



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής:
Καθηγητής Γεράσιμος Φιλιππάτος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 52145

**Μελέτη ηχωκαρδιογραφικών δεικτών σε ασθενείς με ανεπάρκεια
μιτροειδούς που αντιμετώπιστηκαν με διακαθετηριακή επιδιόρθωση
(Edge-to-Edge Repair)**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Γ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ
ΕΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

AΘΗΝΑ 2022

**Μελέτη ηχοκαρδιογραφικών δεικτών σε ασθενείς με ανεπάρκεια
μιτροειδούς που αντιμετωπίστηκαν με διακαθετηριακή επιδιόρθωση
(Edge-to-Edge Repair)**

Κωνσταντίνος Γ. Παπαδόπουλος

Ημερομηνία αίτησης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 17/01/2018

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 13/02/2018

Ημερομηνία ορισμού του θέματος της διδακτορικής διατριβής: 16/05/2018

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 01/06/2022

ΤΡΙΜΕΛΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Οικονομίδης Ιγνάτιος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» (Επιβλέπων)

Ιωάννης Παρίσης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Γεράσιμος Φιλιππάτος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γεράσιμος Φιλιππάτος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Δημήτριος Αλεξόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Ιωάννης Παρίσης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Κωνσταντίνος Τούτουζας, Καθηγητής Καρδιολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Οικονομίδης Ιγνάτιος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Κωνσταντίνα Αγγέλη, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Κίμων Σταματελόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Θεραπευτικής-Καρδιολογίας, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Γεράσιμος Σιάσος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ὅμιμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἄσκληπιόν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἱστορας ποιέμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε, ἰηγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μαθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελῆς τε καὶ ἀκροήσεως καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμῆ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοιῖσι τε καὶ ἀρκασμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλω δὲ οὐδενί. Διαιτήμασι τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξην. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοσήνδε, ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὰ πεσοῦν φθόριον δώσω. Ἄγνως δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐσχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ἀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σαμμάτων καὶ ἀνδράων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἰηγέμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχεόντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρ' ἀπᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον, παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τὰναντία τουτέων.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Εκπαίδευση & Ακαδημαϊκοί Τίτλοι

Απόφοιτος Ιατρικής σχολής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης το έτος 2005

Ειδικότητα παθολογίας στο Γ.Ν. ΞΑΝΘΗΣ τα έτη 2008-2009

Ειδικότητα καρδιολογίας στο Γ.Ν. ΞΑΝΘΗΣ το έτος 2010

Ειδικότητα καρδιολογίας στο Π.Γ.Ν.Α «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ» τα έτη 2011-2013

Απόκτηση τίτλου ιατρικής ειδικότητας «Καρδιολογίας» το έτος 2013 από το νοσοκομείο Π.Γ.Ν.Α «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ»

Εκπαίδευση στις νεότερες τεχνικές υπερήχων καρδιάς (**Stress Echo, Διοισοφάγειο υπέρηχο, Strain Imaging**) για 2 έτη (2014-2015) στα νοσοκομεία Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» και Ν.Ε.Ε.Σ. «ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ», πιστοποιημένος από το υπουργείο Υγείας.

Ευρωπαϊκή πιστοποίηση στο διοισοφάγειο υπέρηχο καρδιάς (2016) – **European TOE accreditation**

Εκπαίδευση στο **Strain imaging – Speckle Tracking** (Berlin, 2016)

Εκπαίδευση στο **3D Cardiac Echo** (τρισδιάστατη απεικόνιση καρδιάς) στο Echo lab του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου της **Padua, Italia** (2017)

Εκπαίδευση στο 3D Cardiac Echo (Hands-on Intensive course), **Berlin (2018)**

Πιστοποίηση στο **stress echo** από τη Βρετανική εταιρία ηχοκαρδιογραφίας (**BSE/ Milton Keynes University, 2018**)

Μέλος Εταιριών

- Μέλος της Ελληνικής Καρδιολογικής εταιρίας (**EKE**)
- Μέλος του πυρήνα της Ομάδος εργασίας ηχοκαρδιολογίας
- Μέλος της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρίας (**ESC**) και της Ευρωπαϊκής εταιρίας Καρδιαγγειακής απεικόνισης (**EACVI**)
- Μέλος της Ευρωπαϊκής Ομάδας Εργασίας βαλβιδοπαθειών
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρίας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης
- Μέλος της Ευρωπαϊκής εταιρίας Καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (**ERC**)

Μέλος Συντακτικής Επιτροπής Περιοδικών

Reviewer: “Clinical Anatomy Journal”, Mayo Clinic, USA, “BMC Cardiovascular Disorders” journal, “ESC Heart Failure” journal, “PLOS one” journal, “World Journal of Cardiology”, “Clinical Case reports” journal, “Frontiers In cardiovascular Medicine”, “Hellenic Journal of cardiology”, “The Egyptian Heart Journal”, “Echocardiography Journal”

Editor: Associate editor of “Echocardiography Journal”, Review Editor of “Frontiers In CardioVascular Medicine”

Επαγγελματική Προϋπηρεσία

- Καρδιολόγος σε εταιρία αεροδιακομιδών (**Gamma air medical**) (2013-2016)
- Καρδιολόγος στην εταιρία **SOS ΙΑΤΡΟΙ** (02/2014-12/2015)
- Υπεύθυνος ιδιωτικού καρδιολογικού εργαστηρίου υπερήχων «**MEDISOUND**» (2014-2019)
- Υπεύθυνος καρδιολογικού εργαστηρίου υπερήχων στο κέντρο «**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΑΘΗΝΩΝ**» (01-03/2015)

- Επιμελητής του τμήματος διακαθετηριακών βαλβίδων του νοσοκομείου «**ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ**» (2015-2019)
- Υπεύθυνος Εργαστηρίου Υπερήχων Καρδιάς του νοσοκομείου «**ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**» (2019 έως τώρα)

Εκπαιδευτική Πείρα

Εκπαιδευτής εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής της Ευρωπαϊκής εταιρίας αναζωογόνησης (**ALS instructor of ERC**)

Εκπαιδευτής διοισοφαγείου υπερήχου καρδιάς της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας (**TOE instructor of the EACVI**)

Διαλέξεις στο **ΕΚΠΑ** (πανεπιστήμιο Αθηνών) στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση»

Proctor/Consultant της **GE Healthcare** σε advanced cardiac echo techniques, υπεύθυνος για τη Νοτιο-Ανατολική Ευρώπη

Διοργάνωση πολλαπλών διεθνών σεμιναρίων στην τρισδιάστατη απεικόνιση καρδιάς (**4D Intensive Hands-on Echo Course**)

Διοργάνωση διεθνούς συνεδρίου Καρδιαγγειακής Απεικόνισης «**Athens Medical Group CardioVascular Imaging congress**» **18-19/03/2022**

Κλινικό & Ερευνητικό Ενδιαφέρον

- Ερευνητικό ενδιαφέρον: Ερευνητής σε πανευρωπαϊκές και παγκόσμιες μελέτες, **RESHAPE-HF2, EVOLUT-R FORWARD, INTREPID, SPACER, POSE study, CLASP, CLASP-P5, Interaction Study**

Διακρίσεις & Βραβεία

Εκπαιδευτής της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρίας στο διοισοφάγειο υπέρηχο (**TOE instructor**)

Faculty member στα συνέδρια EuroEcho 2017, 2018, 2019

Chairman at EuroEcho 2018, Milan

Βραβείο καλύτερης επιστημονικής εργασίας στο Πανευρωπαϊκό & Παγκόσμιο συνέδριο καρδιολογίας, Παρίσι 2019

1^ο βραβείο καλύτερης ερευνητικής εργασίας στο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, Οκτώβριος 2020

Fellow της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (**FESC**)

Fellow της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιαγγειακής Απεικόνισης (**FEACVI**)

Προσκεκλημένος ομιλητής σε πανευρωπαϊκά και παγκόσμια συνέδρια

- EUROECHO 2015, 2017,2018,2019, 2020
- LONDON VALVES 2016, 2017,2018,2019
- HEART FAILURE, 2017, Paris
- 3D 360°, World congress in 3D cardiac Echo, Padua, Italy, 2017
- ESC congress 2019, 2020

Δημοσιεύσεις

1. O.O. Tok; I. Ikonmidis; **K. Papadopoulos**; Ö. Göktekin; G. Bingöl; G. Di Salvo. High take off left main coronary artery accompanied by multicryptic left ventricle myocardium detected by Cardiac Computerized Tomography

- in a Young Male: Case report. *BMC Cardiovascular Disorders* (Ahead of Print)
2. Kadoglou N, Papadopoulos CH, **Papadopoulos K**, et al. Updated knowledge and practical implementations of stress echocardiography in ischemic and non-ischemic cardiac diseases: an expert consensus of the Working Group of Echocardiography of the Hellenic Society of cardiology. *Hellenic J Cardiol.* 2021 Jul 27;S1109-9666(21)00148-2. Doi: 10.1016/j.hjc.2021.07.006
 3. **Papadopoulos K**, Özden Tok Ö, Mitrousi K, Ikonomidis I. Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):573. Published 2021 Mar 22. doi:10.3390/diagnostics11030573
 4. **Papadopoulos K**, Alexiou C, Ozden Tok O, Vannan MA. Intraoperative embolism of a right atrial myxoma: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;4(6):1-4. Published 2020 Dec 12. doi:10.1093/ehjcr/ytaa476
 5. **Papadopoulos K**, Chrissoheris M, Halapas A, Kourkovei P, Ozden Tok O, Spargias K. Emergency TAVI in a critically ill patient: A case report. *Clin Case Rep.* 2020;9(2):1024-1026. Published 2020 Dec 31. doi:10.1002/ccr3.3732
 6. Katogiannis K, Vlastos D, Kousathana F, Thymis J, Kountouri A, Korakas E, Plotas P, **Papadopoulos K**, Ikonomidis I, Lambadiari V. Echocardiography, an Indispensable Tool for the Management of Diabetics, with or without Coronary Artery Disease, in Clinical Practice. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Dec 18;56(12):709. doi: 10.3390/medicina56120709. PMID: 33352952; PMCID: PMC7767240.
 7. Tok ÖÖ, **Papadopoulos K**, Çakıllı Y, Bingöl G, Göktekin Ö, Ikonomidis I. An indirect effect of covid-19 on the heart: A case report. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2021;10:2048004020974238. Published 2021 Mar 12. doi:10.1177/2048004020974238
 8. Differential diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy and apical displacement of the papillary muscles: a multimodality imaging point of view Ünlü S, Özden Tok Ö, Avcı Demir F, **Papadopoulos K**, Monaghan MJ.

- [published online ahead of print, 2020 Oct 16]. *Echocardiography*. 2020;10.1111/echo.14895. doi:10.1111/echo.14895
9. MitraClip and Left Ventricular reverse remodeling: A strain imaging study. **Papadopoulos K**, Ikonomidis I, Chrissoheris M, et al. *ESC Heart Fail* 2020 Aug;7(4):1409-1418 (first author)
 10. Expert consensus statement for the management of patients with embolic stroke of undetermined source and patent foramen ovale: A clinical guide by the working group for stroke of the Hellenic Society of Cardiology and the Hellenic Stroke Organization. Ntaios G, Tzikas A, Vavouranakis E...**Papadopoulos K**, et al. [published online ahead of print, 2020 Mar 2]. *Hellenic J Cardiol*. 2020;S1109-9666(20)30032-4. doi:10.1016/j.hjc.2020.02.001
 11. Left atrial appendage occlusion through a patent foramen ovale: Should we or rather not? Tzikas A, **Papadopoulos K**, Konstantinou D, Ntaios G, Arampatzis C. [published online ahead of print, 2020 Feb 21]. *Hellenic J Cardiol*. 2020;S1109-9666(20)30029-4. doi:10.1016/j.hjc.2020.01.003
 12. Edge to edge mitral valve repair for acute mitral valve regurgitation due to papillary muscle rupture: Case report. **Papadopoulos K**, Chrissoheris M, Nikolaou I, Spargias K. *Eur. Heart J Case reports*. 2019 Feb 6;3(1):ytz001 (first author)
 13. Transcatheter mitral valve-in-ring implantation by the transfemoral approach: First experience in Greece. *Hellenic J cardiol*. Chrissoheris M, Halapas A, **Papadopoulos K**, et al. 2019 Jun 5;S1109-9666(19)30053-3
 14. TAVR facilitated by high-pressure balloon post dilatation to fracture the ring of the small dysfunctional aortic mosaic bioprosthesis. Halapas A, Chrissoheris M, **Papadopoulos K**, Kourkovei P, Bouboulis N, Pattakos S, Pattakos G, Spargias K. *AsiaIntervention* 2019;5:149-152
 15. Transcatheter Aortic valve Replacement in a patient with Dextrocardia and situs inversus Totalis. Pattakos G, Chrissoheris M, Halapas A, **Papadopoulos K**, Kourkovei P, Bouboulis N, Pattakos S, Spargias K. *Ann Thorac Surg*. 2019 Jan;107(1):e33-e35

16. Transcatheter MitraClip implantation facilitated by transthoracic echocardiography. Chrissoheris MP, Halapas A, **Papadopoulos K**, Spargias K. J Echocardiogr. 2017 Nov 27
17. Anomalies of the inferior vena cava: a report of two cases and a short review of the literature. Kapetanakis S, **Papadopoulos C**, Galani P, Dimitrakopoulou G, Fiska A. Folia Morphol. 2010 Aug;69(3):123-7
18. Muscle abnormalities of the chest in poland's syndrome: variations and proposal for a classification. Stylianos Kapetanakis, **Constantinos Papadopoulos**, Alexandros Triantafilidis, Alik Fiska, Nikolaos Agrogiannis, Demetriou Maria, Petros Panagiotou. Surg Radiol Anat. 2012 Jan;34(1): 57-63
19. Evaluation of improvement in quality of life and physical activity after total knee arthroplasty in greek elderly women. Tsonga T, kapetanakis S, **Papadopoulos C**, papathanasiou J, Mourgias N, Georgiou N, Fiska A, Kazakos K. open Orthop J. 2011;5:343-7
20. Hypovolemic shock due to giant uterus leiomyoma detachment. Galani P, Kapetanakis S, **Papadopoulos C**, Dimitrakopoulou G, kosma L, lafoyianni S, Dimitrakova E, Papathanasiou J. Akush Ginekol. 2010;49(5):68-71
21. Body composition and standing long jump in young men athletes aged 6-13 years. Kapetanakis S, **Papadopoulos K**, et al. Journal of medicine and medical sciences. 2010;1(9):418-422

Abstracts

Preserved Global Longitudinal Strain predicts left ventricular reverse remodeling one year after edge-to-edge mitral valve repair in functional mitral regurgitation. **K.Papadopoulos**, I. Ikonomidis, M. Chrissoheris, A. Chalapas, P. Kourkoveleli, C. Chrysohoou, A. Avgeropoulou, J. Parissis, P. Vardas, K.Spargias. (ESC congress 2019)

[Global left ventricular myocardial work efficiency as a prognostic marker for clinical responders one year after edge-to-edge mitral valve repair in patients with functional mitral regurgitation.](#) **K.Papadopoulos**, I. Ikonomidis, M. Chrissoheris,

A. Chalapas, P. Kourkouveli, P. Vardas, K.Spargias. (*Accepted abstract at EuroEcho 2019*)

[Acute changes of mitral annular dimensions after transcatheter edge-to-edge repair: an indirect annuloplasty method?](#) **K.Papadopoulos**, I. Ikonmidis, M. Chrissoheris, A. Chalapas, P. Kourkouveli, P. Vardas, K.Spargias. (*Accepted abstract at EuroEcho 2019*)

[Novel echocardiographic markers as predictors for left ventricular reverse remodeling one year after edge-to-edge mitral valve repair in patients with functional mitral regurgitation.](#) **K.Papadopoulos**, I. Ikonmidis, M. Chrissoheris, A. Chalapas, P. Kourkouveli, P. Vardas, K.Spargias. (*Accepted abstract at EuroEcho 2019*)

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Τηλ: +302310400000

Κινητό: +306937435062

email: papadocardio@gmail.com , papadopoulos@pericardium.gr

Website: pericardium.gr

Αφιερωμένο στον μικρό μου Γιώργο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	17
----------	----

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

i. Εισαγωγή	25
ii. Ανατομία της μιτροειδούς βαλβίδος	25
iii. Ταξινόμηση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος	26
iv. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος	28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

i. Μέθοδοι αντιμετώπισης της λειτουργικής ανεπάρκειας	33
ii. Ο ρόλος της ηχοκαρδιογραφίας στις διακαθετηριακές επεμβάσεις	34
iii. Συσκευές για επιδιόρθωση των γλωχίνων	35
iv. Συσκευές για επιδιόρθωση του μιτροειδικού δακτυλίου	40
v. Συσκευές για αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδος	40

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

i. Εισαγωγή στο MitraClip	42
ii. Σε ποιους ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια προτείνεται η τοποθέτηση MitraClip	44

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

i. Μυοκαρδιακή παραμόρφωση αριστερής κοιλίας	48
--	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

i.	Μυοκαρδιακό έργο αριστερής κοιλίας	53
ii.	Μεθοδολογία	56
iii.	Τιμές αναφοράς	59
iv.	Το μυοκαρδιακό έργο στις καρδιακές παθήσεις	62
v.	Το μυοκαρδιακό έργο στην καρδιακή ανεπάρκεια	65

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

i.	Εισαγωγή	69
ii.	Πληθυσμός μελέτης	71
iii.	Κλινικά δεδομένα	73
iv.	Δεδομένα από την ηχοκαρδιογραφική διαθωρακική μελέτη	74
v.	Δεδομένα μυοκαρδιακής παραμόρφωσης	75
vi.	Παρακολούθηση	78

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

i.	Στατιστική ανάλυση	79
ii.	Μεταβλητότητα μετρήσεων	81

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

- | | | |
|------|--|----|
| i. | Αποτελέσματα | 82 |
| ii. | Κλινικά δεδομένα των δύο υπο-ομάδων | 83 |
| iii. | Ηχοκαρδιογραφικά δεδομένα των ασθενών που έλαβαν το MitraClip σε σχέση με την ομάδα ελέγχου | 84 |
| iv. | Δεδομένα μυοκαρδιακής παραμόρφωσης των ασθενών που έλαβαν το MitraClip σε σχέση με την ομάδα ελέγχου | 84 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

- | | | |
|----|--|----|
| i. | Προγνωστικοί παράγοντες κλινικής ανταπόκρισης και αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας ένα χρόνο μετά την τοποθέτηση MitraClip | 86 |
|----|--|----|

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

- | | | |
|-----|--------------|----|
| i. | Συζήτηση | 89 |
| ii. | Συμπεράσματα | 95 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

- | | | |
|----|--------------|----|
| i. | Βιβλιογραφία | 96 |
|----|--------------|----|

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

- | | | |
|----|---------------------|-----|
| i. | Πίνακες και σχήματα | 112 |
|----|---------------------|-----|

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος αποτελεί το 25% όλων των βαλβιδοπαθειών. Τα τελευταία δέκα χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την αντιμετώπιση των ασθενών που λόγω συννοσηροτήτων, προχωρημένης ηλικίας ή σοβαρής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας κρίνονται υψηλού χειρουργικού κινδύνου και μένουν χωρίς θεραπεία. Προς αντιμετώπιση αυτών των ασθενών έχουν αναπτυχθεί διακαθετηριακές θεραπείες που στοχεύουν στην επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδος. Από αυτές τις θεραπείες η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη συσκευή είναι το MitraClip και η τεχνική συμπλησίας των γλωχίνων/ Transcatheter Edge-to-edge repair-TEER (ανάλογη με την τεχνική Alfieri) με πάνω από 150.000 εμφυτεύσεις παγκοσμίως από το 2008 που έλαβε CE Mark.

