημαντική (3/4), παρατηρήθηκε σε 53 ασθενείς (29.3%) (γράφημα 3) με τάση να είναι πιο συχνή στην ομάδα της υποκλειδίου (41.9% έναντι 26.7%,  $p=0.089$ ) (γράφημα 4). Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας μετά την επέμβαση, ήταν ασήμαντη στο 16% των ασθενών, μικρή (1/4) στο 54.7%, μικρή προς μέτρια (2/4) στο 27.6% και μέτρια προς σημαντική (3/4) στο 1.7% των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδα μετεπεμβατικά σε κανέναν ασθενή.



Γράφημα 3 - Ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας μετεπεμβατικά.



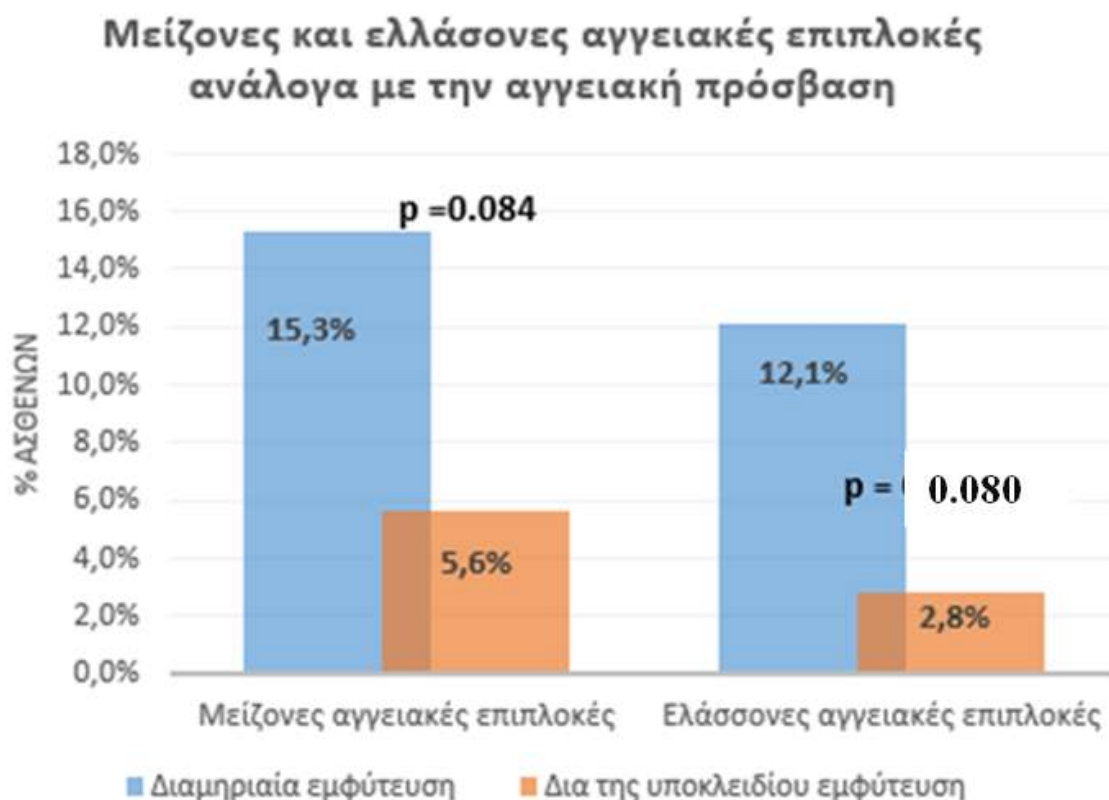
Γράφημα 4 - Ανεπάρκεια της προσθετικής αορτικής βαλβίδας (Α) και της μιτροειδούς (Β), ανάλογα με την αγγειακή προσπέλαση

Ο συνολικός χρόνος νοσηλείας μετά την επέμβαση ήταν  $8.52 \pm 4.9$  ημέρες, με παρόμοια διάρκεια και για τις δύο ομάδες ( $p=0.417$ ).

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας κατεγράφησαν και αναλύθηκαν ανάλογα με την αγγειακή οδό εμφύτευσης της βαλβίδας οι πιο συχνές επιπλοκές της μεθόδου, και εν συνεχεία προσαρμόστηκαν στους ορισμούς του VARC-2.

### A. Αγγειακές επιπλοκές

Από το σύνολο των ασθενών, αγγειακές επιπλοκές περιεπεμβατικά εμφάνισαν 46 ασθενείς (23.8%). Μείζονες αγγειακές επιπλοκές, όπως ορίζονται από τα κριτήρια VARC-2 κατεγράφησαν σε 26 ασθενείς (13.5%) και ελάσσονες σε 20 ασθενείς (10.4%).



**Γράφημα 5** - Μείζονες και ελάσσονες αγγειακές επιπλοκές ανάλογα με την αγγειακή προσπέλαση

Στην ομάδα της υποκλειδίου η συχνότητα των μείζονων αγγειακών επιπλοκών ήταν 5.6% και των ελάσσονων αγγειακών επιπλοκών 2.8%, ενώ στην ομάδα της διαμηριαίας εμφύτευσης 15.3% και 12.1% αντίστοιχα (γράφημα 5).

Στατιστικά σημαντική ήταν οι εμφάνιση συνολικά αγγειακών επιπλοκών στην διαμηριαία προσπέλαση ( $p=0.016$ ), ενώ όταν μελετώνται ξεχωριστά οι μείζονες και οι ελάσσονες επιπλοκές, καταγράφεται τάση για αυξημένο κίνδυνο σε αυτή την ομάδα, χωρίς να επιτυγχάνει όμως στατιστική σημαντικότητα ( $p=0.084$  και  $p=0.080$ , αντίστοιχα).

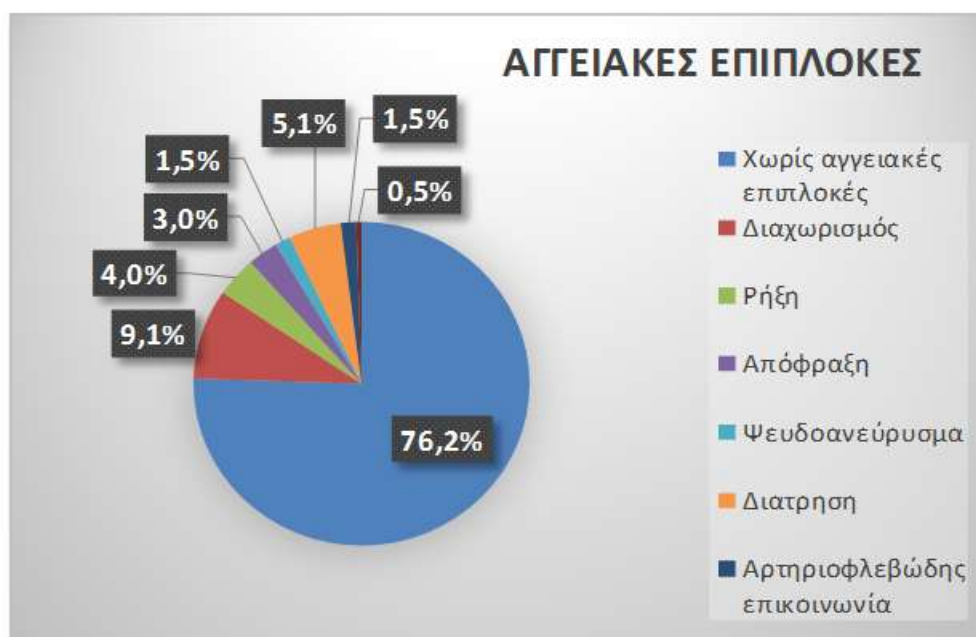
Το είδος των αγγειακών επιπλοκών (γράφημα ), οι οποίες σχετίζονται κυρίως με το σημείο εισαγωγής του θηκαριού 18F για την προώθηση της βαλβίδας ήταν:

- διαχωρισμός της αρτηρίας σε 18 ασθενείς (9.1%)
- ρήξη του αγγείου σε 8 (4%)
- απόφραξη του αυλού του αγγείου σε 6 (3%)
- ψευδοανεύρυσμα σε 3 (1.5%)
- αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία σε 1 (0.5%)
- διάτρηση του αγγείου σε 9 (5.1%)
- σχηματισμός αιματώματος σε 1 ασθενή (0.5%)

Δεν υπήρξε τραυματισμός των κύριων καρδιακών δομών ή διαχωρισμός της αορτής ή του αορτικού τόξου στον πληθυσμό της μελέτης.

Ο τρόπος αντιμετώπισης των μείζονων αγγειακών επιπλοκών ήταν :

- διαστολή με μπαλόνι τοπικά στο αγγείο, σε 22 ασθενείς (11.4%)
- τοποθέτηση ενδοαυλικού νάρθηκα (stent) σε 6 ασθενείς (3.1%)
- χειρουργική αντιμετώπιση σε 9 ασθενείς ( 4.7%)
- και τοπική θρόμβωση με έγχυση θρομβίνης σε 3 ασθενείς (1.6%)



Γράφημα 6 - Συχνότητα και είδος αγγειακών επιπλοκών

## B. Αιμορραγικές επιπλοκές

Δεν υπήρχε διαφορά στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, προ της επέμβασης μεταξύ της ομάδας της μηριαίας και της υποκλείδιου αγγειακής πρόσβασης ( $11.97 \pm 3.21$  gr/dl έναντι  $10.34 \pm 1.29$  gr/dl,  $p=0.998$ ).

Η πτώση της αιμοσφαιρίνης μετά την επέμβαση δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις εξεταζόμενες ομάδες ( $1.40 \pm 1.74$  gr/dl έναντι  $1.74 \pm 1.88$  gr/dl,  $p= 0.930$ ). Από το σύνολο των ασθενών 149 (77.2%) μεταγγίσθηκαν με τουλάχιστον 1 μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (packed RBCs), με 121 ασθενείς (77.1%) να ανήκουν στην ομάδα της μηριαίας και 28 ασθενείς στην ομάδα της υποκλείδιου (77.8%), ( $p=0.927$ ).

Στον πίνακα 11 φαίνονται αναλυτικά οι αιμορραγικές επιπλοκές και η ανάγκη για μετάγγιση.

	Σύνολο ασθενών (n= 193)	Διαμηριαία προσπέλαση (n= 157)	Υποκλείδιος προσπέλαση (n= 36)	p-value
<b>Αιμορραγικές επιπλοκές - Ανάλογα με την πτώση της αιμοσφαιρίνης (Hb)- VARCII</b>				
Απειλητικές για τη ζωή (πτώση Hb $\geq 5$ gr/dl), n (%)	4 (2.1)	3 (1.9)	1 (2.8)	0.572
Μείζονες (πτώση Hb $<5$ και $\geq 3$ gr/dl), n (%)	34 (17.6)	24 (15.3)	10 (29.4)	0.076
Ελάχιστονες ή καθόλου (πτώση Hb $<3$ gr/dl), n (%)	155 (80.3)	130 (82.8)	25 (69.4)	0.409
<b>Αιμορραγικές επιπλοκές - Ανάλογα με τον αριθμό μονάδων μετάγγισης RBCs - VARC II</b>				
Απειλητικές για τη ζωή (μετάγγιση $\geq 4$ packed RBCs), n (%)	22 (11.4)	15 (34.6)	7 (36.1)	0.141
Μείζονες (μετάγγιση 2-3 packed RBCs), n (%)	67 (34.7)	54 (34.7)	13 (36.1)	0.865
Ελάχιστονες (μετάγγιση 1 packed RBCs), n (%)	60 (31.1)	52 (33.3)	8 (22.2)	0.195
Δεν μεταγγίσθηκαν καθόλου	43 (22.3)	35 (22.4)	8 (22.2)	0.978
<b>Αριθμός μονάδων RBCs μετάγγισης</b>				
Μετάγγιση $\geq 4$ packed RBCs, n (%)	22 (11.4)	15 (9.6)	7 (19.4)	0.141
Μετάγγιση 3 packed RBCs, n (%)	17 (8.8)	11 (7.1)	6 (16.7)	<b>0.067</b>
Μετάγγιση 1-2 packed RBCs, n (%)	110 (57)	95 (60.9)	15 (41.7)	<b>0.036</b>

**Πίνακας 11** - Αιμορραγικές επιπλοκές.

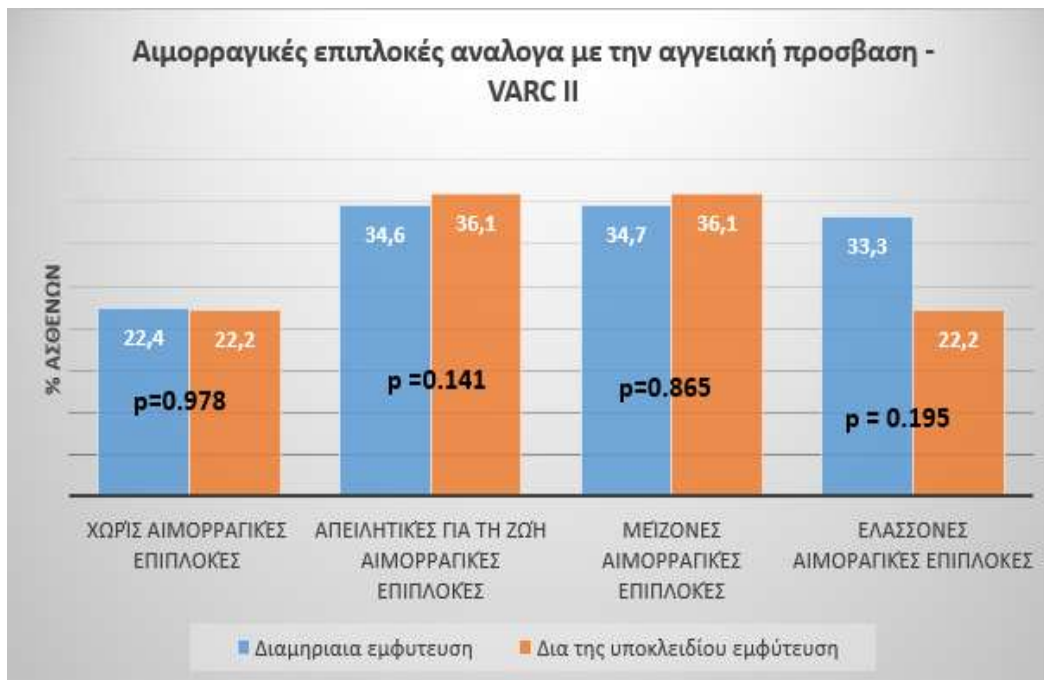
Στον πληθυσμό της μελέτης, οι αιμορραγικές επιπλοκές σύμφωνα με τους ορισμούς VARC-2, εκτιμώντας την πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά τη συνολική διάρκεια νοσηλείας, ήταν: απειλητικές για τη ζωή (πτώση Hb  $\geq 5$  gr/dl) σε 4 ασθενείς (2.1%), μείζονες (πτώση Hb  $< 5$  και  $\geq 3$  gr/dl) σε 34 ασθενείς (17.6 %) και ελάχιστονες ή καθόλου (πτώση Hb  $< 3$  gr/dl) σε 155 (80.3%). Όταν εκτιμήθηκε η πτώση αιμοσφαιρίνης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγικές επιπλοκές (1.9% έναντι 2.8% αντίστοιχα,  $p=0.572$ ) και τις ελάχιστονες ή καθόλου αιμορραγικές επιπλοκές (82.8% έναντι 69.4% αντίστοιχα,  $p=0.0409$ ) ανάμεσα στις δύο υποομάδες ανάλογα με την αγγειακή πρόσβαση, ενώ καταγράφηκε τάση για συχνότερη μείζονα αιμορραγία στην ομάδα της υποκλειδίου σε σχέση με την διαμηνιαία (29.4% έναντι 15.3%,  $p=0.076$ ).

Εκτιμώντας τον αριθμό των μονάδων μεταγγιζόμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων, οι αιμορραγικές επιπλοκές σύμφωνα με τους ορισμούς VARC-2, κατά τη συνολική διάρκεια νοσηλείας ήταν: απειλητικές για τη ζωή (μετάγγιση  $\geq 4$  packed RBCs) σε 22 ασθενείς (11.4%), μείζονες (μετάγγιση 2-3 packed RBCs) σε 67 ασθενείς (34.7%) και ελάχιστονες (μετάγγιση 1 packed RBCs ) σε 60 (31.3%). Όταν εκτιμήθηκε ο αριθμός μονάδων RBCs που μεταγγίσθηκαν, και σύμφωνα με τους ορισμούς VARC-2, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις αιμορραγικές επιπλοκές ανάλογα με την αγγειακή πρόσβαση, τόσο στις απειλητικές για τη ζωή ( $p=0.141$ ), όσο και στις μείζονες ( $p=0.865$ ) και στις ελάχιστονες ( $p=0.195$ ) (γράφημα 7).

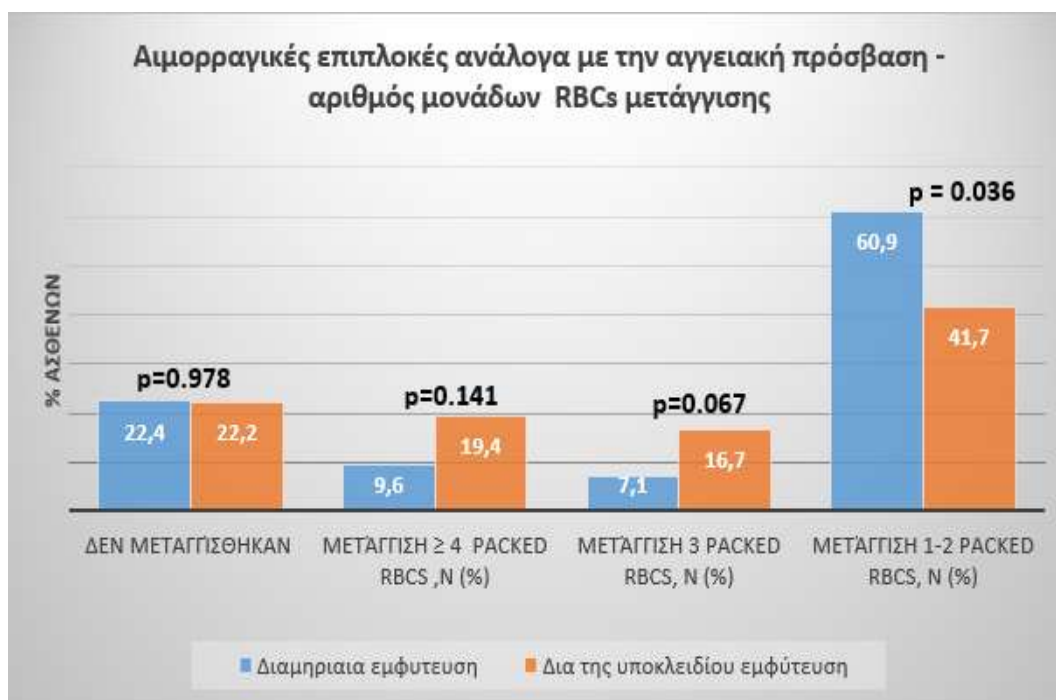
Η διαφορά αυτή που παρατηρήθηκε στον ορισμό των αιμορραγικών επιπλοκών, συμβαίνει γιατί η ευαίσθητη αυτή ομάδα των ηλικιωμένων που υποβάλλονται σε διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, συχνά πάσχουν από επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και αναιμία και λαμβάνουν μετάγγιση έστω και μιας μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της επέμβασης, κατά την κρίση του επεμβατικού καρδιολόγου και αναισθησιολόγου. Η εκτίμηση της απώλειας αίματος περιεπεμβατικά από τη θέση παρακέντησης της αρτηρίας και η αιμοδυναμική αστάθεια του ασθενή, συχνά αντιμετωπίζονται με μετάγγιση αίματος ακόμη και όταν δεν υπάρχει σημαντική πτώση του αιματοκρίτη.

Όταν εκτιμήθηκαν οι υποομάδες των ασθενών, ανάλογα με τον αριθμό των μονάδων RBCs μετάγγισης, παρατηρήθηκαν τα εξής αποτελέσματα: Το 57% των ασθενών (110) έλαβαν 1 ή 2 μονάδες και το 8.8% (17) έλαβαν 3 μονάδες μετάγγισης. Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη λήψη 1 ή 2 μονάδων RBCs, στην ομάδα της μηριαίας σε σχέση με την ομάδα της υποκλειδίου (60.9% έναντι 41.7%,  $p=0.036$ ) και τάση για συχνότερη ανάγκη μετάγγισης με 3 μονάδες RBCs στην ομάδα της υποκλειδίου σε σχέση με την μηριαία (16.7% έναντι

6.7%,  $p=0.067$ ). Δεν παρατηρήθηκε, ωστόσο, στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς που έλαβαν περισσότερες από 4 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών ( $p=0.141$ ) ή δεν μεταγγίσθηκαν καθόλου ( $p=0.978$ ) (γράφημα 8).



**Γράφημα 7** - Αιμορραγικές επιπλοκές σύμφωνα με τους ορισμούς VARC-2.



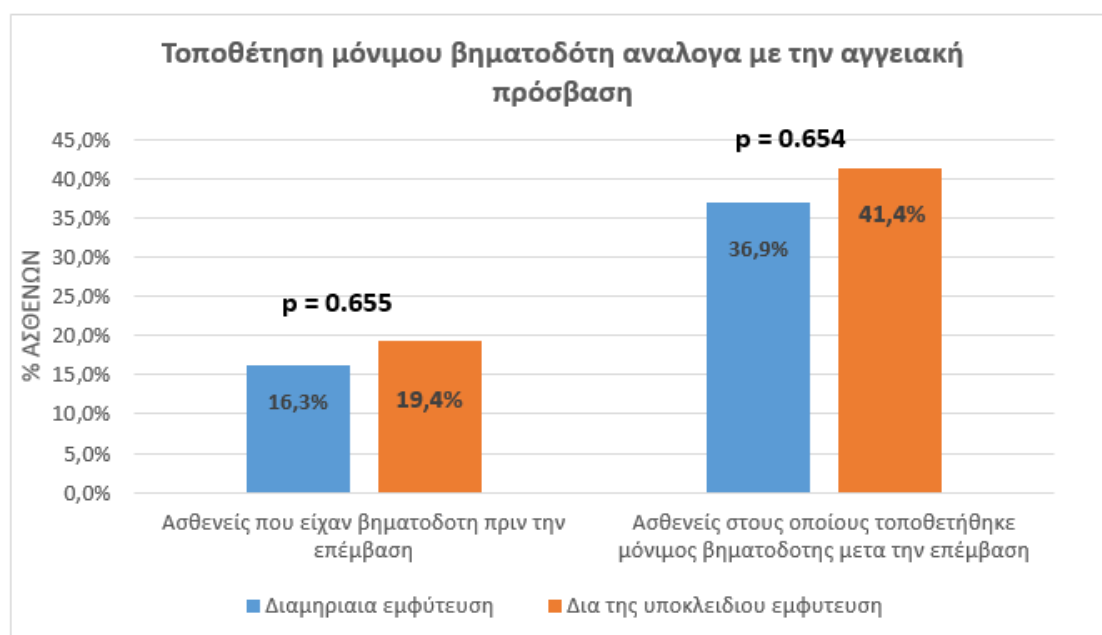
**Γράφημα 8** - Αιμορραγικές επιπλοκές εκτιμώντας τις μονάδες μεταγγιζόμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

## Γ. Διαταραχές αγωγής μετά τη διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας - Ανάγκη για τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη

Προ της επέμβασης, βηματοδότη έφεραν 32 ασθενείς (16.7%), με 25 (16.3%) να ανήκουν στην ομάδα της μηριαίας πρόσβασης και 7 ασθενείς (19.4%) στην ομάδα της υποκλειδίου ( $p=0.655$ ).

Η ανάγκη για τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη μετά την επέμβαση, ήταν από τις πιο συχνές επιπλοκές, με 60 συνολικά ασθενείς του πληθυσμού της μελέτης (31.4%), να εμφανίζουν διαταραχές αγωγιμότητας και υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό που καθιστά απαραίτητη την εμφύτευση του.

Δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφύτευση βηματοδότη ανάλογα με την επιλογή της αγγειακής πρόσβασης. Σε 48 ασθενείς (36.9%) από την ομάδα της μηριαίας και σε 12 ασθενείς (41.4%) από την ομάδα της υποκλειδίου, τοποθετήθηκε μόνιμος βηματοδότης πριν από το εξιτήριο από το νοσοκομείο ( $p=0.654$ ) (γράφημα 9).



Γράφημα 9 - Ανάγκη τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη.

Η εμφάνιση νέου LBBB ήταν 21.3%, με συχνότητα 22.2% στην ομάδα της μηριαίας και 17.1% στην ομάδα της υποκλειδίου ( $p=0.508$ ). Η εμφάνιση νέου RBBB κατεγράφη σε 3 ασθενείς (1.6%) που ανήκαν στην ομάδα της μηριαίας εμφύτευσης ( $p=0.407$ ).

Η ανάγκη για τοποθέτηση βηματοδότη συσχετίστηκε με το βάθος εμφύτευσης της βιοπροσθετικής βαλβίδας μέσα στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας. Η «βαθιά» εμφύτευση – δηλαδή  $> 8$  mm κάτω από το επίπεδο του αορτικού δακτυλίου – είχε

στατιστικά σημαντική επίπτωση στην ανάγκη για βηματοδότηση. Το 50.8% των ασθενών στους οποίους η βαλβίδα εμφυτεύθηκε σε βάθος > 8mm έλαβαν βηματοδότη (p=0.006). Αντιθέτως το 32.2% των ασθενών με ιδανικό βάθος εμφύτευσης (4 - 8mm) χρειάστηκε βηματοδότη (p=0.224).