Στην Ελλάδα οι πρώτες εμφυτεύσεις MitraClip έγιναν το 2011 από την ομάδα του κ. Σπάργια στο νοσοκομείο «ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ» της οποίας είχα την τιμή να είμαι ενεργό μέλος επί σειρά ετών. Στις διακαθετηριακές επεμβάσεις της μιτροειδούς βαλβίδος όλα αυτά τα χρόνια αντιμετωπίστηκαν ασθενείς τόσο με οργανική όσο και με λειτουργική ανεπάρκεια. Στην οργανική ανεπάρκεια η απόφαση της ομάδας καρδιάς για διακαθετηριακή παρέμβαση βασιζόταν στο χειρουργικό σκορ κινδύνου και όλοι οι ανεγχείρητοι και οι υψηλού χειρουργικού κινδύνου ασθενείς αντιμετωπίζονταν με MitraClip. Στην λειτουργική ανεπάρκεια όμως,

από τους ανεγχείρητους ασθενείς πολλές φορές υπήρχε αμφιβολία για το κλινικό όφελος από τη συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση. Αυτή η αμφιβολία προέκυπτε από το κενό που υπήρχε στις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με λειτουργική ανεπάρκεια. Παρόλο που υπήρχαν μεγάλες μελέτες και registries όπως η EVEREST REALISM, EVEREST HRS και η μελέτη TRAMI που αποδείκνυαν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου στην λειτουργική ανεπάρκεια και το όφελος των ασθενών στην θνητότητα, αυτές δεν ήταν τυχαιοποιημένες μελέτες. Όταν ανακοινώθηκαν οι δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες MITRA-FR και COAPT, αυτές δυστυχώς έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα από την τοποθέτηση της συσκευής MitraClip και εγείραν μακροχρόνιες συζητήσεις σχετικά με το ποιοι ασθενείς επωφελούνται τελικά από αυτή την μέθοδο.

Η συγκεκριμένη διατριβή συμπεριέλαβε 86 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή μη-ισχαιμικής αιτιολογίας, χαμηλό κλάσμα εξώθησης και συνοδό μέτρια προς σοβαρή και σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος. Η εκπόνηση αυτού του έργου έγινε με τη συμβολή 1) του εργαστηρίου ηχωκαρδιολογίας της Β' πανεπιστημιακής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου από το νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», με υπεύθυνο τον καθηγητή Ιγνάτιο Οικονομίδη και 2) του τμήματος διακαθετηριακών βαλβίδων του νοσοκομείου «ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ» με διευθυντή τον καρδιολόγο

Κωνσταντίνο Σπάργια. Σκοπός της μελέτης ήταν αφενός να συγκρίνουμε κλινικά και ηχοκαρδιογραφικά τους ασθενείς που έλαβαν MitraClip σε σχέση με μία ομάδα ελέγχου που συνέχισε συντηρητική φαρμακευτική θεραπεία και αφετέρου να βρεθούν ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες που θα μπορούσαν να προβλέψουν ποιοι ασθενείς θα επωφεληθούν από την τοποθέτηση του MitraClip. Το κλινικό όφελος το προσδιορίσαμε μέσω της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA, της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης και των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου. Το ηχοκαρδιογραφικό όφελος προσδιορίστηκε μέσω της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και της μείωσης του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου, δεδομένου ότι αυτό επηρεάζει το προσδόκιμο ζωής και είναι το τελικό επιθυμητό αποτέλεσμα όλων των θεραπειών της καρδιακής ανεπάρκειας. Μέσω αυτής της εκτίμησης των ασθενών αποσκοπούσαμε να αναδείξουμε την αξία της διατηρημένης απόδοσης της αριστερής κοιλίας στην ανάστροφη αναδιαμόρφωση, την σημαντικότητα της παρουσίας μεγάλου βαθμού ίνωσης του μυοκαρδίου και την σημασία που έχει να αντληφθούμε εάν τα συμπτώματα του ασθενούς μας οφείλονται στην προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και ίνωση της αριστερής κοιλίας ή στη συνοδό σημαντική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος.

Η συγκεκριμένη διατριβή είχε θετική έκβαση καταφέροντας να ανιχνεύσει δύο δείκτες συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας οι οποίοι προέβλεψαν την

ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας ένα χρόνο μετά την τοποθέτηση του MitraClip. Οι δείκτες αυτοί είναι το επίμηκες strain της αριστερής κοιλίας (GLS) και το συνολικό παραγωγικό έργο (GCW), που αμφότεροι βασίζονται στην εκτίμηση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης. Με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα και οι δύο δείκτες έδειξαν ότι όταν είναι σχετικά διατηρημένη η απόδοση της αριστερής κοιλίας και έχει εφεδρείες, μπορεί να αναδιαμορφωθεί μετά την εξάλειψη της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος.

Η διατριβή αυτή έχαιρε μεγάλης απήχησης στην καρδιολογική κοινότητα της Ελλάδος και του εξωτερικού έχοντας ανακοινωθεί σε Πανελλήνια καθώς και Πανευρωπαϊκά Καρδιολογικά συνέδρια. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας επιπλέον βραβεύτηκαν και αναγνωρίστηκαν:

1. Με το **1^ο βραβείο καλύτερης ελεύθερης ανακοίνωσης στις 22/10/2020** στο 41^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο
2. Ως **Outstanding Scientific Work/ Winning Moderated Poster Presentation** στο Πανευρωπαϊκό Καρδιολογικό συνέδριο (ESC Congress) στο Παρίσι το 2019
3. Ως **reference της υπο-ανάλυσης της μελέτης COAPT** με τίτλο “Left Ventricular Global Longitudinal Strain as a Predictor of Outcomes in Patients with Heart Failure with Secondary Mitral Regurgitation: The

COAPT Trial”, μια πολύ σημαντική στιγμή για όλη την ερευνητική ομάδα καθώς η μελέτη COAPT αποτέλεσε το ορόσημο για την έγκριση της τοποθέτησης του MitraClip από τον FDA και είναι η πιο σημαντική μελέτη παγκοσμίως σχετική με το αντικείμενο της έρευνάς μας.

4. Μέσω **δημοσίευσης των αποτελεσμάτων** της μελέτης μας σε ένα από τα πιο γνωστά περιοδικά παγκοσμίως, **το ESC Heart Failure**, με υψηλό Impact Factor.

Για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διατριβής καταλυτικός ήταν ο ρόλος του καθηγητή και μέντορά μου Ιγνάτιου Οικονομίδη που ήταν ταυτόχρονα ο επιβλέπων της διατριβής. Με την καθοδήγησή του, εμπιστοσύνη του στο πρόσωπό μου και αφοσίωσή του στη διατριβή, έπαιξε πρωτεύοντα ρόλο στην ολοκλήρωση της έρευνας, στη σωστή παρακολούθηση και εκτίμηση όλων των ασθενών της μελέτης, στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και στη συγγραφή και διόρθωση της διατριβής. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω προσωπικά για την υπομονή του και τη σωστή διαχείριση των δυσκολιών που αντιμετωπίσαμε μέχρι να ολοκληρωθεί η μελέτη και η δημοσίευση των αποτελεσμάτων μας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον καθηγητή Γεράσιμο Φιλιππάτο που με τις γνώσεις του στο αντικείμενο της καρδιακής ανεπάρκειας αναγνώρισε την ανάγκη

που υπάρχει να γίνουν μελέτες πάνω στην λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος και συνέβαλε στη σύλληψη της ιδέας. Οι περαιτέρω επισημάνσεις του κατά τη διάρκεια της έρευνας ήταν σημαντικές για να έχουμε τα θετικά αποτελέσματα της διατριβής αυτής.

Το τρίτο μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής, ο καθηγητής Ιωάννης Παρίσης αποτελεί έναν ιδιαίτερα αξιόλογο άνθρωπο και καρδιολόγο που έχει συμβάλει συνολικά στη διαχείριση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, συμμετέχοντας σε όλες τις μεγάλες μελέτες παγκοσμίως. Νιώθω μεγάλη τιμή που συμμετείχε ενεργά στη διατριβή μου μελετώντας τα χαρακτηριστικά των ασθενών μας, ελέγχοντας τα αποτελέσματα της μελέτης και καθοδηγώντας σε κάθε στάδιο της συγγραφή και ολοκλήρωση της διατριβής. Χωρίς την παρουσία του δεν θα είχαμε ολοκληρωμένη άποψη σχετικά με το αντικείμενο της καρδιακής ανεπάρκειας και της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον καθηγητή Κωνσταντίνο Τούτουζα ο οποίος με την εμπειρία του στις διακαθετηριακές επεμβάσεις και όντας σωστός δάσκαλος και υποστηρικτής των νέων καρδιολόγων, με βοήθησε στη σωστή διαχείριση των ασθενών που υποβάλλονται σε εμφύτευση MitraClip, μου έδωσε χρήσιμες συμβουλές για την ολοκλήρωση της έρευνας και συνέβαλε στη διαδικασία κρίσης της διδακτορικής διατριβής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια Κωνσταντίνα Αγγέλη που είναι ο άνθρωπος που μας ενέπνευσε όλους τους ηχοκαρδιολόγους στην Ελλάδα να ασχοληθούμε με τις δομικές καρδιοπάθειες. Δίνοντας απλόχερα τη γνώση στους νέους καρδιολόγους και έχοντας συνεργαστεί μαζί της σε προσωπικό επίπεδο πολλές φορές θεωρώ ότι η παρουσία της ήταν ένας σημαντικός παράγοντας για να αποφασίσω να εκπαιδευτώ στην επεμβατική ηχοκαρδιολογία. Επιπλέον θα ήθελα να την ευχαριστήσω για τη βοήθειά της στην ολοκλήρωση της διαδικασίας κρίσης της διδακτορικής μου διατριβής.

Τις θερμές μου ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στα επόμενα δύο μέλη της εξεταστικής επιτροπής τον καθηγητή Δημήτριο Αλεξόπουλο και τον καθηγητή Κίμωνα Σταματελόπουλο που εξαρχής υποστήριξαν την εκπόνηση της συγκεκριμένης διδακτορικής διατριβής και συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της συγγραφής της καθώς και στη διαδικασία κρίσης της.

Η συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή δεν θα μπορούσε να είχε συλληφθεί ως ιδέα και να ολοκληρωθεί χωρίς την άμεση στήριξη και συνεργασία του τότε διευθυντού μου Κωνσταντίνου Σπάργια και της υπόλοιπης ομάδας διαδερμικών βαλβίδων του νοσοκομείου ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ, κοντά στην οποία έμαθα τα πάντα για τις δομικές καρδιοπάθειες, συμμετείχα ενεργά σε εκατοντάδες εμφυτεύσεις βαλβίδων και πολύωρες συζητήσεις της ομάδας καρδιάς, κάτι που ολοκλήρωσε

τη σκέψη μου στη διαχείριση των δύσκολων περιστατικών βαλβιδοπαθειών και ιδίως αυτής της υπο-ομάδας ασθενών με λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος. Τους ευχαριστώ μέσα από τα βάθη της καρδιάς μου για την εξέλιξη που είχα ως άνθρωπος και επιστήμονας.

Τέλος, τίποτα στη ζωή δεν μπορεί να έχει υπόσταση όταν δεν το υποστηρίζουν τα άτομα που αγαπάς. Είναι η κινητήριος δύναμη για να αντέξεις τις ώρες σκληρής εργασίας, την κατανάλωση φαιάς ουσίας μπροστά από ένα βιβλίο και υπολογιστή, τα εκπαιδευτικά ταξίδια και την ενέργεια που πρέπει να αφιερώσεις ώστε να ολοκληρώσεις τους στόχους σου. Σε όλη αυτή την προσπάθεια η οικογένειά μου και οι δικοί μου άνθρωποι ήταν δίπλα μου να με στηρίζουν και να υπομένουν τις ζωτικές ώρες που με στερήθηκαν. Επειδή δεν αρκούν τα λόγια σε αυτές τις περιπτώσεις για να περιγράψεις την ευγνωμοσύνη που νιώθεις, απλά θα πω ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

Εισαγωγή

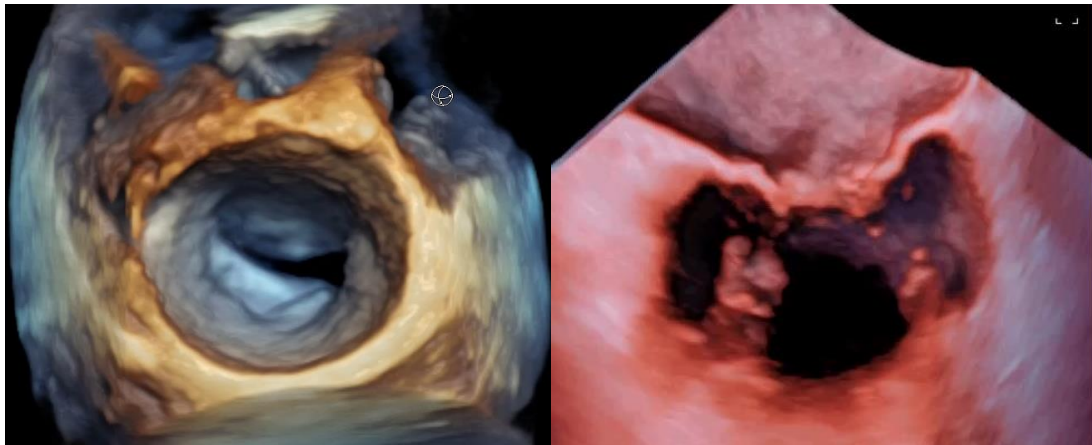
Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος είναι η πιο συχνή βαλβιδοπάθεια και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής επηρεάζει περισσότερα από 2 εκατομμύρια ασθενείς και η επίπτωση σε ηλικίες άνω των 75 ετών είναι περίπου 10%. Αποτελεί δε, την δεύτερη πιο συχνή ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση βαλβιδοπαθειών.

Το ενδιαφέρον για την ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος έχει αυξηθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες λόγω νέων τεχνολογικών επιτευγμάτων. Παρόλα αυτά, η διάγνωση και η θεραπεία της συνεχίζουν να εμφανίζουν δυσκολίες και περιορισμούς και αυτό έχει αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών που υποθεραπεύονται.

Ανατομία της μιτροειδούς βαλβίδος

Η μιτροειδής βαλβίδα εμφανίζει πολύπλοκη ανατομία (εικόνα 1) και αποτελείται από: 1) δύο ασύμμετρες γλωχίνες, μια μεγάλη πρόσθια και μια μικρότερη οπίσθια,

2) τον μιτροειδικό δακτύλιο που είναι μέρος του ινώδους σκελετού της καρδιάς,
3) την υποβαλβιδική συσκευή που απαρτίζεται από τις τενόντιες χορδές και τους θηλοειδείς μύες και 4) τις κομμισσορες που είναι τα σημεία ένωσης της πρόσθιας και οπίσθιας γλωχίνας. Δεδομένης της πολυπλοκότητας της ανατομίας της μιτροειδικής συσκευής και του εύρους της παθοφυσιολογίας που προκαλεί την ανεπάρκεια της βαλβίδος, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να υπάρχει σωστή διάγνωση και ταξινόμηση της ανεπάρκειας αυτής της βαλβίδας.

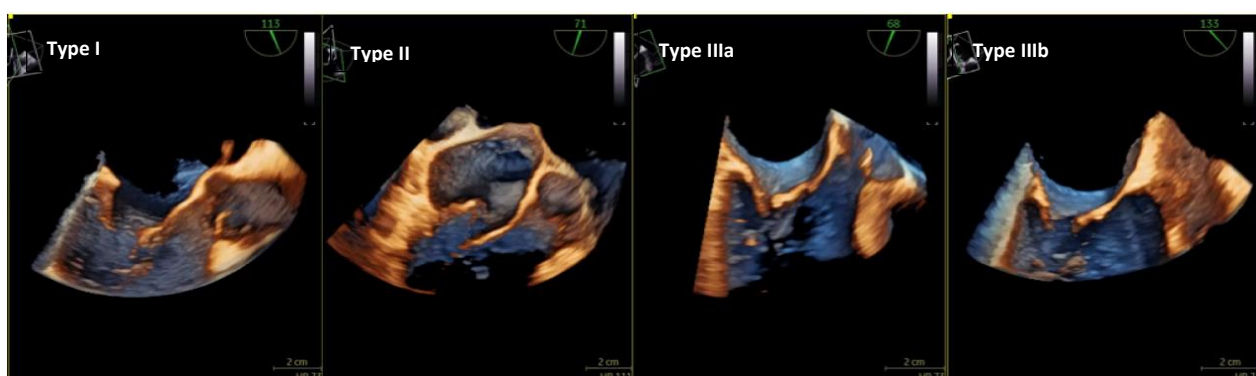


Εικόνα 1: τρισδιάστατες απεικονίσεις της μιτροειδούς βαλβίδος σε χειρουργική προβολή (εικόνα αριστερά) και της υποβαλβιδικής συσκευής με τις τενόντιες χορδές και τους θηλοειδείς μύες (εικόνα δεξιά)

Ταξινόμηση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος διαχωρίζεται σε οργανική και λειτουργική ανάλογα με την παθολογία που την προκαλεί. Η οργανική ανεπάρκεια προκαλείται από πάθηση της βαλβίδας αυτής καθ' εαυτής ενώ στην

λειτουργική ανεπάρκεια πάσχει είτε η αριστερή κοιλία είτε ο αριστερός κόλπος, ενώ οι γλωχίνες εμφανίζονται δομικά φυσιολογικές. Προκειμένου να υπάρχει σωστή επικοινωνία μεταξύ των ηχωκαρδιολόγων, των καρδιοχειρουργών και των επεμβατικών καρδιολόγων, έχει υιοθετηθεί η ταξινόμηση κατά Carpentier της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος (εικόνα 2). Με βάση την ταξινόμηση αυτή, η κατηγορία I είναι ανεπάρκεια που προκαλείται από διάταση του αριστερού κόλπου και του δακτυλίου ή από διάτρηση γλωχίνας σε περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας, η κατηγορία II από υπέρμετρη κίνηση των γλωχίνων όπως σε περιπτώσεις πρόπτωσης, η κατηγορία IIIα από περιορισμένη κίνηση των γλωχίνων στη συστολή και διαστολή, όπως σε ρευματική προσβολή της βαλβίδος, και τέλος στην κατηγορία IIIβ η ανεπάρκεια οφείλεται σε περιορισμένη κίνηση των γλωχίνων στη συστολή όπως σε αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, μετατόπιση των θηλοειδών μυών και τράβηγμα των γλωχίνων προς την κορυφή της αριστερής κοιλίας.

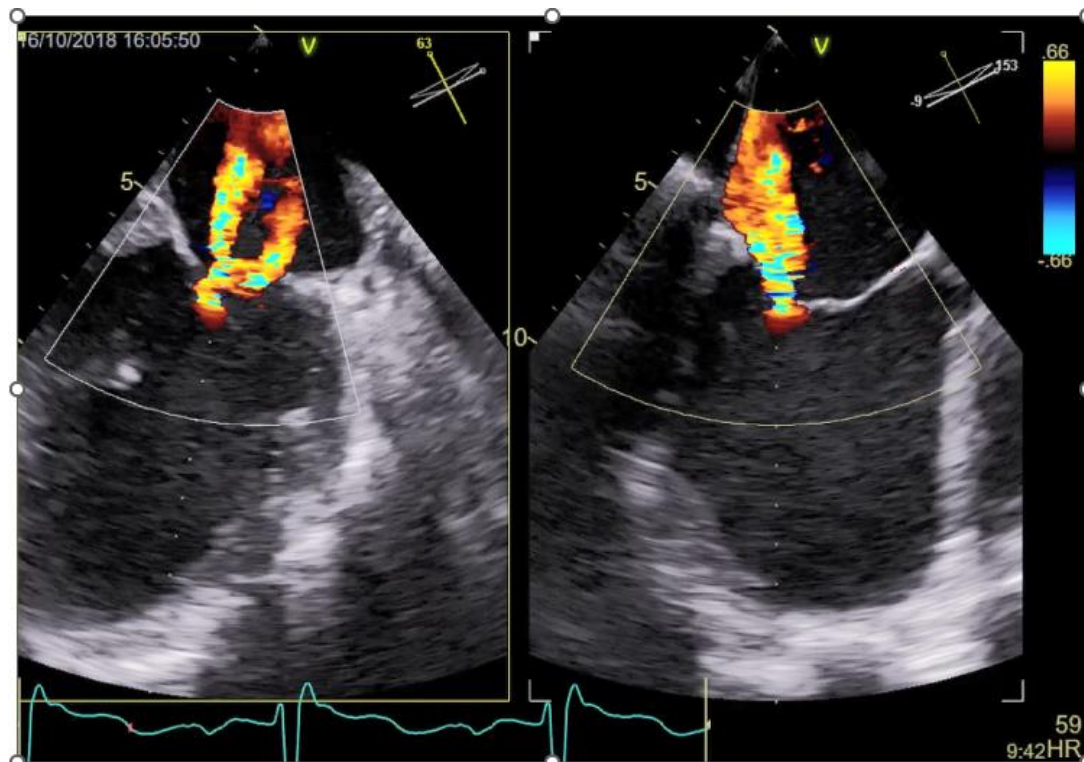


Εικόνα 2: Ταξινόμηση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος κατά Carpentier

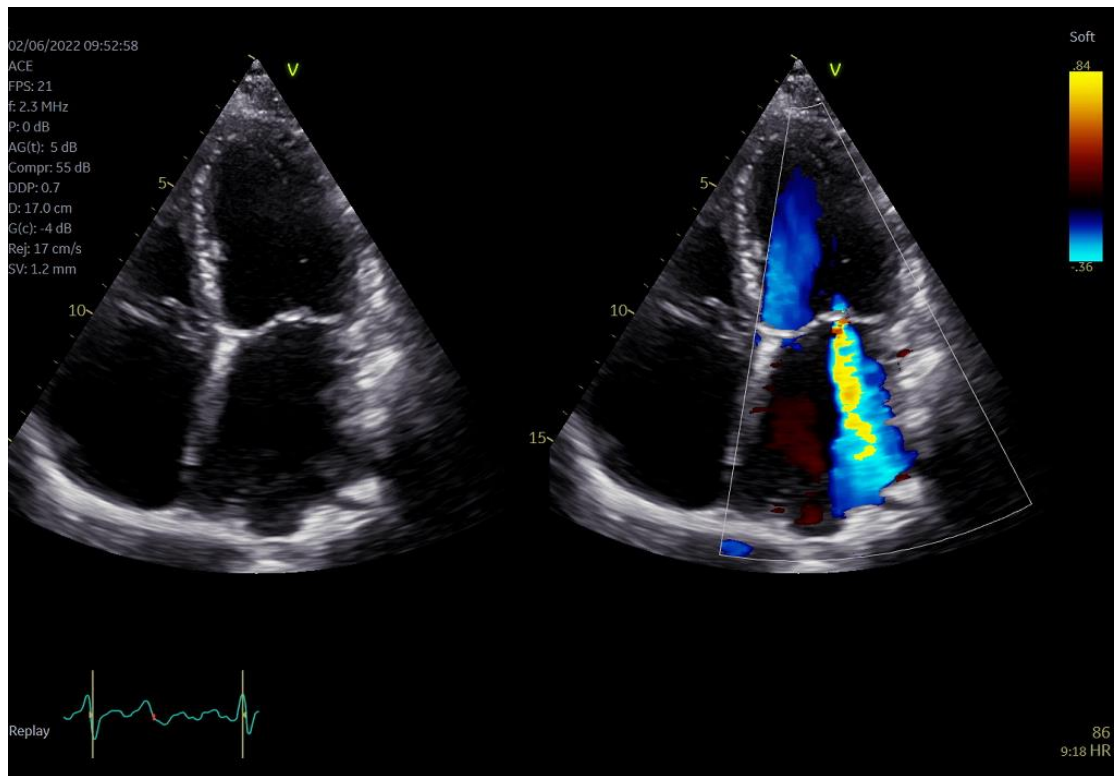
Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος

Η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια είναι η πιο συχνή αιτιολογία δευτεροπαθούς ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδος και υπερτερεί συγκριτικά με τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, την κολπική ανεπάρκεια μιτροειδούς καθώς επίσης και την ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος στην αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια που προκαλείται από την πρόσθια συστολική κίνηση της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς βαλβίδος (Systolic Anterior Motion-SAM). (1,2). Στην ισχαιμική και μη-ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια συνήθως εμφανίζεται περιορισμένη κίνηση των γλωχίνων (εικόνα 3), σε αντίθεση με την κολπική λειτουργική ανεπάρκεια όπου η κίνηση των γλωχίνων είναι φυσιολογική (εικόνα 4). Η περιορισμένη κίνηση των γλωχίνων προκαλείται από την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, μετατόπιση των θηλοειδών μυών και -μέσω των τενοντίων χορδών- των γλωχίνων. Το πλάγιο προς τα έσω τμήμα της μιτροειδούς βαλβίδος είναι πιο επιρρεπές στην εμφάνιση ανεπάρκειας στην ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια καθώς συγκρατείται από τον οπίσθιο-έσω θηλοειδή μυ που έχει μονή αιμάτωση από τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο (είτε προέρχεται από την περισπώμενη είτε την δεξιά αρτηρία). Αντιθέτως το πλάγιο προς το έξω τμήμα

της μιτροειδούς συγκρατείται από τον προσθιοπλάγιο θηλοειδή μυ που έχει διπλή αιμάτωση από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και την περισπώμενη αρτηρία της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.



Εικόνα 3: Περιστατικό ισχαιμικής-λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος λόγω αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και μετατόπισης των θηλοειδών μυών

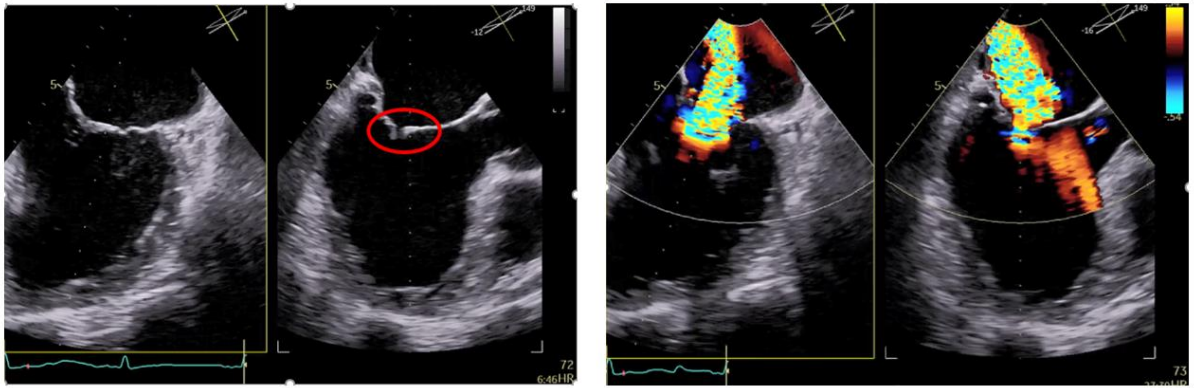


Εικόνα 4: Περιστατικό κολπικής λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος λόγω διάτασης του αριστερού κόλπου και του μιτροειδικού δακτυλίου.

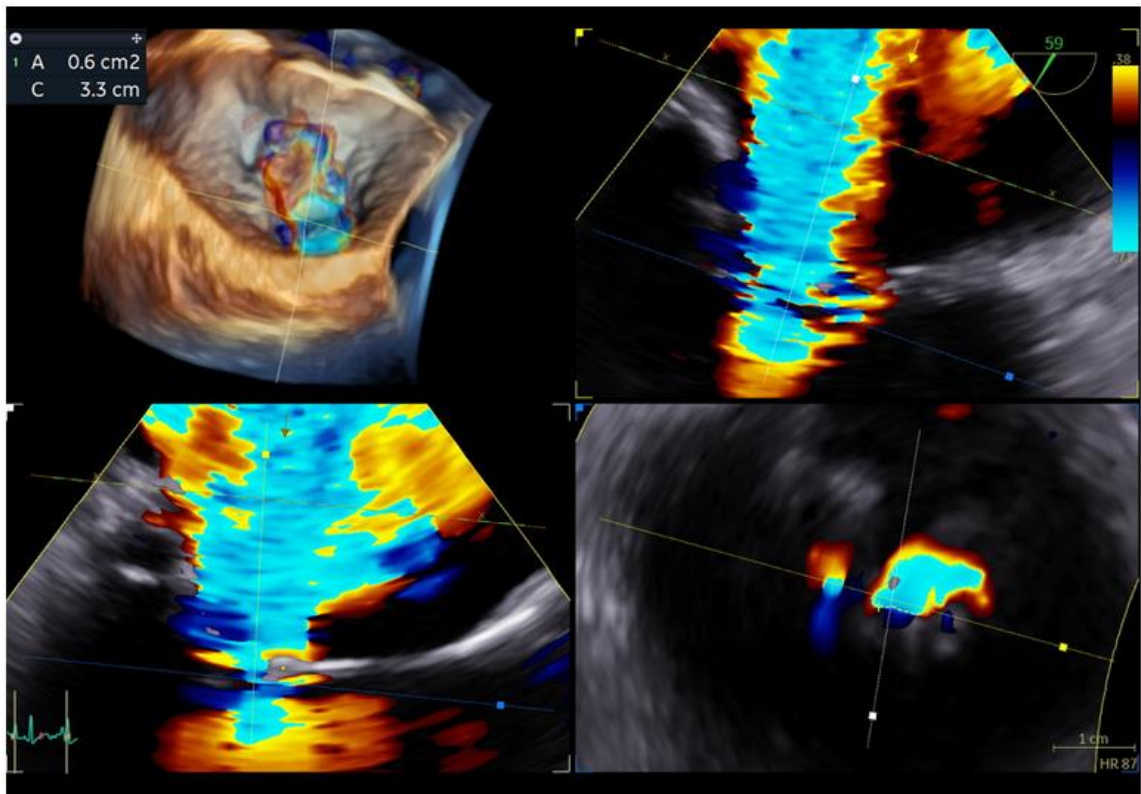
Οι Αμερικάνικες (3) και οι αναθεωρημένες, πρόσφατα δημοσιευμένες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν στον ορισμό της σοβαρής λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος χρησιμοποιώντας την μέθοδο PISA και έχουν ορίσει ως όριο για το παλινδρομούν στόμιο (Effective Regurgitant Orifice Area- EROA) τα 40mm^2 (εικόνες 5 και 6). Στην συνολική εκτίμηση όμως της ανεπάρκειας θα πρέπει να δίνονται και πληροφορίες σχετικά με την κίνηση των γλωχίνων, το μέγεθος και την παρουσία ασβεστίου στον μιτροειδικό δακτύλιο, την ροή στις πνευμονικές φλέβες, τις πνευμονικές πιέσεις, την λειτουργικότητα της δεξιά κοιλίας και την παρουσία ανεπάρκειας της

τριγλώχινας βαλβίδος. (4) Η λειτουργική ανεπάρκεια σχετίζεται με χαμηλότερο προσδόκιμο επιβίωσης τόσο σε ασθενείς με διατηρημένο όσο και σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. (5) Το χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης είναι ανεξάρτητο από τον αν η ανεπάρκεια είναι ισχαιμικής ή μη-ισχαιμικής αιτιολογίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία λειτουργικής ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδος αυξάνει κατά 3 φορές την πιθανότητα κλινικής απορρύθμισης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και κατά 2 φορές την θνητότητα σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έχουν ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος. (6) Σε μια αναδρομική μελέτη της Mayo Clinic που συμπεριέλαβε 1256 ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος ανερχόταν στο 24% και μπορούσε να προβλέψει αυξημένη θνητότητα και νοσηλείες στα 2,5 χρόνια παρακολούθησης ανεξαρτήτως από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

(1)



Εικόνα 5: Προβολές δύο επιπέδων της μιτροειδούς βαλβίδος σε απλή δύο διαστάσεων ή Color Doppler απεικόνιση. Στην αριστερή εικόνα διακρίνεται η ατελής σύγκλειση των γλωχίνων με το επακόλουθο έλλειμμα. Στην δεξιά εικόνα παρατηρείται ο πίδακας ανεπάρκειας με έγχρωμη doppler απεικόνιση.



Εικόνα 6: Τριών διαστάσεων απεικόνιση σοβαρής ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδος και εκτίμηση της 3D Vena Contract Area με την μέθοδο Flexislice

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Μέθοδοι αντιμετώπισης της λειτουργικής ανεπάρκειας

Η αντιμετώπιση της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος εστιάζει είτε στην επιδιόρθωση είτε στην αντικατάσταση αυτής. Οι χειρουργικές μέθοδοι επιδιόρθωσης απέτυχαν να αποδείξουν μακροπρόθεσμα ικανοποιητικά αποτελέσματα λόγω σημαντικής επανεμφάνισης ανεπάρκειας που έφτανε σε κάποιες σειρές ασθενών έως και το 58% στη διετή παρακολούθηση (7). Οι χειρουργικές μέθοδοι παραδοσιακά περιλαμβάνουν την τοποθέτηση προσθετικού δακτυλίου για μείωση των διαμέτρων της βαλβίδος (πρόσθια-οπίσθια και διαφραγματική-πλάγια). Στην περίπτωση που οι γλωχίνες είναι ιδιαίτερα τραβηγμένες εντός της αριστερής κοιλίας, υπάρχουν διάφορες μέθοδοι επανατοποθέτησης των θηλοειδών μυών ή εκτομής δευτερογενών χορδών. Αυτές οι μέθοδοι όμως δεν αποδείχθηκαν αποτελεσματικές και θεωρούνται πλέον αρκετά αμφιλεγόμενες (8). Οι καρδιοχειρουργοί επομένως επιλέγουν απευθείας την αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδος στην περίπτωση της λειτουργικής ανεπάρκειας ώστε να αποφευχθεί ένα επαναληπτικό χειρουργείο στο άμεσο μέλλον που θα θέσει σε κίνδυνο την ακεραιότητα του ασθενούς.

Εκτός των χειρουργικών μεθόδων όμως υπάρχουν και οι διακαθετηριακές επεμβάσεις που αποσκοπούν είτε στην επιδιόρθωση του μιτροειδικού δακτυλίου,

είτε στην επιδιόρθωση των γλωχίνων, είτε στην αντικατάσταση καθ' αυτής της βαλβίδος. Η επιλογή της εκάστοτε θεραπείας γίνεται με βάση κάποια ηχοκαρδιογραφικά κριτήρια και την εμπειρία της ομάδας σε αυτές τις επεμβάσεις.

Ο ρόλος της ηχοκαρδιογραφίας στις διακαθετηριακές επεμβάσεις

Από το Euro Heart Survey γνωρίζουμε ότι σχεδόν το 50% των ασθενών με ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά και ο λόγος είναι συνήθως η προχωρημένη ηλικία, οι συννοσηρότητες και το χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Οι διακαθετηριακές επεμβάσεις έδωσαν μερική λύση στο πρόβλημα αυτό καθώς υπήρχε μεγάλη ανάγκη να αντιμετωπιστεί αυτή η υπο-ομάδα ανθρώπων που έπασχαν από ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος και δεν είχαν άλλη θεραπευτική επιλογή. Η συνεχής εξέλιξη και βελτίωση των συσκευών και η ολοένα αυξανόμενη εμπειρία των επεμβατικών καρδιολόγων βοήθησαν στο να αναπτυχθούν ακόμη περισσότερο οι διακαθετηριακές επεμβάσεις στη μιτροειδή βαλβίδα. Εμφανίστηκε ο όρος «ομάδα καρδιάς» που συμπεριέλαβε επεμβατικούς καρδιολόγους και καρδιοχειρουργούς με στόχο να συνεργάζονται στενά και να συναποφασίζουν για την αντιμετώπιση των ασθενών υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Επιπλέον δημιουργήθηκε μια νέα

εξειδίκευση στην ηχοκαρδιολογία που αναφερόταν ως «επεμβατικοί ηχοκαρδιολόγοι» ή «απεικονιστές δομικών καρδιοπαθειών». (9)

Οι διακαθετηριακές θεραπείες όπως προαναφέραμε, αποσκοπούν στην επιδιόρθωση των γλωχίνων, στην επιδιόρθωση του δακτυλίου ή στην αντικατάσταση της βαλβίδας (εικόνα 7). Κάθε συσκευή απαιτεί διαφορετική προεγχειρητική προσέγγιση και διαφορετική διεγχειρητική καθοδήγηση για την τοποθέτησή της. (10,11)



Εικόνα 7: Επιλογή διαφορετικών διακαθετηριακών συσκευών για επιδιόρθωση ή αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας. Από αριστερά προς τα δεξιά: συσκευή PASCAL για επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας, συσκευή MitraClip για επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας και διακαθετηριακή βαλβίδα Intrepid για αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας

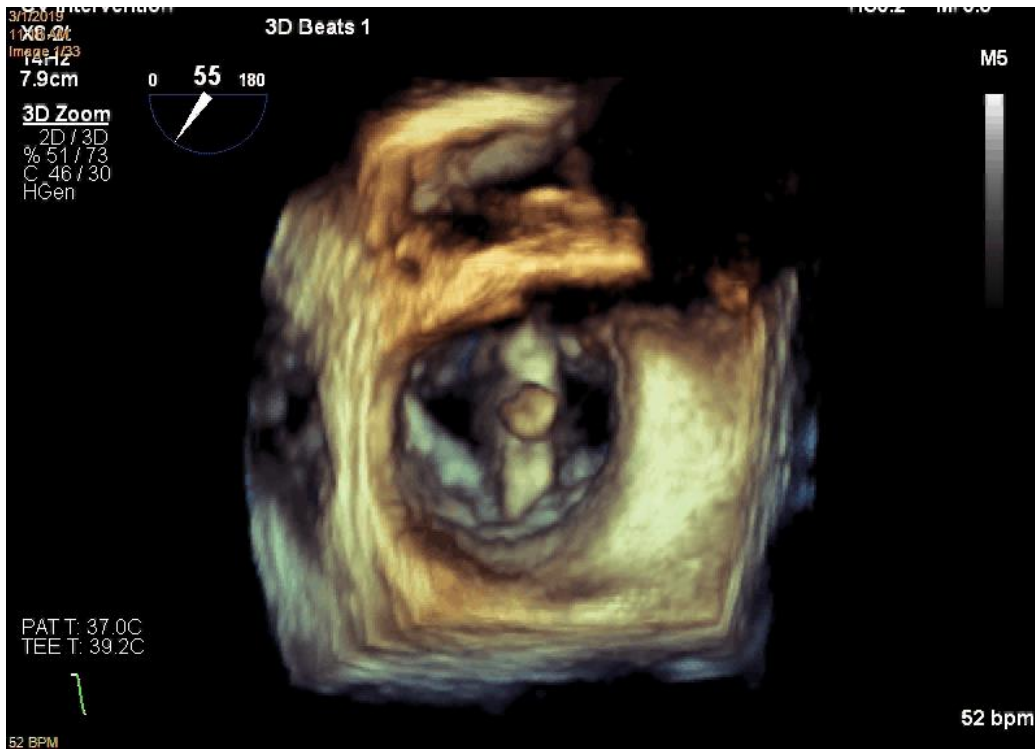
Συσκευές για επιδιόρθωση των γλωχίνων

Το MitraClip (12,13) και το PASCAL (14,15) είναι οι δύο εμπορικά διαθέσιμες συσκευές για την επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Οι συσκευές αυτές

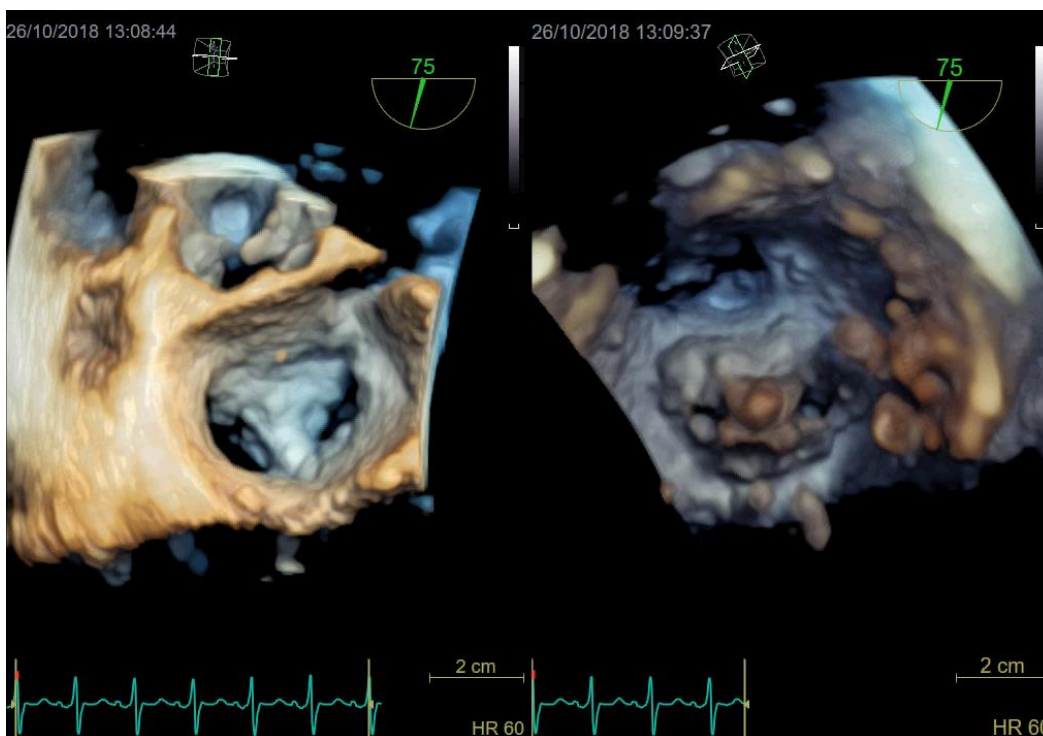
βασίζονται στην τεχνική Alfieri και κάνουν σύγκλειση της πρόσθιας και οπίσθιας γλωχίνας μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο το παλινδρομούν στόμιο. Το MitraClip ήταν η πρώτη διαθέσιμη συσκευή από το 2008, και έως τώρα έχουν γίνει πάνω από 150.000 εμφυτεύσεις. Η προεγχειρητική ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση είναι ίδια και για τις δύο συσκευές. Τα κριτήρια αποκλεισμού γι' αυτή την μέθοδο είναι: στόμιο μιτροειδούς βαλβίδος $<3\text{cm}^2$, διαβαλβιδική μέση κλίση πίεσης $>4\text{mmHg}$, μήκος οπίσθιας γλωχίνας $<7\text{mm}$, ασβέστωση στην άκρη των γλωχίνων, ρευματική νόσος της βαλβίδος και η παρουσία θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου. Σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης EVEREST, απόσταση μεταξύ των γλωχίνων σε περίπτωση κυματίζουσας γλωχίνας $>10\text{mm}$, εύρος βλάβης σε κυματίζουσα γλωχίνα $>15\text{mm}$, συναρμογή των γλωχίνων σε βάθος $>10\text{mm}$ και μήκος συναρμογής των γλωχίνων $<2\text{mm}$, είναι επίσης κριτήρια αποκλεισμού από αυτή την μέθοδο καθώς το MitraClip μπορεί να μην είναι αποτελεσματικό στην ελάττωση της ανεπάρκειας. Παρόλα αυτά, λόγω της μεγάλης εμπειρίας πλέον στη συγκεκριμένη τεχνική, έχει αποδειχθεί ότι τα κριτήρια αυτά είναι παρωχημένα και ότι η μέθοδος είναι αποτελεσματική ακόμη και σε ασθενείς με αυτά τα ηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά. Τα ιδανικά φεστόνια της μιτροειδούς βαλβίδος που επιδιορθώνονται με αυτή την μέθοδο είναι τα A2-P2 της πρόσθιας και οπίσθιας γλωχίνας αντίστοιχα, αλλά πλέον με την επιδιόρθωση edge-to-edge μπορούμε να μετακινηθούμε ακόμη και σε βλάβες στις κομμισσούρες.