Προστατευτικός παράγοντας ήταν η υψηλή θέση εμφύτευσης (βάθος < 4mm) - σε ποσοστό 21% των ασθενών με υψηλή τοποθέτηση της βιοπρόθεσης - χρειάστηκε βηματοδότη (B=-0.203, 95%CI: -0.402 έως -0.004, p=0.046).

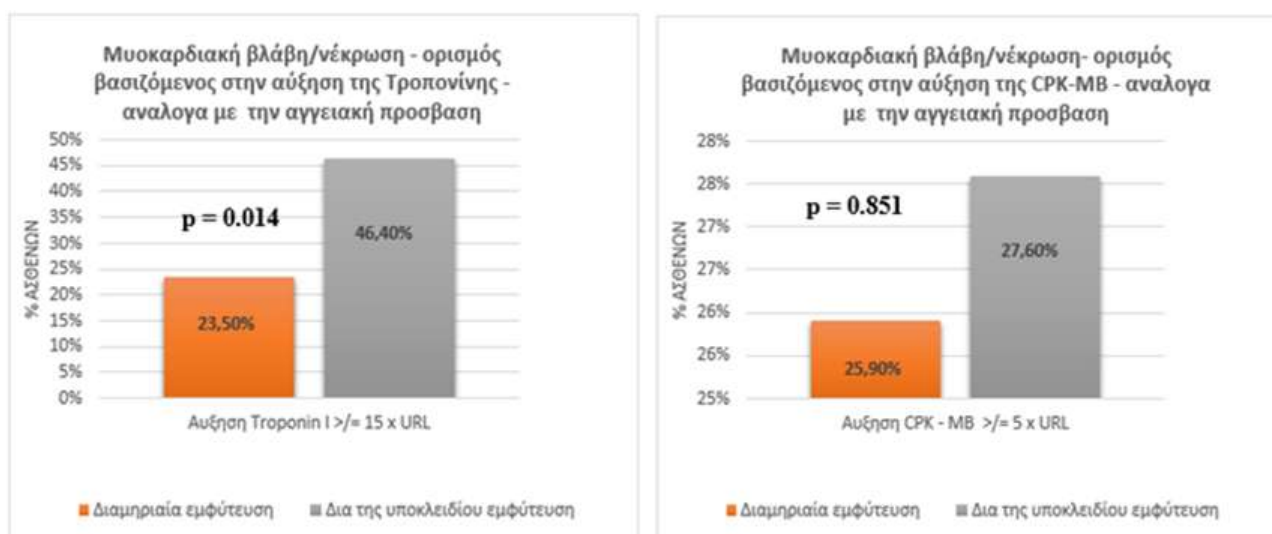
#### **Δ. Μεταβολή των ενζύμων μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνης, CPK-MB) – Επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.**

Σε κανένα από τους ασθενείς της μελέτης δεν παρατηρήθηκε στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μετά την επέμβαση νέο κύμα Q ή στο υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο νέες τμηματικές διαταραχές στην κινητικότητα των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας.

Από τον έλεγχο των ενζύμων μυοκαρδιακής νέκρωσης μετεπεμβατικά, η επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης, βασιζόμενη στην αύξηση της τροπονίνης  $\geq 15 \times \text{URL}$  ήταν 27.5%, ενώ αναλόγως με την αύξηση της CPK-MB  $\geq 5 \times \text{URL}$  ήταν 26.2%.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα μυοκαρδιακής βλάβης, όταν μελετήθηκε η αύξηση της CPK-MB, ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας και της υποκλειδίου (25.9 % έναντι 27.6%, p=0.851).

Όταν εκτιμήθηκε το μέγεθος της μυοκαρδιακής βλάβης από την αύξηση της τιμής της Τροπονίνης I μετεπεμβατικά, κατεγράφη στατιστικά σημαντική επίπτωση στην ομάδα της υποκλειδίου (46.40 % έναντι 23.5 %, p=0.014) (γράφημα 10).



**Γράφημα 10** - Επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης ανάλογα με την επιλογή αγγειακής πρόσβασης



Πιθανά το αποτέλεσμα αυτό να αντανακλά την τάση για συχνότερη παρουσία στεφανιαίας νόσου στην ομάδα της υποκλειδίου σε ποσοστό 63.9% σε σχέση με της μηριαίας σε ποσοστό 47.1%, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.070$ ).

Μελετώντας τους ασθενείς που είχαν στεφανιαία νόσο κατά το αρχικό screening, δεν κατεγράφη στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση μυοκαρδιακής βλάβης, είτε όταν ορίστηκε ανάλογα με την αύξηση την τροπονίνης (29.1%,  $p=0.652$ ) ή της CPK-MB (25%,  $p=0.726$ ).

Ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είχαν 39 ασθενείς (20.2%). Από την ομάδα της υποκλειδίου, 6 ασθενείς (16.7%) είχαν ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, με βατή την αριστερή έσω μαστική αρτηρία. Από το σύνολο των ασθενών με ιστορικό CABG σε σύγκριση με τους μη χειρουργημένους, εμφάνιση μυοκαρδιακής βλάβης με βάση την αύξηση την τροπονίνης παρατηρήθηκε στο 29.4% ( $p=0.778$ ) και της CPK-MB (14.3%,  $p=0.072$ ). Από την ομάδα της υποκλειδίου με ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, μυοκαρδιακή βλάβη εκτιμώντας την αύξηση την τροπονίνης παρατηρήθηκε στο 60% ( $p=0.128$ ) και της CPK-MB στο 20% ( $p=0.998$ ).

Φάνηκε, δηλαδή, ότι η εμφάνιση μυοκαρδιακής βλάβης συσχετίστηκε με την επιλογή της αγγειακής πρόσβασης, όχι όμως με την παρουσία στεφανιαίας νόσου στον πληθυσμό της μελέτης μας.

## **E. Οξεία νεφρική βλάβη**

Σύμφωνα με τους αναθεωρημένους ορισμούς κατά VARC-2, το χρονικό διάστημα αναφοράς για τη διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης, είναι οι επτά πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση.

Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης  $< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  είχαν 114 ασθενείς (59.1%) από το συνολικό πληθυσμό. Στην ομάδα της μηριαίας πρόσβασης αντιστοιχούσε το 58% των ασθενών και στην ομάδα της υποκλειδίου το 63.9% των ασθενών ( $p=0.514$ ). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην κάθαρση της κρεατινίνης ( $p=0.529$ ) και στην κρεατινίνη προεπεμβατικά ( $p=0.176$ ) ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Οξεία νεφρική βλάβη σταδίου I και II, με αύξηση της απόλυτης τιμής της κρεατινίνης ορού μεγαλύτερη από 0.3 mg/dL και μικρότερη από 4.0 mg/dL, παρατηρήθηκε σε 67 ασθενείς (34.7%) και σταδίου III σε 2 ασθενείς (1%) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση. Η νεφρική βλάβη αποτέλεσε την πιο συχνή επιπλοκή της επέμβασης στον πληθυσμό της

μελέτης. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα οξείας νεφρικής βλάβης σταδίου I και II ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας σε σχέση με την υποκλείδια πρόσβαση (34.4% έναντι 36.1%, p=0.846).

Οι δυο ασθενείς που ανέπτυξαν νεφρική ανεπάρκεια σταδίου III, ανήκαν στην ομάδα της μηριαίας αγγειακής πρόσβασης.

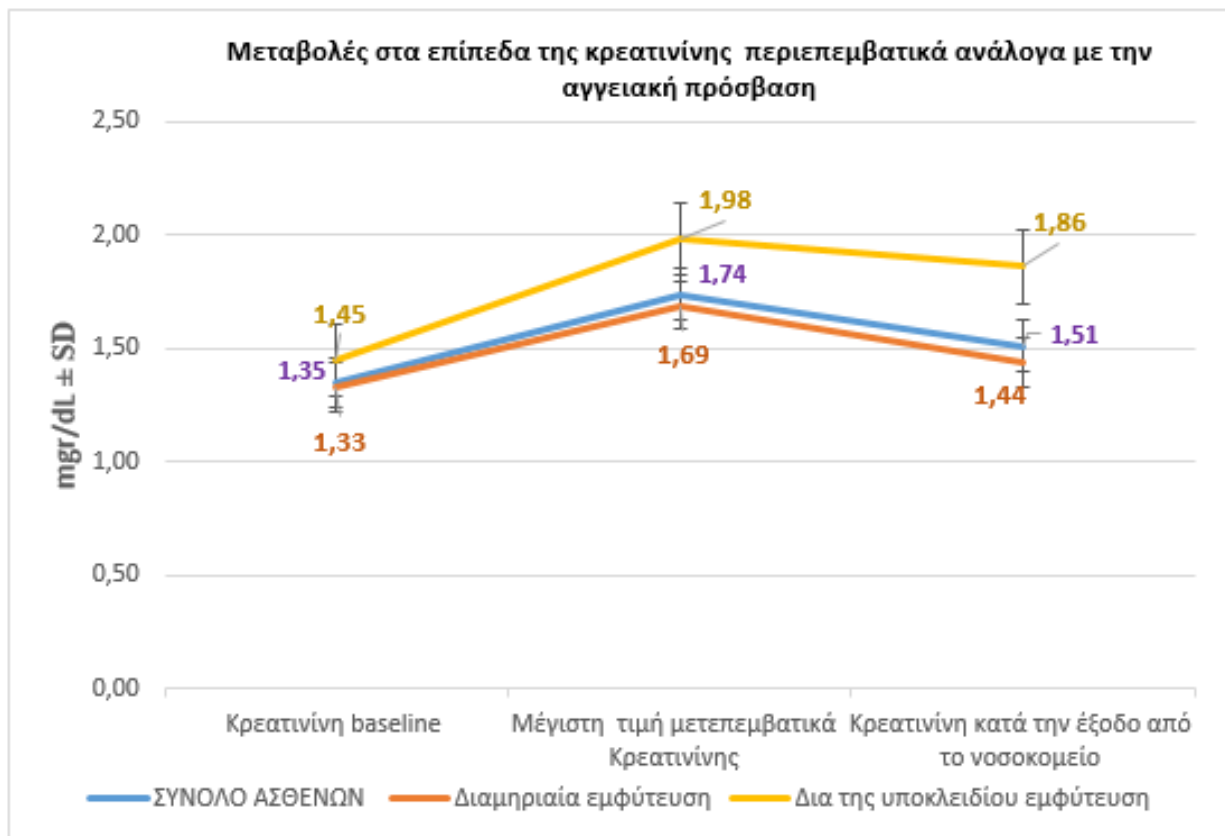
Στον πίνακα 12 φαίνονται οι επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία της επέμβασης, στο σύνολο και στις δυο υποομάδες των ασθενών της μελέτης. Μετά την επέμβαση δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέγιστη τιμή κρεατινίνης, στην κρεατινίνη εξόδου από το νοσοκομείο, στην απόλυτη διαφορά της μέγιστης τιμής κρεατινίνης μείον την κρεατινίνη εισαγωγής, την κάθαρση κρεατινίνης και στην επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης.

	Σύνολο ασθενών (n= 193)	Διαμηριαία προσπέλαση (n= 157)	Υποκλείδιος προσπέλαση (n= 36)	p-value
<b>Νεφρική ανεπάρκεια baseline (GFR &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), n (%)</b>	114 (59.1)	91 (58.0)	23 (63.9)	0.514
<b>Κρεατινίνη baseline, mgr/dl ± SD</b>	1.35 (1.0)	1.33 (1.03)	1.45 (0.9)	0.529
<b>Κάθαρση κρεατινίνης baseline (mL/min/ 1, 73 m<sup>2</sup>) ± SD</b>	55.63 (24.50)	56.74 (25.41)	50.38 (19.07)	0.176
<b>Μέγιστη τιμή μετεπεμβατικά Κρεατινίνης, mgr/dl ± SD</b>	1.74(1.36)	1.69 (1.32)	1.98 (1.52)	0.291
<b>Κάθαρση κρεατινίνης μετεπεμβατικά (mL/mi/1.73 m<sup>2</sup>)± SD</b>	46.60 (22.20)	47.43 (22.41)	42.41 (20.97)	0.259
<b>Απόλυτη διαφορά μέγιστης τιμής κρεατινίνης μετεπεμβατικά μείον την Κρεατινίνη baseline, mgr/dl ± SD</b>	0.34 (0.69)	0.33 (0.64)	0.40 (0.91)	0.633
<b>Κρεατινίνη κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, mgr/dl ± SD</b>	1.51 (1.19)	1.44 (1.11)	1.86 (1.47)	0.067
<b>Χωρίς επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, αύξηση της κρεατινίνης &lt; 0.3 mgr/dl ± SD</b>	124 (64.2)	101 (64.3)	23(63.9)	0.785
<b>Οξεία νεφρική βλάβη, στάδιο I-II, αύξηση της κρεατινίνης ≥ 0.3 και &lt; 4 mgr/dl, n(%)</b>	67 (34.7)	54 (34.4)	13 (36.1)	0.846
<b>Οξεία νεφρική βλάβη, στάδιο III n(%)</b>	2 (1)	2 (1.3)	0	0.171

Πίνακας 12 - Νεφρική λειτουργία – οξεία νεφρική βλάβη.

Στο γράφημα 11 φαίνεται η διακύμανση των τιμών κρεατινίνης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Υπάρχει μία αύξηση στην τιμή της κρεατινίνης από  $1.35 \pm 1.00$  σε  $1.74 \pm 1.36$  τις πρώτες 72 ώρες μετά την επέμβαση, η οποία βελτιώνεται μέχρι την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο.

Στους ασθενείς της μελέτης η επιλογή της αγγειακής πρόσβασης δε σχετίστηκε με την πρόκληση οξείας νεφρικής βλάβης.



**Γράφημα 11** - Νεφρική λειτουργία, η διακύμανση των τιμών κρεατινίνης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας

## **ΣΤ. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επιβεβαιωμένο με αξονική τομογραφία εγκέφαλου, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, διαπιστώθηκε σε 2 ασθενείς (1%). Και οι δύο ασθενείς ανήκαν στη ομάδα της διαμηριαίας πρόσβασης (1.3%) . Και τα δύο αγγειακά επεισόδια ήταν ισχαιμικής αιτιολογίας.

Ένας ασθενής, ήταν άνδρας 83 ετών που κατέληξε τη τρίτη ημέρα μετά την επέμβαση, χωρίς να επιτευχθεί αποσωλήνωσή του μετεγχειρητικά και η αξονική τομογραφία κατέδειξε διάχυτες ισχαιμικές εγκεφαλικές αγγειακές βλάβες λόγω υποξίας, πιθανότερα σε έδαφος μειωμένης καρδιακής παροχής και υπότασης κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Η δεύτερη ασθενής ήταν γυναίκα 76 ετών, με ελάχιστον θρομβωτικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που εκδηλώθηκε την τρίτη ημέρα μετεπεμβατικά. Η ασθενής είχε παρατεταμένη νοσηλεία 23 ημερών χωρίς να προκληθεί μόνιμη αναπηρία.

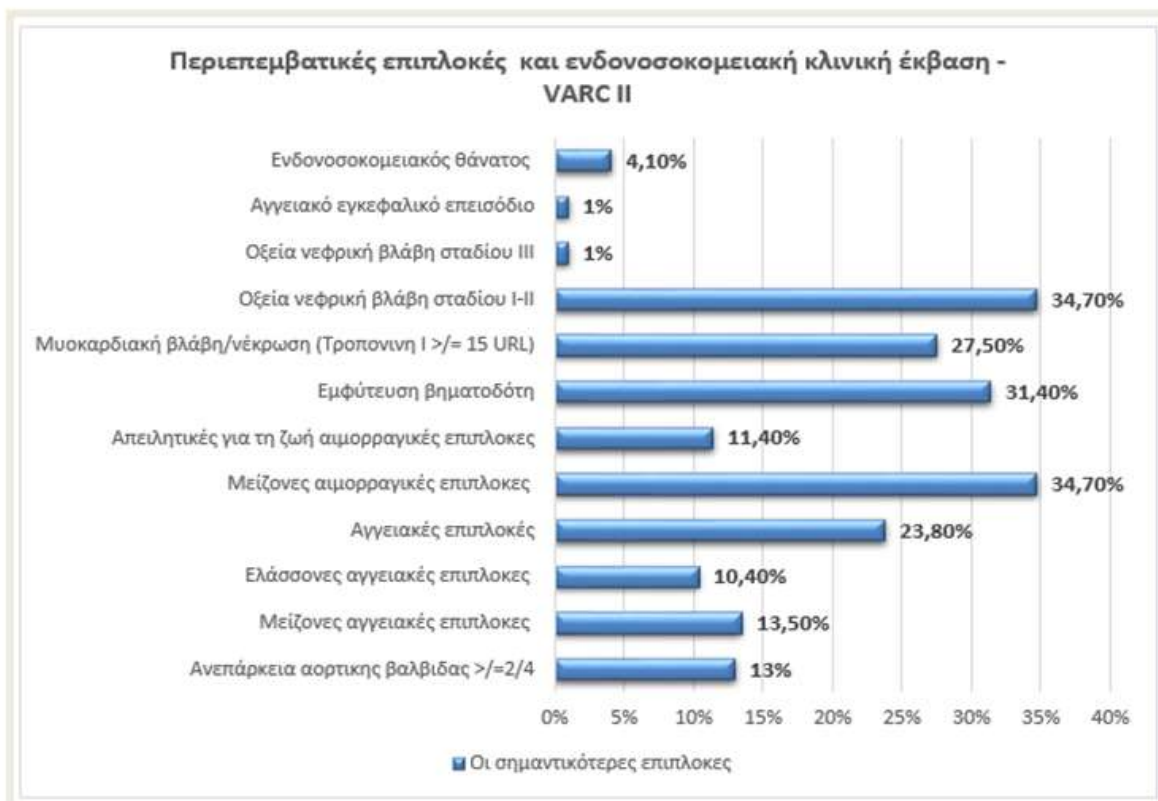
## **Ζ. Ενδονοσοκομειακός θάνατος.**

Ο αριθμός των ασθενών που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, συμπεριλαμβανομένων και των θανάτων κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ήταν 8 (4.1%). Από αυτούς οι 5 ασθενείς (62.5%) ανήκαν στην ομάδα της μηριαίας πρόσβασης και 3 (37.5%) στην ομάδα της υποκλειδίου. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα ανάμεσα στις δύο ομάδες (3.2% έναντι 8.3%,  $p= 0.170$ ).

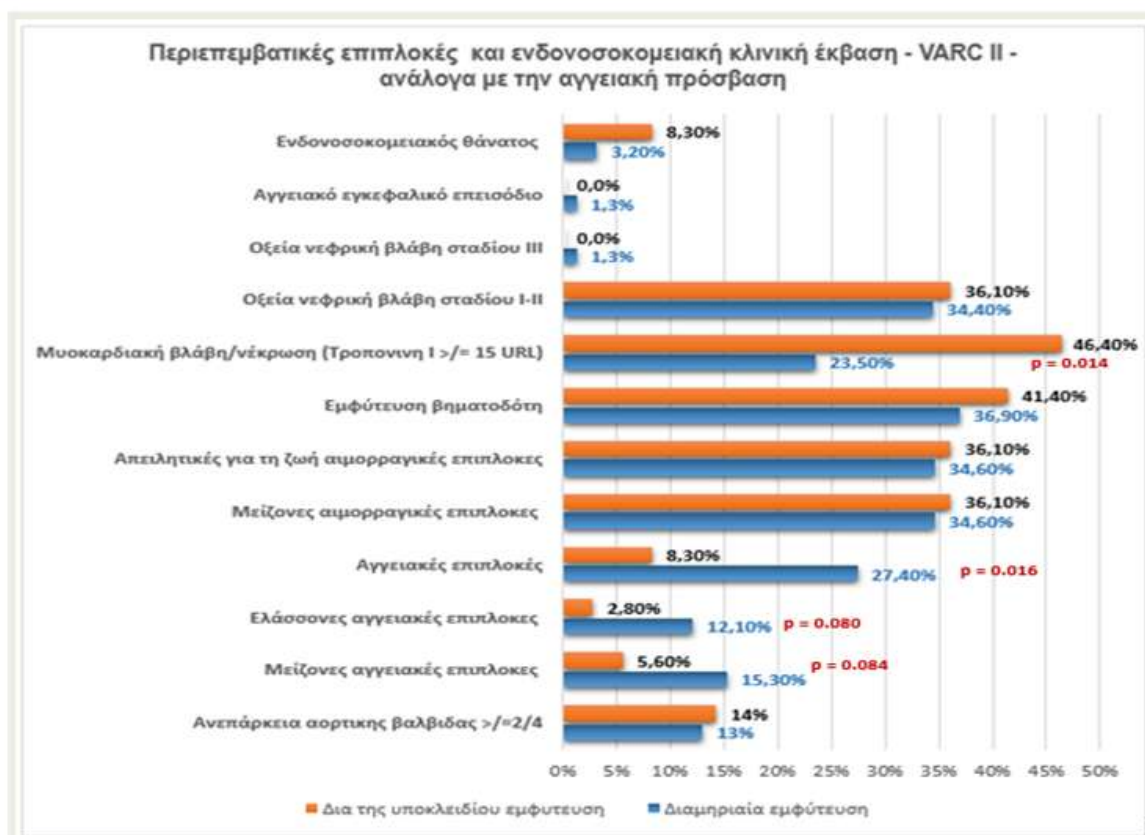
Τα αίτια θανάτου, μετά την έξοδο των ασθενών από το αιμοδυναμικό εργαστήριο, ήταν:

- 2 ασθενείς, καρδιακή ανακοπή
- 2 ασθενείς, λοίμωξη του αναπνευστικού
- 1 ασθενής συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- 1 ασθενής αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Στα ακόλουθα γραφήματα (γράφημα 12 και γράφημα 13), παρουσιάζονται οι σημαντικότερες περιεπεμβατικές και ενδονοσοκομειακές επιπλοκές στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης και ανάλογα με την αγγειακή πρόσβαση αντιστοίχως.



**Γράφημα 12** - Σύνοψη των σημαντικότερων περιεπεμβατικών και ενδονοσοκομειακών επιπλοκών στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης

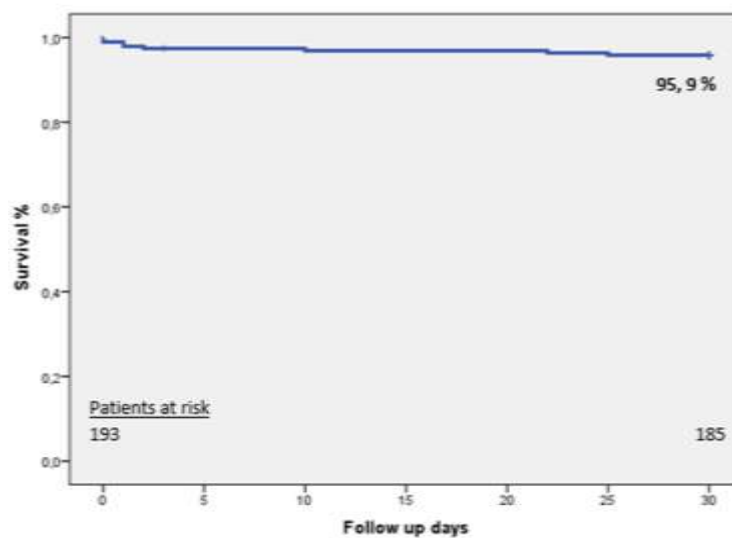


**Γράφημα 13** - Σύνοψη των σημαντικότερων περιεπεμβατικών και ενδονοσοκομειακών επιπλοκών ανάλογα με την αγγειακή πρόσβαση

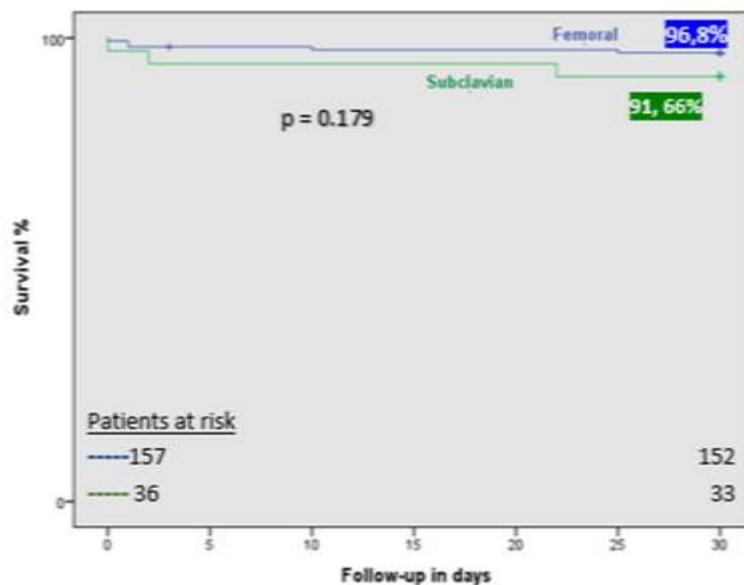
## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟΝ ΠΡΩΤΟ ΜΗΝΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Στις πρώτες 30 ημέρες μετά την επέμβαση δεν υπήρξε μείζον ανεπιθύμητο συμβάν, όπως θάνατος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ανάγκη για νέα επέμβαση ή καρδιακό χειρουργείο. Η επιβίωση του συνολικού πληθυσμού της μελέτης στον πρώτο μήνα ήταν 95.9% (γράφημα 14).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας αγγειακής πρόσβασης και στην ομάδα της υποκλειδίου (96.8% έναντι 91.66%,  $p=0.170$ ) (γράφημα 15).



Γράφημα 14 - Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης στις 30ημέρες



Γράφημα 15 - Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης στις 30 ημέρες μετά την επέμβαση ανάλογα με την επιλογή της αγγειακής πρόσβασης

Η κλινική εικόνα και η συμπτωματολογία των ασθενών, που επιβίωσαν (n=185) είχε σημαντική βελτίωση στις 30 ημέρες παρακολούθησης, με 64.3% των ασθενών να είναι σε λειτουργική κλάση κατά NYHA I, το 34.6% σε λειτουργική κλάση II και μόνο το 1.1% των ασθενών να έχουν NYHA III (γράφημα 18).

Η μέση κλίση πίεσης στην βιοπροσθετική αορτική βαλβίδα ήταν  $7.59 \pm 3.84$  mmHg (γράφημα 19), το λειτουργικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας  $1.83 \pm 0.43$ cm<sup>2</sup> (γράφημα 20) και το κλάσμα εξώθησης  $52.39\% \pm 9.11$  (γράφημα 23).

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της μηριαίας σε σχέση με την υποκλείδια αγγειακή πρόσβαση ως προς στην μέση κλίση πίεσης ( $7.47 \pm 3.76$  mmHg έναντι  $8.17 \pm 4.26$  mmHg,  $p=0.381$ ), ως προς το λειτουργικό στόμιο της βαλβίδας ( $1.81 \pm 0.44$  cm<sup>2</sup> έναντι  $1.92 \pm 0.37$ ,  $p=0.233$ ) ή στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ( $52.7 \pm 8.67$  % έναντι  $50.9 \pm 11.09\%$ ,  $p= 0.334$ ).

Η ανεπάρκεια της βαλβίδας ήταν ελάχιστη (0-1/4) στο 23.3% των ασθενών, μικρή (1/4) στο 61% των ασθενών και μέτρια (2/4) στο 15.7% (γράφημα 21). Κανείς ασθενής δεν είχε μεγαλύτερη από μέτρια ανεπάρκεια της βαλβίδας στο υπερηχοκαρδιογράφημα του πρώτου μήνα παρακολούθησης.

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον μέτριας ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας ( $\geq 2/4$ ), ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας σε σχέση με την υποκλείδια αγγειακή προσπέλαση ( $15.3\%$  έναντι  $17.9\%$ ,  $p=0.777$ ).

Ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας μέτρια (2/4) ή μέτρια προς σημαντική (3/4) παρατηρήθηκε στο 26.9% των ασθενών, χωρίς σημαντική διαφορά στην ομάδα της υποκλείδιου ( $34.5\%$  έναντι  $25.4\%$ ,  $p=0.312$ ) (γράφημα 22). Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας στον πρώτο μήνα, ήταν ασήμαντη στο 9.9% των ασθενών, μικρή (1/4) στο 63.2%, μικρή προς μέτρια (2/4) στο 25.1% και μέτρια προς σημαντική (3/4) στο 1.8% των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε σοβαρού βαθμού (4/4) ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδα σε κανέναν ασθενή.

## Παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση

Ακολούθησε ανάλυση όλων των βασικών κλινικών και υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης καθώς και όλων των περιεπεμβατικών παραμέτρων για να καθοριστούν οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση στις πρώτες 30 ημέρες μετά την επέμβαση.

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, από τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, το υψηλό logistic EuroScore, ο δείκτης μάζας σώματος, η χαμηλής ροής - χαμηλής κλίσης πίεσης σοβαρή στένωση της βαλβίδας, η περιφερική αρτηριοπάθεια, η κάθαρση της κρεατινίνης πριν την επέμβαση και η μέση κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα, προβλέπουν χαμηλότερη επιβίωση (πίνακας 13).

	HAZARD RATIO	95% CI	p-value
Ηλικία, έτη± SD	1.156	1.000 – 1.337	0.50
Άρρεν, n (%)	1.158	0.290 – 4.632	0.835
Log EuroSCORE % ± SD	1.062	1.008 -1.119	<b>0.025</b>
Body Mass Index, kg/m2± SD	0.744	0.586 – 0.946	<b>0.016</b>
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, %± SD	0.997	0.936 – 1.069	0.997
Low flow-low gradient AS, n (%)	4.869	1.217 – 19.475	<b>0.025</b>
Μόνιμος βηματοδότης	0.694	0.085 – 5.645	0.733
Κολπική μαρμαρυγή	0.472	0.058 -3.838	0.483
Πνευμονική Υπέρταση, mmHg ± SD	5.840	0.719 – 117.467	0.107
Διαβήτης, n (%)	0.901	0.215 – 3.771	0.887
Υπέρταση, n (%)	1.455	0.179 – 11.827	0.726
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	3.148	0.387 – 25.587	0.283
Στεφανιαία νόσος, n (%)	2.996	0.605- 14.845	0.179
CABG, n (%)	1.312	0.265 – 6.499	0.740
Αγγειοπλαστική, n (%)	0.898	0.181 – 4.450	0.895
ΝΥΧΑ ≥ 3, n (%)	0.467	0.112 -1.955	0.297
Περιφερική αρτηριοπάθεια	9.035	1.112 – 73.440	<b>0.039</b>
Κρεατινίνη, mgr/dl ± SD	1.144	0.722 – 1.812	0.566
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ ≥ 1.58, mgr/dl ± SD	2.655	0.634 – 11.109	0.181
Κάθαρση κρεατινίνης, mL/min/ 1, 73 m2, ± SD	0.963	0.931 – 0.997	<b>0.034</b>
Αιμοσφαιρίνη, mgr/dl ± SD	0.744	0.468 – 1.185	0.213
Μέγιστη τιμή Τροπονίνη, ng/mL ± SD	0.750	0.080 – 7.038	0.81
Μέγιστη τιμή CPK-MB, ng/mL ± SD	0.922	0.078 – 1.082	0.319
Στόμιο αορτικής βαλβίδας, cm2 ± SD	23.420	0.164 – 3354.086	0.213
Μέση κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα, mmHg ± SD	0.935	0.886 – 0.985	<b>0.012</b>

Πίνακας 13 - Μονοπαραγοντική Cox Regression ανάλυση των βασικών κλινικών & υπερηχοκαρδιογραφικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού για πρόβλεψη θνητότητας στον 1 μήνα μετά την επέμβαση



Από τα περιεπεμβατικά χαρακτηριστικά, κακοί προγνωστικοί παράγοντες για επιβίωση στις 30 ημέρες ήταν, η τουλάχιστον μέτρια ανεπάρκεια της βιοπροσθετικής βαλβίδας ( $\geq 2 / 4$ ), η μέγιστη τιμή της κρεατινίνης μετεπεμβατικά, η διαφορά της μεταβολής της μέγιστης τιμής κρεατινίνης από τη βασική, η κάθαρση κρεατινίνης μετά την επέμβαση, οι ελάχιστον αιμορραγικές επιπλοκές, οι μονάδες μετάγγισης συμπυκνωμένων RBCs, οι ημέρες νοσηλείας, η μέγιστη τιμή της τροπονίνης μετά την επέμβαση, καθώς και η μυοκαρδιακή βλάβη/ νέκρωση, όταν ορίζεται με την αύξηση της τροπονίνης (πίνακας 14).

	HAZARD RATIO	95% CI	p-value
Εμφύτευση δια της υποκλειδίου αρτηρίας, n (%)	2.671	0.638 – 11.175	0.179
COVER INDEX, %	0.992	0.866 – 1.134	0.910
Device success, n (%)	0.757	0.091 – 6.289	0.757
Χρόνος επέμβασης	1.003	0.993 – 1.014	0.508
Χρόνος ακτινοσκόπησης, min $\pm$ SD	1.006	0.983 – 1.029	0.610
Βάθος εμφύτευσης της βαλβίδας, mm $\pm$ SD	1.016	0.842 – 1.225	0.869
Εμφάνιση νέου LBBB, n(%)	0.614	0.074 – 5.101	0.652
Ανάγκη για Εμφύτευση βηματοδότη, n(%)	0.548	0.176 – 1.707	0.300
Bail out techniques	1.784	0.399 – 7.970	0.449
Valve-in-valve, n (%)	4.522	0.549 – 37.579	0.162
Μεταδιαστολή της βαλβίδας, n (%)	1.435	0.278 – 7.394	0.666
Στόμιο προσθετικής αορτικής βαλβίδας, cm <sup>2</sup> $\pm$ SD	0.266	0.018 – 4.034	0.340
Μέγιστη κλίση πίεσης στην προσθετική αορτική βαλβίδα, mmHg $\pm$ SD	1.050	0.946 – 1.165	0.357
Μέση κλίση πίεσης στην προσθετική αορτική βαλβίδα, mmHg $\pm$ SD	1.019	0.815 – 1.274	0.870
Ανεπάρκεια προσθετικής αορτικής βαλβίδας $\geq 2 / 4$ , n (%)	5.353	1.197 – 23.933	<b>0.028</b>
Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας $\geq 2 / 4$ , n (%)	2.506	0.506 – 12.418	0.261
Μέγιστη μετεπεμβατικά Κρεατινίνη, mgr/dl $\pm$ SD	1.398	1.116 – 1.751	<b>0.004</b>
Κάθαρση κρεατινίνης μετεπεμβατικά mL/mi/1.73 m <sup>2</sup> , $\pm$ SD	0.921	0.872 – 0.974	<b>0.004</b>
Αύξηση της κρεατινίνης μετεπεμβατικά, mgr/dl $\pm$ SD	2.521	1.711 – 3.715	<b>&lt;0.001</b>
Οξεία νεφρική βλάβη, στάδιο I-II, αύξηση της κρεατινίνης $\geq 0.3 < 4$ mgr/dl, n(%)	3.172	0.758 – 13.274	0.114
Οξεία νεφρική βλάβη, στάδιο III n(%)	13.381	1.646 – 108.762	<b>0.015</b>
Αγγειακές επιπλοκές, n(%)	1.066	0.215 – 5.280	0.938
Μείζονες αγγειακές επιπλοκές n(%)	1.915	0.386 – 9.487	0.426
Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγικές επιπλοκές, n(%)	3.054	0.592 - 15.739	0.182
Μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές VARC-II (μετάγγιση 2-3 packed RBCs), n (%)	1.413	0.316 - 6.316	0.651
Ελάχιστον αιμορραγικές επιπλοκές VARC-II (μετάγγιση 1 packed RBCs), n (%)	0.027	0.01 – 21.970	0.291
Μετάγγιση 3 packed RBCs, n (%)	4.323	0.838 - 22.289	<b>0.080</b>
Μετάγγιση 1-2 packed RBCs, n (%)	0.112	0.013 - 0.927	<b>0.042</b>
Μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, n (%)	1.117	1.006 – 1.241	<b>0.039</b>
Ημέρες νοσηλείας $\pm$ SD	1.101	1.040 – 1.166	<b>0.001</b>

	HAZARD RATIO	95% CI	p-value
Μέγιστη τιμή CPK-MB, ng/mL ± SD	1.009	0.976 – 1.043	0.595
Μέγιστη τιμή Τροπονίνης, ng/mL ± SD	1.146	1.035 – 1.269	<b>0.009</b>
Μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση, αύξηση τροπονίνης >= 15 URL, n (%)	13.708	1.601 – 117.352	<b>0.017</b>
Μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση, αύξηση CPK-MB >= x 5 URL , n (%)	1.421	0.260 – 7.756	0.685

**Πίνακας 14** – Μονοπαραγοντική Cox Regression ανάλυση των περιεπεμβατικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού και αποτελεσμάτων για πρόβλεψη θνητότητας στον 1 μήνα μετά την επέμβαση

Όλοι οι παράμετροι που αφορούν στα βασικά κλινικά, υπερηχοκαρδιογραφικά και περιεπεμβατικά χαρακτηριστικά των ασθενών, με σημαντικότητα  $p < 0.05$  στην μονοπαραγοντική ανάλυση, μελετήθηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση, από τη οποία δεν προκύπτει ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για θάνατο στον ένα μήνα μετά την επέμβαση (πίνακας 15).

	HAZARD RATIO	95% CI	p-value
Log EuroSCORE % ± SD	1.099	0.935 -1.291	0.253
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup> ± SD	0.735	0.410 -1.319	0.302
Low flow-low gradient AS, n (%)	0.084	0.020 – 21.697	0.382
Μέση κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα, mmHg ± SD	0.858	0.678 – 1.085	0.200
Ανεπάρκεια προσθετικής βαλβίδας ≥ 2 /4, n (%)	2.326	0.052 -10.700	0.664
Κάθαρση κρεατινίνης προ της επέμβασης, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ± SD	1.010	0.897 -1.138	0.865
Κάθαρση κρεατινίνης μετεπεμβατικά mL/mi/1.73 m <sup>2</sup> , ± SD	0.919	0.735 -1.148	0.456
Αύξηση της κρεατινίνης μετεπεμβατικά, mgr/dl ± SD	0.945	0.247 -3.628	0.935
Μονάδες συμπτωκνωμένων ερυθρών, n (%)	1.102	0.662 -1.834	0.709
Ημέρες νοσηλείας ± SD	1.043	0.740 – 1.470	0.808
Μέγιστη τιμή Τροπονίνης, ng/mL ±SD	1.383	0.905 -2.116	0.134

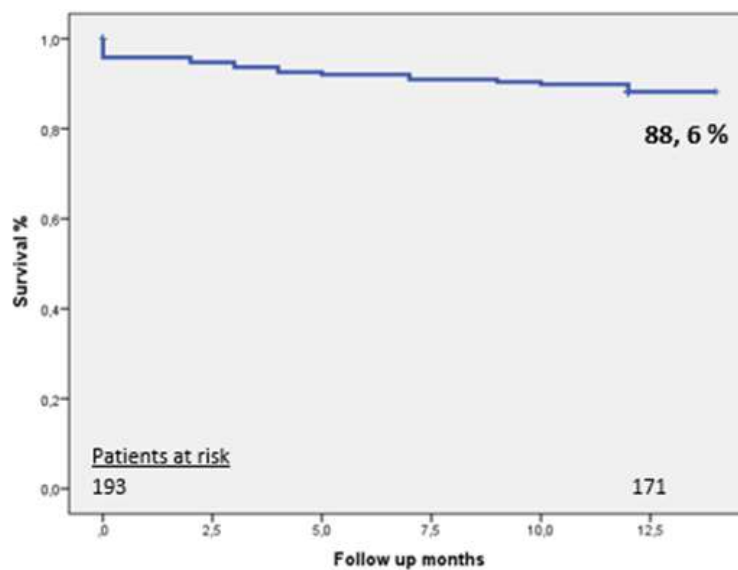
**Πίνακας 15** - Πολυπαραγοντική Cox Regression ανάλυση για πρόβλεψη θνητότητας στον 1 μήνα μετά την επέμβαση

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκαν οι ελάσσονες αιμορραγικές επιπλοκές γιατί εμπεριέχονται στην μεταβλητή των μονάδων συμπτωκνωμένων ερυθρών που μεταγγίστηκαν στον κάθε ασθενή περιεπεμβατικά. Επίσης, δεν συμπεριλήφθηκε η περιφερική αγγειοπάθεια, εξαιτίας των ευρέων ορίων αξιοπιστίας που οφείλονται στο γεγονός ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με δια-υποκλείδιο προσπέλαση πάσχουν από περιφερική αρτηριοπάθεια.

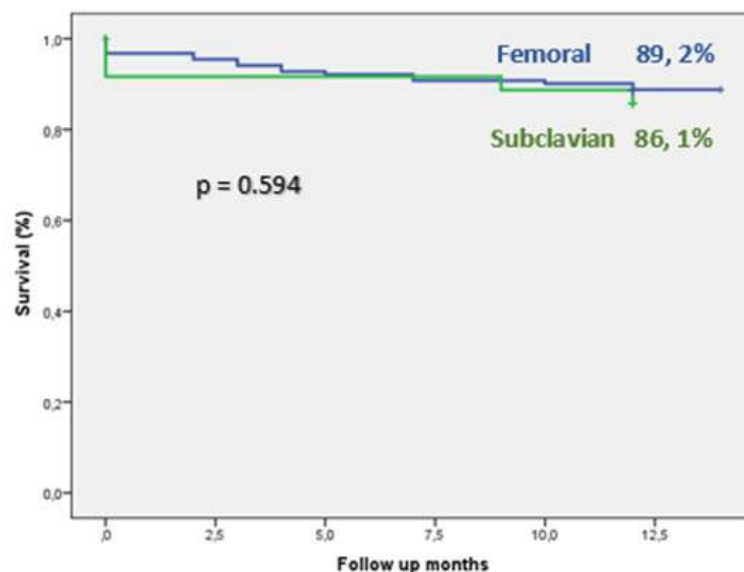
## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΕΝΑ ΕΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Στους 12 μήνες μετά την επέμβαση από το σύνολο των 193 ασθενών του πληθυσμού της μελέτης, ζωντανοί ήταν 171 ασθενείς (επιβίωση 88.6%), από τους οποίους οι 140 ασθενείς ανήκαν στην ομάδα της μηριαίας αγγειακής πρόσβασης και 31 ασθενείς στην ομάδα της υποκλειδίου (γράφημα 16).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα στο πρώτο έτος σε σχέση με την επιλογή της αγγειακής οδού διακαθετηριακής εμφύτευσης (89.2% έναντι 86.1%,  $p=0.594$ ) (γράφημα 17).

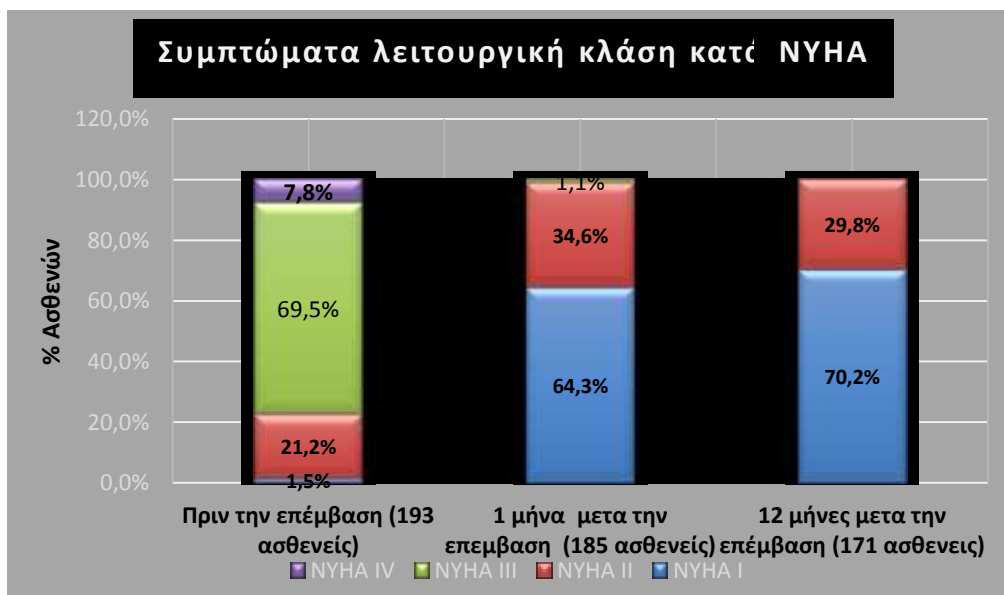


Γράφημα 16 - Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης στο 1 έτος μετά την επέμβαση



Γράφημα 17 - Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης στο 1 έτος μετά την επέμβαση ανάλογα με την επιλογή της αγγειακής πρόσβασης

Η κλινική εικόνα και η συμπτωματολογία των ασθενών, που επιβίωσαν ήταν σταθερή στους δώδεκα μήνες παρακολούθησης, με ποσοστό 70.2% των ασθενών να είναι σε λειτουργική κλάση κατά NYHA I και 29.8% σε λειτουργική κλάση κατά NYHA II (γράφημα 18).

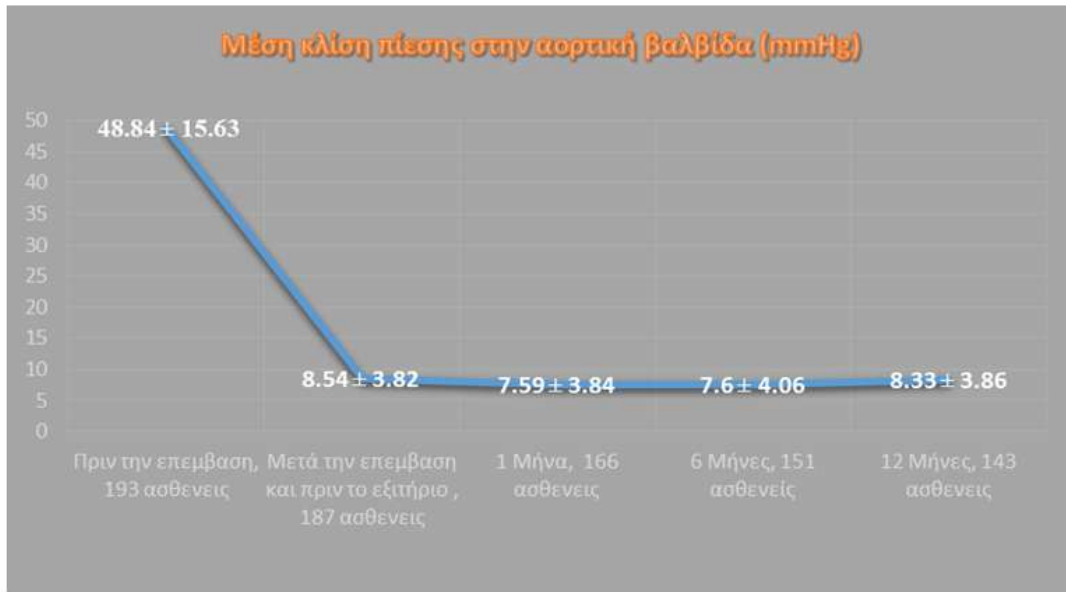


**Γράφημα 18** - Συμπτωματολογία ασθενών πριν την επέμβαση, ένα μήνα μετά και τον 1<sup>ο</sup> χρόνο παρακολούθησης.

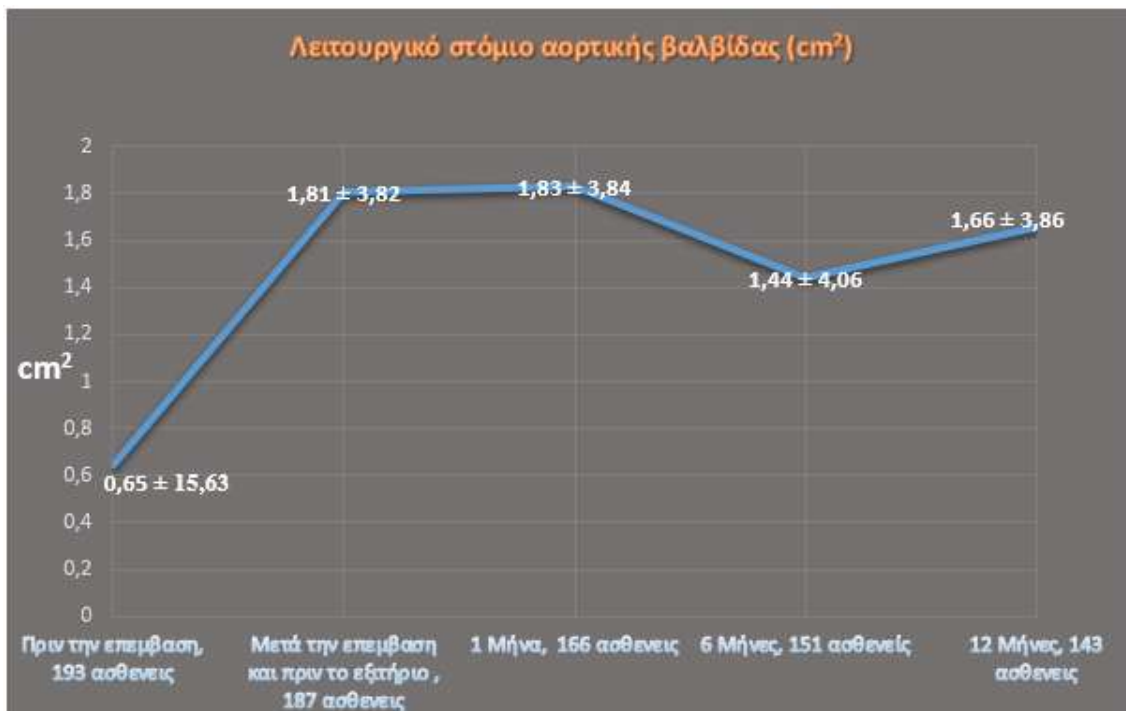
Η μέση κλίση πίεσης στην βιοπροσθετική αορτική βαλβίδα ήταν  $8.33 \pm 3.86$  mmHg (γράφημα 19), το λειτουργικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας  $1.66 \pm 3.86$  cm<sup>2</sup> (γράφημα 20) και το κλάσμα εξώθησης  $53.53 \pm 7.78$  % (γράφημα 23).

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας σε σχέση με την υποκλείδια αγγειακή πρόσβαση ως προς στην μέση κλίση πίεσης ( $8.4 \pm 3.94$  mmHg έναντι  $7.92 \pm 3.53$  mmHg,  $p=0.585$ ), ως προς το λειτουργικό στόμιο της βαλβίδας ( $1.63 \pm 0.53$  cm<sup>2</sup> έναντι  $1.86 \pm 0.36$ ,  $p=0.071$ ) ή στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ( $53.76 \pm 7.20\%$  έναντι  $52.30 \pm 10.46\%$ ,  $p=0.411$ ).

Δεν κατεγράφη σε κανένα ασθενή εκφύλιση, μετατόπιση ή ενδοκαρδίτιδα της βιοπροσθετικής βαλβίδας στο πρώτο έτος παρακολούθησης.



**Γράφημα 19** – Μετά την διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας η μέση κλίση πίεσης μειώνεται σημαντικά. Το αποτέλεσμα διατηρείται στους 12 μήνες παρακολούθησης των ασθενών.



**Γράφημα 20** - Μετά την διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας το λειτουργικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας αυξάνεται σημαντικά. Το αποτέλεσμα διατηρείται στους 12 μήνες παρακολούθησης των ασθενών.