Η διεγχειρητική ηχοκαρδιογραφική καθοδήγηση ξεκινάει με τη σωστή παρακέντηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Είναι απαραίτητο να απεικονίσουμε το μεσοκοιλιακό διάφραγμα από δύο πλευρές με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα. Η βραχύς άξονας σε μεσο-οισοφαγικές τομές χρησιμοποιείται για να αναδείξουμε το πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα του διαφράγματος ενώ η αμφικολπική προβολή χρησιμοποιείται για να αναδείξουμε το άνω και κάτω τμήμα του. Η ιδανική παρακέντηση γίνεται στο άνω-οπίσθιο τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ώστε μετά την είσοδο του καθετήρα εντός του αριστερού κόλπου να υπάρχει μια απόσταση >4cm από τον μιτροειδικό δακτύλιο. Αυτό το ύψος είναι απαραίτητο ώστε να υπάρχει αρκετός χώρος για τις διορθωτικές κινήσεις του οδηγού καθετήρα και την κατεύθυνση του προς την μιτροειδή βαλβίδα. Μετά την τοποθέτηση του σκληρού σύρματος εντός του αριστερού κόλπου ο ηχοκαρδιολόγος θα πρέπει να ακολουθεί την άκρη του καθετήρα καθώς προωθείται προς τις πνευμονικές φλέβες. Στη συνέχεια το MitraClip προωθείται μέσω του καθετήρα και στρέφεται προς την μιτροειδή βαλβίδα. Σε αυτό το σημείο της επέμβασης είναι πολύ σημαντικό να μην προκαλέσουμε ζημιά 1) στην άκανθα της κουμαδίνης που βρίσκεται στο στόμιο του ωτίου του αριστερού κόλπου ή 2) στο ελεύθερο τοίχωμα του κόλπου, καθώς μπορεί να προκληθεί διάτρηση και καρδιακός επιπωματισμός. Καθώς η συσκευή μας στρέφεται προς την μιτροειδή βαλβίδα, χρησιμοποιούμε ηχοκαρδιογραφικές

εικόνες ταυτόχρονα σε δύο επίπεδα (μακρύ άξονα σε μεσο-οισοφαγική λήψη και εικόνα δύο κοιλοτήτων στο επίπεδο των κομμισσούρων) ώστε να κατευθύνουμε τον επεμβατικό καρδιολόγο πρόσθια ή οπίσθια και πλάγια προς τα έξω ή πλάγια προς τα έσω. Τρισδιάστατες προβολές της μιτροειδούς βαλβίδος από την κοιλιακή πλευρά χρησιμοποιούνται προκειμένου να ελέγξουμε την καθετότητα της συσκευής με τους βραχίονες ανοιχτούς σε σχέση με την γραμμή σύγκλεισης των γλωχίνων (εικόνα 8). Είναι σημαντικό να μην υπάρχει γωνία μεταξύ της συσκευής και της γραμμής σύγκλεισης καθώς αυτό θα οδηγήσει σε παραμόρφωση της βαλβίδος και πιθανή αποκόλληση της συσκευής μετά την απελευθέρωσή της. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τον μακρύ άξονα (στις 135°) και αφού έχουμε ελέγξει τα φεστόνια στα οποία θα τοποθετήσουμε την συσκευή κάνουμε την σύγκλειση της πρόσθιας και της οπίσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς βαλβίδος (εικόνα 9). Πριν την απελευθέρωση της συσκευής είναι σημαντικό να ελέγξουμε το μήκος των γλωχίνων που βρίσκεται μέσα στην συσκευή ώστε να αποφύγουμε αποκόλληση της συσκευής και εμβολισμό της. Επίσης είναι σημαντικό να ελέγξουμε και την μέση κλίση πίεσης της βαλβίδος ώστε να μην έχουμε προκαλέσει ιατρογενή στένωση. Μέση κλίση πίεσης <4.4mmHg θεωρείται αποδεκτή.



Εικόνα 8: “En Face/Surgeons view”, χειρουργική τρισδιάστατη προβολή της μιτροειδούς βαλβίδος από τον αριστερό κόλπο με το MitraClip στο κεντρικό τμήμα και τους βραχίονες ανοιχτούς. Με αυτή την προβολή γίνεται έλεγχος της καθετότητας (perpendicularity) της συσκευής στη γραμμή σύγκλισης των γλωχίνων



Εικόνα 9: τρισδιάστατες προβολές της μιτροειδούς βαλβίδος από την κοιλιακή (ΑΡ) και την κοιλιακή επιφάνεια (ΔΕ) μετά την πρόσδεση των γλωχίνων με το MitraClip στα φεστόνια Α2-Ρ2

Συσκευές για επιδιόρθωση του μιτροειδικού δακτυλίου

Το Cardioband είναι η πιο γνωστή συσκευή που αποσκοπεί στην διακαθετηριακή επιδιόρθωση του μιτροειδικού δακτυλίου. (16) Η χρήση της ηχοκαρδιογραφίας προεγχειρητικά έγκειται μόνο στην επιβεβαίωση της σοβαρότητας της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος. Κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης, τριδιάστατες προβολές της μιτροειδούς βαλβίδος χρησιμοποιούνται ώστε να τοποθετηθούν οι άγκυρες της συσκευής κατά μήκος του δακτυλίου. Το Mitralign είναι μια άλλη συσκευή που επίσης απαιτεί ηχοκαρδιογραφική καθοδήγηση ώστε να τοποθετηθούν οι άκρες δέσμησης της συσκευής στα P₁ και P₃ φεστόνια της οπίσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς. (17) Τέλος, η συσκευή Carillon είναι μια συσκευή επιδιόρθωσης του δακτυλίου που τοποθετείται αποκλειστικά μέσω ακτινοσκοπικής καθοδήγησης και δεν χρειάζεται η συμβολή των υπερήχων. (18)

Συσκευές για αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδος.

Ένας μεγάλος αριθμός βαλβίδων βρίσκονται υπό έρευνα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών στην αντιμετώπιση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος. Από αυτές τις συσκευές, μόνο η Tendyne έχει πάρει CE mark και έγκριση για τοποθέτηση εμπορικά. (19) Η ηχοκαρδιογραφία παίζει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση των ασθενών που είναι

υποψήφιοι για αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδος αλλά επίσης απαραίτητη είναι η παρουσία της για την καθοδήγηση της εμφύτευσης. Όταν προγραμματίζουμε την επέμβαση, είναι σημαντικό να έχουμε εκτιμήσει την επιφάνεια και περιφέρεια του μιτροειδικού δακτυλίου, την αορτο-μιτροειδική γωνία και τον νέο χώρο εξόδου αριστερής κοιλίας που θα διαμορφωθεί μετά την τοποθέτηση της βαλβίδος. Αυτές οι πληροφορίες μας βοηθάνε να αποφασίσουμε για το μέγεθος της βαλβίδας που θα χρησιμοποιήσουμε και να προβλέψουμε αν θα κάνουμε απόφραξη στον ΧΕΑΚ. Η αξονική καρδιάς επίσης δίνει πολύ χρήσιμες πληροφορίες για τον προγραμματισμό αυτών των περιστατικών αλλά στις περιπτώσεις που ένας ασθενής δεν μπορεί να λάβει σκιαγραφικό η εκτίμηση του μεγέθους του δακτυλίου μπορεί να γίνει και με MVQ (Mitral Valve Quantification) ανάλυση που μας δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα. Η ηχοκαρδιογραφική καθοδήγηση είναι διαφορετική για κάθε συσκευή και εξαρτάται εάν η προσέγγιση είναι διαμηριαία ή διακορυφαία. Συνήθως, ο συνδυασμός ακτινοσκόπησης και ηχοκαρδιογραφίας είναι ο μόνος τρόπος για να ολοκληρωθούν με ακρίβεια και αποτελεσματικότητα αυτές οι επεμβάσεις.

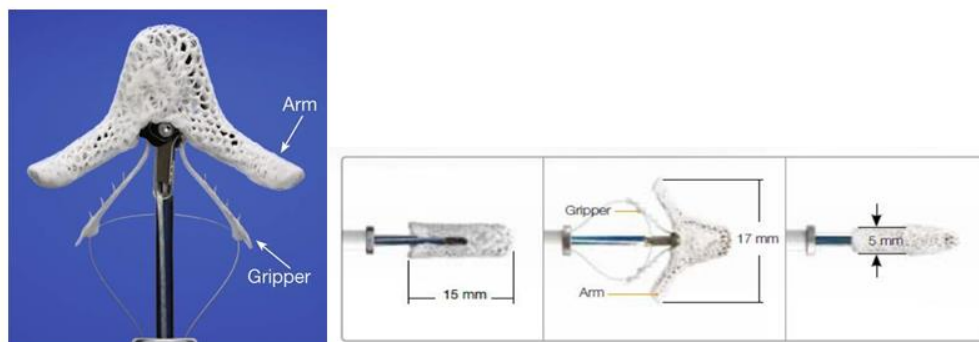
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

Εισαγωγή στο MitraClip

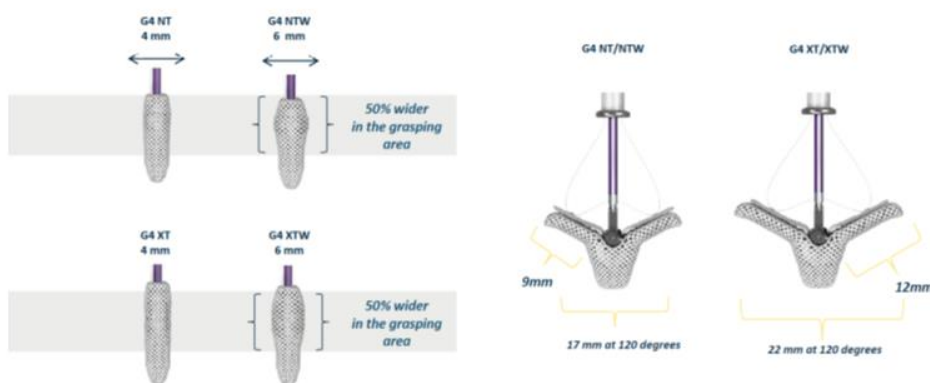
Το MitraClip είναι μια διαδερμική συσκευή επιδιόρθωσης της μιτροειδούς βαλβίδος που βασίζεται στην τεχνική Alfieri και στην σύγκλειση της πρόσθιας και της οπίσθιας γλωχίνας. Η εμφύτευση της συσκευής γίνεται με παρακέντηση της μηριαίας φλέβας, προώθηση ενός ειδικού καθετήρα έως τον δεξιό κόλπο και μετέπειτα στον αριστερό κόλπο μέσω του μεσοκολπικού διαφράγματος αφού γίνει παρακέντηση με ειδική βελόνα και σύρμα. Όταν το σύρμα περάσει στον αριστερό κόλπο προωθείται ο οδηγός καθετήρας και μέσα από τον καθετήρα η συσκευή MitraClip. Με ειδικούς χειρισμούς του επεμβατικού καρδιολόγου και υπό την καθοδήγηση του ηχοκαρδιολόγου η συσκευή κατευθύνεται προς το τμήμα της μιτροειδούς βαλβίδος που πρέπει να επιδιορθωθεί. Ελέγχεται με τρισδιάστατες προβολές η καθετότητά της με τους βραχίονές της ανοιχτούς προς την γραμμή σύγκλεισης των γλωχίνων και η συσκευή προωθείται εντός της αριστερής κοιλίας. Στη συνέχεια η συσκευή μετακινείται αντίθετα προς τις γλωχίνες με σκοπό να καθίσουν αυτές πάνω στους βραχίονες και να γίνει η σύγκλειση της πρόσθιας και της οπίσθιας γλωχίνας. Στη σύγκλειση βοηθάνε τα ειδικά άγκιστρα που υπάρχουν στις αρπάγες (grippers) της συσκευής και

ακινητοποιούν τις γλωχίνες κατά την πρόσδεσή τους (εικόνα 10). Μετά το πέρας της σύγκλεισης και πριν γίνει απελευθέρωση της συσκευής, ο υπερηχογραφιστής οφείλει να ελέγξει: 1) αν έχει προκληθεί ιατρογενώς στένωση της μιτροειδούς βαλβίδος, 2) αν υπάρχει αρκετή ποσότητα ιστού μέσα στη συσκευή και 3) αν είναι καλό το τελικό αποτέλεσμα με σημαντική μείωση της ανεπάρκειας. Όσον αφορά στην στένωση της μιτροειδούς βαλβίδος χρησιμοποιούμε τη μέση κλίση πίεσης της βαλβίδος η οποία πρέπει να είναι $<4.4\text{mmHg}$, καθώς και τα ανατομικά στόμια εκατέρωθεν του Clip που εκτιμώνται με τις τρισδιαστατες εικόνες και θα πρέπει να οδηγούν σε ένα συνολικό στόμιο $>1.5\text{cm}^2$. Την ποσότητα του ιστού (leaflet insertion) την εκτιμούμε με μεσο-οισοφαγικές εικόνες κάνοντας έλεγχο πλαγίως της συσκευής και μετρώντας το μήκος των γλωχίνων που έχουν εισαχθεί στη συσκευή (ιδανικά $>7\text{mm}$) καθώς και με διαγαστρικές προβολές στον βραχύ άξονα στο επίπεδο της μιτροειδούς βαλβίδος. Στην προβολή αυτή θέλουμε να δούμε την μιτροειδή βαλβίδα σε σχήμα «8» που υποδηλώνει ότι και οι δύο γλωχίνες έχουν μπει σωστά μέσα στη συσκευή. Εφόσον επιβεβαιωθεί η σωστή πρόσδεση των γλωχίνων απελευθερώνεται το Clip και γίνεται έλεγχος της σταθερότητάς του καθώς και της υπολειπόμενης ανεπάρκειας. Μπορούν να τοποθετηθούν πολλαπλά Clip το ένα δίπλα στο άλλο εφόσον δεν προκαλείται ιατρογενώς στένωση στην βαλβίδα μέχρι να έχουμε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Με το πέρας της επέμβασης αφαιρείται ο οδηγός καθετήρας προκαλώντας μία μικρή

επικοινωνία στο επίπεδο του μεσοκολπικού διαφράγματος που σπάνια απαιτεί σύγκλιση.



MitraClip G4: 4 Clip Sizes



Εικόνα 10: τεχνικά χαρακτηριστικά της συσκευής MitraClip που αποτελείται από τα arms και τα grippers. Επιλογή διαφόρων μεγεθών στην 4^{ης} γενιάς συσκευή.

Σε ποιους ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια προτείνεται η τοποθέτηση

MitraClip

Η μελέτη EVEREST II (13) ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη που εισήγαγε τα κριτήρια για την εμφύτευση της συσκευής MitraClip σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Παρόλο που αρχικά στη μελέτη αντιμετωπίστηκαν ασθενείς με οργανική ανεπάρκεια, ένα ποσοστό 25% της μελέτης αποτελούνταν

από ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια. Η πενταετής ανάλυση αυτής έδειξε την αποτελεσματικότητα της μεθόδου στην αντιμετώπιση της ανεπάρκειας και τα συγκρίσιμα αποτελέσματα με την χειρουργική μέθοδο όσον αφορά στη θνητότητα. Στην επανεμφάνιση δε της λειτουργικής ανεπάρκειας, η διαδερμική επιδιόρθωση φάνηκε να υπερέχει της χειρουργικής με στατιστικά σημαντική διαφορά. Στην πορεία, διάφορες άλλες μελέτες καταγραφής όπως η GRASP καθώς και υπο-αναλύσεις της EVEREST, όπως η EVEREST HRS και η REALISM, επιβεβαίωσαν τα καλά αποτελέσματα του MitraClip στην αντιμετώπιση της λειτουργικής ανεπάρκειας και την υπεροχή της μεθόδου σε σχέση με την χειρουργική επιδιόρθωση.

Για να εδραιωθεί όμως η μέθοδος και να μπορέσει να εισαχθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες έπρεπε να υπάρχουν αποτελέσματα από μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Το 2018 ανακοινώθηκαν λοιπόν οι μελέτες **MITRA-FR** (20) και **COAPT** (21) οι οποίες εισήγαγαν ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, αυτούς που συνέχισαν μόνο με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για καρδιακή ανεπάρκεια και τους ασθενείς που έλαβαν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και επιπροσθέτως τη συσκευή MitraClip.

Η μελέτη MITRA-FR στην ετήσια ανάλυσή της δεν μπόρεσε να αναδείξει το επιπλέον όφελος της τοποθέτησης του MitraClip στους ασθενείς της καθώς δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις νοσηλείες και τη θνητότητα. Η μελέτη COAPT αντιθέτως έδειξε σημαντική μείωση της θνητότητας και των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια μετά την τοποθέτηση MitraClip. Τα αποτελέσματα ήταν τόσο σημαντικά που ο FDA άμεσα ενέκρινε την τοποθέτηση της συσκευής σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης ενισχύθηκαν και στην διετή αλλά και στην πρόσφατα δημοσιευμένη τριετή ανάλυση της.

Το ερώτημα που γεννήθηκε μετά από αυτές τις μελέτες με τα εκ διαμέτρου αντίθετα αποτελέσματα είναι τι οδήγησε σε αυτή τη διαφορετική έκβαση και ποιοι είναι τελικά οι ασθενείς που θα επωφεληθούν από την τοποθέτηση του MitraClip. Περαιτέρω ανάλυση των μελετών αυτών έδειξε ότι οι ασθενείς της MITRA-FR είχαν μεγαλύτερου μεγέθους αριστερές κοιλίες με μικρότερη αναλογικά ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος (**52% των ασθενών με EROA<30mm²**) σε αντίθεση με την μελέτη COAPT που οι ασθενείς είχαν δυσανάλογα σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος (**EROA<30mm² μόνο το 14%**) σε αισθητά μικρότερες αριστερές κοιλίες (**101±34 vs 135±35ml/m²**) και αυτό έκανε σημαντική διαφορά στο τελικό αποτέλεσμα όπως φάνηκε και σε μια υποανάλυση της μελέτης COAPT. Συγκεκριμένα αναφέρθηκαν οι όροι «ανάλογη

και δυσανάλογη ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος» (Proportionate and disproportionate mitral regurgitation) και προέξυψε και ένας αλγόριθμος που ανέφερε ότι αν το κλάσμα του EROA προς τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, πολλαπλασιασμένο με το 1000 είναι πάνω από 13, τότε η ανεπάρκεια της μιτροειδούς θεωρείται δυσανάλογα βαριά σε σχέση με το μέγεθος της αριστερής κοιλίας (**EROAx1000/LVEDV>13**). Υπο-ανάλυση της μελέτης COAPT χρησιμοποίησε την μυοκαρδιακή παραμόρφωση ως προβλεπτικό παράγοντα για την μείωση των νοσηλείων και της θνητότητας και ανέδειξε ότι μετά το πρώτο έτος από την εμφύτευση του MitraClip, οι ασθενείς που είχαν καλύτερη απόδοση της αριστερής κοιλίας-και επομένως μικρότερο βαθμό ίνωσης- ήταν οι ασθενείς που εμφάνισαν λιγότερα καταληκτικά σημεία (22).