**Γράφημα 21** - Ανεπάρκεια της βιοπροσθετικής αορτικής βαλβίδας

Η ανεπάρκεια της βαλβίδας ήταν ελάχιστη (0 -1/4) στο 25.2% των ασθενών, μικρή (1/4) στο 58.7% των ασθενών και μικρή προς μέτρια (2/4) στο 16.1%. Δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση στην ανεπάρκεια της βιοπρόθεσης στους 12 μήνες παρακολούθησης και κανείς ασθενής δεν είχε μεγαλύτερη από μέτρια ανεπάρκεια της βαλβίδας στον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο (γράφημα 21).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον μέτριας ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας ( $\geq 2/4$ ), ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας σε σχέση με την υποκλείδια αγγειακή προσπέλαση (15.8 % έναντι 17.7 %,  $p=0.766$ ).



**Γράφημα 22** - Ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας

Ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας μέτρια (2/4) ή μέτρια προς σημαντική (3/4) παρατηρήθηκε στο 18.8% των ασθενών της μελέτης που επιβίωσαν στο 1<sup>ο</sup> έτος, και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα της υποκλειδίου (26.7% έναντι 16.9%,  $p=0.464$ ). Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας στο 1<sup>ο</sup> έτος, ήταν ασήμαντη στο 7.5% των ασθενών, μικρή (1/4) στο 73.8%, μικρή προς μέτρια (2/4) στο 18.8%. Δεν παρατηρήθηκε μέτρια προς σημαντική (3/4) ή σοβαρού βαθμού (4/4) ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδα σε κανέναν ασθενή (γράφημα 22).



**Γράφημα 23** - Βελτίωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας , όπως εκφράζεται με το κλάσμα εξώθησης (%)

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας παρουσιάζει βελτίωση άμεσα μετά την εμφύτευση της βαλβίδας και το όφελος παραμένει στο 1 έτος, με μέση τιμή στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης στο έτος  $53.53 \pm 7.78\%$  (γράφημα 23).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο κλάσμα εξώθησης ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας σε σχέση με την υποκλειδία αγγειακή προσπέλαση ( $53.76 \pm 7.20\%$  έναντι  $52.30 \pm 10.46\%$ ,  $p=0.411$ ).

## Παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση το πρώτο έτος μετά την επέμβαση

Ακολούθησε ανάλυση όλων των βασικών κλινικών και υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης, καθώς και όλων των περιεπεμβατικών παραμέτρων για να καθοριστούν οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση στο πρώτο έτος μετά την επέμβαση.

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση των βασικών χαρακτηριστικά των ασθενών, το υψηλό logistic EuroScore, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η χαμηλής ροής - χαμηλής κλίσης πίεσης σοβαρή στένωση της βαλβίδας, η χαμηλή κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα, η πνευμονική υπέρταση, το ιστορικό χειρουργηθείσας στεφανιαίας νόσου και η νεφρική ανεπάρκεια ( $GFR < 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ cm}^2$ ), προβλέπουν χαμηλότερη επιβίωση (πίνακας 16).

Από τα περιεπεμβατικά χαρακτηριστικά προγνωστικοί παράγοντες για θνητότητα στους 12 μήνες ήταν η τουλάχιστον μέτρια ανεπάρκεια της βιοπροσθετικής βαλβίδας ( $\geq 2 / 4$ ), η κάθαρση κρεατινίνης μετά την επέμβαση, η εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης, η μέγιστη τιμή της τροπονίνης μετά την επέμβαση, η μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση (όταν ορίζεται με την αύξηση της τροπονίνης) και ο παρατεταμένος χρόνος νοσηλείας (πίνακας 17).

	HAZARD RATIO	95% CI	p-value
Ηλικία, έτη $\pm$ SD	1.043	0.965-1.043	0.290
Άρρεν, n (%)	0.935	0.404-2.164	0.875
Log EuroSCORE, % $\pm$ SD	1.061	1.027-1.096	<b>&lt;0.001</b>
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD	0.904	0.801-1.021	0.104
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, % $\pm$ SD	0.965	0.932-1.000	<b>0.050</b>
Low flow-low gradient AS, n (%)	2.435	0.993-5.975	<b>0.052</b>
Μόνιμος βηματοδότης	0.646	0.248-1.681	0.370
Κολπική μαρμαρυγή	1.025	0.378-2.778	0.961
Πνευμονική Υπέρταση, mmHg $\pm$ SD	3.894	1.318-11.508	<b>0.014</b>
Διαβήτης, n (%)	1.484	0.644-3.424	0.354
Υπέρταση, n (%)	2.169	0.507-9.279	0.297
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	1.665	0.614-4.515	0.316
Στεφανιαία νόσος, n (%)	2.183	0.890-5.354	0.088
CABG, n (%)	2.345	0.984-5.591	<b>0.055</b>
Αγγειοπλαστική, n (%)	1.302	0.531-3.194	0.564
ΝΥΧΑ $\geq 3$ , n (%)	0.720	0.282-1.841	0.493
Περιφερική αρτηριοπάθεια	1.979	0.846-4.631	0.116
Κρεατινίνη(baseline), mgr/dl $\pm$ SD	1.319	1.103-1.557	<b>0.002</b>
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ (baseline) $\geq 1.58$ , mgr/dl $\pm$ SD	3.374	1.442-7.889	<b>0.005</b>
Κάθαρση κρεατινίνης (baseline), mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , $\pm$ SD	0.906	0.940-0.981	<b>&lt;0.001</b>
Νεφρική ανεπάρκεια, GFR< 60ml/kg/min/1, 73 m <sup>2</sup> , n (%)	7.441	1.739-31.480	<b>0.007</b>
Στόμιο αορτικής βαλβίδας, cm <sup>2</sup> $\pm$ SD	7.314	0.371-144.114	0.191
Μέση κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα, mmHg $\pm$ SD	0.956	0.898-1.335	<b>0.007</b>

Πίνακας 16 - Μονοπαραγοντική Cox Regression ανάλυση των βασικών κλινικών και υπερηχοκαρδιογραφικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού για πρόβλεψη θνητότητας στους 12 μήνες μετά την επέμβαση



	HAZARD RATIO	95% CI	p-value
Εμφύτευση δια της υποκλειδίου αρτηρίας, n (%)	1.313	0.844-5.080	0.112
COVER INDEX (%)	0.982	0.905-1.066	0.664
Device success, n (%)	0.543	0.183-1.613	0.271
Χρόνος επέμβασης	1.000	0.993-1.008	0.940
Χρόνος ακτινοσκόπησης, min ± SD	0.998	0.974-1.021	0.841
Βάθος εμφύτευσης της βαλβίδας, mm ± SD	1.092	0.978-1.218	0.119
Εμφάνιση νέου LBBB, n (%)	0.840	0.283-2.495	0.753
Ανάγκη για Εμφύτευση βηματοδότη, n (%)	0.658	0.347-1.248	0.200
Τεχνικές διάσωσης (Bail out techniques), n (%)	1.892	0.797-4.490	0.148
Valve-in-valve, n (%)	1.340	0.180-9.988	0.775
Μεταδιαστολή της βαλβίδας, n (%)	1.188	0.435-3.243	0.737
Στόμιο προσθετικής αορτικής βαλβίδας, cm <sup>2</sup> ± SD	0.534	0.139-2.052	0.361
Μέγιστη κλίση πίεσης στην προσθετική βαλβίδα, mmHg±SD	0.975	0.912-1.043	0.462
Μέση κλίση πίεσης στην προσθετική βαλβίδα, mmHg ± SD	0.938	0.822-1.071	0.345
Ανεπάρκεια προσθετικής αορτικής βαλβίδας ≥ 2 /4, n (%)	3.036	1.166-7.901	<b>0.024</b>
Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας ≥ 2 /4, n (%)	1.916	0.770-4.764	0.162
Κάθαρση κρεατινίνης μετεπεμβατικά mL/mi/1.73 m <sup>2</sup> , ± SD	0.942	0.917-0.968	<b>&lt;0.001</b>
Οξεία νεφρική βλάβη, στάδιο I-II, αύξηση της κρεατινίνης ≥ 0.3 < 4 mgr/dl, n (%)	2.359	1.019-5.460	<b>0.045</b>
Οξεία νεφρική βλάβη, στάδιο III n (%)	6.294	0.843-46.963	0.073
Αγγειακές επιπλοκές, n (%)	0.945	0.349-2.561	0.911
Μείζονες αγγειακές επιπλοκές, n (%)	0.985	0.289-3.360	0.980
Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγικές επιπλοκές VARC-II, n (%)	1.739	0.603-5.329	0.293
Μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές VARC-II (μετάγγιση 2-3 packed RBC), n (%)	1.634	0.694-3.849	0.261
Ελάσσονες αιμορραγικές επιπλοκές VARC-II (μετάγγιση 1 packed RBC), n (%)	0.677	0.248-1.847	0.446
Μονάδες συμπτωκωμένων ερυθρών, n (%)	1.079	0.933-1.173	0.070
Ημέρες νοσηλείας ± SD	1.064	1.016-1.114	<b>0.008</b>
Μέγιστη τιμή CPK-MB, ng/mL ±SD	0.997	0.972-1.023	0.831
Μέγιστη τιμή Τροπονίνης, ng/mL ±S D	1.126	1.049-1.209	<b>0.001</b>
Μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση, αύξηση τροπονίνης ≥ 15 URL, n (%)	2.764	1.209-5.929	<b>0.009</b>
Μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση, αύξηση CPK-MB > x 5 URL, n (%)	0.961	0.316-2.668	0.939

Πίνακας 17 - Μονοπαραγοντική Cox Regression ανάλυση των περιεπεμβατικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού και αποτελεσμάτων για πρόβλεψη θνητότητας στους 12 μήνες μετά την επέμβαση

Όλοι οι παράμετροι με σημαντικότητα  $p < 0.05$  στην μονοπαραγοντική ανάλυση, μελετήθηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση, από τη οποία προκύπτουν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για θάνατο στους 12 μήνες παρακολούθησης, η κάθαρση κρεατινίνης μετά την επέμβαση και η τουλάχιστον μέτρια ανεπάρκεια της βιοπροσθετικής αορτικής βαλβίδας (πίνακας 18).

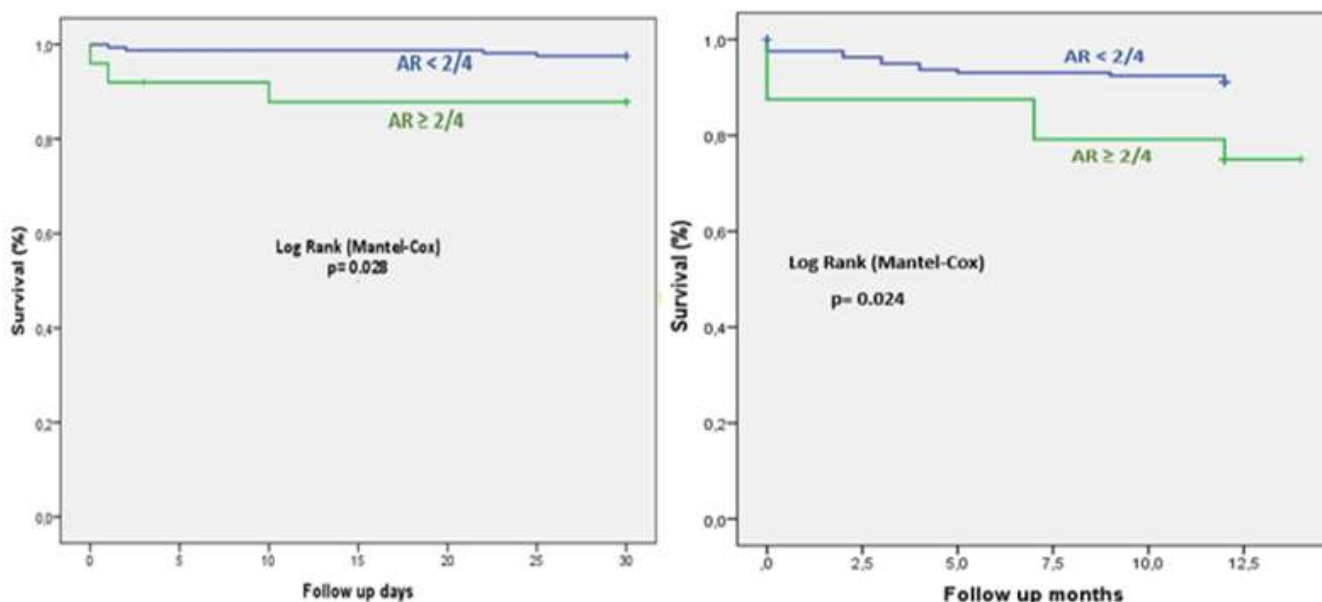
	<b>HAZARD RATIO</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-value</b>
Log EuroSCORE, (%) $\pm$ SD	1.005	0.952-1.062	0.849
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, (%) $\pm$ SD	0.974	0.910-1.042	0.442
Low flow-low gradient AS, n (%)	1.115	0.261-4.760	0.883
Ιστορικό CABG, n (%)	2.374	0.677-8.325	0.177
Πνευμονική Υπέρταση, mmHg $\pm$ SD	2.031	0.518-7.958	0.309
Νεφρική ανεπάρκεια (GFR baseline $<$ 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), $\pm$ SD	0.586	0.053-6.466	0.662
Κάθαρση κρεατινίνης(baseline) mL/min/ 1, 73 m <sup>2</sup> , $\pm$ SD	0.959	0.899-1.023	0.209
Κάθαρση κρεατινίνης μετεπεμβατικά mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , $\pm$ SD	0.925	0.860-0.995	<b>0.036</b>
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ(baseline) $\geq$ 1.58, mgr/dl $\pm$ SD	0.402	0.063-2.547	0.333
Κρεατινίνη(baseline), mgr/dl $\pm$ SD	0.737	0.440-1.236	0.248
Οξεία νεφρική βλάβη, στάδιο I-II, αύξηση της κρεατινίνης $\geq$ 0.3 $<$ 4 mgr/dl, n (%)	0.586	0.146-2.360	0.452
Ανεπάρκεια προσθετικής βαλβίδας $\geq$ 2 /4, n (%)	4.621	1.111-19.226	<b>0.035</b>
Ημέρες νοσηλείας $\pm$ SD	1.020	0.908-1.145	0.742
Μέγιστη τιμή Τροπονίνης, ng/mL $\pm$ SD	0.927	0.724-1.187	0.546
Μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση, αύξηση τροπονίνης $\geq$ 15 URL, n (%)	3.165	0.835-11.997	0.090

Πίνακας 18 - Πολυπαραγοντική Cox Regression ανάλυση για πρόβλεψη θνητότητας στους 12 μήνες μετά την επέμβαση

## Επίδραση της ανεπάρκειας της βιοπροσθετικής βαλβίδας στην επιβίωση

Η ανεπάρκεια της προσθετικής βαλβίδας, όταν είναι μεγαλύτερη από μικρή προς μέτρια ( $\geq 2/4$ ), επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση των ασθενών τόσο στον πρώτο μήνα ( $p=0.028$ ), όσο και στο 1 έτος παρακολούθησης μετά την επέμβαση ( $p=0.024$ ).

Στον πληθυσμό της μελέτης, στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης, η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας ( $\geq 2/4$ ), αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θανάτου στους 12 μήνες ( $p=0.035$ ), όχι όμως στον 1 μήνα μετεπεμβατικά (γράφημα 24).

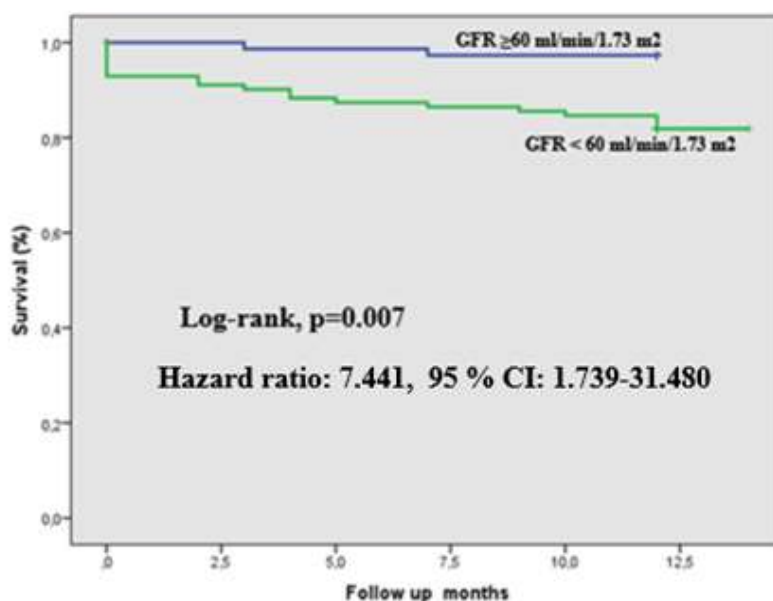


**Γράφημα 24** - Επίδραση της τουλάχιστον μέτριας ανεπάρκειας ( $\geq 2/4$ ) της βιοπροσθετικής βαλβίδας στην επιβίωση

## Επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στην επιβίωση

Η νεφρική λειτουργία των ασθενών που υποβάλλονται σε διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, πριν την επέμβαση φάνηκε στην μονοπαραγοντική ανάλυση να σχετίζεται με την επιβίωση στον ένα και στους 12 μήνες μετά την επέμβαση.

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση η μειωμένη κάθαρση της κρεατινίνης  $< 60 \text{ ml/min/1.73cm}^2$  κατά την εισαγωγή του ασθενή, αποτελεί προγνωστικό δείκτη κινδύνου θανάτου στο 1 έτος παρακολούθησης (γράφημα 25).



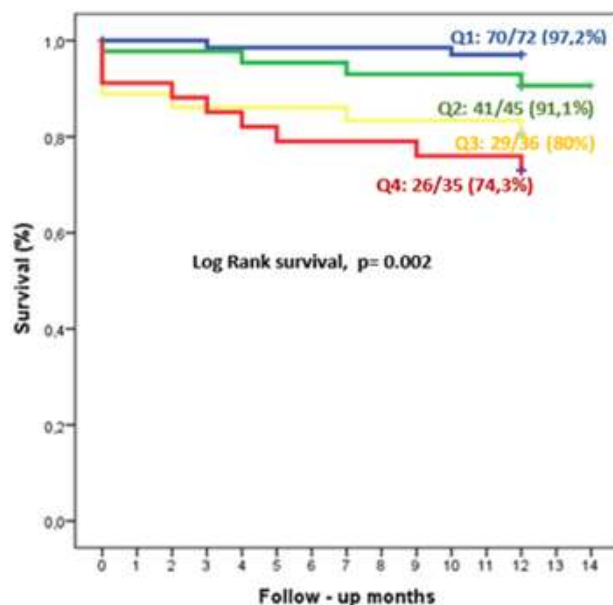
**Γράφημα 25** - Επιβίωση στο 1<sup>ο</sup> χρόνο παρακολούθησης ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης ( $60 \text{ ml/min/1.73cm}^2$ ) κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, προεπεμβατικά.

Η κάθαρση της κρεατινίνης κατά την εισαγωγή, επηρεάζει σημαντικά αρνητικά την επιβίωση των ασθενών, ένα μήνα μετά την επέμβαση (Hazard ratio: 0.963, 95%CI:0.931-0.997,  $p=0.034$ ) και στο 1 έτος μετά την επέμβαση (Hazard ratio: 0.906, 95%CI:0.940-0.981,  $p<0.001$ ).

Επίσης η απόλυτη τιμή της κρεατινίνης πριν την επέμβαση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου στο 1 έτος μετά την επέμβαση (Hazard ratio: 1.319, 95%CI:1.103-1.557,  $p=0.002$ ), όχι όμως τον πρώτο μήνα μετά (Hazard ratio: 1.144, 95%CI:0.722-1.812,  $p=0.566$ ).

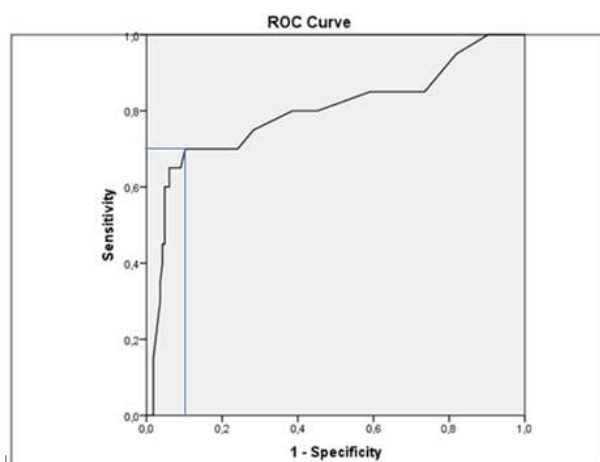
Όταν έγινε υποανάλυση της τιμής κρεατινίνης της εισαγωγής σε 4 υποομάδες,  $Q_1$ : κρεατινίνη  $< 1.08 \text{ mg/dl}$ ,  $Q_2$ :  $1.08 \text{ mg/dl} - 1.24 \text{ mg/dl}$ ,  $Q_3$ :  $1.25 - 1.57 \text{ mg/dl}$  και  $Q_4$ :  $> 1.58 \text{ mg/dl}$ , παρατηρήθηκε επίσης ότι οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού  $> 1.58 \text{ mg/dl}$  είχαν

τριπλάσιο κίνδυνο θανάτου στο 1 έτος (Hazard ratio: 3.374, 95%CI:1.442-7.899,  $p=0.005$ ) σε σχέση με τους ασθενείς με  $< 1.57$  mgr/dl, χωρίς όμως και πάλι να υπάρχει στατιστικά σημαντική επίπτωση στον 1 μήνα (Hazard ratio: 2.655, 95%CI: 0.634-11.109,  $p=0.181$ ) (γράφημα 26).



**Γράφημα 26** - Επιβίωση στο 1 έτος μετά την επέμβαση ανάλογα με την baseline Κρεατινίνη ορού (mg/dl). Q1:  $< 1.08$  mg/dl, Q2: 1.08 to 1.24 mg/dl, Q3: 1.25 to 1.57 mg/dl, Q4:  $> 1.58$  mg/dl.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης μετεπεμβατικά αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση στο 1 έτος (Hazard ratio: 0.925, 95%CI: 0.860-0.995,  $p=0.036$ ).



**Γράφημα 27** – Συνεχής καμπύλη ROC

Η ανάλυση ROC ανέδειξε την τιμή κρεατινίνης κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο 1.85 mgr/dl, ως το διαχωριστικό όριο (cut of point). Με τιμές πιο υψηλές υπήρχε πιο αυξημένος κίνδυνος θνητότητας των ασθενών στο 1 έτος μετά την επέμβαση, με ειδικότητα > 90% και ευαισθησία 70% (95%CI: 0.669 – 0.923 ,  $p < 0.001$ ) (γράφημα 27).

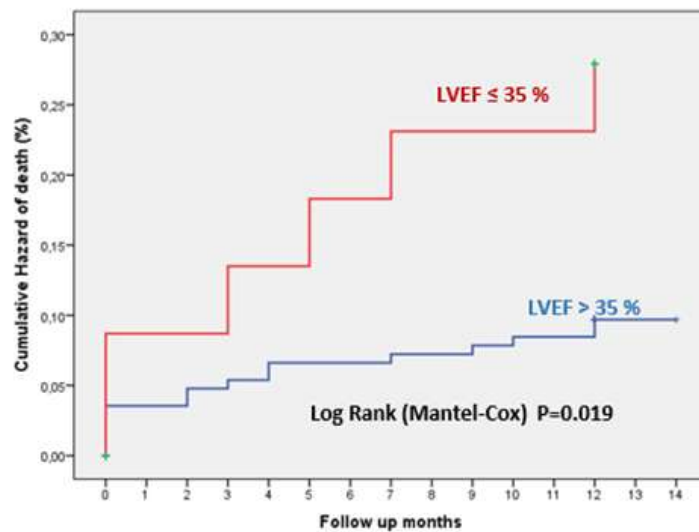
Η οξεία νεφρική βλάβη σταδίου I-II, επηρεάζει την επιβίωση στο 1 έτος (Hazard ratio: 2.359, 95%CI: 1.019-5.460,  $p = 0.045$ ), δεν συσχετίστηκε όμως σημαντικά με τη θνητότητα του πρώτου μήνα μετά την επέμβαση. Αντιθέτως, η οξεία νεφρική βλάβη σταδίου III, επηρεάζει την επιβίωση στο πρώτο μήνα (Hazard ratio: 13.381, 95%CI: 1.646-108.762,  $p = 0.015$ ), δεν συσχετίστηκε όμως σημαντικά με τη θνητότητα του πρώτου έτους μετά την επέμβαση (Hazard ratio: 6.294, 95%CI: 0.843-46.963,  $p = 0.073$ ).

### **Επίδραση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας στην επιβίωση.**

Η συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας πριν από την επέμβαση, όπως αυτή εκφράζεται με το κλάσμα εξώθησης (%), παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Το συνολικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (%) φάνηκε να μην επηρέασε στατιστικά σημαντικά την επιβίωση στον 1ο μήνα (Hazard Ratio: 0.997, 95%CI: 0.936-1.069,  $p = 0.997$ ). Είχε όμως σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση στους 12 μήνες παρακολούθησης (Hazard Ratio: 0.965, 95%CI: 0.932-1.000,  $p = 0.050$ ).

Ελέγχθηκαν στη συνέχεια οι ασθενείς που είχαν χαμηλό κλάσμα εξώθησης και επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Από το συνολικό πληθυσμό της μελέτης, 24 ασθενείς (12.4%) είχαν κλάσμα εξώθησης  $\leq 35\%$ , χωρίς να καταγράφεται αριθμητικά στατιστική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με μηριαία ή υποκλείδιο αγγειακή πρόσβαση (12.7% έναντι 11.1%,  $p = 0.790$ ). Σε αυτούς τους ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας και πάλι δεν παρατηρήθηκε σημαντικά στατιστική διαφορά στην επιβίωση στον 1<sup>ο</sup> μήνα μετά τη επέμβαση (Hazard Ratio: 0.404, 95%CI: 0.082 – 2.003,  $p = 0.267$ ).

Στο 1 έτος παρακολούθησης, όμως, οι ασθενείς με κλάσμα εξώθησης  $\leq 35\%$ , είχαν χειρότερη πρόγνωση και πτωχότερη επιβίωση (Hazard Ratio: 0.325, 95%CI: 0.127-0.831,  $p = 0.019$ ) (γράφημα 28).



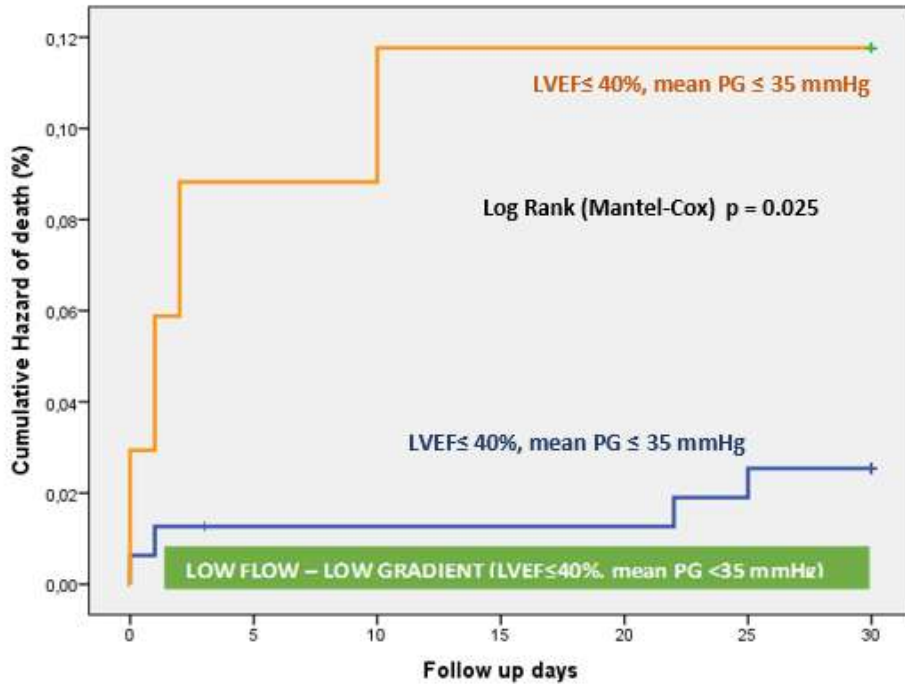
**Γράφημα 28** - Συσχέτιση του χαμηλού κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας με την επιβίωση

Μία ξεχωριστή ομάδα ασθενών με επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, είναι οι ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ( $\leq 40\%$ ) και χαμηλή κλίση πίεσης (μέση κλίση πίεσης  $\leq 35$  mmHg) (Low flow-Low gradient Aortic stenosis). Από το συνολικό πληθυσμό της μελέτης, 34 ασθενείς (17.6 %) είχαν κλάσμα εξώθησης  $\leq 40\%$  και μέση κλίση πίεσης  $<35$  mmHg. Οι 22 ασθενείς ανήκαν στην ομάδα της μηριαίας εμφύτευσης (11.3%), έναντι 12 ασθενών που ανήκαν στην ομάδα της υποκλειδίου (6.3%).

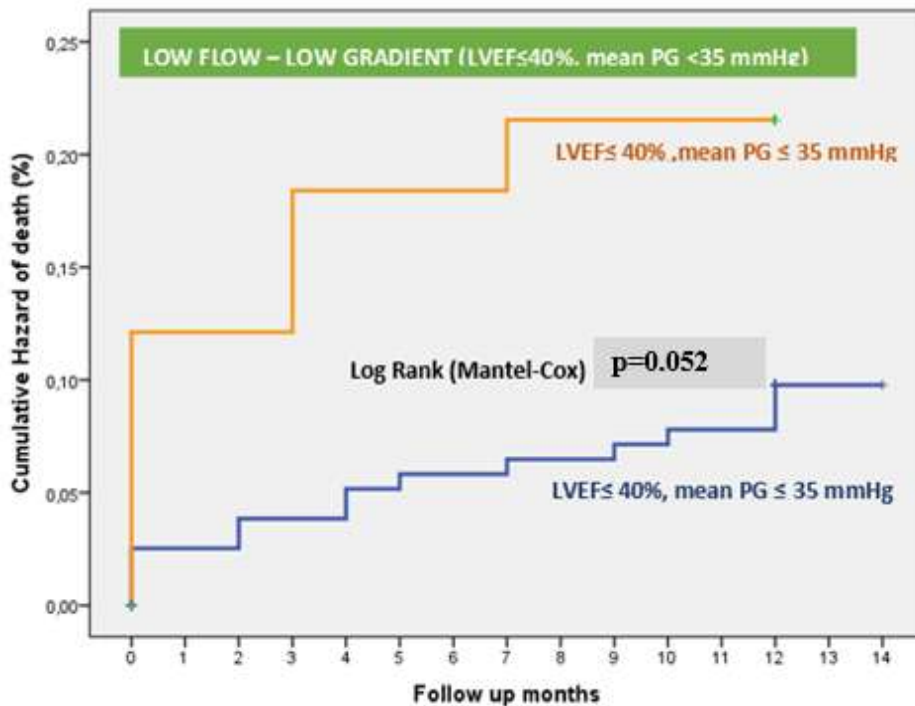
Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα αυτού του πληθυσμού στην κάθε υποομάδα. Στην υποομάδα της μηριαίας το 14% του πληθυσμού ήταν ασθενείς με Low flow-Low gradient αορτική στένωση ενώ στην υποομάδα της υποκλειδίου αγγειακής πρόσβασης το 34.3 % ( $p=0.004$ ).

Στατιστικά σημαντικά πτωχότερη ήταν η επιβίωση μετά από διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας και στον πρώτο μήνα (Hazard Ratio: 4.869, 95%CI: 1.217-19.47,  $p=0.025$ ) και στο πρώτο έτος παρακολούθησης (Hazard Ratio: 2.435, 95%CI: 0.993-5.976,  $p= 0.052$ ) των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και χαμηλή κλίση πίεσης σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης.

Στις 30 ημέρες μετά τη επέμβαση πέθαναν 4 από τους 34 ασθενείς αυτής της κατηγορίας (11.7%) και στο ένα έτος συνολικά 7 ασθενείς (20.58%). Κατ' επέκταση το 50% των θανάτων που καταγράφηκαν στις 30 ημέρες και το 31.8% στους 12 μήνες, αφορούσαν σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και χαμηλή κλίση πίεσης.



**Γράφημα 29** - Οι ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ( $\leq 40\%$ ) και χαμηλή κλίση πίεσης (μέση κλίση πίεσης  $\leq 35$  mmHg) είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης τις πρώτες 30 ημέρες

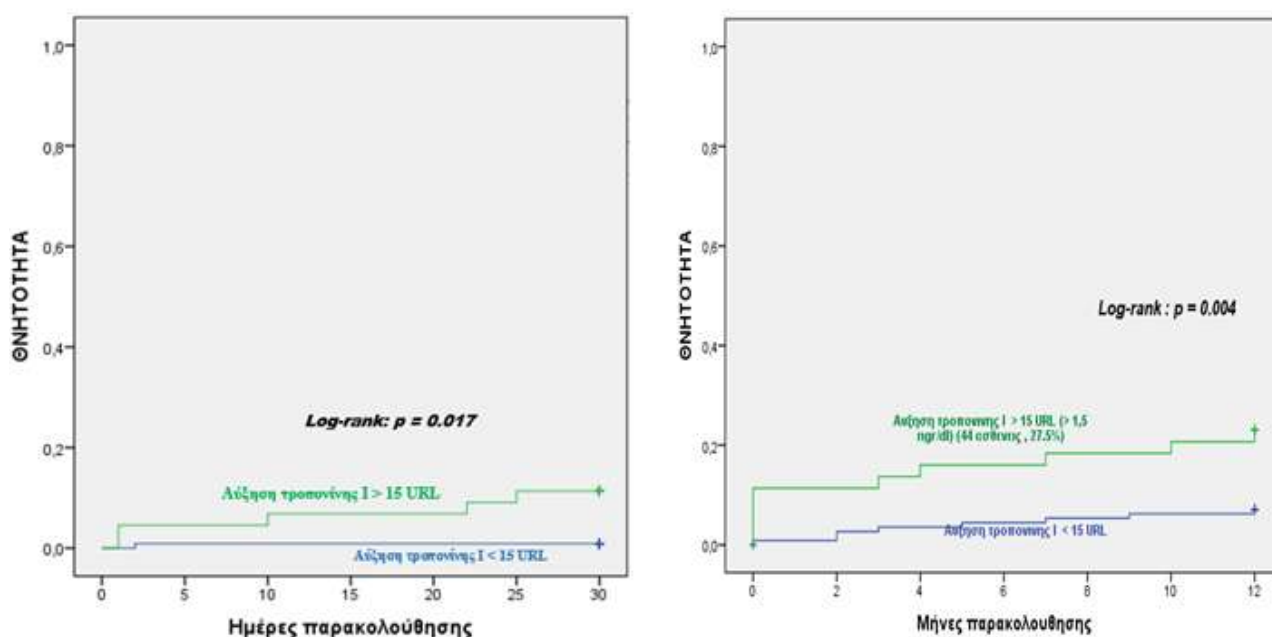


**Γράφημα 30** - Οι ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ( $\leq 40\%$ ) και χαμηλή κλίση πίεσης (μέση κλίση πίεσης  $\leq 35$  mmHg) είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης τον πρώτο χρόνο μετά την επέμβαση



## Επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου στην επιβίωση

Η μυοκαρδιακή βλάβη, όπως εκφραζεται με την αύξηση των ενζύμων μυοκαρδιακής νέκρωσης, και ειδικά με την αύξηση της τροπονίνης I, επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση, τόσο στον πρώτο μήνα όσο και στο πρώτο έτος μετά την επέμβαση. Ωστόσο δεν αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παραγοντα για πρόβλεψη θνητότητας στο χρόνο παρακολούθησης (γράφημα 31).

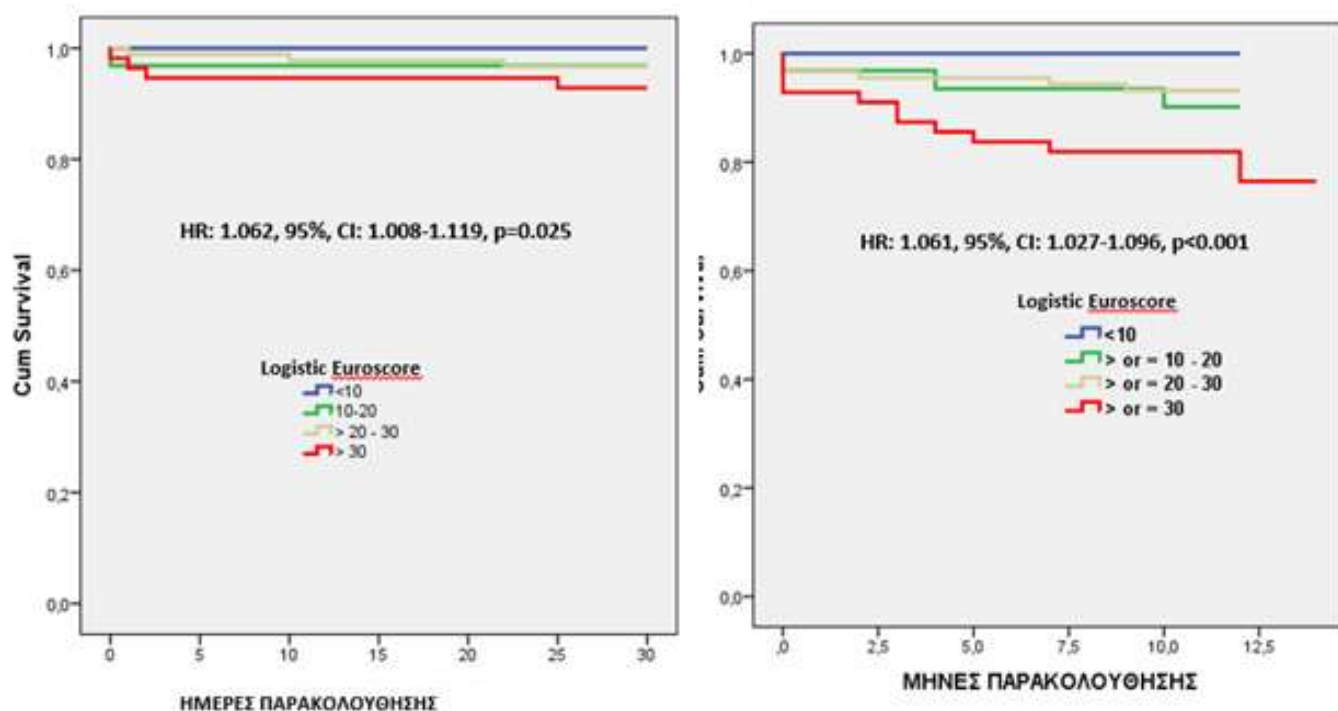


**Γράφημα 31** – Η επίδραση της μυοκαρδιακής βλάβης/ νέκρωσης στην επιβίωση κατά τον πρώτο μήνα και κατά το πρώτο χρόνο μετά την επέμβαση

Μελετώντας περαιτέρω τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης δεν φάνηκε να κινδυνεύουν περισσότερο από τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης, όσον αφορά τη θνητότητα. Από το σύνολο των 39 ασθενών (20.2%) με ιστορικό CABG, κατεγράφησαν 2 θάνατοι (51%) στον πρώτο μήνα παρακολούθησης ( $p=0.664$ ) και 8 θάνατοι (20.5%) στον πρώτο χρόνο ( $p=0.085$ ).

Από την ομάδα της υποκλειδίου, 6 ασθενείς (16.7%) είχαν ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, με βατή την αριστερή έσω μαστική αρτηρία. Από αυτούς απεβίωσε στον πρώτο μήνα ένας ασθενής (16.7%) ( $p=0.131$ ) και ένας ασθενής (16.7%) στο πρώτο έτος παρακολούθησης ( $p=0.521$ ).

Συσχέτιση εγχειρητικού κινδύνου – εκτιμώμενος με το logistic EuroScore – με την επιβίωση.



**Γράφημα 32** – Συσχέτιση εγχειρητικού κινδύνου και επιβίωσης κατά τον πρώτο μήνα και το πρώτο έτος

Η θνητότητα των ασθενών υψηλού εγχειρητικού κινδύνου ήταν στατιστικά πιο υψηλή σε ασθενείς με logistic Euroscore > 30%, τόσο στις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες όσο και στο 1 έτος παρακολούθησης.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είναι μια ταχέως εξελισσόμενη μέθοδος με τεχνολογικές βελτιώσεις που απλοποιούν την επέμβαση και βελτιώνουν τα αποτελέσματα. Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει τα αποτελέσματα της διακαθετηριακής εμφύτευσης της βιοπροσθετικής βαλβίδας τύπου Medtronic Core Valve 3<sup>ns</sup> γενεάς, σε 193 ηλικιωμένους ασθενείς ( $81 \pm 6$  έτη) με σοβαρή συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας και υψηλό ή απαγορευτικό χειρουργικό κίνδυνο. Συγκρίνονται και αναλύονται τα αποτελέσματα της επέμβασης χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές οδούς αγγειακής προσπέλασης: διαμέσω της μηριαίας αρτηρίας, για την οποία υπάρχει παγκοσμίως μεγαλύτερη εμπειρία και δημοσιευμένα αποτελέσματα, και διαμέσω της υποκλειδίου αρτηρίας, μία εναλλακτική οδός προσέγγισης που έλαβε έγκριση μόλις το Δεκέμβριο του 2010 (Core Valve System via Subclavian Access – CE mark approved on 9/12/ 2010 ) με τα πρώτα περιστατικά παγκοσμίως να γίνονται «off label». Συγκρίνονται τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων και ελέγχεται στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, η περιεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική κλινική έκβαση, στο χρονικό διάστημα των πρώτων 30 ημερών παρακολούθησης μετά την επέμβαση (θάνατος ή επανανοσηλεία για καρδιακά αίτια) και στο ένα έτος παρακολούθησης.

Το πρώτο περιστατικό εμφύτευσης διαμέσω της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας στην Ελλάδα πραγματοποιήθηκε σε μία ασθενή 78 ετών με σοβαρή συμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας, με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο (logistic EuroScore: 23.85%) η οποία απορρίφθηκε για χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας. Στον προεπεμβατικό έλεγχο διαπιστώθηκε η παρουσία ευμεγέθους θρόμβου στην κατιούσα θωρακική αορτή που καθιστούσε αδύνατη τη διαμηριαία διακαθετηριακή αντικατάσταση.<sup>146</sup>

Οι ορισμοί των καταληκτικών κλινικών σημείων της αναθεωρημένης έκθεσης Valve Academic Research Consortium (VARC-2) που δημοσιεύθηκαν το 2012, εφαρμόστηκαν στη μελέτη μας, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της συγκεκριμένης τεχνικής.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών στις δύο ομάδες βαλβίδων ήταν σχεδόν όμοια: η βαρύτητα στένωσης αορτικής βαλβίδας, η συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας, η βαρύτητα της ανεπάρκειας αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας. Ωστόσο ο χειρουργικός κίνδυνος, όπως εκτιμήθηκε με το logistic EuroScore, για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI μέσω της υποκλειδίου ήταν σημαντικά υψηλότερος ( $p=0.009$ ), καθώς και η παρουσία σοβαρής περιφερικής αρτηριοπάθειας ( $p<0.001$ ). Επίσης στην ομάδα της

υποκλειδίου προσπέλασης, οι ασθενείς είχαν μικρότερο δείκτη μάζας σώματος, όπως εκτιμάται με το BMI ( $p=0.001$ ).

Το logistic EuroScore, καθιερώθηκε ως μια εκτίμηση του κινδύνου θνησιμότητας των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων στις 30 ημέρες μετά τη διαδικασία. Το υψηλό logistic EuroScore ενώ φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης της θνητότητας - τόσο στις 30 ημέρες όσο και στον ένα χρόνο μετά την επέμβαση - δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης, επιβεβαιώνοντας την ανάγκη δημιουργίας ενός πιο εξελιγμένου και εξειδικευμένου για τη συγκεκριμένη επέμβαση συστήματος βαθμολόγησης κινδύνου.

Η χρήση της τοπικής αναισθησίας ήταν 58.6% σε ασθενείς με διαμηριαία προσπέλαση ενώ, αντιθέτως, σχεδόν όλοι οι ασθενείς στην κατηγορία της υποκλειδίου (94.4%) έλαβαν γενική αναισθησία ( $p<0.001$ ). Σε δημοσιευμένες σειρές ασθενών η χρήση τοπικής αναισθησίας κατά την εμφύτευση διαμέσω της υποκλειδίου ποικίλει από 24% έως 56.2%<sup>147</sup>. Τόσο στο χρόνο ακτινοσκόπησης όσο και στο συνολικό χρόνος επέμβασης δεν υπήρχε σημαντική απόκλιση ανάμεσα στις δύο ομάδες ( $p=0.689$  και  $p=0.963$  αντιστοίχως).

Η περί-εγχειρητική θνητότητα ήταν 2.8% στην κατηγορία της υποκλειδίου και 0.6% στην διαμηριαία προσπέλαση ( $p=0.339$ ).

Επιτυχής τοποθέτηση της βαλβίδας επιτευχθεί σε ποσοστό 95.34%. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορά την επιτυχία στην τοποθέτηση της βαλβίδας, ανάμεσα στην ομάδα της υποκλειδίου και στην ομάδα της διαμηριαίας προσπέλασης ( $p=0.876$ ). Ειδικές τεχνικές «διάσωσης» εφαρμόστηκαν κατά τη διάρκεια της επέμβασης στο 29.5% του πληθυσμού της μελέτης, προκειμένου να αντιμετωπισθεί η κακή αρχική τοποθέτηση της βιοπροσθετικής βαλβίδας. Οι διορθωτικοί χειρισμοί που προσδοκούν τη βελτιστοποίηση στη θέση εμφύτευσης της βαλβίδας ήταν στατιστικά πιο συχνοί στην ομάδα της διαμηριαίας προσπέλασης, σε σχέση με την υποκλείδια ( $p=0.021$ ). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο βάθος εμφύτευσης της βιοπρόθεσης ανάλογα με τη επιλογή της αγγειακής πρόσβασης ( $p=0.863$ ).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της εμφυτευμένης βιοπρόθεσης ανάμεσα στις δυο υποομάδες: μέγιστη και μέση διαορτική κλίση πίεσης, το λειτουργικό στόμιο της βαλβίδας, ο βαθμός ανεπάρκειας της αορτής και της μιτροειδούς βαλβίδας.

Ο συνολικός χρόνος νοσηλείας μετά τη επέμβαση ήταν παρόμοιας διάρκειας και στην διαμηριαία και στην υποκλείδιο αγγειακή πρόσβαση.

Αγγειακές επιπλοκές περιεπεμβατικά που αφορούσαν τη θέση αγγειακής προσπέλασης κατεγράφησαν σε ποσοστό 23.8%, από τις οποίες μείζονες αγγειακές επιπλοκές στο 13.5%

και ελάσσονες 10.4%. Στατιστικά σημαντική ήταν οι εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών στην διαμηριαία προσπέλαση ( $p=0.016$ ). Όταν μελετώνται ξεχωριστά οι μείζονες και οι ελάσσονες επιπλοκές, καταγράφεται τάση για αυξημένο κίνδυνο σε αυτή την ομάδα, χωρίς να επιτυγχάνει όμως στατιστική σημαντικότητα ( $p=0.084$  και  $p=0.080$ , αντίστοιχα).

Τα αρτηριακά θηκάρια μεγάλου διαμετρήματος που απαιτούνται για την TAVI συνεπάγονται ένα υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές αγγειακές, με συνέπεια την αρνητική επίδραση στα κλινικά αποτελέσματα.<sup>148</sup> Η ανάπτυξη των βαλβίδων με χαμηλότερο προφίλ επέτρεψε τη μείωση των αγγειακών επιπλοκών σε σχέση με στην αρχική εμπειρία. Ωστόσο, το ποσοστό των μείζονων αγγειακών τραυματισμών στα σύγχρονα μητρώα TAVI κυμαίνεται από 2% σε 22.9%, ανάλογα με τους ορισμούς που χρησιμοποιούνται.<sup>149</sup>

Στη μελέτη μας, η συχνότητα εμφάνισης μείζονων και ελάσσονων αγγειακών επιπλοκών ήταν αποδεκτά χαμηλή και παρόμοια μεταξύ της υποκλειδίου και δια-μηριαίου προσπέλασης. Ωστόσο, οι αγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με τη πρόσβαση 18F θηκαριού ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην υποκλειδία ομάδα. Η τεχνική που χρησιμοποιείται για την υποκλειδία πρόσβαση ήταν με άμεση παρακέντηση της αρτηρίας στο 100% των περιπτώσεων. Αν και η ανατομική θέση της υποκλειδίου αρτηρίας δεν είναι ευνοϊκή στην περίπτωση της ρήξη αγγείου, δεν παρατηρήσαμε καμία τέτοια σημαντική αγγειακή επιπλοκή στη σειρά των ασθενών. Η εξαιρετικά προσεκτική χειρουργική τεχνική που χρησιμοποιείται για την παρασκευή του αγγείου και ο άμεσος οπτικός έλεγχος της υποκλειδίου αρτηρίας αποτελούν τη βάση αυτού του αποτελέσματος. Η αποτυχία της πλήρους διαδερμικής προσέγγισης και σύγκλεισης στο σημείο της αρτηριακής παρακέντησης καταγράφεται στη βιβλιογραφία σε συχνότητα που κυμαίνεται από 1.9 έως 30.7%.<sup>150</sup> Ο αυξημένος λόγος διαμέτρου (ή εμβαδού) του θηκαριού προς το αγγείο, η μετρίου ή σημαντικού βαθμού αρτηριακή ασβέστωση και η αρτηριακή ελίκωση αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών.

Διάφορες ενδοαγγειακές τεχνικές εφαρμόστηκαν για την αντιμετώπιση των αγγειακών επιπλοκών στη διαμηριαία προσπέλαση, όπως έκπτυξη μπαλονιού ή επικαλυμμένης ενδοπρόσθεσης (stent) στην περίπτωση ανεπαρκούς αιμόστασης, ενώ σε ποσοστό 4.7% της υποομάδας χρειάστηκε τελικά χειρουργική αποκάλυψη και συρραφή της αρτηρίας. Η επιλογή της βέλτιστης θέσης παρακέντησης για αρτηριακή πρόσβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό αγγειογραφική καθοδήγηση βάσει οδηγών σημείων πέραν των κλασσικών οστικών (παρακέντηση κάτωθεν της μεσότητας της κεφαλής του μηριαίου οστού) ή ακτινοσκοπιών (π.χ. ακτινοσκοπικός καθετήρας τύπου pigtail που έχει προωθηθεί στην μηριαία αρτηρία από την αντίπλευρη της). Συγκεκριμένα οι Vanvuranakis M et al<sup>151</sup>

έδειξαν ότι όταν η κατώτερη επιγαστρική αρτηρία σκιαγραφηθεί και χρησιμοποιηθεί ως οδηγό σημείο, η παρακέντηση κάτωθεν του κατωτέρου ορίου της κατώτερης επιγαστρικής αρτηρίας συνδέεται με λιγότερες αγγειακές επιπλοκές.