Άλλες μικρότερες μελέτες εστίασαν σε διαφορετικούς δείκτες που θα μπορούσαν να προβλέψουν ποιοι ασθενείς θα επωφεληθούν από τη διαδερμική επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδος (23). Η απόδοση της δεξιάς κοιλίας, η πνευμονική υπέρταση, η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδος και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι οι δείκτες που έχουν δείξει κάποια συσχέτιση με την βελτίωση των ασθενών μετά την τοποθέτηση του MitraClip, καθώς επίσης και με την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Αυτές είναι βέβαια μικρές μελέτες που δεν μπορούν να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα και περαιτέρω έρευνα πρέπει να γίνει προς αυτή την κατεύθυνση.

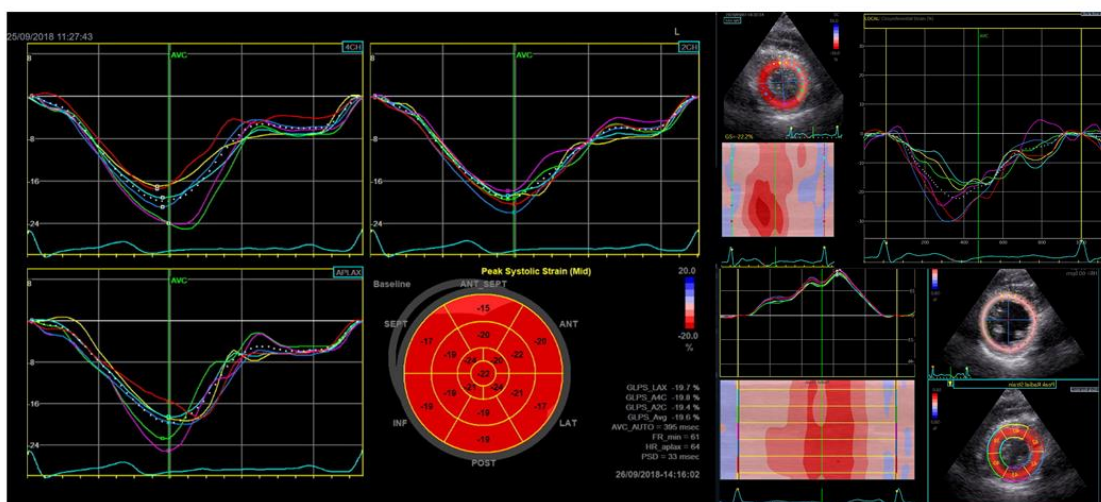
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

Μυοκαρδιακή παραμόρφωση αριστερής κοιλίας

Η μέτρηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας είναι βασική στη σύγχρονη καρδιολογία και παραδοσιακά γίνεται με την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησεως. Το κλάσμα εξώθησης όμως είναι ένας δείκτης με αρκετούς περιορισμούς καθώς είναι άμεσα εξαρτώμενο από το προφόρτιο και το μεταφόρτιο της κοιλίας, είναι υποκειμενική μέθοδος που βασίζεται στην ιχνηλάτιση του ενδοκαρδίου και εμπεριέχει στον αλγόριθμο του πολλές γεωμετρικές παραδοχές. Με το κλάσμα εξώθησης μπορούμε να έχουμε μια εκτίμηση της συνολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας, χωρίς να λάβουμε πληροφορίες για τα επιμέρους τμήματα του μυοκαρδίου. Επιπλέον, σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να υποεκτιμήσει την απόδοση της αριστερής κοιλίας και να μην συσχετιστεί με τον όγκο παλμού του ασθενή μας όπως π.χ. σε μια μικρή κοιλότητα. Πολλές από αυτές τις αδυναμίες μπορεί να τις υπερκεράσει η εκτίμηση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης (Strain) της αριστερής κοιλίας καθώς ποσοτικοποιεί πλέον την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και συνολικά και τμηματικά για κάθε ένα από τα 17 τμήματα. Το Strain περιγράφει την παραμόρφωση του μυοκαρδίου που συμβαίνει κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου σε επιμήκη, περιμετρική και ακτινική διάταξη (24). Αυτή η παραμόρφωση προκύπτει από την λοξή και αντίθετης κατεύθυνσης διάταξη των επικαρδιακών

και υπενδοκάρδιων μυοκαρδιακών ινών που προκαλεί μια στροφική κίνηση της αριστερής κοιλίας, σημαντική για την εξωθητική της ιδιότητα. Η παραμόρφωση (Strain) αναφέρεται στο πόσο μπορεί να μεταβληθεί το μήκος μεταξύ 2 σημείων και ο ρυθμός παραμόρφωσης (Strain Rate) στο πόσο γρήγορα μπορεί να γίνει αυτή η μεταβολή.

Κατά τη διάρκεια της συστολής της αριστερής κοιλίας προκαλείται επιμήκης και περιμετρική βράχυνση καθώς επίσης και ακτινική πάχυνση του μυοκαρδίου (εικόνα 11). Από αυτές τις μεταβλητές, μόνο η επιμήκης παραμόρφωση θεωρείται έγκυρη μέθοδος για την απόδοση της αριστερής κοιλίας που έχει αφενός επικυρωθεί και αφετέρου εμφανίζει μικρή μεταβλητότητα μετρήσεων μεταξύ χειριστών. Παρόλο που η μεταβλητότητα σχετίζεται πάντα με την εμπειρία, στη μέτρηση του GLS ακόμη και άπειροι ηχοκαρδιογραφιστές είχαν υψηλά ποσοστά ακρίβειας στις μετρήσεις τους (Intraclass Correlation Coefficient 0.975; 95% Confidence Interval [CI]: 0.912 to 0.998), και παρόμοια με αυτή των έμπειρων χειριστών (0.996; 95% CI: 0.988 to 1.000, $p=0.0002$). Ενώ στην αρχή υπήρχαν μεγάλες αποκλίσεις στη μέτρηση του strain μεταξύ των διαφόρων μηχανημάτων, μετά τη δημοσίευση του consensus paper από το EACVI & ASE οι διαφορές των διαφόρων εταιριών υπερήχων εξαλείφθηκαν και όλα τα μηχανήματα έδιναν αποτελέσματα παρόμοια με αυτά της Αμερικάνικης (ASE) και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιαγγειακής απεικόνισης (EACVI).



Εικόνα 11: Εκτίμηση του longitudinal, circumferential και radial strain μέσω της μεθόδου speckle tracking.

Οι φυσιολογικές τιμές του Strain καθορίστηκαν από μια μετα-ανάλυση 24 μελετών που συμπεριέλαβε 2597 ασθενείς και κατέληξε σε μέση τιμή -19.7% με εύρος -15.9% έως -22.1%.

Η προσθήκη της μέτρησης του GLS σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης >35% φαίνεται να προσδίδει μεγάλη προγνωστική αξία και το GLS προβλέπει περισσότερο από το κλάσμα εξώθησης τις νοσηλείες, τις κακοήθεις αρρυθμίες και τη θνητότητα. (25) Το GLS έχει επίσης σημαντική προγνωστική αξία σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως φάνηκε και στη μελέτη VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Study) (26).

Το GLS μπορεί να ανιχνεύσει υποκλινική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και τρανταχτό παράδειγμα γι' αυτό είναι η κατηγορία ασθενών με καρδιοτοξικότητα από χημειοθεραπευτικά σχήματα. Η επίπτωση της καρδιοτοξικότητας (που

ορίζεται ως >10 μονάδες πτώση του EF ή EF<53%) είναι από 13% έως 42% ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς και την αγωγή που χρησιμοποιείται (27). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η σχετική πτώση του GLS>15% ακόμη και σε ασθενή με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης, μπορεί να ανιχνεύσει την επίδραση των φαρμάκων στο μυοκάρδιο και να καθοδηγήσει την περαιτέρω θεραπεία. (27)

Η ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης μπορεί να τροποποιηθεί εφόσον στον αλγόριθμο εισαχθεί και το GLS. Μια τέτοια ταξινόμηση προτάθηκε σε προηγούμενη δημοσίευση (28) και ανέδειξε την υπεροχή της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης στην παρακολούθηση των ασθενών όσον αφορά στις αλλαγές της απόδοσης της αριστερής κοιλίας. Το μεγαλύτερο όφελος πάλι φάνηκε σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης >53%.

Στην ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος το GLS δεν χρησιμοποιείται στους αλγόριθμους των κατευθυντήριων οδηγιών για την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών. Στις πρόσφατα αναθεωρημένες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τις βαλβιδοπάθειες, η λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος αντιμετωπίζεται ανάλογα με τα συμπτώματα του ασθενούς και εφόσον είναι σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας. Οι αντίστοιχες Αμερικάνικες οδηγίες ορίζουν ένα εύρος κλάσματος εξωθήσεως από 20% έως

50% για τη διαδερμική αντιμετώπιση της λειτουργικής ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδος σε ανεγχείρητους ασθενείς. Η μυοκαρδιακή παραμόρφωση όμως δεν έχει ενταχθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες αλλά υπάρχει μια σειρά μελετών που αναλύουν το GLS σε ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς και χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Μια πρόσφατη υποανάλυση της μελέτης COAPT (22) αναφέρθηκε στο GLS ως παράμετρος πρόβλεψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και νοσηλειών. Σε αυτή την υποανάλυση τα επίπεδα του GLS συσχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με την μείωση των νοσηλειών και της θνητότητας, ακόμη και στην υπο-ομάδα των ασθενών που έλαβαν MitraClip. Έδειξε επομένως η υπο-ανάλυση αυτή τον ρόλο της διατηρημένης απόδοσης της αριστερής κοιλίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

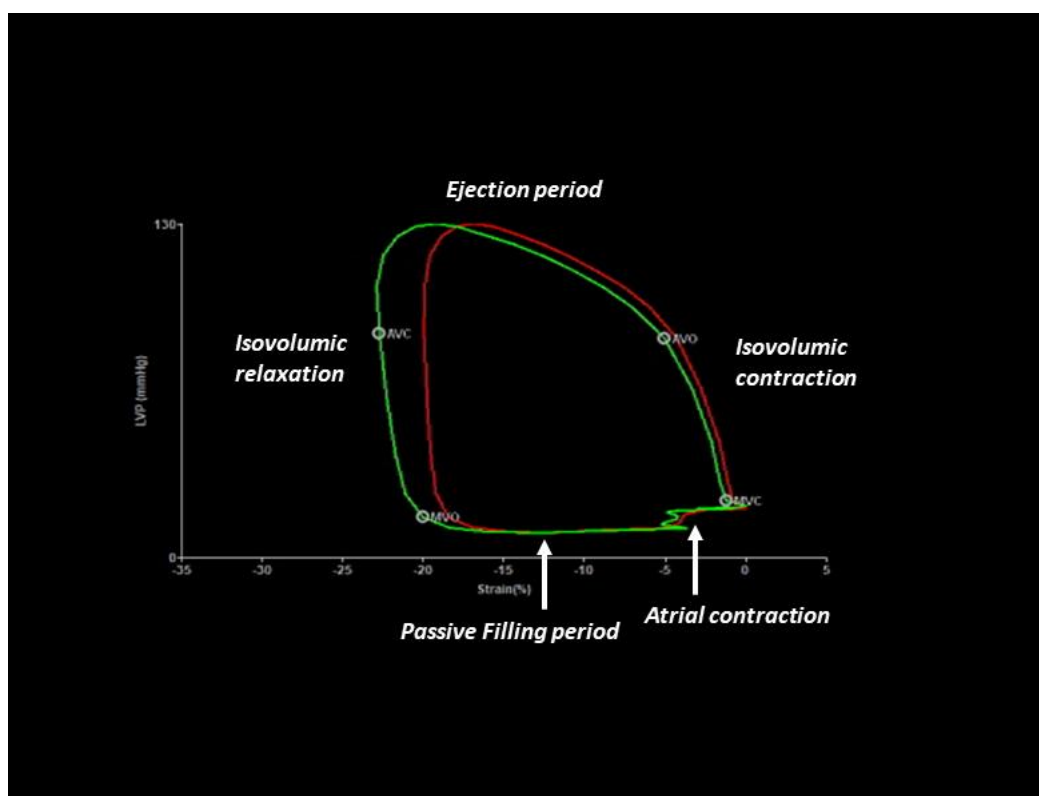
Μυοκαρδιακό έργο αριστερής κοιλίας

Η απόδοση της αριστερής κοιλίας παραδοσιακά αξιολογείται με το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) το οποίο έχει επίσης αποδειχθεί από πολυάριθμες μελέτες ότι είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης (29-31). Ωστόσο, το ΚΕ είναι ιδιαίτερα υποκειμενικό, με διάφορους περιορισμούς (32) και μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών. Η επιμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (GLS) χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την αξιολόγηση ακόμη και της υποκλινικής δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου, καθώς είναι μια μέθοδος λιγότερο εξαρτώμενη από τη γωνία της δέσμης των υπερήχων και τον χειριστή. Αν και είναι μια νέα και καλά επικυρωμένη μέθοδος, με κλινική χρησιμότητα στην αξιολόγηση των καρδιακών παθήσεων, παραμένει περιορισμένη λόγω της εξάρτησής της από το προφόρτιο και το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας (25, 33). Η αύξηση του μεταφορτίου μπορεί να μειώσει το GLS και να οδηγήσει σε ψευδή συμπεράσματα σχετικά με τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Μια μετα-ανάλυση 24 μελετών έδειξε ότι οι διακυμάνσεις του μεταφορτίου και της αρτηριακής πίεσης μπορούν να επηρεάσουν το φυσιολογικό εύρος τιμών του GLS (34).

Στα πλαίσια εύρεσης ενός πιο αξιόπιστου δείκτη εκτίμησης της απόδοσης της αριστερής κοιλίας έχει εξελιχθεί ένα νέο ηχοκαρδιογραφικό εργαλείο που ονομάζεται μυοκαρδιακό έργο (Myocardial Work-MW) και το οποίο μετρά τη σχέση πίεσης-παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μέσω μη επεμβατικής μεθόδου. Ως έργο ορίζεται η δύναμη που ασκείται κατά μήκος, ενώ το έργο του μυοκαρδίου αντίστοιχα υπολογίζεται ως η πίεση της αριστερής κοιλίας που ασκείται κατά την παραμόρφωσή της, γεγονός που εξηγεί γιατί αυτή η μέθοδος δεν υπολογίζει το πραγματικό έργο της αριστερής κοιλίας αλλά μόνο κατά προσέγγιση. Οι Russel et al. ήταν οι πρώτοι που ανέπτυξαν αυτό το εργαλείο για την αξιολόγηση του τμηματικού και συνολικού μυοκαρδιακού έργου εισάγοντας την αρτηριακή πίεση με μια απλή περιχειρίδα. Στη μελέτη τους, ο βρόγχος πίεσης-όγκου της αριστερής κοιλίας (εικόνα 12) συσχετίστηκε καλά με τον βρόγχο πίεσης-παραμόρφωσης (Pressure-Strain Loop/PSL) σε ασθενείς με αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB) και δυσσυγχρονισμό καθώς και σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (35,36). Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ισχυρή συσχέτιση και συμφωνία με τον τμηματικό μεταβολισμό της γλυκόζης που μετρήθηκε με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων φθοριοδεοξυγλυκόζης (FDG-PET).

Παραδοσιακά, το έργο της αριστερής κοιλίας αξιολογείται από τη σχέση πίεσης-όγκου, η οποία αντανακλά την κατανάλωση οξυγόνου του μυοκαρδίου και τελικά

την απόδοση της αριστερής κοιλίας (37). Ο βρόγχος πίεσης-όγκου, ωστόσο, μετράται με επεμβατικό τρόπο, γεγονός που εξηγεί την περιορισμένη χρήση αυτής της μεθόδου στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Το μυοκαρδιακό έργο είναι ένα εναλλακτικό εργαλείο για την αξιολόγηση της μηχανικής της καρδιάς και μια λιγότερο εξαρτώμενη από το φορτίο-μη επεμβατική μέθοδος καθώς ενσωματώνει τόσο το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας όσο και την μυοκαρδιακή παραμόρφωση. Το MW έχει ήδη επικυρωθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (38-41).



Εικόνα 12: καμπύλη πίεσης-παραμόρφωσης στον υπολογισμό του μυοκαρδιακού έργου και τον επιμέρους παραμέτρων

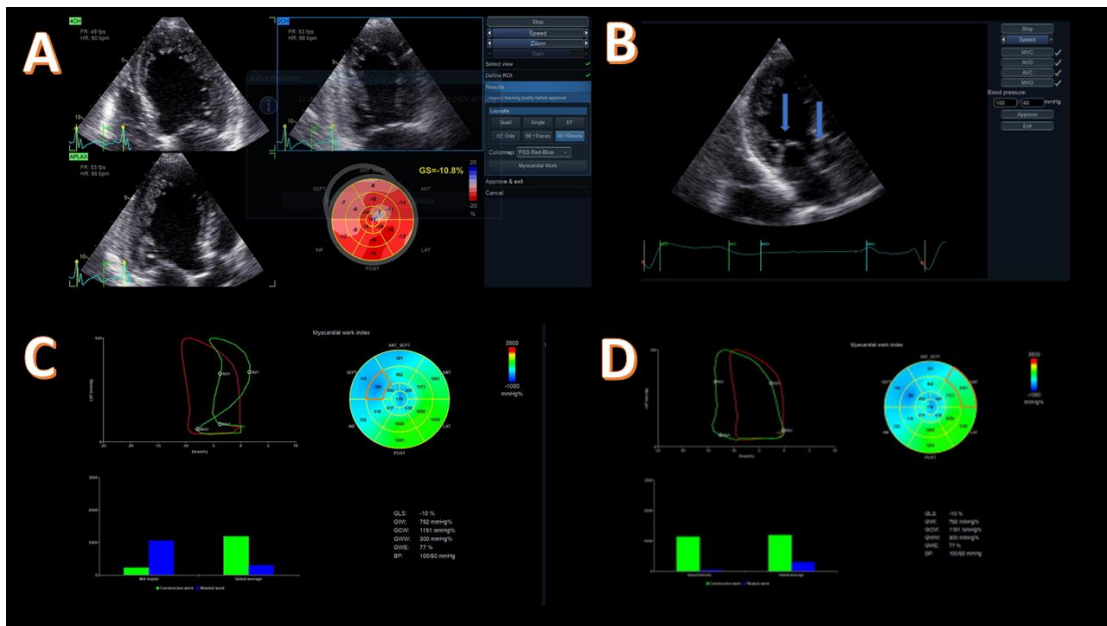
Μεθοδολογία

Το MW είναι μια νέα μέθοδος, βασισμένη στην παρακολούθηση κηλίδων (speckle tracking), η οποία αξιολογεί το έργο της αριστερής κοιλίας και εκτιμάται εισάγοντας 1) την αρτηριακή πίεση μέσω μιας απλής περιχειρίδας και 2) το GLS. Το MW υπολογίζεται από την επιφάνεια της καμπύλης πίεσης-strain (PSL) (Εικόνα 12). Τα βήματα του MW και των παραμέτρων του, δηλαδή του συνολικού δείκτη έργου (GWI), του συνολικού παραγωγικού έργου (GCW), του συνολικού μη-ωφέλιμου έργου (GWW) και της συνολικής απόδοσης έργου (GWE), είναι τα εξής: Πρώτον, καταγράφονται όλες οι κορυφαίες διαθωρακικές λήψεις (κορυφαίος μακρύς άξονας, τομή τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων) και υπολογίζεται το συνολικό καθώς και τα τμηματικά επιμήκη strain της αριστερής κοιλίας. Στη συνέχεια, ο συγχρονισμός των βαλβίδων προσδιορίζεται οπτικά με το άνοιγμα και το κλείσιμο της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας από την κορυφαία τομή τριών κοιλοτήτων με ταυτόχρονη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ). Τέλος, η αρτηριακή πίεση του ασθενούς καταγράφεται με μια απλή βραχιόνιο περιχειρίδα και εισάγονται στην εφαρμογή τόσο η συστολική όσο και η διαστολική πίεση. (εικόνα 13) Η μέγιστη συστολική πίεση της αριστερής κοιλίας θεωρείται ότι είναι ίση με τη μέγιστη αρτηριακή πίεση απουσία κλίσης πίεσης στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT) και την αορτική βαλβίδα.

Αφού εκτελεστούν όλα αυτά τα βήματα, το σύστημα παρέχει αυτόματα το μοντέλο 17 τμημάτων του συνολικού δείκτη έργου του μυοκαρδίου και της συνολικής απόδοσης έργου και επιπρόσθετα όλες τις τιμές των επιμέρους στοιχείων του MW. Επιπλέον, η εφαρμογή δείχνει την καμπύλη πίεσης-παραμόρφωσης, η επιφάνεια της οποίας είναι ίση με το GWI της αριστερής κοιλίας. Επιλέγοντας ένα συγκεκριμένο τμήμα, έχουμε τη δυνατότητα να συγκρίνουμε ταυτόχρονα τον συνολικό και τον τμηματικό δείκτη έργου μαζί με τις καμπύλες τους. Η εφαρμογή χρησιμοποιεί τον ήδη καθορισμένο χρονισμό βαλβίδων στην καμπύλη πίεσης-παραμόρφωσης και έτσι διαχωρίζει τις διαφορετικές φάσεις της ισοογκοτικής συστολής, του χρόνου εξώθησης, της ισοογκοτικής χάλασης και της διαστολικής πλήρωσης του καρδιακού κύκλου (Εικόνα 12). Στην ίδια οθόνη, περιλαμβάνονται όλες οι τιμές του MW και οι στήλες που υποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ παραγωγικού και μη-ωφέλιμου έργου (συνολικό και τμηματικό).

Το GWI υπολογίζεται από το κλείσιμο της μιτροειδούς βαλβίδας έως το άνοιγμα της ξανά και αντιστοιχεί στην μηχανική συστολή συμπεριλαμβανομένης της ισοογκοτικής συστολής. Το παραγωγικό έργο είναι το έργο που εκτελείται κατά τη συστολική βράχυνση, συν το αρνητικό έργο που εκτελείται από την επιμήκυνση των ινών στη ισοογκοτική χάλαση. Το μη-ωφέλιμο έργο είναι το αρνητικό έργο που εκτελείται λόγω της επιμήκυνσης των ινών στη συστολή,

επιπρόσθετα με το έργο που εκτελείται λόγω της βράχυνσης στην ισοογκοτική χάλαση. Η συνολική απόδοση έργου είναι το παραγωγικό έργο διαιρούμενο με το άθροισμα του παραγωγικού και του μη-ωφέλιμου έργου. Όλα αυτά τα δεδομένα υπολογίζονται αυτόματα μετά την ολοκλήρωση των προαναφερόμενων βημάτων που απαιτούνται γι' αυτήν τη μέθοδο. Αυτή η εφαρμογή πλεονεκτεί καθώς ενσωματώνει την αρτηριακή πίεση που μετράται με μια απλή βραχιόνιο περιχειρίδα, γεγονός που καθιστά τη μέθοδο πρακτική και εύκολη στη χρήση στην καθημερινή πρακτική στα εργαστήρια υπερηχοκαρδιογραφίας. Όλα τα συστατικά του MW εκτός από το GWE έχουν τις ίδιες μονάδες και εκφράζονται σε mmHg% καθώς αντικατοπτρίζουν την ισχύ στο GLS του καρδιακού κύκλου. Το GWE εκφράζεται σε % καθώς είναι το κλάσμα του GCW διαιρούμενο με το άθροισμα των GCW + GWW.



Εικόνα 13: μεθοδολογία του μυοκαρδιακού έργου. Α) έλεγχος του GLS μέσω των τριών κορυφαίων διαθωρακικών εικόνων της αριστερής κοιλίας, Β) εισαγωγή της αρτηριακής πίεσης, Γ) Bull's eye του GWI με ταυτόχρονη καταγραφή της συνολικής καμπύλης πίεσης-Strain και της καμπύλης ενός τμήματος της αριστερής κοιλίας με δυσσυγχρονισμό, Δ) Bull's eye του GWI με ταυτόχρονη καταγραφή της συνολικής καμπύλης πίεσης-Strain και της καμπύλης ενός τμήματος της αριστερής κοιλίας με φυσιολογική συστατικότητα

Τιμές αναφοράς

Προκειμένου να καθοριστούν οι παθολογικές τιμές της μεθόδου, είναι πρωτίστως απαραίτητο να ορίσουμε τί θεωρούμε ως φυσιολογικό. Επειδή το MW αναπτύχθηκε πρόσφατα, υπήρξαν μόνο λίγες μελέτες που συμπεριέλαβαν υγιή άτομα και καθόρισαν τις φυσιολογικές τιμές του MW και όλων των συστατικών του. Η μελέτη NORRE (42) ήταν η πρώτη μεγάλη, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 226 υγιή άτομα μέσης ηλικίας, ανέλυσε το MW και προσδιόρισε τις φυσιολογικές τιμές ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Σε μια υποανάλυση αυτής της μελέτης (43), έγινε απευθείας σύγκριση μεταξύ των

επιμέρους παραμέτρων του μυοκαρδιακού έργου, του κλάσματος εξωθήσεως και της επιμήκους μυοκαρδιακής παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (GLS). Όπως ήταν αναμενόμενο, υπήρχε καλή συσχέτιση μεταξύ των δεικτών EF, GLS και MW. Ειδικότερα, σε πολυπαραγοντική ανάλυση, το GWI συσχετίστηκε σημαντικά με το GLS ($p < 0.001$), το EF ($p = 0.02$), τη συστολική αρτηριακή πίεση (SBP) ($p < 0.001$) και την ακτινική μυοκαρδιακή παραμόρφωση (Global Radial Strain/GRS) ($p = 0.004$). Το GCW συσχετίστηκε καλά με το GLS ($p < 0.001$), τη SBP ($p < 0.001$), το GRS ($p = 0.02$) και την περιμετρική μυοκαρδιακή παραμόρφωση (Global Circumferential Strain/GCS) ($p = 0.01$). Οι τιμές αναφοράς από τη μελέτη NORRE χρησιμοποιούνται στην καθ'ημέρα κλινική πράξη στα περισσότερα τμήματα υπερηχοκαρδιογραφίας ως οι φυσιολογικές τιμές. Μια άλλη μελέτη επίσης με υγιή άτομα, η μελέτη STAAB, (44) ανέλυσε τα επιμέρους συστατικά του MW ανάλογα με την ηλικία και το φύλο και τα συνέκρινε με τις συμβατικές παραμέτρους ηχοκαρδιογραφίας, όπως το EF και το GLS. Σε αυτή τη μελέτη, όλες οι τιμές εκτός από το GWI ήταν ανεξάρτητες από το φύλο και σταθερές μέχρι την ηλικία των 45 ετών. Το GWI ήταν υψηλότερο στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, ενώ το GCW, το GWE και το GWW δεν διέφεραν στα δύο φύλα. Με την αύξηση της ηλικίας, το GWW αυξήθηκε επίσης, με αποτέλεσμα το μειωμένο GWE, ενώ το GWI και το GCW παρουσίασαν μέτρια αύξηση στην ηλικία των 45 ετών, αλλά όχι σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς. Όλοι οι δείκτες MW συσχετίστηκαν με το

EF και το GLS, αλλά η συσχέτιση ήταν ασθενής (το t Kendall ήταν 0.13–0.18 για το EF και 0.09–0.44 για το GLS), γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτή η νέα μέθοδος είναι πιο ακριβής στην εκτίμηση της απόδοσης LV και ίσως ανιχνεύει υποκλινική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας όταν οι υπόλοιπες μέθοδοι αποτυγχάνουν. Οι Galli et al. (45) ανέλυσαν επίσης υγιή άτομα και περιέγραψαν τις φυσιολογικές τιμές των επιμέρους συστατικών του MW ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το τμήμα της αριστερής κοιλίας. Δεν βρέθηκαν διαφορές στις διαφορετικές ηλικιακές υπο-ομάδες, ενώ καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Συγκεκριμένα, το GWI και το GCW ήταν υψηλότερα στις γυναίκες (2031 ± 247 έναντι 1874 ± 232 mmHg%, $p=0.001$ και 2289 ± 261 έναντι 2194 ± 207 mmHg%, $p=0.04$, αντίστοιχα). Αυτό συμφωνεί με την εδραιωμένη γνώση ότι το GLS και το E' είναι πολύ υψηλότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Σε αυτή τη μελέτη, οι Galli et al. έδειξαν επίσης μια σημαντική διαφορά στις μετρήσεις μεταξύ των βασικών, μέσων και κορυφαίων τμημάτων της αριστερής κοιλίας, με αυξανόμενες τιμές από τη βάση προς την κορυφή. Ομοίως, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η τμηματική παραμόρφωση αυξάνεται από τη βάση στην κορυφή (46), γεγονός που αποδίδεται στην καμπυλότητα και την αρχιτεκτονική των κορυφαίων μυοκαρδιακών ινών της αριστερής κοιλίας. Η εικόνα 14 αναφέρεται σε όλες τις φυσιολογικές τιμές που περιεγράφηκαν στις τρεις προαναφερθείσες μελέτες.

	Total Mean±SD or median (IQR)	Total Mean±SD or median (IQR)	Total Mean±SD or median (IQR)	Total Mean±SD or median (IQR)
<i>Variables</i>	<i>GW</i> (mmHg%)	<i>GCW</i> (mmHg%)	<i>GW</i> (mmHg%)	<i>GWE</i> (mmHg%)
<i>NORRE STUDY</i>	1896±308	2232±331	78.5(53-122.2)	96(94-97)
<i>STAAB Cohort</i>	2209±307	2430±351	74(54-101)	96(95-97)
<i>Gali et al.</i>	1926±247	2224±229	90(61-123)	96(94-97)

Εικόνα 14: μελέτες με υγιή άτομα και φυσιολογικές τιμές του μυοκαρδιακού έργου και των επιμέρους στοιχείων

Το μυοκαρδιακό έργο στις καρδιακές παθήσεις

Η εκτίμηση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας είναι απαραίτητη σε όλες τις καρδιακές παθήσεις και το κλάσμα εξώθησης συνεχίζει να είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη παράμετρος. Αν και η μυοκαρδιακή παραμόρφωση με το GLS παρέχει πιο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη συνολική και τμηματική συστολική λειτουργία, δίνοντας την ευκαιρία να ανιχνευθεί υποκλινική δυσλειτουργία, παραμένει εξαρτώμενη από το προφύρτιο και το

μεταφόρτιο (25). Το MW, από την άλλη πλευρά, είναι ένα λιγότερο εξαρτώμενο από το φορτίο εργαλείο για την εκτίμηση της απόδοσης της αριστερής κοιλίας καθώς ενσωματώνει το μεταφόρτιο. Το MW δίνει μια αδρή εκτίμηση του έργου που παράγει κάθε τμήμα της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Αυτό το έργο επηρεάζεται από τη δύναμη της συστολής των ινών του μυοκαρδίου, τις συνθήκες φόρτισης της αριστερής κοιλίας και την πίεση που εφαρμόζεται στο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Οι συνθήκες φόρτισης περιλαμβάνουν τόσο το προφόρτιο όσο και το μεταφόρτιο και παίζουν σημαντικό ρόλο στη συστολή της αριστερής κοιλίας. Το MW περιλαμβάνει το μεταφόρτιο στην εξίσωσή του με την αποδοχή ότι η πίεση στην αορτή είναι ίση με τη συστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, απουσία απόφραξης στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας και στην αορτική βαλβίδα. Ωστόσο, ακόμη και με αυτούς τους περιορισμούς, το MW έχει βρεθεί ότι είναι ένας πιο ευαίσθητος δείκτης τμηματικής και συνολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με το EF και το GLS. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε προηγούμενη δημοσιευμένη μελέτη που περιλάμβανε υπερτασικούς ασθενείς. Αποδείχθηκε ότι, σε οξεία υπερφόρτωση πίεσης, το EF παραμένει ανεπηρέαστο και το GLS μειώνεται ενώ οι δείκτες MW παρουσιάζουν αύξηση (47). Σε αυτούς τους ασθενείς, το έργο αυξάνεται καθώς κάθε τμήμα της αριστερής κοιλίας πρέπει να παρέχει περισσότερη ενέργεια έναντι του αυξημένου μεταφορτίου. Ωστόσο, σε ασθενείς

με χρόνια υπερφόρτωση πίεσης, όταν εμφανίζεται αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και υπερτροφία, η ίνωση των ιστών είναι πιο έκδηλη και συσχετίζεται με την αδυναμία των υπερτροφικών τμημάτων να αυξήσουν το έργο τους κατά τη διάρκεια μιας οξείας υπερφόρτωσης πίεσης. Το μυοκαρδιακό έργο θα είναι χαμηλότερο σε αυτήν την υποομάδα ασθενών (47). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το MW είναι πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση τμηματικής ίνωσης ιστού ακόμη και στα αρχικά στάδια και μπορεί να προσθέσει πολύτιμες πληροφορίες όταν καταγράφεται παράλληλα με το EF και το GLS.

Σε μια υγιή καρδιά, και τα 17 τμήματα συστέλλονται ταυτόχρονα και χάνουν πολύ λίγο έργο. Σε καρδιές με δυσσυγχρονισμό της αριστερής κοιλίας, αποκλεισμό σκέλους, ισχαιμική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, υπάρχουν τμήματα που επιμηκύνονται κατά τη διάρκεια της συστολής ή συστέλλονται έναντι μιας κλειστής αορτικής βαλβίδας, παράγοντας που οδηγεί σε σπατάλη έργου. Αυτό εξηγεί γιατί το MW είναι πολύ πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση της πραγματικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας ακόμη και σε φυσιολογικές κοιλίες. Το μη-ωφέλιμο έργο δεν συμβάλλει στην εξώθηση της αριστερής κοιλίας και οι υγιείς καρδιές παράγουν ασήμαντη ποσότητα αυτού του έργου (32). Το MW έχει ήδη αποδειχθεί πιο ευαίσθητο από το κλάσμα εξώθησης στην ανίχνευση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και σε περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (48) όπως επίσης και σε ασθενείς με χρόνια

νεφρική νόσο (49). Ομοίως, σε αθλητές με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία, το MW μπορεί να ανιχνεύσει τις αλλαγές του μυοκαρδίου μετά από μακροχρόνια εντατική άσκηση (50).

Το μυοκαρδιακό έργο στην καρδιακή ανεπάρκεια

Καθώς το MW είναι ένας δείκτης της απόδοσης της αριστερής κοιλίας αναμέναμε να διερευνηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, υπήρξαν μόνο λίγες μελέτες και με περιορισμένο αριθμό ασθενών που έδειξαν ότι το MW συσχετίζεται σημαντικά με άλλες υπερηχοκαρδιογραφικές και κλινικές παραμέτρους. Οι Hedwig et al. έδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του GWI και του νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP), της καρδιοπνευμονικής άσκησης και των καθιερωμένων προγνωστικών ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων, όπως ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας και το EF. Ειδικότερα, μια τιμή για το $GWI < 500 \text{ mmHg\%}$ ήταν ένας προγνωστικός παράγοντας σοβαρής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ανεπαρκούς καρδιοπνευμονικής άσκησης και αυξημένων επιπέδων NT-proBNP, τα οποία είναι όλα δείκτες κακής πρόγνωσης. Οι ασθενείς με $GWI < 500 \text{ mmHg\%}$ είχαν τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας (LVEDV) $286.1 \pm 100.8 \text{ mL}$, κλάσμα εξώθησης LV (LVEF) $21.3 \pm 5.7\%$ και όγκο παλμού (SV) $45.9 \pm 11.6 \text{ mL}$, ενώ ασθενείς με $GWI > 1000 \text{ mmHg\%}$ είχαν LVEDV $147.9 \pm 39.6 \text{ mL}$,

LVEF $42.6 \pm 4.8\%$ και SV $70.9 \pm 14.3\text{ml}$. Το GWI έδειξε επίσης σημαντική συσχέτιση με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (μέγιστο VO₂) ($r=0.521$, $p<0.001$) και με τα επίπεδα NT-pro-BNP ($r=0.635$, $p<0.001$). Οι ασθενείς με $\text{GWI}<500\text{mmHg}\%$ είχαν σημαντικά υψηλότερο NT-proBNP (διάμεσος 2415 pg/ml [IQR 1071, 5933]) και χαμηλότερη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου VO₂ ($9.5\text{ ml/min/kg} \pm 2.6$) σε σύγκριση με ασθενείς με $\text{GWI}>1000\text{ mmHg}\%$ (μέση τιμή NT-proBNP, 253pg/ml [IQR 150, 549]· μέγιστο VO₂ $15.6 \pm 4.2\text{ ml/min/kg}$) (39). Οι Shrub et al. ανέλυσαν ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (DCM) και διαπίστωσαν ότι το διαφραγματικό WE ήταν ο μόνος προγνωστικός παράγοντας της ικανότητας άσκησης σε ασθενείς με δυσσυγχρονισμό της αριστερής κοιλίας. Πιο αναλυτικά, ο δυσσυγχρονισμός συσχετίστηκε με χαμηλότερο EF, χαμηλότερο συνολικό και διαφραγματικό WE και υψηλότερο συνολικό και διαφραγματικό WW. Σε ασθενείς με δυσσυγχρονισμό, το διαφραγματικό WE ήταν ο μόνος προγνωστικός παράγοντας της ικανότητας άσκησης σε πολυπαραγοντική ανάλυση ($\beta= 0.68$, $p=0.03$), ενώ το LVEF ($\beta=0.47$, $p=0.05$) και η ηλικία ($\beta=-0.42$, $p=0.04$) ήταν προγνωστικοί παράγοντες της ικανότητας άσκησης σε ασθενείς χωρίς δυσσυγχρονισμό (38). Σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες μελέτες, οι Kosmala et al. ανέλυσαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο EF (HFpEF) και έδειξαν ότι η αύξηση του GCW μετά από θεραπεία με σπιρονολακτόνη ήταν σε θέση να προβλέψει την αύξηση της ικανότητας άσκησης σε αυτή την

υποομάδα ασθενών (51). Η ανταπόκριση στη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης με καρδιακή ανεπάρκεια (HFrEF) διερευνήθηκε επίσης από τους Bouali et al. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αύξησε σημαντικά το παραγωγικό έργο του μυοκαρδίου (από 1023 ± 449 σε 1424 ± 484 mmHg%, $p < 0.0001$) και την αποδοτικότητα έργου του μυοκαρδίου (από 87 (78-90) σε 90 (86-90), $p < 0.0001$). Μετά τη διόρθωση για το μέγεθος της αριστερής κοιλίας, το EF και το WE, το GCW ήταν ο μόνος προγνωστικός παράγοντας μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE) (HR: 0,99 (0,99–1,00), $p = 0.04$). Το $GCW < 910$ mmHg% εντόπισε ασθενείς με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο MACE (HR: 11,09 (1.45–98.94), $p = 0.002$, log-rank test $p < 0.0001$) (52). Το MW και ειδικότερα τα GWI, GCW και GWW διερευνήθηκαν επίσης σε διαβητικούς ασθενείς με μειωμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Αποδείχθηκε ότι ασθενείς υπό συνδυασμένη θεραπεία με GLP-1RA+SGLT-2i (όμοια με γλυκαγόνη, αγωνιστές υποδοχέα πεπτιδίου-1 + αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης νατρίου 2) που είχαν αρχική τιμή LVEF < 55% εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση στο GWI ($p = 0.0037$), GCW ($p = 0.025$) και GWW ($p = 0.047$) από τη θεραπεία με ινσουλίνη ή κάθε φάρμακο μόλις 12 μήνες μετά τη θεραπεία (53).