Οι αιμορραγικές επιπλοκές εκτιμώντας τον αριθμό των μονάδων μεταγγιζόμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν απειλητικές για τη ζωή σε ποσοστό 11.4%, μείζονες στο 34.7% και ελάσσονες στο 31.3% του πληθυσμού. Δεν κατεγράφη στατιστικά σημαντική διαφορά στις αιμορραγικές επιπλοκές, ανάμεσα στις δύο υποομάδες ανάλογα με την αγγειακή πρόσβαση, τόσο στις απειλητικές για τη ζωή ( $p=0.141$ ), όσο και στις μείζονες ( $p=0.865$ ) και στις ελάσσονες ( $p=0.195$ ). Ωστόσο παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη λήψη μια ή δύο μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων στην ομάδα της μηριαίας σε σχέση με την ομάδα της υποκλειδίου ( $p=0.036$ ). Σημασία έχει η παρατήρηση ότι όταν εκτιμούσαμε την τιμή της πτώσης της αιμοσφαιρίνης (σύμφωνα με τα κριτήρια VARC II για τον ορισμό των αιμορραγικών επιπλοκών), το σύνολο των απειλητικών για τη ζωή αιμορραγικών επιπλοκών ήταν πολύ χαμηλότερο, με ποσοστό 2.1% του πληθυσμού, χωρίς να υπάρχει διαφορά στη συχνότητα ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας από τη υποκλειδίο εμφύτευση (1.9% έναντι 2.8% αντίστοιχα,  $p=0.572$ ). Το ίδιο μικρότερη ήταν η επίπτωση των μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών στο σύνολο του πληθυσμού, έως 17.6%, και ανάμεσα στις δύο εξεταζόμενες ομάδες (15.3% έναντι 29.4% αντίστοιχα,  $p=0.076$ ). Η διαφορά αυτή που παρατηρήθηκε πιθανά να οφείλεται στο γεγονός ότι η εκτίμηση της απώλειας αίματος περιεπεμβατικά και η αιμοδυναμική αστάθεια του ασθενή, συχνά αντιμετωπίζεται με μετάγγιση αίματος κατά την κρίση του επεμβατικού καρδιολόγου και αναισθησιολόγου, ακόμη και όταν δεν υπάρχει σημαντική πτώση του αιματοκρίτη.

Η ανάγκη για τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη μετά την επέμβαση, ήταν από τις πιο συχνές επιπλοκές, με συχνότητα 31.4%. Αυτό το ποσοστό είναι αποδεκτό σε σχέση με τη διεθνή βιβλιογραφία. Στο γερμανικό Registry η συχνότητα εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη ήταν 39.3% των ασθενών που έλαβαν βιοπρόθεση Core Valve.<sup>152</sup> Στη μελέτη CHOICE (τυχαίοποιημένη μελέτη από ανεξάρτητους ερευνητές στην οποία εντάχθηκαν 241 ασθενείς): 121 έλαβαν βαλβίδα SAPIEN και 120 βαλβίδα Core Valve. Η ανάγκη για τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη στις 30 ημέρες μετά την επέμβαση ήταν αυξημένη για την βαλβίδα Core Valve (37.6% Core Valve έναντι 17.3% SAPIEN;  $p=0.001$ ).<sup>153</sup> Δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανάγκη εμφύτευσης βηματοδότη ανάλογα με την επιλογή της αγγειακής πρόσβασης ( $p=0.654$ ). Η συχνότητα εμφάνισης LBBB ήταν 21.3%, με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης ανάμεσα στις δύο υποομάδες.

Η τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη συσχετίστηκε με το βάθος εμφύτευσης της βιοπροσθετικής βαλβίδας μέσα στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας. Η «βαθιά» εμφύτευση, δηλαδή > 8 mm κάτω από το επίπεδο του αορτικού δακτυλίου είχε στατιστικά σημαντική επίπτωση στην ανάγκη για βηματοδότηση ( $p = 0.006$ ). Αντίστοιχα, η τοποθέτηση της βιοπρόθεσης σε μία σχετικά υψηλότερη θέση φάνηκε να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών αγωγιμότητας που έχουν ανάγκη τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη ( $p = 0.046$ ).

Ο μηχανισμός πρόκλησης διαταραχών αγωγιμότητας μετά από TAVI φαίνεται να αποτελεί συνδυασμό του μηχανικού στρες που ασκείται στην υποβαλβιδική περιοχή και τραυματισμό του ερεθισματοαγωγού συστήματος, της φλεγμονής και του σχετικού οιδήματος που αναπτύσσονται τοπικά λόγω της προ- ή μετά- διαστολής με μπαλόνη, ή απευθείας από το υποστηρικτικό πλέγμα της βιοπρόθεσης και υποκλινικούς μικροεμβολισμούς των στεφανιαίων αρτηριών.

Σύμφωνα με τη μετά-ανάλυση των Erkaric D. et al<sup>154</sup> η προϋπαρξη αποκλεισμού του δεξιού σκέλους του δεματίου του His, το βάθος εμφύτευσης (ειδικά όταν πρόκειται για TAVI με χρήση της βιοπρόθεσης Core Valve), η αορτική ασβέστωση (ειδικά του μη - στεφανιαίου κόλπου και της παρακείμενης περιοχής του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας) και ο τύπος της βιοπρόθεσης (Core Valve) προδιαθέτουν σε ανάγκη τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη μετά από TAVI.

Η Kostorouli A et al<sup>155</sup> σε ένα υποπληθυσμό του συνόλου των ασθενών της παρούσης μελέτης - 45 ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας - έδειξε ότι επηρεάζεται η κολποκοιλιακή αγωγή από την επέμβαση, κυρίως λόγω νεοεμφανιζόμενου LBBB (33%), αλλά σοβαρές επιπλοκές που να απαιτούν εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη παρουσιάστηκαν κυρίως στους ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές αγωγής.

Οξεία νεφρική βλάβη σταδίου I και II παρατηρήθηκε στο 34.7% και σταδίου III σε ποσοστό 1%. Η νεφρική βλάβη αποτέλεσε την πιο συχνή επιπλοκή της επέμβασης στον πληθυσμό της μελέτης. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα οξείας νεφρικής βλάβης σταδίου I και II ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας σε σχέση με την υποκλείδια πρόσβαση ( $p=0.785$ ).

Η επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης – νέκρωσης, βασιζόμενη στην αύξηση της τροπονίνης ήταν 27.5% και αναλόγως την αύξηση της CPK-MB  $\geq 5 \times \text{URL}$  ήταν 26.2%. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα μυοκαρδιακής νέκρωσης, όταν μελετήθηκε η αύξηση της CPK-MB, ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας και της

υποκλειδίου ( $p=0.851$ ). Όταν εκτιμήθηκε το μέγεθος της μυοκαρδιακής βλάβης από την αύξηση της τιμής της Τροπονίνης I μετεπεμβατικά, κατεγράφη στατιστικά σημαντική επίπτωση στην ομάδα της υποκλειδίου ( $p=0.014$ ). Η εμφάνιση μυοκαρδιακής βλάβης συσχετίστηκε με την επιλογή της αγγειακής πρόσβασης, όχι όμως με την παρουσία στεφανιαίας νόσου στον πληθυσμό της μελέτης μας.

#### Πρώιμα και απώτερα αποτελέσματα.

Τα ενδονοσοκομειακά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν συγκρίσιμα και στις δύο ομάδες, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας και εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η θνητότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ήταν 4.1% χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην διαμηριαία και την υποκλειδίο προσπέλαση ( $p=0.170$ ). Η συχνότητα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 1% .

Στις πρώτες 30 ημέρες μετά την επέμβαση δεν υπήρξε νέο μείζον ανεπιθύμητο συμβάν, όπως θάνατος αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ανάγκη για νέα επέμβαση ή καρδιακό χειρουργείο.

Η επιβίωση στον πρώτο μήνα ήταν 95.9%. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στην ομάδα της μηριαίας αγγειακής πρόσβασης και στην ομάδα της υποκλειδίου (96.8% έναντι 91.66%,  $p=0.170$ ).

Η κλινική εικόνα και η συμπτωματολογία των ασθενών, που επιβίωσαν είχε σημαντική βελτίωση στις 30 ημέρες παρακολούθησης.

Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές . Η παρουσία τουλάχιστον μέτριας παραβαλβιδικής ανεπάρκειας της βιοπρόθεσης ( $\geq 2 / 4$  ) ήταν 15.3%, ανεξάρτητη από την επιλογή αγγειακής πρόσβασης.

Παράγοντες που συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα στον πρώτο μήνα παρακολούθησης ήταν το logistic EuroScore ( $p=0.025$ ), ο δείκτης μάζας σώματος ( $p=0.016$ ), η χαμηλής ροής/ χαμηλής κλίσης πίεσης σοβαρή στένωση ( $p=0.025$ ), η μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης προ-επεμβατικά ( $p=0.034$ ) καθώς και μετά τη επέμβαση ( $p=0.004$ ), η οξεία νεφρική βλάβη σταδίου III ( $p=0.015$ ), η τουλάχιστον μέτρια παραβαλβιδική ανεπάρκεια της βιοπρόθεσης ( $\geq 2 / 4$ ), οι μονάδες μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και ο βαθμός μυοκαρδιακής νέκρωσης-εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επίσης ο χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη τις πρώτες 30 ημέρες μετά την επέμβαση ( $p=0.001$ ).

Ωστόσο κανένας από τους παράγοντες αυτούς δεν αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη πρόβλεψης θνητότητας στον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση.



Στους 12 μήνες μετά την επέμβαση, στο σύνολο των ασθενών του πληθυσμού της μελέτης η επιβίωση ήταν 88.6%. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα στο πρώτο έτος σε σχέση με την επιλογή της αγγειακής οδού διακαθετηριακής εμφύτευσης (89.2% έναντι 86.1%,  $p=0.594$ ).

Η κλινική εικόνα και η συμπτωματολογία των ασθενών που επιβίωσαν ήταν σταθερή στο πρώτο έτος παρακολούθησης.

Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη μέση κλίση πίεσης, το λειτουργικό στόμιο της βιοπροσθετικής βαλβίδας και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η παρουσία τουλάχιστον μέτριας παραβαλβιδικής ανεπάρκειας της βιοπρόθεσης ( $\geq 2/4$ ) ήταν 16.1%, ανεξάρτητη από την επιλογή αγγειακής πρόσβασης ( $p=0.766$ ). Δεν κατεγράφησαν ανεπιθύμητα συμβάντα που να αφορούν την βιοπρόθεση στο πρώτο έτος μετά την επέμβαση, όπως εκφύλιση με σοβαρή στένωση ή ανεπάρκεια ή μετατόπιση της βαλβίδας ή λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα.

Παράγοντες που συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα στους 12 μήνες παρακολούθησης ήταν το υψηλό logistic EuroScore ( $p<0.001$ ), το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ( $p=0.050$ ) η χαμηλής ροής-χαμηλής κλίσης πίεσης σοβαρή στένωση της βαλβίδας ( $p=0.052$ ), η πνευμονική υπέρταση ( $p=0.014$ ), το ιστορικό χειρουργηθείσας στεφανιαίας νόσου ( $p=0.055$ ), η προ- υπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια ( $GFR < 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{cm}^2$ ). Από τα περιεπεμβατικά χαρακτηριστικά προγνωστικοί παράγοντες για θνητότητα στους 12 μήνες ήταν η τουλάχιστον μέτρια ανεπάρκεια της βιοπροσθετικής βαλβίδας ( $\geq 2/4$ ) ( $p=0.024$ ), η κάθαρση κρεατινίνης μετά την επέμβαση ( $p=0.001$ ), η εμφάνιση οξείας νεφρική βλάβης σταδίου-II ( $p=0.045$ ), η μέγιστη τιμή της τροπονίνης μετά την επέμβαση ( $p=0.001$ ), η μυοκαρδιακή βλάβη/ νέκρωση – όταν ορίζεται με την αύξηση της τροπονίνης ( $p=0.009$ ) και ο παρατεταμένος χρόνος νοσηλείας ( $p=0.008$ ).

Ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη πρόβλεψης θνητότητας στον πρώτο χρόνο μετά την επέμβαση αποτελεί η κάθαρση κρεατινίνης μετεπεμβατικά ( $HR:0.925$ ,  $95\%CI:0.860-0.995$ ,  $p=0.036$ ) και η τουλάχιστον μέτρια ανεπάρκεια προσθετικής βαλβίδας ( $\geq 2/4$ ) ( $HR:4.621$ ,  $95\%CI:1.111-19.226$ ,  $p=0.035$ ).

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί πως οι πρώτοι 63 διαδοχικά ασθενείς που έχουν συμπεριληφθεί στη εκπονηθείσα διατριβή, παρακολουθήθηκαν για 4 έτη μετά την εμφύτευση της βαλβίδας. Η θνητότητα από κάθε αιτία στο 1<sup>ο</sup>, το 2<sup>ο</sup>, το 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης ήταν 14.3, 25.4, 28.6 and 36.5% αντίστοιχα. Η συχνότητα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην τετραετία ήταν 6.3%. Η βιοπροσθετική βαλβίδα είχε σταθερή υδραυλική συμπεριφορά στα χρόνια παρακολούθησης και δεν κατεγράφη εκφύλιση με

επιδείνωση της αορτικής ανεπάρκειας σε σοβαρή, στην τετραετία. Ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για αυξημένη θνητότητα στην τετραετία ήταν η επηρεασμένη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης <40% (Παράρτημα).<sup>156</sup>

#### Επίδραση της ανεπάρκειας της βιοπροσθετικής βαλβίδας στην επιβίωση

Η τουλάχιστον μικρή προς μέτρια ανεπάρκεια της βιοπροσθετικής βαλβίδας ( $\geq 2/4$ ), αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας στο ένα έτος παρακολούθησής των ασθενών της μελέτης ( $p=0.035$ ). Παρατηρήθηκε στο 13% των ασθενών στον υπερηχοκαρδιογράφημα μετεπεμβατικά και πριν την έξοδο από το νοσοκομείο. Δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα της παραβαλβιδικής διαφυγής ανάμεσα στις δυο συγκρινόμενες ομάδες της μελέτης, ανάλογα με την οδό αγγειακής πρόσβασης. Τα αποτελέσματα μας έρχονται σε συμφωνία με διεθνείς μελέτες.

Σε ανασκόπηση που έγινε των δημοσιευμένων μελετών, από τους Genereux P et al<sup>157</sup> η παραβαλβιδική διαφυγή μετά TAVI, αναφέρεται σε συχνότητα 9-21% για την βιοπροσθετική βαλβίδα Core Valve και έχει αναγνωριστεί ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας.

Για το λόγο αυτό πρέπει άμεσα να αναγνωρίζεται μετεπεμβατικά και να προσδιορίζεται ποσοτικά η βαρύτητα της παραβαλβιδικής διαφυγής, ώστε με τις κατάλληλες διορθωτικές «τεχνικές διάσωσης», να βελτιστοποιείται το αποτέλεσμα πριν ο ασθενής εξέλθει από το εργαστήριο. Συνήθως αναμένουμε μια μικρή βελτίωση της παραβαλβιδικής ανεπάρκειας, μέσα στα πρώτα λεπτά από την απελευθέρωση της βαλβίδας στην ανατομική της θέση, καθώς το πλέγμα της αυτοεκπτυσσόμενης βιοπρόθεσης έχει υψηλή ακτινική δύναμη, η οποία είναι σταθερή και αναπτύσσεται στο μέγιστο με τη θερμοκρασία του αίματος.

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν συνδεθεί με την παραβαλβιδική ανεπάρκεια, όπως η τοποθέτηση μικρότερης βαλβίδας σε σχέση με τη διάμετρο του αορτικού δακτυλίου (undersizing), η ατελής έκπτυξη τμήματος της βιοπρόθεσης (under-expansion), το πολύ υψηλό ή χαμηλό βάθος εμφύτευσης και η έντονη ασβέστωση του αορτικού δακτυλίου και του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας.

Για να επιτευχθεί η επιλογή του σωστού μεγέθους βαλβίδας, πρέπει να γίνει προεπεμβατικά η καλύτερη δυνατή εκτίμηση της διαμέτρου της αορτικής βαλβίδας. Η χρήση διοισοφαγείου υπερηχοκαρδιογραφίας που χρησιμοποιείται ως ρουτίνα, συχνά υποεκτιμά σε σχέση με την αξονική τομογραφία το πραγματικό μέγεθος του αορτικού δακτυλίου, λόγω του ωοειδούς σχήματος του.<sup>158</sup> Ο δείκτης κάλυψης της βαλβίδας (Cover Index %) που εκφράζει την έκταση αλληλοεπικάλυψης μεταξύ της βαλβίδας και του αορτικού δακτυλίου όταν αυτή είναι πλήρως εκπτυγμένη στην ανατομική της θέση, έχει αναφερθεί ως δείκτης<sup>159</sup> που προβλέπει

την επίπτωση της παραβαλβιδικής ανεπάρκειας σχετιζόμενη με την υποεκτίμηση του μεγέθους της βιοπρόθεσης (under-sizing). Στους ασθενείς της μελέτης ο Cover Index ήταν  $16.92 \pm 5.48\%$  ( $16.8 \pm 5.27$  για την μηριαία αρτηρία και  $16.11 \pm 6.43$  για την υποκλείδια αρτηρία,  $p=0.822$ ).

Ανεπαρκής έκπτυξη της βαλβίδας, παρατηρήθηκε ακτινοσκοπικά σε 42 ασθενείς (21.9%) με αποτέλεσμα την τουλάχιστον μέτρια παραβαλβιδική ανεπάρκεια (24.4% για την ομάδα της μηριαίας πρόσβασης και 11.1% για τη ομάδα της υποκλείδιου,  $p=0.083$ ), η οποία αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με μεταδιάταση της βιοπρόθεσης με μπαλόνι. Ο πιο πιθανός μηχανισμός για την ατελή έκπτυξη της βαλβίδας θεωρείται η παρουσία ασβεστίου και ρακών της «γηγενούς» αορτικής βαλβίδας, η οποία εκτοπίζεται και συνθλίβεται ανάμεσα στα τοιχώματα της αορτικής ρίζας και την προσθετική βαλβίδα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό έχει περιγραφεί ακτινοσκοπικά κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης της βαλβίδας με την εμφάνιση χαρακτηριστικού σημείου – «string sign»<sup>160</sup>. Κακή τοποθέτηση της βαλβίδας σε υψηλότερο ή χαμηλότερο βάθος εμφύτευσης από τη βέλτιστη θέση, αποτελεί αιτία ανεπάρκειας της βαλβίδας.

Ιδανική θέση εμφύτευσης, ελεγχόμενη ακτινοσκοπικά με αγγειογραφία μετά την απελευθέρωση της βαλβίδας, επετεύχθη τελικά στο 37.8% του πληθυσμού της μελέτης. Σε 7 ασθενείς (4%), που ανήκαν στην ομάδα της μηριαίας προσπέλασης, λόγω χαμηλής τοποθέτησης της βαλβίδας, που είχε σαν αποτέλεσμα την μέτρια προς σοβαρή ανεπάρκεια, χρειάστηκε με την τεχνική “snare”, να γίνει με ειδικά σχεδιασμένους καθετήρες, έλξη της βαλβίδας προς την ανιούσα αορτή.

Σε 4 ασθενείς (2.6%) από τη ομάδα της μηριαίας αρτηρίας, η βαλβίδα τοποθετήθηκε σε υψηλή θέση ή μετατοπίστηκε αυτόματα προς την αορτή κατά την απελευθέρωση της από τον οδηγό καθετήρα. Για να αποφευχθεί η σοβαρή ανεπάρκεια της βιοπρόθεσης, εφαρμόστηκε η τεχνική «της απόσυρσης και επανατοποθέτησης».

Σε 7 ασθενείς (3.6%) η κακή τοποθέτηση της βαλβίδας αντιμετωπίστηκε με εμφύτευση δεύτερης βιοπρόθεσης, με την τεχνική “Valve in Valve” (3.2 % της ομάδας της μηριαίας και 5.6 % της υποκλείδιου).

Στον πληθυσμό της μελέτης, οι ειδικές τεχνικές διάσωσης και οι διορθωτικοί χειρισμοί μετά την απελευθέρωση και εμφύτευση της βιοπρόθεσης, με στόχο την επιτυχία της συσκευής (Device success), απαιτήθηκαν στο 29.5% των ασθενών. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα στην ανάγκη για διορθωτικούς χειρισμούς στους ασθενείς της μηριαίας αγγειακής πρόσβασης (33.3%) σε σχέση με την ομάδα της υποκλείδιου (13.9%), ( $p=0.021$ ). Αυτό πιθανά απλά να εξαρτάται από το γεγονός ότι η υποκλείδια

προσέγγιση διεξήχθη όταν είχε ήδη επιτευχθεί ένα καλό επίπεδο εμπειρίας και επάρκειας με εμφύτευση Core Valve μέσω της μηριαίας πρόσβασης ή πιθανά να μεταφράζεται σε δυνατότητα καλύτερης «πλοήγησης» του συστήματος καθετήρα μεταφοράς-βαλβίδας, από το σημείο που γίνεται διαδερμικά η παρακέντηση για την αγγειακή προσπέλαση έως τη θέση απελευθέρωσης της βαλβίδας. Είναι ενδιαφέρον ότι η απότομη γωνία 90° που η αριστερά υποκλείδια αρτηρία κάνει αμέσως μετά την έκφυση της από το αορτικό τόξο δεν αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα για την προώθηση του 18F θηκαριού προς την ανιούσα αορτή. Αντιθέτως, η πολύ μικρή απόσταση μεταξύ της αγγειακής πρόσβασης και της αορτικής βαλβίδας επιτρέπει τον καλύτερο έλεγχο της προώθησης του συστήματος της Core Valve σε σύγκριση με τη μηριαία προσπέλαση, ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει την καλύτερη ευθυγράμμιση μεταξύ του καθετήρα απελευθέρωσης της βαλβίδας Core Valve και της αορτικής ρίζας. Αν και τεχνικά πιο απαιτητική, η τοποθέτηση διαμέσω της δεξιάς υποκλείδιας αρτηρίας, πραγματοποιήθηκε επιτυχώς σε 7 ασθενείς από το σύνολο των 36 ασθενών της ομάδας της υποκλειδίου.

Αξίζει να επισημανθεί ότι η χρήση διορθωτικών τεχνικών συνολικά για την επίτευξη της βέλτιστης θέσης και λειτουργίας της βαλβίδας, δεν είχε αρνητική προγνωστική σημασία στην επιβίωση των ασθενών στον πρώτο μήνα (Hazard ratio:1.784, 95%CI: 0.399-7.970,  $p=0.449$ ), ούτε στο πρώτο έτος μετά την επέμβαση (Hazard ratio:1.892, 95%CI: 0.797-4.490,  $p=0.148$ ),

Θα μπορούσαμε να αναμένουμε ότι ο καλύτερος έλεγχος στην τοποθέτηση της βαλβίδας με την υποκλείδια προσέγγιση θα μεταφράζεται σε υψηλότερα ποσοστά ιδανικού βάθους εμφύτευσης. Όμως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά, ως προς το βάθος εμφύτευσης (ιδανική ή χαμηλή ή υψηλή εμφύτευση)ανάμεσα στις δυο υποομάδες.

#### Επίδραση του εμφράγματος του μυοκαρδίου – μυοκαρδιακής βλάβης στην επιβίωση

Όπως προαναφέρθηκε όλοι οι ασθενείς, υποβλήθηκαν αρχικά σε στεφανιογραφία και σε παρουσία σημαντικής στεφανιαίας νόσου (στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών > 50%), έγινε επαναγγείωση σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον ένα μήνα πριν την TAVI (staged PCI). Επίσης όλοι οι ασθενείς έλαβαν φόρτιση με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρελη) 24 ώρες προ της επέμβασης καθώς και ηπαρίνη, σε δόση προφύλαξης από θρομβοεμβολικά επεισόδια μετά την TAVI.

Η συχνότητα μυοκαρδιακής βλάβης/ νέκρωσης, όταν ορίζεται με την αύξηση της τροπονίνης, στον πληθυσμό της μελέτης ήταν 27.5 % και 26.2 % όταν ορίζεται ανάλογα με

την αύξηση της CPK-MB. Η επιπλοκή ήταν στατιστικά πιο συχνή στην ομάδα της υποκλειδίου σε σχέση με την διαμηριαία προσπέλαση (46.4% έναντι 23.5%,  $p=0.014$ ).

Η μυοκαρδιακή βλάβη αποτέλεσε αρνητικό προγνωστικό δείκτη για την επιβίωση στον πρώτο μήνα ( $p=0.017$ ) και στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών. Δεν αποτελεί, όμως, ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στον πληθυσμό της μελέτης για τον αντίστοιχο χρόνο παρακολούθησης.

Τα αποτελέσματα της συχνότητας εμφράγματος του μυοκαρδίου και μυοκαρδιακής βλάβης/ νέκρωσης σε προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες, καθώς και οι επιπτώσεις στην επιβίωση είναι αντιφατικά.

Το 2012 οι Yong et al<sup>161</sup> σε ένα πληθυσμό 119 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI με Medtronic Core Valve ανέφεραν τη συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ποσοστό 17% - σύμφωνα με τους ορισμούς VARC - ανάλογα με τις μεταβολές των τιμών τροπονίνης και CPK-MB. Η μυοκαρδιακή βλάβη αποτέλεσε σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση, τόσο στις 30 ημέρες όσο και στον 1 χρόνο μετά τη TAVI.