Παρόλο που τα αποτελέσματα από τις προαναφερθείσες μελέτες είναι ελπιδοφόρα, όλα είναι χαμηλής αξίας και δεν μπορούν να δώσουν ασφαλή

συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση του MW σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, για πρώτη φορά, οι Wang et al. συμπεριλάβανε 508 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και EF <40%. Αν και αυτή ήταν μια μελέτη ενός κέντρου, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη καθώς το MW συσχετίστηκε με την πρόγνωση των ασθενών. Το MW συσχετίστηκε με τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια και θνησιμότητα από κάθε αιτία. Ειδικότερα, οι ασθενείς με GMW<750mmHg% συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο i) θανάτου από όλες τις αιτίες και ii) νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HR: 3.33, 95%CI:2.31–4.80) συγκριτικά με τους ασθενείς με GMW >750mmHg%. Αυτά τα αποτελέσματα επεκτείνουν τη χρήση του MW σε ασθενείς με EF<40% και το καθιστούν αξιόπιστο όχι μόνο για τις τμηματικές αλλά και τις καθολικές τιμές του αντί του EF και του GLS για εκτίμηση της επιβίωσης των ασθενών και των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια (54).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

Εισαγωγή

Η διακαθετηριακή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδος είναι μια εναλλακτική θεραπευτική μέθοδος για ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου (55-59). Παρόλο που οι μελέτες EVEREST I & II (12,13) εισήγαγαν ασθενείς με οργανική ανεπάρκεια, το 65% παγκοσμίως των ασθενών που έλαβαν MitraClip είχαν λειτουργική ανεπάρκεια. Πολλαπλές μελέτες καταγραφής μέχρι στιγμής έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου (60-63). Οι πρώτες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες όμως όπως αναφέραμε και προηγουμένως είναι η MITRA-FR και η COAPT (20, 21, 64) οι οποίες είχαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα σχετικά και το ποιοι ασθενείς επωφελούνται. Αυτό οδήγησε στην ανάγκη να προσδιοριστεί σε ποιους ασθενείς θα προχωρήσουμε στη συγκεκριμένη θεραπεία (65). Το GLS της αριστερής κοιλίας έχει αποδείξει την αξία του στην ανίχνευση υποκλινικής μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας (34, 66, 67) και έχει προγνωστική αξία τόσο στις βαλβιδοπάθειες όσο και στην καρδιακή ανεπάρκεια (68-70). Το strain του αριστερού κόλπου επίσης είναι ένας ευαίσθητος δείκτης που μπορεί να ανιχνεύσει τον βαθμό δυσλειτουργίας και

ίνωσης του κόλπου στους ασθενείς με ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος (71-73)

Προσφάτως χρησιμοποιήθηκε και το μυοκαρδιακό έργο ως δείκτης απόδοσης της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (35,39,42,74) και αποδείχθηκε μία αρκετά αξιόπιστη μέθοδος. Αυτοί οι δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης θα μπορούσαν να δώσουν πληροφορίες σχετικά με τον βαθμό ίνωσης της αριστερής κοιλίας και να διακρίνουν από τους ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος σε ποιους τα συμπτώματα οφείλονται σε νόσο της αριστερής κοιλίας και σε ποιους οφείλονται στη συννυπάρχουσα ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος. Αυτός είναι και ο σκοπός της παρούσας μελέτης, να βρεθούν ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες που να μπορούν να ανιχνεύσουν την υπο-ομάδα των ασθενών που θα βελτιωθεί κλινικά και υπερηχογραφικά μέσω της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.

Γι' αυτό τον σκοπό μελετήσαμε ασθενείς που έλαβαν MitraClip, πριν την εμφύτευση και στην ετήσια παρακολούθηση και τους συγκρίναμε με μια ομάδα ελέγχου που αντιμετώπισε τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας με συντηρητική φαρμακευτική αγωγή.

Πληθυσμός μελέτης

Στην παρούσα μελέτη αναλύσαμε αναδρομικά 86 ασθενείς (ηλικίας 71 ± 10 yrs), υψηλού χειρουργικού κινδύνου (logistic EuroSCORE $23.9 \pm 17.6\%$), με μέτρια προς σοβαρή και σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος (EROA 28.9 ± 13.9 mm², παλινδρομούν όγκος-RV 42.9 ± 17.3 ml) και επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (EF $30.9 \pm 8.1\%$, GLS $-8.6 \pm 3.8\%$). Όλοι οι ασθενείς ήταν συμπτωματικοί με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (NYHA class 3.1 ± 0.6 , Quality of Life (QoL) questionnaire $44 \pm 18\%$), είχαν υψηλά επίπεδα BNP (median 614 pg/ml) και ήταν σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για καρδιακή ανεπάρκεια. Από τον πληθυσμό μας, 58 συνεχόμενοι ασθενείς υπεβλήθησαν σε διακαθετηριακή επιδιόρθωση με MitraClip (υπο-ομάδα συσκευής), και 28 ασθενείς που ταυτίστηκαν με βάση την ηλικία, το φύλο και την ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος (αναλογία 2:1 με την υπο-ομάδα που έλαβε τη συσκευή), συνέχισαν φαρμακευτική μόνο αντιμετώπιση με πλήρη αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες. Η δεύτερη υπο-ομάδα συνέστησε την ομάδα ελέγχου της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε εμπειριστατωμένη και ολοκληρωμένη διαθωρακική και διοισοφάγειο ηχοκαρδιογραφική μελέτη για την ποσοτικοποίηση της ανεπάρκειας της βαλβίδος και την εκτίμηση των κριτηρίων καταλληλότητας για τοποθέτηση MitraClip (μήκος οπίσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς >7 mm, μέση

διαμτροειδική κλίση πίεσης <4mmHg, στόμιο μιτροειδούς βαλβίδος >3cm², απουσία επασβέστωσης στις άκρες των γλωχίνων, απουσία ρευματικής νόσου της μιτροειδούς βαλβίδος και οργανικής ανεπάρκειας λόγω πρόπτωσης). Βάσει των κριτηρίων της μελέτης μας, συμπεριελήφθησαν μόνο ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή και σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος (βασιζόμενοι στα κριτήρια των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρίας) (75). Για τους ασθενείς που έλαβαν τη συσκευή MitraClip, επιτυχής θεωρήθηκε η επέμβαση όταν στο τελικό αποτέλεσμα υπήρχε το πολύ έως μέτρια ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος. Έγγραφη συγκατάθεση ασθενούς ζητήθηκε από όλους τους συμμετέχοντες και η μελέτη έχει εγκριθεί από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου.

Κλινικά δεδομένα

Τα ακόλουθα δεδομένα συλλέχθηκαν και αποθηκεύτηκαν από όλους τους ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη: ηλικία, φύλο, λογιστικό EuroSCORE, λειτουργική κλάση καρδιακής ανεπάρκειας κατά New York Heart Association (NYHA), δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών/ six-minute walking distance (6MWT), επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP), ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής (EQ-5D-5L, EuroQol Group), αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα ασθενούς, θεραπεία επανασυγχρονισμού με αμφικολιακό σύστημα (CRT), παρουσία ισχαιμικής ή διατατικής μυοκαρδιοπάθειας, κολπικής μαρμαρυγής καθώς επίσης και η συμμόρφωση στην αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας (ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου, β-αναστολείς, διουρητικά της αγκύλης και ανταγωνιστές της αλδοστερόνης).

Δεδομένα από την ηχοκαρδιογραφική διαθωρακική μελέτη

Διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς κατά την εισαγωγή στη μελέτη και στον ένα χρόνο παρακολούθησης. Η εκτίμηση έγινε με μηχανήματα GE Vivid I και E95 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). Όλες οι μελέτες αποθηκεύτηκαν σε EchoPAC workstation v.201 and v.203 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) και εκτιμήθηκαν από τρεις έμπειρους ηχοκαρδιολόγους (Κ.Π, Μ.Χ, Ι.Ο). Το ηχοκαρδιογραφικό πρωτόκολλο περιλάμβανε τις βασικές λήψεις της αριστερής Κοιλίας (μακρύς και βραχύς παραστερνικός άξονας, τομή τεσσάρων κοιλοτήτων, δύο κοιλοτήτων και τριών κοιλοτήτων), όγκο αριστερού κόλπου, ποσοτικοποίηση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος (color Doppler, proximal isovelocity surface area (PISA), παλινδρομούν όγκος, κύμα E διαμιτροειδικής ροής και συνεχές doppler). Τα όρια σοβαρότητας της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος ορίστηκαν στα 20mm² σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρίας που ίσχυαν την περίοδο της ένταξης των ασθενών μας στη μελέτη (75). Στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τις βαλβιδοπάθειες του 2021 (76) αυτό το όριο άλλαξε και έγινε ίδιο με τις αμερικάνικες οδηγίες στα 40mm², αλλά μέχρι τότε είχε ολοκληρωθεί η εκτίμηση των ασθενών της μελέτης. Για την μέθοδο PISA, το όριο Nyquist ορίστηκε σε ταχύτητα κάτω από 40cm/sec, η ακτίνα της PISA μετρήθηκε στη μεσοσυστολική φάση και το παλινδρομούν στόμιο (EROA)

εκτιμήθηκε με βάση τη στάνταρ φόρμουλα. Ο παλινδρομούν όγκος εκτιμήθηκε πολλαπλασιάζοντας το EROA με τον φάκελο ταχύτητας-χρόνου της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος (VTI- Velocity time integral) που λάβαμε από το συνεχές doppler. Το κλάσμα εξώθησης και οι όγκοι της αριστερής κοιλίας (τελοδιαστολικός και τελοσυστολικός) εκτιμήθηκαν με την μέθοδο Simpson's δύο επιπέδων, ενώ ο όγκος του αριστερού κόλπου μετρήθηκε με την μέθοδο δίσκων δύο επιπέδων. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χρησιμοποιήθηκε για ανάλυση ο μέσος όρος των μετρήσεων από 5 διαφορετικούς καρδιακούς κύκλους.

Δεδομένα μυοκαρδιακής παραμόρφωσης

Για την εκτίμηση της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου χρησιμοποιήθηκε η ηχοκαρδιογραφική μέθοδος παρακολούθησης σωματιδίων (Speckle Tracking). Κορυφαίες τομές της αριστερής κοιλίας (τεσσάρων, δύο και τριών κοιλοτήτων) και εστιασμένες τομές του αριστερού κόλπου από την κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων αναλύθηκαν στον σταθμό εργασίας EchoPAC (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) και χορήγησαν αποτελέσματα σχετικά με την παραμόρφωση τόσο του αριστερού κόλπου όσο και όλων των τμημάτων της αριστερής κοιλίας δημιουργώντας το Bull's eye. Το

Bull's eye δίνει πληροφορίες σχετικά με την περιοχική και την συνολική επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Στο σύστημα EchoPAC, δύο βασικά και ένα κορυφαίο σημείο της αριστερής κοιλίας πρέπει να σημειωθούν ώστε να προκύψει η σκιαγράφιση του ενδοκαρδίου, του μυοκαρδίου και του επικαρδίου. Μόλις οριστεί το σημείο σύγκλισης της αορτικής βαλβίδος, το σύστημα αυτόματα ακολουθεί την κίνηση του ενδοκαρδίου στη διαστολή και τη συστολή. Το ποσοστό βράχυνσης των μυοκαρδιακών ινών στη συστολή αντιπροσωπεύει την τμηματική επιμήκη παραμόρφωση και ο συνδυασμός όλων των 17 τμημάτων αντιπροσωπεύει τη συνολική επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (Global Longitudinal Strain-GLS).

Η παραμόρφωση του αριστερού κόλπου εκτιμάται με εστιασμένη προβολή του από τομή τεσσάρων κοιλοτήτων, μαρκάρωντας όλα τα τμήματα και σκιαγραφώντας το ενδοκάριο. Από αυτή τη μέτρηση προκύπτει το μέγιστο επίμηκες strain του κόλπου (PALS-Peak Atrial Longitudinal Strain) που αντιστοιχεί στην φάση ενεργητικής πλήρωσης του κόλπου (reservoir) (71-73).

Το μυοκαρδιακό έργο είναι ένας νέος δείκτης που βασίζεται στην επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Αντικατοπτρίζει το έργο της και εκτιμάται χρησιμοποιώντας την συνολική επιμήκη μυοκαρδιακή παραμόρφωση και την πίεση του ασθενούς μετρημένη με μία απλή βραχιόνιο περιχειρίδα. Το

μυοκαρδιακό έργο εκτιμάται από την επιφάνεια της καμπύλης πίεσης -strain που δημιουργείται από τον συνδυασμό της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης και της πίεσης της αριστερής κοιλίας του ασθενούς. Εάν πάμε βήμα προς βήμα τη διαδικασία για την εκτίμηση του μυοκαρδιακού έργου και όλων των επιμέρους στοιχείων του (GWI-Global Work index, GCW-Global Constructed Work, GWW-Global Wasted Work and GWE-Global Work Efficiency) θα πρέπει να εκτιμήσουμε αρχικά τη συνολική επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας, να ορίσουμε χρονικά το άνοιγμα και τη σύγκλειση της μιτροειδούς και της αορτικής βαλβίδος (mitral valve and aortic valve opening and closure-MVO, AVO, MVC, AVC) και στο τέλος να εισάγουμε την πίεση του ασθενούς όπως την μετράμε με την περιχειρίδα. Το μυοκαρδιακό έργο εκτιμάται από τη σύγκλειση μέχρι το άνοιγμα ξανά της μιτροειδούς βαλβίδος, το παραγωγικό (constructive) έργο είναι το έργο που παράγεται από την βράχυνση των ινών κατά τη συστολή, προσθέτοντας το αρνητικό έργο κατά την επιμήκυνση στην φάση της ισο-ογκοτικής χάλασης. Το μη-ωφέλιμο έργο είναι το αρνητικό έργο που παράγεται από την επιμήκυνση των ινών κατά τη φάση της συστολής προσθέτοντας το θετικό έργο από βράχυνση των ινών κατά τη φάση της ισοογκοτικής χάλασης. Τέλος, η απόδοση έργου της αριστερής κοιλίας ισούται με το δημιουργικό έργο διαιρεμένο από το άθροισμα του δημιουργικού και του μη-ωφέλιμου έργου. Όλα αυτά τα δεδομένα εκτιμώνται

αυτόματα όταν συμπληρωθούν όλα τα στάδια που απαιτούνται για την εκτίμηση του μυοκαρδιακού έργου με το λογισμικό του σταθμού εργασίας EchoPAC.

Παρακολούθηση

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε επανεξέταση κλινική, αιματολογική και ηχοκαρδιογραφική, ένα χρόνο μετά την ένταξή τους στη μελέτη. Η υπερηχογραφική εκτίμηση συμπεριέλαβε διαθωρακικό υπέρηχο καρδιάς, η κλινική εξέταση περιείχε αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, βάρος, βάδιση 6 λεπτών (6min walk test-6MWT), λειτουργική κλάση καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA και ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής. Οι αιματολογικές εξετάσεις συμπεριέλαβαν κρεατινίνη, επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου, τροπονίνη, αιμοσφαιρίνη, επίπεδα καλίου και νατρίου και ηπατική λειτουργία με τρανσαμινάσες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm SD όταν κατανέμονται κανονικά και ως διάμεσος και διατεταρτημόριο εύρος διαφορετικά. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως ποσοστά του πληθυσμού. Οι συνεχείς μεταβλητές δοκιμάστηκαν με τη δοκιμή Kolmogorov-Smirnov για την αξιολόγηση της κανονικότητας της κατανομής. Οι μεταβλητές με μη κανονική κατανομή αναλύθηκαν μετά τη μετατροπή τους σε τάξεις. Τα κατηγορικά δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση του τεστ chi-square.

Για συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκαν το ανεξάρτητο t-test ή το Wilcoxon signed-rank test. Εφαρμόστηκε ANOVA (γενικό γραμμικό μοντέλο) για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις: 1) για μετρήσεις των εξεταζόμενων δεικτών κατά την έναρξη και 1 έτος μετά τη θεραπεία, που χρησιμοποιήθηκε ως παράγοντας εντός των υποκειμένων και 2) για τα αποτελέσματα της θεραπείας (MitraClip vs συντηρητική φαρμακευτική αγωγή), ως παράγοντες μεταξύ των υποκειμένων. Υπολογίστηκαν οι τιμές F και P της αλληλεπίδρασης μεταξύ του χρόνου μέτρησης των εξεταζόμενων δεικτών και των εξεταζόμενων συμμεταβλητών. Υπολογίστηκαν επίσης και οι τιμές F και P της σύγκρισης μεταξύ των θεραπειών. Η διόρθωση Greenhouse-Geisser χρησιμοποιήθηκε όταν δεν πληρούταν η

υπόθεση σφαιρικότητας, όπως αξιολογείται από το τεστ του Mauchly. Πραγματοποιήθηκαν εκ των υστέρων συγκρίσεις με τη διόρθωση του Bonferroni. Η συσχέτιση μεταξύ των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης Pearson ή Spearman. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για να αξιολογηθούν οι προγνωστικοί παράγοντες υπερηχοκαρδιογραφίας των τεταρτημορίων της μείωσης του διαστολικού και του συστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας κατά την παρακολούθηση των ασθενών. Το πολυπαραγοντικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης περιλάμβανε την ηλικία, το φύλο, το δραστικό στόμιο παλινδρόμησης της μιτροειδικής ανεπάρκειας και τους όγκους της αριστερής κοιλίας. Ο λόγος πιθανοτήτων και τα διαστήματα εμπιστοσύνης (Confidence Intervals-CI) 95% παρουσιάζονται για τις συμμεταβλητές που περιλαμβάνονται στην μονοπαραγοντική ή πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Πραγματοποιήθηκε ROC CURVE ανάλυση για τον προσδιορισμό των τιμών για δείκτες ηχοκαρδιογραφίας που προβλέπουν την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας όσον αφορά στη μείωση του LVEDV και του LVESV. Αναφέρεται η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (area under the curve/AUC) και το αντίστοιχο CI 95% κάθε δείκτη. Όλες οι δοκιμές ήταν διπλής όψης και χρησιμοποιήθηκε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε

χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο λογισμικού SPSS 22.0 (SPSS Inc, Illinois, USA).

Μεταβλητότητα μετρήσεων

Από τον πληθυσμό μας είκοσι πέντε ασθενείς επιλέχθηκαν και εκτιμήθηκαν τυφλά από δύο καρδιολόγους (έμπειροι στην ηχοκαρδιολογία και την μυοκαρδιακή παραμόρφωση) χωρίς να γνωρίζουν ο ένας τα αποτελέσματα του άλλου. Η μεταβλητότητα του κάθε καρδιολόγου εκτιμήθηκε κάνοντας επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των ίδιων εικόνων σε διαφορετικές στιγμές, ενώ η μεταβλητότητα μεταξύ των καρδιολόγων εκτιμήθηκε κάνοντας μετρήσεις και οι δύο στις ίδιες εικόνες, στους ίδιους ασθενείς. Και οι δύο μεταβλητότητες μετρήθηκαν με το Intraclass Correlation Coefficient (ICC) και το Standard Error of Measurement. Το GCW και GLS έδειξαν εξαιρετική intra- and inter-observer μεταβλητότητα με ICC τιμές πάνω από 0.95 (GCW intra-observer variability ICC: 0.953, 95% CI: 0.860-0.984, GCW inter-observer variability ICC: 0.967, 95% CI: 0.889-0.987, GLS intra-observer variability ICC: 0.965, 95% CI: 0.937-0.988 και GLS inter-observer variability ICC: 0.991, 95% CI: 0.980-0.996).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

Αποτελέσματα

Η μελέτη μας συμπεριέλαβε 86 ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου με ισχαιμική ή διατατική μυοκαρδιοπάθεια, σοβαρή διάταση αριστερής κοιλίας (τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας $226\pm 78\text{ml}$) με σημαντικά επηρεασμένη συσταλτικότητα και μυοκαρδιακή παραμόρφωση (EF $30.9\pm 8.1\%$, GLS $-8.6\pm 3.8\%$), σοβαρή διάταση αριστερού κόλπου (όγκος αριστερού κόλπου $142\pm 84\text{ml}$) και συνυπάρχουσα μέτρια προς σοβαρή και σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος (βαθμός ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδος 3.6 ± 0.5 , παλινδρομούν στόμιο $28.9\pm 13.9\text{mm}^2$, παλινδρομούντας όγκος $42.9\pm 17.3\text{ml}$). Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργική κλάση κατά NYHA 3.1 ± 0.6 , 6MWT $255\pm 139\text{m}$) και παρακολουθήθηκαν για 11.8 ± 2.3 μήνες. Τη συσκευή MitraClip (Abbot Vascular, Santa Clara, CA, USA) την έλαβαν 58 ασθενείς από τη μελέτη μας ενώ οι υπόλοιποι 28 αντιμετωπίστηκαν μόνο με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας. Μεταξύ των δύο γκρουπ δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα βασικά κλινικά και ηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά (πίνακες 1,2). Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για καρδιακή ανεπάρκεια (β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου,

φουροσεμίδη, επλερερόνη/σπιρονολακτόνη) και η εμφύτευση αμφικοιλιακού συστήματος ήταν προαπαιτούμενη για ένταξη στην μελέτη μας εφόσον κάποιος ασθενής πληρούσε τα κριτήρια. Το ποσοστό επιτυχίας της επέμβασης ήταν 97.3% και στους 12 μήνες παρακολούθησης 81.4% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με MitraClip είχαν το πολύ έως μετρίου βαθμού υπολειπόμενη ανεπάρκεια.