Στην πιο πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη στο Eurointervention το 2016, από τους Sinning et al<sup>162</sup> που περιλάμβανε 276 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε TAVI με Medtronic Core Valve και Edwards Sapien XT, αύξηση της τροπονίνης  $\geq 15 \times \text{URL}$ , παρατηρήθηκε στο 51.8% των ασθενών και της CPK-MB  $\geq 5 \times \text{URL}$  στο 9.1% των ασθενών. Σε αντίθεση με την προηγούμενη βιβλιογραφική αναφορά, η επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν αποτέλεσε σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση, τόσο στις 30 ημέρες όσο και στον 1 χρόνο μετά την επέμβαση.

Επίσης το 2016 οι Koskinas K et al<sup>163</sup> σε μία σειρά 577 ασθενών αναφέρει αύξηση της τροπονίνης  $\geq 15 \times \text{URL}$ , στο 51.8% των ασθενών σε 338 ασθενείς, καταγράφοντας αυτή την παράμετρο ως ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνητότητας τόσο στις 30 ημέρες όσο και στα 2 έτη μετά την επέμβαση.

Ένας σημαντικός περιοριστικός παράγοντας κατά την επιλογή της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας είναι ο κίνδυνος να θίγει η ροή στην αριστερή έσω μαστική αρτηρία, όταν αυτή έχει χρησιμοποιηθεί ως ένα παρακαμπτήριο μόσχευμα σε προηγούμενη καρδιοχειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Στη δική μας σειρά ασθενών με υποκλείδια προσέγγιση, 6 ασθενείς (16.7%) είχαν βατό μόσχευμα αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας. Σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν κατεγράφη στατιστικά σημαντική επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η τεχνική που κατά κανόνα ακολουθείται για να μειωθεί η διάρκεια της επαφής του θηκαριού προώθησης της βαλβίδας των 18F με την θέση έκφυση

της αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας διακλάδωση, είναι η απόσυρση του θηκαριού να γίνεται αμέσως μετά την προώθηση της βιοπρόθεσης στον αορτικό δακτύλιο, αποτρέποντας έτσι βλάβη στη ροή της μαστικής αρτηρίας κατά την έκπτυξη της βαλβίδας. Μετά το τέλος της επέμβασης σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε αγγειογραφία της υποκλειδίου αρτηρίας και επιβεβαιώθηκε η βατότητα του αγγείου και των κλάδων της.

Η επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της επέμβασης από απόφραξη των στομίων των στεφανιαίων αρτηριών από τις πτυχές της παρεκτοπισμένης γηγενούς αορτικής βαλβίδας, κατά την έκπτυξη της προσθετικής είναι σπάνια επιπλοκή, σε ποσοστό μικρότερο από 1%.<sup>164</sup>

Διάφοροι μηχανισμοί δυνητικά αποτελούν αίτια μυοκαρδιακής βλάβης κατά τη διάρκεια της TAVI. Άμεση βλάβη του μυοκαρδίου επάγεται με την μηχανική πίεση που ασκείται στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της διαστολής του μπαλονιού και της εμφύτευσης της βαλβίδας και σε μεγαλύτερο βαθμό κατά τη διάρκεια της παρακέντησης στην διακορυφαία εμφύτευση. Επίσης, περιγράφεται εμβολισμός μικροσωματιδίων ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες κατά τη διάρκεια της βαλβιδοπλαστικής και της εμφύτευσης της προσθετικής βαλβίδας. Η παροδική υπόταση κατά τη διάρκεια ταχείας βηματοδότησης ή βαλβιδοπλαστικής, η υπερβολική βραδυκαρδία λόγω της διαταραχών της αγωγιμότητας, ή, αντίθετα, ταχυκαρδία κατά την αιμοδυναμική υποστήριξη με χορήγηση ινοτρόπων, μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία του μυοκαρδίου προκαλώντας περιεπεμβατικά συνθήκες αναντιστοιχίας προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου και υποαιμάτωσης του κανόνα υπερτροφικού μυοκαρδίου. Τέλος, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι αναντιστοιχία προσφοράς-ζήτησης οξυγόνου κατά τη διάρκεια της επέμβασης επιδεινώνεται, και έτσι απελευθέρωση τροπονίνης αυξάνεται σε ασθενείς με παρουσία αιμοδυναμικά σημαντικής στεφανιαίας νόσου.

#### Επίδραση της οξείας νεφρικής βλάβης στην επιβίωση

Η οξεία νεφρική βλάβη σταδίου I και II, ήταν η πιο συχνή επιπλοκή στους ασθενείς της μελέτης (34.7%), ενώ σπάνια ήταν η σταδίου III (1%). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη νεφρική λειτουργία κατά την εισαγωγή του ασθενή καθώς και στην εμφάνιση της επιπλοκής στις δυο υποομάδες ανάλογα με την αγγειακή πρόσβαση.

Η επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης αναφέρεται σε ποσοστά 8.3 – 58% στη βιβλιογραφία, μια διακύμανση που πιθανά αποδίδεται στην έλλειψη ενιαίων ορισμών. Επιπλέον στους αναθεωρημένους ορισμούς VARC-2 η διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης επεκτάθηκε στις 7 ημέρες μετά την επέμβαση, αντί για τις 3 ημέρες στους ορισμούς

VARC-1 ή τις 48 ώρες των ορισμών AKIN (acute kidney injury network). Έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θανάτου στις 30 ημέρες και στο 1 έτος μετά την επέμβαση.

Οι Sinning et al<sup>165</sup> ανέφεραν συχνότητα οξείας νεφρικής βλάβης σε 77 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, σε ποσοστό 26%, σύμφωνα με τα κριτήρια VARC-2, καθώς και τη σημασία της ως αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση στις 30 ημέρες και το 1 έτος μετεπεμβατικά.

Οι Konigstein et al<sup>166</sup> αναφέρουν σε πληθυσμό 251 ασθενών επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης 16.7%, ενώ οι Nuis et al<sup>167</sup> σε μία σειρά 995 ασθενών επίπτωση 20.7% σύμφωνα με τα κριτήρια VARC-1, με πιθανότητα θανάτου 3.5 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς που εμφάνιζαν οξεία νεφρική βλάβη.

Οι Saia et al<sup>168</sup> αναφέρουν συχνότητα οξείας νεφρικής βλάβης 41%, με βάση τα κριτήρια VARC-1. Στη σειρά αυτών των ασθενών η οξεία νεφρική βλάβη σταδίου III μετεπεμβατικά, αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα με οκταπλάσιο κίνδυνο θανάτου στο 1 έτος.

Στη μεγαλύτερη συστηματική ανάλυση από τους Giordana N et al<sup>169</sup>, που συμπεριελάμβανε 25 δημοσιευμένες μελέτες και περισσότερους από 8.000 ασθενείς, η οξεία νεφρική βλάβη σταδίου  $\geq$  II (με βάση τα κριτήρια VARC-1), αποτελούσε το σημαντικότερο προγνωστικό δείκτη θνητότητας στο 1 έτος, ενώ η σταδίου III για τις 30 ημέρες.

Στη σειρά των ασθενών της παρούσης μελέτης μόνο η χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης μετεπεμβατικά αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση στο πρώτο έτος. Η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία προ της επέμβασης, όπως εκτιμάται είτε με την κρεατινίνη είτε με την κάθαρση της κρεατινίνης έχει σημασία για την επιβίωση των ασθενών περιεπεμβατικά, τις πρώτες 30 ημέρες και στους 12 μήνες. Η οξεία νεφρική βλάβη σταδίου I-II επηρεάζει την επιβίωση στο πρώτο έτος. Δε συσχετίστηκε, όμως, σημαντικά με τη θνητότητα του πρώτου μήνα μετά την επέμβαση. Η οξεία νεφρική βλάβη σταδίου III επηρεάζει την επιβίωση στο πρώτο μήνα, δεν συσχετίστηκε όμως σημαντικά με τη θνητότητα του πρώτου έτους μετά την επέμβαση. Ωστόσο, στη πολυπαραγοντική μελέτη η πολύ συχνή αυτή επιπλοκή, δεν αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα, που να προβλέπει αυξημένο κίνδυνο για θάνατο στο ένα μήνα ή στο ένα έτος παρακολούθησης των ασθενών μετά την επέμβαση.

Διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται μεμονωμένα ή σε συνδυασμό στην πρόκληση νεφρικής βλάβης. Στην ηλικία των 70 ετών οι νεφροί έχουν ήδη χάσει το 30-50% των σπειραμάτων του φλοιού, εξαιτίας ισχαιμικών αλλοιώσεων και υπάρχει φυσιολογικά μια

έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου. Στους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, κατά τη διάρκεια της επέμβασης η παροδική μείωση της παροχής προς τους νεφρούς, η παρατεινόμενη υπόταση κατά τη διάρκεια της βαλβιδοπλαστικής ή της απελευθέρωσης της βαλβίδας, η κυκλοφορία αθηρωματικού εμβολικού υλικού κατά τη διάρκεια της επέμβασης, η πτώση του αιματοκρίτη, η χορήγηση σκιαγραφικού καθώς και η φλεγμονή, μπορούν να βλάψουν παροδικά ή μόνιμα τη νεφρική λειτουργία. Επίσης, οι Sinning et al<sup>165</sup> συσχέτισαν την μέτρια παραβαλβιδική ανεπάρκεια της βιοπροσθετικής βαλβίδας, με 5πλάσιο κίνδυνο θνητότητας στο δεύτερο έτος και οξείας νεφρικής βλάβης.

Η λήψη προληπτικών μέτρων έχει προταθεί, χωρίς να έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά τους. Η εντατική ενδοφλέβια ενυδάτωση είναι δύσκολα ανεκτή από αυτή την ιδιαίτερα εύθραυστη ομάδα ηλικιωμένων ασθενών, και είναι απαραίτητη η παρακολούθηση του ισοζυγίου των προσλαμβανομένων και αποβαλλόμενων υγρών, καθώς και η ωριαία διούρηση περιεπεμβατικά. Η χρήση προστατευτικών ουσιών, όπως η Ν-ακετυλοκυστεΐνη και τα διπτανθρακικά, δεν έχουν αποδείξει την νεφροπροστατευτική τους δράση επαρκώς. Σίγουρα θα πρέπει να γίνεται διακοπή νεφροτοξικής φαρμακευτικής αγωγής, όπως για παράδειγμα μεθορμίνης, και να περιορίζεται στο απαραίτητο ο όγκος του χορηγούμενου σκιαγραφικού κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

#### Επίδραση της λειτουργικότητας – κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας στην επιβίωση

Οι ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας και χαμηλό κλάσμα εξώθησης αποτελούν μια ομάδα με πολύ χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης όταν αντιμετωπισθούν συντηρητικά, υψηλή εγχειρητική θνητότητα και πτωχή μετεπεμβατικά επιβίωση. Περίπου 5% των ασθενών που υποβάλλονται σε αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας ανήκουν σε αυτή την κατηγορία με εγχειρητική θνητότητα πολύ υψηλή (24-35%) . Η τετραετής επιβίωση στην υποομάδα των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και μέση κλίση πίεσης 30 mmHg φθάνει μέχρι 60%<sup>170</sup>.

Η κατηγορία των ασθενών αυτών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον διότι με την αντικατάσταση της βαλβίδας προσδοκείται μείωση του μεταφορτίου, που με τη σειρά του θα οδηγήσει σε βελτίωση του κλάσματος εξώθησης, της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA του ασθενή και κατ' επέκταση της επιβίωσης.

Στον πληθυσμό της μελέτης φαίνεται μια αύξηση του κλάσματος εξώθησης, άμεσα μετά την επέμβαση, η οποία διατηρείται και βελτιώνεται σταδιακά στις 30 ημέρες και στους 12 μήνες υπερηχογραφικής παρακολούθησης.



Οι Lauten et al <sup>171</sup> στο Γερμανικό registry αναφέρουν σε 149 ασθενείς με low flow-low gradient αορτική στένωση ποσοστά θνητότητας στις 30 ημέρες και στο πρώτο έτος παρακολούθησης μετά από διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας έως 12.8% και 36.9% αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι συγκρίσιμα, με θνητότητα 11.7% στον πρώτο μήνα και 20.58% στο πρώτο έτος μετά την επέμβαση.

Πιθανά ο προ-επεμβατικός έλεγχος αυτής της υψηλού κινδύνου ομάδας ασθενών, με δυναμική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με ντοπουταμίνη, να βοηθήσει στην επιλογή εκείνων που έχουν ινότροπη εφεδρεία και η μειωμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας οφείλεται στο πολύ αυξημένο μεταφόρτιο. Αυτοί είναι οι ασθενείς που αναμένεται να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής και η επιβίωσή τους μετά την επέμβαση.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας αποτελεί πρόσφατη εναλλακτική θεραπευτική εξέλιξη για την αντιμετώπιση υπερηλικών ασθενών υψηλού κινδύνου για κλασσικό χειρουργείο, με αλματώδη αύξηση μετά από την πρώτη επιτυχή εμφύτευση στον άνθρωπο το 2002.

Η βιοπροσθετική βαλβίδα Medtronic Core Valve προσφέρει το μοναδικό πλεονέκτημα της υποκλειδίας προσπέλασης με χειρουργική αποκάλυψη του αγγείου, σε ασθενείς με σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια οι οποίοι κρίνονται ακατάλληλοι για διαμηριαία εμφύτευση. Στον πληθυσμό της παρούσης μελέτης φάνηκε ότι τα περιεπεμβατικά και ενδονοσοκομειακά αποτελέσματα, όσο και η κλινική έκβαση τις πρώτες 30 ημέρες και στους 12 μήνες παρακολούθησης μετά την επέμβαση ήταν συγκρίσιμα και ανεξάρτητα από την επιλογή της οδού αγγειακής πρόσβασης. Κι αυτό παρά το γεγονός ότι η ομάδα της υποκλειδίου είχε σημαντικά υψηλότερο χειρουργικό κίνδυνο. Επιπρόσθετα, οι αιμορραγικές κι οι αγγειακές επιπλοκές, που σχετίζονται με το θηκάρι της συσκευής διακαθετηριακής εμφύτευσης, ήταν πιο σπάνιες στους ασθενείς της υποκλειδίου αγγειακής προσπέλασης.

Οι μόνοι ανεξάρτητοι παράγοντες που προβλέπουν θνητότητα στους 12 μήνες μετά την επέμβαση είναι η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία μετεπεμβατικά και η τουλάχιστον μέτρια ανεπάρκεια της βιοπροσθετικής αορτικής βαλβίδας.

Η υποκλειδίου αγγειακή πρόσβαση φαίνεται ότι είναι μία ασφαλής και τεχνικά αποτελεσματική εναλλακτική προσέγγιση που επιτρέπει σε μεγαλύτερο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών υψηλού εγχειρητικού κινδύνου με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, να επωφεληθούν από τη πολλά υποσχόμενη εξέλιξη της επεμβατικής ιατρικής, τη διαδερμική αντικατάσταση. Η σωστή επιλογή ασθενών, η συνεχιζόμενη βελτίωση της τεχνολογίας της βιοπροσθετικής βαλβίδας και η συνεργασία της «Ομάδας Καρδιάς», αναμένεται να βελτιώσουν τα αποτελέσματα της μεθόδου και πιθανά να επεκτείνουν τις ενδείξεις σε νεότερους ηλικιακά ασθενείς με μικρότερο χειρουργικό κίνδυνο.

## SHORT REPORTS

## Four-year clinical results of transcatheter self-expanding Medtronic CoreValve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis

SORA THOMOPOULOU<sup>1</sup>, MANOLIS VAVURANAKIS<sup>2</sup>, PANAGIOTIS KARYOFYLIS<sup>1</sup>, MARIA KARIORI<sup>2</sup>,  
GEORGE KARAVOLIAS<sup>1</sup>, MARINA BALANIKI<sup>1</sup>, ANNA SMYRLI<sup>1</sup>, CHRISTOS STEFOPOULOS<sup>1</sup>, EFTHIA SBAROLINI<sup>1</sup>,  
CARMEN MOLDOVAN<sup>2</sup>, MAZEN KHOURY<sup>1</sup>, CHRISTODOULOS STEFANADIS<sup>2</sup>, VASSILIS VOUDRIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onassis Cardiac Surgery Center, Athens 17674, Greece

<sup>2</sup>Hippokraton Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Address correspondence to: P. Karyofyllis. Tel: (+30) 2109493356; Fax: (+30) 2109493373. Email: [pakar768@yahoo.gr](mailto:pakar768@yahoo.gr)

### Abstract

**Background:** transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has emerged as an alternative to surgical aortic valve replacement for patients with severe aortic stenosis considered inoperable or at high operative risk, but the long-term outcome remains unknown.

**Hypothesis:** we assessed the 4-year clinical and echocardiographic outcomes of patients undergoing TAVI with the self-expanding Medtronic CoreValve prosthesis.

**Methods:** sixty-three patients (mean age  $80 \pm 6$  years) with severe aortic stenosis (AS) at high risk for surgical aortic valve replacement (Logistic EuroSCORE  $28.8 \pm 10.9\%$ ) were included in this study.

**Results:** all-cause cumulative mortality at 1, 2, 3 and 4 years was 14.3, 25.4, 28.6 and 36.5%, respectively. The cumulative incidence of documented major stroke at 4 years was 6.3%. In survivors, there was a significant improvement in functional status at 4 years. Paravalvular leak (trivial/mild to moderate) was observed in the majority of patients post-TAVI with no case of progression to severe regurgitation at 4-year follow-up. In multivariate analysis, independent predictor for increased all-cause mortality was left ventricular ejection fraction  $<40\%$  (HR: 5.347, 95% CI: 1.126–25.381,  $P = 0.035$ ).

**Conclusion:** our study demonstrated favourable long-term (4 years) outcomes after successful TAVI using the third-generation Medtronic CoreValve device.

**Keywords:** aortastenosis, TAVI, outcome, older people

### Introduction

In the last few years, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become an alternative procedure in patients with severe aortic stenosis (AS) and high risk for surgical aortic replacement. Several studies have shown favourable acute- and medium-term clinical and haemodynamic results [1–3]. However, still few data exist on the long-term outcomes of patients who underwent TAVI. In this prospective two-centre, non-randomised study, we assessed the 4-year clinical and echocardiographic outcomes of consecutive patients, undergoing TAVI with the third-generation (18-Fr)

CoreValve prosthesis (Medtronic, Incorporation, MN, USA).

### Material and methods

#### Patient population

From June 2009 to January 2010, 63 consecutive patients with symptomatic severe AS (aortic valve area  $<1.0 \text{ cm}^2$ ) and inoperable or high risk for surgical aortic valve replacement underwent TAVI with CoreValve prosthesis and were enrolled in the present study. All patients were discussed by the Heart Valve

Team of each hospital. Regarding case selection, patients with EuroSCORE  $\geq 20$ , porcelain aorta or high risk characteristics for open heart surgery due to co-morbidities were included. Written informed consent was obtained from all patients.

### Data collection and definitions

Clinical and echocardiographic data were prospectively entered into a dedicated database before the procedure, at hospital discharge, 1, 6 and 12 months and then yearly with visits or telephone contact according to the guidelines [4, 5]. Device success, cardiovascular death, stroke, acute kidney injury, vascular complications and bleedings post-TAVI were defined according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) definitions [6]. Aortic regurgitation (AR) severity was graded as non/trivial, mild, moderate and severe, integrating Doppler and quantitative parameters, according to guidelines [7, 8]. Pulmonary hypertension was defined as pulmonary artery systolic pressure  $>60$  mmHg as estimated by echocardiography or measured by cardiac catheterisation; renal failure was defined as serum creatinine  $>200$   $\mu\text{mol/l}$  (2.26 mg/dl), the same cut-off value as estimated in EuroSCORE calculation [9].

The primary end point was all-cause mortality at 4-year follow-up. Other end points included cardiovascular mortality, stroke, major vascular and bleeding complications, and functional status (NYHA classification).

### Statistical analysis

Comparisons between numeric variables during follow-up were conducted using a paired *t*-test or the Wilcoxon test. The association of each study variable with the end points was assessed by univariate Cox regression analysis. Variables that showed significant association at 0.1 level were included in the multivariate Cox proportional hazard model. Time to event data were displayed according to the Kaplan–Meier method. Statistical significance was estimated at 0.05 level, and all analyses were performed using the Statistical Package for Social Science, version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

### Results

A total of 63 consecutive patients (mean age  $80 \pm 6$  years) with severe AS who underwent TAVI with the CoreValve prosthesis were enrolled. Baseline clinical and procedural data of patients are presented in Table 1.

Procedural success was achieved in 62 patients (98.4%), and in 1 patient, a second valve was implanted in a higher position. Valve migration successfully repositioned with 'snare technique' was reported in three patients (4.8%). Major vascular complications were reported in 8 patients (12.7%) and major/life threatening bleeding in 20 (31.7%).

There was no death during the procedure, but three patients died before hospital discharge. All-cause mortality and cardiovascular mortality rates at 1, 2, 3 and 4 years after TAVI are shown

**Table 1.** Baseline and procedural characteristics (N = 63)

Age (years) $\pm$ SD	80 $\pm$ 6
Female gender, n (%)	34 (54)
Body mass index, (kg/m <sup>2</sup> ) $\pm$ SD	26.3 $\pm$ 3.8
Logistic EuroSCORE, (%) $\pm$ SD	28.8 $\pm$ 10.9
Permanent pacemaker, n (%)	10 (15.9)
Coronary artery disease, n (%)	35 (55.6)
Prior coronary artery by-pass graft surgery, n (%)	19 (30.2)
Prior percutaneous coronary intervention, n (%)	13 (20.6)
Diabetes mellitus, n (%)	26 (41.3)
History of stroke, n (%)	5 (7.9)
Pulmonary hypertension, n (%)	31 (49.2)
Atrial fibrillation, n (%)	11 (17.5)
Renal failure, n (%)	6 (9.5)
Hypertension, n (%)	54 (85.7)
LVEF (%) $\pm$ SD	50 $\pm$ 11
LVEF $<40\%$ , n (%)	11 (17.5)
Aortic mean pressure gradient, mmHg $\pm$ SD	50.7 $\pm$ 17.5
Aortic valve area, cm <sup>2</sup> $\pm$ SD	0.67 $\pm$ 0.13
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	20 (31.7)
Vascular approach	
Trans-femoral, n (%)	55 (87.3)
Subclavian, n (%)	8 (12.7)
Aortic device diameter	
CoreValve 26 mm, n (%)	34 (54)
CoreValve 29 mm, n (%)	29 (46)
Type of Anaesthesia	
General, n (%)	21 (33.3)
Local/light (w/o intubation), n (%)	42 (66.7)
Post TAVI-dilatation, n (%)	5 (7.9)
Reposition with snaring, n (%)	3 (4.8)
Value-in-valve, n (%)	1 (1.6)
Device success, n (%)	62 (98.4)
Implantation depth, mm $\pm$ SD	7.6 $\pm$ 2.9
Permanent pacemaker implantation, n (%)	18 (28.6)
Aortic valve area post-TAVI, cm <sup>2</sup> $\pm$ SD	1.86 $\pm$ 0.33
Aortic mean pressure gradient post-TAVI, mmHg $\pm$ SD	9.17 $\pm$ 4.5
Moderate/severe ( $\geq 2+$ ) aortic regurgitation, n (%)	9 (14.3)
Major vascular complications, n (%)	8 (12.7)
Life threatening/major bleeding complications, n (%)	20 (31.7)
Acute kidney injury, n (%)	5 (7.9)

TAVI, transcatheter aortic valve implantation; SD, standard deviation; LVEF, left ventricular ejection fraction.

in Figure 1. After hospital discharge, a total of 20 patients died within 4-year follow-up at a median time of 17.5 months (25–75% IQR: 8.25–35 months). More than half of these deaths (11/20) were non-cardiac in origin, with the most common cause being respiratory infection (35%) (Supplementary data, Appendix 1, available in *Age and Ageing* online).

The 4-year incidence of documented major stroke was 6.3% (4/63 pts); two patients had a non-fatal stroke between 30 days and 6 months after TAVI, one patient had a fatal stroke 22 months after the procedure and one patient presented non-fatal stroke at 47 months after the procedure. All reported strokes were of ischaemic origin.

Before TAVI, 10% of patients were in functional status NYHA Class II, 62% in NYHA Class III and 28% in NYHA IV. At 4-year follow-up, the majority of patients were in either NYHA functional Class I (45%) or II (52.5%), and only 2.5% in NYHA functional Class III (see figure in Supplementary data, available in *Age and Ageing* online).

## Four-year outcomes after TAVI

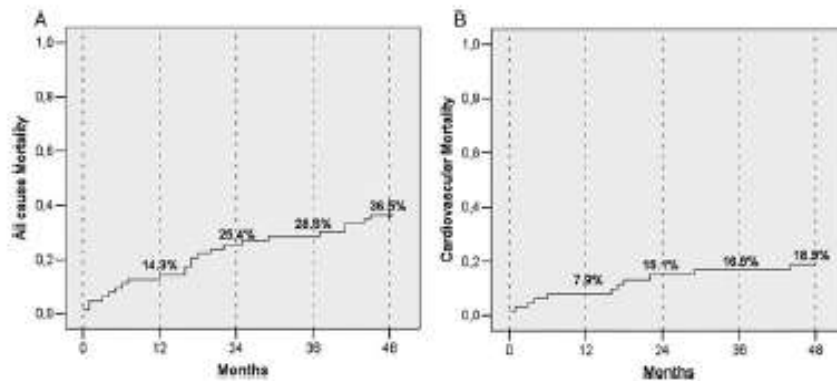


Figure 1. All-cause mortality (A) and cardiovascular mortality (B) at 4-year clinical follow-up.

No obvious morphological signs of stent fracture, leaflet disruption, valve migration or endocarditis were reported during follow-up. Some degree of AR (trivial/mild to moderate) occurred in the majority of patients after TAVI, but almost all patients with AR were either unchanged or improved over time.

The predictors of all-cause mortality at 4-year follow-up are presented in Supplementary data, Appendix 2, available in *Age and Ageing* online. Furthermore, predictors of cardiovascular mortality were baseline LVEF, EuroSCORE, renal failure, the presence of pacemaker pre-TAVI and the need of pacemaker implantation after it. Severe impairment of left ventricular function (LVEF <40%) and logistic EuroSCORE >30% were predictors for both all-cause and cardiovascular mortality. There was no difference in survival at 4-year follow-up between patients with logistic EuroSCORE up to 30%. In the multivariate analysis, independent predictor for increased all-cause mortality was LVEF <40% (HR: 5.347, 95% CI: 1.126–25.381,  $P = 0.035$ ).

### Discussion

The present study is a two-centre, prospective registry of late clinical outcome of the third-generation Core Valve prosthesis and long-term durability and haemodynamic profile of the valve. It is one of the longest follow-up studies of TAVI patients using this device in which VARC definitions were used. The results indicate significant mortality benefit with TAVI, accompanied by improved functional status. The cumulative survival rates at 1, 2, 3 and 4 years were 85.7, 74.6, 71.4 and 63.5%. The strongest baseline predictor of all-cause mortality at 4 years was LVEF <40%.

Our results are similar with previous reports [10–14]. In PARTNER study [15], 3-year all-cause mortality in the TAVI group was 54.1% and cardiovascular-related mortality was 41.4%. At the same time, the mortality rate in the medical therapy group was 80%.

The survival free from cardiovascular death at 4 years rises up to 81% suggesting that patients died during follow-up because of co-morbidities or advance age. In several previous studies, investigators attempted to identify predictors of poor outcome after TAVI [16, 17]. Surgical risk scores,

such as EuroSCORE, were established as a mortality risk assessment of open cardiac surgery. In our study, no significant survival difference was observed between patients with logistic EuroSCORE up to 30%, but marked and significant mortality for patients with logistic EuroSCORE >30%.

Renal failure had a negative impact in 4-year survival. Among the six patients with serum creatinine  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ , all four patients (67%) who were on renal dialysis at baseline died. In contrast with previous studies [11, 18], in the multivariate analysis we failed to identify renal failure as an independent predictor of mortality after TAVI.

The incidence of major stroke in our study was 6.3% at 4-year follow-up. This percentage reflects events needing hospitalisation. Other studies using imaging techniques reported new cerebral lesions in 73–84% of patients after TAVI [19, 20]. Clinical silent neurological events, which are the majority of cases, need further investigation.

The long-term durability of the transcatheter aortic valves remains a special concern to be answered in the following years, determining the expansion of this technology towards younger and lower risk patients. One of the challenges remains the fact that high-risk elderly patients treated with TAVI are dying from co-morbidities and ageing and not from complications due to implanted bioprosthesis. So, the long-term follow-up of valve's performance seems to be self-limited as long as TAVI is a procedure addressed to this advanced age population.

### Study limitations

The present study shares several important limitations with other observational registries. Our data represent the experience of two centres with a relatively small sample size. In addition, the data were re-evaluated according to the Valve Academic Research Consortium criteria, a fact that may result in the underestimation of the true frequency of some clinical events as minor neurological events and bleedings. Finally, follow-up on echocardiographic data and functional status (NYHA classification) was performed in a 'survival cohort', with death possibly exerting a competing risk that may have biased our results.

### Conclusions

Our study demonstrated favourable long-term (4 years) outcomes after successful TAVI using the third-generation Medtronic CoreValve device with 63.5% of patients alive and >97% of surviving patients on NHYA functional status I or II. Furthermore, this device maintained durability and present an acceptable haemodynamic profile. The biggest threat to survival in TAVI-implanted patients remains their co-morbidities, and every attempt should be made to identify those patients who are unlikely to survive, despite successful procedure.

### Key points

- TAVI is an alternative to surgical replacement in high-risk patients
- Medtronic CoreValve device showed excellent durability and an acceptable haemodynamic profile.
- Low ejection fraction was independent predictor for all-cause mortality.

### Supplementary data

Supplementary data mentioned in the text are available to subscribers in *Age and Ageing* online.

### Conflicts of interest

V.V. is a member of advisory board of Medtronic. M.V. is a proctor of Medtronic. The other authors have no conflicts of interest to declare.

### References

1. 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.
2. 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.
3. Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM *et al.* Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using Valve Academic Research Consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2317–26.
4. Gardin JM, Adams DB, Douglas PS *et al.* Recommendations for standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 275–90.
5. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C *et al.* EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 937–96.

6. 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.
7. Clavel MA, Rodés-Cabau J, Dumont É *et al.* Validation and characterization of transcatheter aortic valve effective orifice area measured by Doppler Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 1053–62.
8. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A *et al.* European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part I: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 223–44.
9. Roques F, Nashef SA, Michel P *et al.* Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 816–22.
10. Toggweiler S, Humphries KH, May L *et al.* 5-Year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 413–9.
11. Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS *et al.* Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *Eur Heart J* 2012; 33: 969–76.
12. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL *et al.* Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 2010; 122: 1319–27.
13. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G *et al.* 2-Year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: durability a self-expandable valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1650–7.
14. Gotzmann M, Czuderna A, Hehnen T *et al.* Three-year outcomes after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 114: 606–11.
15. Kapadia SR, Tuzcu EM, Malkar RR *et al.* Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve. *Circulation* 2014; 130: 1483–92.
16. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M *et al.* Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system—a Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J* 2010; 159: 323–9.
17. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ *et al.* Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 222–8.
18. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A *et al.* Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1864–75.
19. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M *et al.* Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010; 121: 870–8.
20. Ghanem A, Müller A, Nähler CP *et al.* Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation. A prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1427–32.

Received 13 September 2015; accepted in revised form 20 January 2016

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21:1220-1225.
2. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet.* 2009; 373:956-966
3. Lung 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; 24:1231-1243.
4. Levinson GE, Alpert JS. Aortic stenosis. *Valvular Heart Disease.* 3RD ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2000, pp 183-211
5. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al: Assosiation of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N.Engl J Med* 341: 142, 1999
6. Rajamannan NM, Bonow RO, Rahimtoola SH. Calcific aortic stenosis: An update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007; 4:254-262
7. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med.* 2008; 359:1395-1398
8. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994; 90:844-853.
9. Rallidis L, Naoumova RP, Thompson GR, Nihoyannopoulos P. Extent and severity of atherosclerotic involvement of the aortic valve and root in familial hypercholesterolaemia. *Heart* 1998; 80:583-590.
10. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol.* 1997; 29:630-634.
11. Kavaguchi A, Miyatake K, et al: Characteristic cardiovascular manifestations in homozygous and heterozygous familiar hypocholesterolemia. *Am Heart J* 137:410, 1990
12. Hultgren HN: Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of heart valves. *Am J Cardiol* 81: 461, 1998
13. Hangaishi M, Taguchi J, et al: Aortic valve stenosis in alkaptonuria. *Circulation* 1998: 1148, 1998
14. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28: 230-268.
15. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2006; 114: e84-e231

16. Kennedy JW, Twiss RD, Blackmon JR, Dodge HT. Quantitative angiocardiology. Relationships of left ventricular pressure, volume, and mass in aortic valve disease. *Circulation*. 1968; 38:838-845.
17. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, et al. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med*. 1982; 307:1362-1366.
18. Ross J, Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1976; 18:255-264.
19. Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997; 95:2262-2270.
20. Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*. 1973; 35:41-46.
21. Kennedy KD, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Bailey KR. Natural history of Moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17:313-319.
22. Love JW. The syndrome of calcific aortic stenosis and gastrointestinal bleeding: resolution following aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982; 83:779-783
23. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004; 25:199-205
24. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005; 111:3290-3295
25. Okura H, Yoshida K, Hozumi T, et al: Planimetry and transthoracic two-dimensional echocardiography in noninvasive assessment of aortic valve area in patients with valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 30:753, 1997.
26. Cormier B, Lung B, Porte JM et al. Value of multiplane transesophageal echocardiography in determining aortic valve area in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 882-885.
27. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocard*. 2009; 10: 1-25.
28. Martinez MW, Nishimura RA. Approach to the patient with aortic stenosis and low ejection fraction. *Curr Cardiol Rep*. 2006; 8: 90-95.
29. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient, normal ejection fraction aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep*. 2010; 12: 108-115
30. Tribouilloy C, Lévy F. Assessment and management of low gradient, low ejection fraction aortic stenosis. *Heart*. 2008; 94: 1526-1527.
31. Kadem L, Rieu R, Dumesnil J et al. Flow dependent changes in Doppler-derived aortic valve effective orifice area are real and not due to artifact. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 131-137.



32. Becher H, Chambers J, Fox K, et al. BSE procedure guidelines for the clinical application of stress echocardiography, recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. A report of the British Society of Echocardiography Policy Committee. *Heart*. 2004; 90(Suppl VI): vi23-vi3
33. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low flow, low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007; 115: 2856-2864.
34. Baumgartner H, Stefenelli T, Niederberger J, et al. "Overestimation" of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1655-1661.
35. Belhmann E, Cramariue D, Gerds E, et al. Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: a SEAS sub study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2010; 3: 555-562.
36. Ian G. Burwash, Donald D, Thomas et al: Dependence of Gorlin Formula and Continuity Equation Valve Areas on Transvalvular Volume Flow Rate in Valvular Aortic Stenosis. *Circulation*. 1994; 89:827-835
37. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. American Society of E, European Association of Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22:1-23; quiz 101-102
38. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:1845-1853
39. Awtry E, Davidoff R. Low-flow/low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2011; 124:e739-741
40. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007; 115:2856-2864
41. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26:1309–13.
42. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, et al. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001; 86:381–6.
43. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, et al. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2002;11: 204–9.
44. Kang DH, Park SJ, Rim JH, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121:1502–9.
45. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1356–63.

46. Quere JP, Monin JL, Levy F, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2006; 113:1738–44.
47. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1781–9.
48. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1466–72.
49. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res* 2013; 113:223–37.
50. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M et al. Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. Database Committee of the Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg*. 1999 Apr; 67(4): 943-51.
51. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 1; 37(3): 885-92
52. Jolobe O: Surgery in aortic stenosis in severely symptomatic patients older than 80years. Experience in a single UK Centre. *Heart* 83: 583, 2000
53. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation* 1997 Nov 18; 96(10): 3403-8.
54. Eichstaedt HC, Easo J, Harle T, Dapunt OE. Early single-center experience in sutureless aortic valve implantation in 120 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013
55. Bouchard D, Perrault LP, Carrier M, et al. Ministernotomy for aortic valve replacement. A study of the preliminary experience. *Can J surg* 43: 39-42, 2000
56. Lung B et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 2003; 24:1231-1243
57. Pellikka, Sarano et al. Outcome of 622 Adults with Asymptomatic, Hemodynamically Significant Aortic Stenosis during Prolonged Follow-Up. *Circulation* 2005
58. Charlson E et al. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006; 15:312-321
59. Euro Heart Survey: Factors Associated with the Absence of Intervention - Multivariate Analysis. *Eur Heart J*. 2003; 24:1231-43.
60. Cribier A, Savin T, Saoudi N et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986; 1:63-67
61. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI balloon valvuloplasty registry. *Circulation*. 1991; 84:2383-2397

62. McKay RG. The Mansfield scientific aortic valvuloplasty registry: Overview of acute hemodynamic results and procedural complications. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17:485-491
63. O'Keefe JH, Jr., Vlietstra RE, Bailey KR, et al. Natural history of candidates for balloon aortic valvuloplasty. *Mayo Clin Proc.* 1987; 62:986-991
64. Eltchaninoff H, Cribier A, Tron C et al. Balloon aortic valvuloplasty in elderly patients at high risk for surgery, or inoperable. Immediate and mid-term results. *Eur Heart J.* 1995; 16:1079-1084
65. Shareghi S, Rasouli L, Shavelle DM, et al. Current results of balloon aortic valvuloplasty in high-risk patients. *J Invasive Cardiol.* 2007; 19:1-5
66. Jabbour RJ, Dick R, Walton AS. Aortic balloon valvuloplasty--review and case series. *Heart Lung Circ.* 2008; 17 Suppl 4:S73-81
67. Saia F, Marrozzini C, Ciuca C et al. Emerging indications, in-hospital and long-term outcome of balloon aortic valvuloplasty in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention.* 2013; 8:1388-1397
68. Pedersen WR, Klaassen PJ, Pedersen CW et al. Comparison of outcomes in high-risk patients >70 years of age with aortic valvuloplasty and percutaneous coronary intervention versus aortic valvuloplasty alone. *Am J Cardiol.* 2008; 101:1309-1314
69. Hamid T, Eichhofer J, Clarke B, Mahadevan VS. Aortic balloon valvuloplasty: Is there still a role in high-risk patients in the era of percutaneous aortic valve replacement? *J Interv Cardiol.* 2010; 23:358-361
70. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation.* 2002; 106:3006-3008
71. Grube E, Schuler G, Buellesfeld R et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding Core Valve prosthesis: Device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:69-76
72. Piazza N, Grube E, Gerckens U, den et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 F) Core Valve Revalving system: Results from the multicenter, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention.* 2008; 4:242-249
73. Zajarias A, Cribier AG. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1829-1836
74. Linke A. One year results of Core valve ADVANCE. *EuroPCR.* 2013
75. Linke A. Two year advance date for Medtronic's Core Valve. *EuroPCR.* 2014
76. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N et al. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6:443-451

77. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014; 370:1790-1798
78. Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS et al. CoreValve Italian Registry I. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding core valve prosthesis. *Eur Heart J*. 2012; 33:969-976
79. Buellesfeld L., Gerckens U., Schuler G., 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: durability a self-expandable valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:1650-1657.
80. Gotzmann M, Czauderna A, Hehnen T et al. Three-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With the CoreValve Prosthesis: *J Am Coll Cardiol*. August 15, 2014 Volume 114, Issue 4, Pages 606–611
81. 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; 363:1597–1607.
82. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2011; 124:425-33.
83. Vahanian A. The SOURCE XT TAVI Registry: Thirty day outcomes in a 2,700 patients. International clinical registry with a second generation balloon expandable transcatheter heart valve using multiple access techniques. Presented at EuroPCR, May 15-18, 2012, Paris.
84. Généreux P, Webb JG, Svensson LG, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:1043-1052.
85. Généreux P, Head S, Van Mieghem N et al. Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Valve Academic Research Consortium Definitions. A Weighted Meta-Analysis of 3,519 Patients from 16 Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:2317–2326
86. Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B et al. True percutaneous approach for transfemoral aortic valve implantation using the Prostar XL device: impact of learning curve on vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5:207-14.
87. Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B et al. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4:851-8.
88. Mussardo M, Latib A, Chieffo A, et al. Periprocedural and Short-Term Outcomes of Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation With the Sapien XT as Compared With the Edwards Sapien Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4:743–750.
89. Toggweiler S, Gurvitch R, Leipsic J, et al. Percutaneous aortic valve replacement: vascular outcomes with a fully percutaneous procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:113-8.

90. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart*. 2011; 97:899–906.
91. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012; 366:1705-1715.
92. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:1585-1595
93. Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, et al. For the ADVANCE study Investigators. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-Centre ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2014 Mar 28.
95. Toggweiler S, Humphries KH, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:413-419
96. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL et al. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation*. 2010; 122:1319-1327
97. Chiam PTL, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: Evolution of the technology. *Am Heart J*. 2009; 157: 229-242.
98. Leon MB, Piazza N, 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; 32:205-217
99. Lancellotti P, Rosenhek R, et al. Esc working group on valvular heart disease position paper--heart valve clinics: Organization, structure, and experiences. *Eur Heart J*. 2013; 34:1597-1606
100. Leontyev S, Walther T, Borger MA et al. Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE. *Ann. Thorac. Surg*. 87(5), 1440–1445 (2009).
101. Florath I, Albert A, Boening A, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: identification of high-risk patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 37(6), 1304–1310 (2010).
102. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroScore). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 16:9-13
103. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T et al. Euroscore: A systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 25:695-700
104. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroScore. *Eur Heart J*. 2003; 24:881-882
105. Rosenhek R, Lung B, Tornos P, et al. ESC working group on valvular heart disease position paper: Assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2012; 33:822-828, 828a, 828b

106. Rodes-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.* 55(11), 1080–1090 (2010).
107. Laihawi H, Bonan R, Asgar A et al. Anatomic suitability for present and next generation transcatheter aortic valve prostheses: evidence for a complementary multidevice approach to treatment. *JACC Cardiovasc. Interv.* 3(8), 859–866 (2010).
108. Eltchaninoff H, Kerkeni M, Zajarias A et al. Aorto-iliac angiography as a screening tool in selecting patients for transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien bioprosthesis. *EuroIntervention* 5(4), 438–442 (2009).
109. Chin D. Echocardiography for transcatheter aortic valve implantation. *Eur. J. Echocardiogr.* 10(1), i21–i29 (2009).
110. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(3), 186–194 (2010).
111. Nietlispach F, Leipsic J, Al-Bugami S et al. CT of the ilio-femoral arteries using direct aortic contrast injection: proof of feasibility in patients screened towards percutaneous aortic valve replacement. *Swiss Med. Wkly* 139(31–32), 458–462 (2009).
112. Tops LF, Wood DA, Delgado V et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with Multislice Computed Tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 1(3), 321–330 (2008).
113. Wood DA, Tops LF, Mayo JR et al. Role of Multislice Computed Tomography in transcatheter aortic valve replacement. *Am. J. Cardiol.* 103(9), 1295–1301 (2009).
114. Piazza N, De Jaegere P, et al. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 1(1), 74–81 (2008).
115. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 55(3), 186–194 (2010).
116. Chin D. Echocardiography for transcatheter aortic valve implantation. *Eur. J. Echocardiogr.* 10(1), i21–i29 (2009).
117. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(3), 186–194 (2010)
118. Detaint 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.* 2(9), 821–827 (2009).

119. Suh WM, Witzke CF, Palacios IF. Suicide left ventricle following transcatheter aortic valve implantation. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 76(4), 616–620 (2010).
120. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Stocker B et al. Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic Core Valve bioprosthesis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56(20), 1623–1629 (2010).
121. Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M et al. Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. *Am. Heart J.* 157(5), 860–866 (2009).
122. Delgado V, Schuijf JD, Bax JJ. Pre-operative aortic valve implantation evaluation: Multimodality imaging. *EuroIntervention.* 2010; 6 Suppl G: G38-47
123. Tops LF, Wood DA, Delgado V et al. Non-invasive evaluation of the aortic root with Multislice Computed Tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008; 1:321-330
124. Eltchaninoff H, Kerkeni M, Zajarias A et al. Aorto-iliac angiography as a screening tool in selecting patients for transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien bioprosthesis. *EuroIntervention* 5(4), 438–442 (2009).
125. Delgado V, Ng AC, Shanks M et al. Transcatheter aortic valve implantation: role of multimodality cardiac imaging. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 8(1), 113–123 (2010).
126. Jilaihawi H, Bonan R, Asgar A et al. Anatomic suitability for present and next generation transcatheter aortic valve prostheses: evidence for a complementary multidevice approach to treatment. *JACC Cardiovasc. Interv.* 3(8), 859–866 (2010).
127. Petronio AS, De Carlo M, et al. Safety and efficacy of the subclavian approach for transcatheter aortic valve implantation with the Core Valve Revalving system. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3(4):359-366.
128. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Toutouzas K, Economopoulos G, Kalogeras KI, Stefanadis C. Successful percutaneous aortic valve implantation via a stenotic left subclavian artery access. *Heart Vessels.* 2010; 25(4):359-362.
129. Karavolias GK, Georgiadou P, Houri M, Sbarouni E, Thomopoulou S, Tsiapras D, Smirli A, Balanika M, Voudris V. Percutaneous aortic valve implantation of the Medtronic CoreValve self-expanding valve prosthesis via left subclavian artery access: the first case report in Greece. *Hellenic J Cardiol.* 51(4):362-367.
130. Latsios G, Gerckens U, Grube E et al. Transaortic transcatheter aortic valve implantation: a novel approach for the truly "no-access option" patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 1; 75(7):1129-1136.
131. Kaleschke G, Seifarth H et al. Imaging decision-making for transfemoral or transapical approach of transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2010; 6 Suppl G: G20-27

132. Vahanian A, Alfieri O. Guidelines on Valvular Heart Disease in clinical practice. *EuroIntervention* 2013; 9:S11-S13
133. Guinot PG, Depoix JP, Etchegoyen L et al. Anesthesia and perioperative management of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: analysis of 90 consecutive patients with focus on perioperative complications. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 24(5), 752–761 (2010).
134. Covello RD, Ruggeri L, Landoni G et al. Transcatheter implantation of an aortic valve: anesthesiological management. *Minerva Anesthesiol.* 76(2), 100–108 (2010).
135. Fraccaro et al. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009; 2:828–33
136. Vavouranakis M, Vrachatis DA, Toutouzas KP, Chrysohoou C, Stefanadis C. “Bail out” procedures for malpositioning of aortic valve prosthesis (CoreValve). *Int J Cardiol.* 2010; 145: 154-155.
137. Cribier A, Litzler PY, Eltchaninoff H, et al. Technique of transcatheter aortic valve implantation with the Edwards-Sapien heart valve using the transfemoral approach. *Herz* 2009; 34:347- 356.
138. Sinning J, Hammerstingl C, et al: Aortic Regurgitation Index Defines Severity of Peri-Prosthetic Regurgitation and Predicts Outcome in Patients after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC* Vol. 59, No. 13, 2012
139. Ewe SH, Delgado V, Bax JJ. Imaging and quantification of aortic regurgitation after TAVI. *EuroIntervention.* 2012; 8 Suppl Q: Q21-30
140. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 121(7), 870–878 (2010).
141. Ghanem A, Muller A, Nahle CP et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(14), 1427–1432 (2010).
141. Leon MB, Smith CR, Mack M et al. PARTNER Trial Investigators Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010; 363(17):1597
142. Makkar RR, Fontana GP et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(18):1696.
143. Eggebrecht et al. Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Implantation for Degenerated Bioprosthetic Heart Valves. *JACC Intv.* 2011; 4(11):1218-1227.
144. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S et al .Transcatheter Aortic Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Surgical Valves . *JAMA*; 2014; 312:162–170
145. Smilde TD, Veldhuisen DJ, Navis G, et al. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 114:1572–80



146. Karavolias GK, Georgiadou P, Hourli M, Sbarouni E, Thomopoulou S, Tsiapras D, Smirli A, Balanika M, Voudris V. Percutaneous aortic valve implantation of the Medtronic CoreValve self-expanding valve prosthesis via left subclavian artery access: the first case report in Greece. *Hellenic J Cardiol.* 2010 Jul-Aug; 51(4):362-7. *Hellenic J Cardiol.* 2010 Jul-Aug; 51(4):362-7.
147. Guarracino F, Covello RD, Landoni G, et al. Anesthetic management of transcatheter aortic valve implantation with trans axillary approach. *J Cardi Vasc Anesth* 2011 Jun; 25(3):437-43.
148. 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.
149. Moat NE, Ludman P, de Belder MA et al. Long-term outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2130–8.
150. Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Kalogeras K, Vrachatis D, Aznaouridis C, Moldovan C, Masoura C, Thomopoulou S, Lazaros G, Stefanadis C. Predictive factors of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation in patients treated with a default percutaneous strategy. *Cardiovasc Ther.*2013; 31:e46-54.
151. Vavuranakis M, Kalogeras K, Vrachatis D, Kariori M, Voudris V, Aznaouridis K, Moldovan C, Vaina S, Lazaros G, Masoura K, Thomopoulou S, Stefanadis C. Catheter. Inferior epigastric artery as a landmark for transfemoral TAVI. Optimizing vascular access? *Cardiovasc Interv.* 2013 May; 81(6):1061-6.
152. Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multicenter real-world registry. *Eur Heart J.* 2011; 32:198-204.
153. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311:1503-14.
154. 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.
155. Kostopoulou A, Karyofyllis P, Livanis E, Thomopoulou S, Stefopoulos C, Doudoumis K, Theodorakis G, Voudris V. Permanent pacing after Transcatheter Aortic Valve Implantation of a CoreValve prosthesis as determined by electrocardiographic and electrophysiological predictors: a single-center experience. *Europace.* 2016 Jan; 18(1):131-7.
156. Thomopoulou S, Vavuranakis M, Karyofyllis P, Kariori M, Karavolias G, Balanika M, Smyrli A, Stefopoulos C, Sbarouni E, Moldovan C, Khoury M, Stefanadis C, Voudris V. Four-year clinical results of transcatheter self-expanding Medtronic CoreValve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis. *Age Ageing.* 2016 May; 45(3):427-30.

157. Genereux 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.
158. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, et al. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circulation Cardiovasc Interv*. 2008; 1:74-81.
159. Lerakis S, Hayek S, Douglas P et al. Paravalvular Aortic Leak after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2013; 127:397-407
160. Vavuranakis M, Kariori M, Aznaouridis K, et al. "String sign": a mismatch of currently available self-expandable valve and the annulus sizing? *Int J Cardiol*. 2014; 171:e28-30.
161. Yong Z, Wiegerinck E, et al Predictors and Prognostic Value of Myocardial Injury during Transcatheter Aortic Valve Implantation *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5:415-423
162. Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, et al The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation *EuroIntervention*. 2016 Apr 20; 11(13):1522-9
163. Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A, et al. Post-Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc*.2016; 5: e002430
164. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 22; 62(17):1552-62
165. Sinning JM, Ghanem A, Steinhäuser H et al. Renal Function as Predictor of Mortality in Patients After Percutaneous Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3; 1141–1149
166. Königstein M, Ben-Assa E, Abramowitz Y, et al. Usefulness of updated Valve Academic Research Consortium-2 criteria for acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2013; 112:1807-11
167. 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.
168. 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
169. Giordana F, D'Ascenzo F, Nijhoff F, et al. Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2014; 114:1447-55
170. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation*. 2000; 101:1940–1946

171. Lauten A, Zahn R, Horack M et al. German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 May; 5 (5):552-9