Κλινικά δεδομένα των δύο υπο-ομάδων

Ένα χρόνο μετά τη διαδερμική επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδος υπήρχε σημαντική μείωση των επιπέδων νατριουρητικού πεπτιδίου ($980 \pm 1027 \text{ pg/ml}$ vs $420 \pm 338 \text{ pg/ml}$, $p < 0.001$), βελτίωση της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA (3.20 ± 0.55 σε 2.0 ± 0.6 , $p < 0.001$, *σχήμα 1*) και αύξηση της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης ($233 \pm 154 \text{ m}$ σε $286 \pm 114 \text{ m}$, $p = 0.01$). Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά μόνο, παρουσίασαν μη στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου ($528 \pm 608 \text{ pg/ml}$ vs $568 \pm 695 \text{ pg/ml}$, $p = 0.478$), ενώ επιπρόσθετα, η λειτουργική κλάση κατά NYHA (2.6 ± 0.5 vs 2.6 ± 0.6 , $p = 0.576$, *σχήμα 1*) και η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης ($293 \pm 127 \text{ m}$ vs $305 \pm 126 \text{ m}$, $p = 0.451$) παρέμειναν σταθερές.

Ηχωκαρδιογραφικά δεδομένα των ασθενών που έλαβαν το MitraClip σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

Όσον αφορά στις βασικές ηχωκαρδιογραφικές μετρήσεις, μετά την τοποθέτηση του MitraClip παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος ($p < 0.001$, σχήμα 2, πίνακας 2) καθώς επίσης και του τελοδιαστολικού και του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας, όπως και του όγκου του αριστερού κόλπου ($p = 0.001$, $p = 0.004$ και $p < 0.001$, πίνακας 2). Αντιθέτως, οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά δεν εμφάνισαν καμία διαφορά στον βαθμό της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος ($p = 0.694$, σχήμα 2, πίνακας 2), στον τελοδιαστολικό και τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας και τον όγκο του αριστερού κόλπου ($p = 0.442$, $p = 0.611$ και $p = 0.343$ αντίστοιχα, πίνακας 2).

Δεδομένα μυοκαρδιακής παραμόρφωσης των ασθενών που έλαβαν το MitraClip σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

Καμία από τις δύο υπο-ομάδες δεν εμφάνισε σημαντική μεταβολή της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης, είτε της αριστερής κοιλίας με το συνολικό επίμηκες strain ($p = 0.922$ για την ομάδα που έλαβε συσκευή, $p = 0.893$ για την

ομάδα ελέγχου, πίνακας 2) είτε του αριστερού κόλπου ($p=0.678$ και $p=0.646$ για την ομάδα συσκευής και την ομάδα ελέγχου αντίστοιχα, πίνακας 2) μετά από 12 μήνες παρακολούθησης. Αντιθέτως, νέοι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες όπως το μυοκαρδιακό έργο, αποδείχτηκε ότι είναι πιο ευαίσθητοι στο να αναγνωρίζουν διαφορές μεταξύ των υπο-ομάδων. Συγκεκριμένα, στην ομάδα της συσκευής, το GWI και το GCW εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αύξηση ($p=0.045$ και $p<0.001$ αντίστοιχα, πίνακας 2) ενώ αντιθέτως οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου δεν διατήρησαν το έργο της αριστερής κοιλίας ένα χρόνο μετά την συντηρητική θεραπεία. Πιο αναλυτικά, το GWE μειώθηκε σημαντικά ($p=0.032$, πίνακας 2), το GWW αυξήθηκε σημαντικά ($p=0.025$, πίνακας 2) και το GCW και GWI παρέμειναν σταθερά χωρίς να βελτιωθούν ($p=0.795$ και $p=0.287$ αντίστοιχα, πίνακας 2) στην ομάδα ελέγχου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

Προγνωστικοί παράγοντες κλινικής ανταπόκρισης και αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας ένα χρόνο μετά την τοποθέτηση MitraClip

Στην ομάδα συσκευής, τόσο το αρχικό GLS όσο και το αρχικό GCW συσχετίστηκαν σημαντικά με την ποσοστιαία μείωση του του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας ένα χρόνο μετά την εμφύτευση του MitraClip ($b=-0.460, p=0.01$ & $b=0.528, p=0.004$ αντίστοιχα) αλλά μόνο το αρχικό GCW συσχετίστηκε σημαντικά με την ποσοστιαία μείωση του του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας στον ένα χρόνο παρακολούθησης ($b=0.455, p=0.003$). Αυτή η απάντηση δεν εμφανίστηκε στην ομάδα ελέγχου και το αρχικό GLS και GCW δεν συσχετίστηκαν με μείωση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας ($b=-0.072, p=0.594$ & $b=0.405, p=0.320$ αντίστοιχα). Μια άμεση σύγκριση των αρχικών κλινικών και ηχωκαρδιογραφικών δεδομένων των δύο υποομάδων σύμφωνα με την ποσοστιαία μείωση του LVEDV <20% (άνω τριτημόριο) έδειξε ότι το αρχικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, το GLS, GWI, GCW και το παλινδρομούν στόμιο της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος (EROA), αλλά όχι ο αρχικός τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας, ήταν πιο παθολογικά στους ασθενείς με μείωση του LVEDV <20% σε σύγκριση με τους ασθενείς με μεταβολή

του LVEDV >20% (πίνακας 3). Με ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, το αρχικό GLS βρέθηκε να συσχετίζεται με 20% μείωση του αρχικού τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (άνω τριτημόριο των ασθενών της μελέτης) είτε σε μονοπαραγοντική ανάλυση (λόγος πιθανοτήτων=0.249, 95% CI 0.627-0.970, $p=0.026$), ή σε πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης προσαρμοσμένη για την ηλικία, το φύλο, τον αρχικό τελοδιαστολικό όγκο, τα επίπεδα BNP και το αρχικό EROA (λόγος πιθανοτήτων =0.342, 95% CI 0.519-0.974, $p=0.03$). Η ROC curve ανάλυση προσδιόρισε μια τιμή αποκοπής (cut-off value) για GLS -8,65% (AUC 0.815, 95% CI: 0.647-0.983; $p=0.007$) για να προβλέψει 20% μείωση του LVEDV, με ευαισθησία και ειδικότητα 72% και 70% αντίστοιχα (σχήμα 3).

Μεταξύ όλων των εξεταζόμενων μεταβλητών (πίνακας 4), το αρχικό GCW ήταν ο μόνος δείκτης που συσχετίστηκε με ανάστροφη αναδιαμόρφωση, είτε αναφερόμενος στην απόλυτη είτε στην ποσοστιαία διαφορά του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας ($b=0.420$, $p=0.023$ & $b=0.444$, $p=0.004$ αντίστοιχα).

Με την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, το αρχικό GCW βρέθηκε να σχετίζεται με 10% μείωση του αρχικού τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (ανώτερο τριτημόριο των ασθενών της μελέτης) είτε σε μονοπαραγοντική (λόγος πιθανοτήτων=1.004, 95% CI 1.001-1.007, $p=0.01$) είτε σε πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση προσαρμοσμένη για την ηλικία, το

φύλο, τον αρχικό τελοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, επίπεδα BNP και το αρχικό EROA (λόγος πιθανοτήτων=0.012, 95% CI 1.002-1.023, $p=0.02$). Επιπλέον, η ROC Curve ανάλυση εντόπισε μια τιμή αποκοπής (cut-off value) για το αρχικό GCW 846 mmHg% (AUC 0.759, 95% CI: 0.588-0.930; $p=0.007$) που σχετίζεται με 10% μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας με ευαισθησία και ειδικότητα 79% και 74% αντίστοιχα (σχήμα 4).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

Συζήτηση

Στη μελέτη μας συγκρίναμε τις αλλαγές των κλινικών και ηχοκαρδιογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ της αρχικής και της ετήσιας εξέτασης σε ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση MitraClip, σε σχέση με αυτούς που παρέμειναν μόνο υπό φαρμακευτική αγωγή για την ίδια περίοδο. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης βρίσκονταν σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, είχαν λάβει θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού και απινιδωτή βάσει ενδείξεων και είχαν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Τα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν: (i) Το GLS της αριστερής κοιλίας προβλέπει την κλινική και ηχοκαρδιογραφική βελτίωση σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με MitraClip. (ii) οι δείκτες του μυοκαρδιακού έργου βελτιώθηκαν σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με MitraClip, ενώ επιδεινώθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μόνο συντηρητική θεραπεία στο ένα έτος παρακολούθησης. (iii) Το GCW προβλέπει την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, όπως εκτιμάται από τη μείωση του τελο-συστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας, ένα χρόνο μετά την εμφύτευση του MitraClip.

Στην τρέχουσα μελέτη, δείξαμε ότι το LVGLS είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας μείωσης του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας μετά από διακαθετηριακή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδος (Edge-to-edge repair/ TEER) με τη συσκευή MitraClip. Το GLS είναι μια πιο ευαίσθητη μέθοδος από το κλάσμα εξώθησης για την εκτίμηση της απόδοσης της αριστερής κοιλίας, καθώς δεν επηρεάζεται από γεωμετρικές παραδοχές (34,66-68). Η μείωση αυτής της παραμέτρου σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια σχετίζεται με την ανάπτυξη ίνωσης και την επιδείνωση της συσταλτικότητας. Στους ασθενείς μας, το GLS συσχετίστηκε με την κλινική βελτίωση, όπως αξιολογήθηκε από τη βελτίωση της τάξης κατά NYHA και την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης, και συσχετίστηκε επίσης με τη μείωση των επιπέδων του BNP στην ετήσια παρακολούθηση. Επιπρόσθετα, μια τιμή αποκοπής ίση και μεγαλύτερη του -8,65% προέβλεψε μείωση 20% του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας μετά την εμφύτευση του MitraClip. Ωστόσο, το GLS δεν συσχετίστηκε με αντίστοιχη μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας. Το αρχικό GCW, από την άλλη πλευρά συσχετίστηκε σημαντικά με τη μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας μετά την εμφύτευση του MitraClip. Μια τιμή αποκοπής 846 mmHg% προέβλεψε 10% μείωση του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας με ευαισθησία και ειδικότητα 79% και 74% αντίστοιχα. Το συνολικό παραγωγικό έργο είναι ανεξάρτητο από το φορτίο και την πίεση της αριστερής κοιλίας, σε αντίθεση με

το LVGLS και επομένως μπορεί να είναι πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση της απόκρισης της αριστερής κοιλίας μετά την εμφύτευση του MitraClip. Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι το αρχικό LVGLS και GCW πριν από την εμφύτευση του MitraClip μπορεί να είναι έγκυροι δείκτες για την πρόβλεψη θετικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, όπως αξιολογείται από τη μείωση του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου, μετά την εμφύτευση MitraClip, σε ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος και σημαντικά διατεταμένη αριστερή κοιλία με μειωμένη συσταλτικότητα. Έτσι, αυτοί οι δείκτες μπορεί να διευκολύνουν την επιλογή ασθενών, υποδεικνύοντας εκείνους με σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια που μπορεί να μην ανταποκριθούν σε μια επιτυχή επιδιόρθωση της βαλβίδος λόγω εκτεταμένης ίνωσης του μυοκαρδίου και έλλειψης μυοκαρδιακής εφεδρείας.

Αυτά τα ευρήματα είναι σημαντικά στην εποχή της προσπάθειας κατανόησης της λειτουργικής ανεπάρκειας μιτροειδούς (57,59,77). Σε ασθενείς με ισχαιμική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η πρόγνωση και οι νοσηλείες καθορίζονται από τον βαθμό της υποκείμενης δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (παραδοσιακά αξιολογούμενη από το κλάσμα εξώθησης). Η λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος θεωρείται εδώ και πολύ καιρό μια ασθένεια «θεατής» που επηρεάζει την πρόγνωση, αλλά οφείλεται σε μια «φυσιολογική βαλβίδα» που δυσλειτουργεί λόγω της μυοκαρδιοπάθειας (77). Γίνεται ωστόσο σαφές ότι σε πολλούς από

αυτούς τους ασθενείς, η βαλβιδοπάθεια γίνεται τόσο σημαντική που στην πραγματικότητα είναι ο κύριος οδηγός των ανεπιθύμητων κλινικών συμβάντων. Η μελέτη COAPT (21) απέδειξε ότι η αντιμετώπιση της σοβαρής λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς έχει σημαντικό αντίκτυπο στις νοσηλείες και τη θνητότητα, σε έκταση που δεν παρατηρείται με τις περισσότερες από τις παραδοσιακές θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας. Από την άλλη πλευρά, η μελέτη MITRA-FR (20) έδειξε ότι υπάρχουν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που αποτυγχάνουν να δείξουν οποιοδήποτε κλινικό όφελος μετά τη διόρθωση της σοβαρής FMR με το MitraClip. Αυτή η διαφορετική έκβαση οδήγησε στην υπόθεση της ανάλογης έναντι της δυσανάλογης ανεπάρκειας μιτροειδούς για τον βαθμό της υποκείμενης διάτασης και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (64,78). Επομένως, χρειαζόμαστε δείκτες που θα παρέχουν πληροφορίες για τη σοβαρότητα και το στάδιο της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και ταυτόχρονα δείκτες που θα υποδεικνύουν τη σοβαρότητα και την επίδραση της συννυπάρχουσας λειτουργικής ανεπάρκειας στην τελική έκβαση. Η μελέτη μας προτείνει ότι 1) ένα διατηρημένο αρχικό GLS είναι καλός προγνωστικός δείκτης μείωσης του τελοδιαστολικού όγκου και 2) ένα διατηρημένο αρχικό GCW, του τελοσυστολικού όγκου μετά από επιτυχή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδος με το MitraClip. Επιπλέον, τόσο το GLS όσο και το GCW συσχετίστηκαν επίσης με δείκτες κλινικής βελτίωσης (λειτουργική κλάση κατά NYHA, εξάλεπτη δοκιμασία

βάδισης, επίπεδα BNP). Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με προηγούμενες δημοσιεύσεις που έδειξαν ότι η ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (όπως αξιολογήθηκε από τον τελοδιαστολικό όγκο) ήταν παρούσα σε ασθενείς με διατηρημένη συσταλτικότητα της LV (12). Ωστόσο, άλλες μελέτες κατέδειξαν ότι η απόδοση της LV (αξιολογημένη με το κλάσμα εξώθησης και το GLS) δεν συσχετίστηκε με μείωση των LVEDV και LVESV (23). Οι διαφορές μεταξύ του πληθυσμού της μελέτης μας και των προηγούμενων (23) (69% ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια με $LVEDVi=125ml/m^2$ στη μελέτη μας έναντι 35% ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια με $LVEDVi=96ml/m^2$ στην προαναφερθείσα μελέτη) μπορεί να εξηγήσουν τα διαφορετικά αποτελέσματα.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με διαδερμική επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδος επιτυχώς, η μυοκαρδιακή απόδοση ήταν είτε σταθερή (GWE) είτε βελτιωμένη (GWI και GCW). Αντίθετα, σε εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, υπήρχε επιδείνωση των δεικτών της καρδιακής απόδοσης στο υπερηχοκαρδιογράφημα. Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν μια σημαντική οπτική, καθώς, από ό,τι γνωρίζουμε, δεν έχουν δημοσιευθεί στο παρελθόν σε ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά και είχαν μακροχρόνια παρακολούθηση. Ένας κύριος προβληματισμός μετά τη διαδερμική επιδιόρθωση της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς ήταν η πιθανότητα

δυσμενούς επίδρασης στην αριστερή κοιλία με αυξημένο προς τα πρόσω όγκο καθώς διορθώνεται η παλινδρόμηση όγκου αίματος προς τον αριστερό κόλπο, μία κοιλότητα χαμηλής πίεσης. Ωστόσο, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε στη μελέτη μας, καθώς το GCW βελτιώθηκε στους ασθενείς με FMR μετά την εμφύτευση του MitraClip, ενώ επιδεινώθηκε στην ομάδα ελέγχου που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή, ένα χρόνο μετά την θεραπεία.

Η επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας με MitraClip είναι μια σημαντική θεραπεία για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς. Ωστόσο, είναι απαραίτητη η αναγνώριση των ασθενών που θα βελτιωθούν κλινικά και ηχωκαρδιογραφικά μετά την επέμβαση. Ο συνδυασμός των νέων ηχωκαρδιογραφικών δεικτών δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της βαρύτητας της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας μπορεί να διευκολύνει την επιλογή ασθενών για θεραπεία με MitraClip και τον εντοπισμό των ασθενών που θα έχουν το μεγαλύτερο όφελος, αποφεύγοντας παράλληλα περιττές και δαπανηρές διαδικασίες σε αυτούς που δεν αναμένεται να βελτιωθούν.

Οι ακόλουθοι περιορισμοί της μελέτης θα πρέπει να αναφερθούν. Αρχικά, αυτή είναι μια μελέτη παρατήρησης ενός κέντρου που παρακολουθεί ασθενείς που παραπέμπονται για εκτίμηση και θεραπεία λειτουργικής ανεπάρκειας της

μιτροειδούς βαλβίδος. Επιπλέον, το μυοκαρδιακό έργο και τα επιμέρους στοιχεία του (GWI, GCW, GWW, GWE) μπορούν να εκτιμηθούν μόνο από μηχανήματα της General Electric (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Νορβηγία).

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, στην τρέχουσα μελέτη δείξαμε ότι σε ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας και συνυπάρχουσα μέτρια-προς-σοβαρή, και σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος, η εμφύτευση MitraClip, σε αντίθεση με την συντηρητική αντιμετώπιση με φαρμακευτική αγωγή, οδήγησε σε βελτίωση των κλινικών και υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών καρδιακής απόδοσης και ότι η αρχική μυοκαρδιακή παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας και το παραγωγικό μυοκαρδιακό έργο, είναι έγκυροι προγνωστικοί δείκτες ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας ένα χρόνο μετά την επέμβαση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

Βιβλιογραφία

1. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97(20):1675-1680. doi:10.1136/hrt.2011.225789
2. Delgado V, Bax JJ. Atrial Functional Mitral Regurgitation: From Mitral Annulus Dilatation to Insufficient Leaflet Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e006239. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006239
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e228] [published correction appears in *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):e784]. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932

4. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 16;75(23):3000]. J Am Coll Cardiol. 2020;75(17):2236-2270. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.005
5. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. Lancet. 2018;391(10124):960-969. doi:10.1016/S0140-6736(18)30473-2
6. Shah T, Zhong M, Minutello RM. Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure [published correction appears in Cardiol Rev. 2020 Jan/Feb;28(1):52]. Cardiol Rev. 2019;27(6):327-336. doi:10.1097/CRD.0000000000000269
7. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2016;374(4):344-353. doi:10.1056/NEJMoa1512913
8. Sharma A, Agrawal S, Goel S, Borer JS. Surgical Treatment of Ischemic Mitral Regurgitation: Valve Repair Versus Replacement. Curr Cardiol Rep. 2017;19(1):3. doi:10.1007/s11886-017-0813-6

9. Cavalcante JL, Rodriguez LL, Kapadia S, Tuzcu EM, Stewart WJ. Role of echocardiography in percutaneous mitral valve interventions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(7):733-746. doi:10.1016/j.jcmg.2012.03.010
10. Labrousse L, Dijos M, Leroux L, et al. Guidance of the MitraClip® procedure by 2D and 3D imaging. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(6-7):432-440. doi:10.1016/j.acvd.2018.05.003
11. Bushari LI, Reeder GS, Eleid MF, et al. Percutaneous Transcatheter Edge-to-Edge MitraClip Technique: A Practical "Step-by-Step" 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Guide. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):89-102. doi:10.1016/j.mayocp.2018.10.007
12. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R et al. Percutaneous Mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge to edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-694.
13. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine* 2011;364:1395-1406.
14. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man

- study. *Lancet*. 2017;390(10096):773-780. doi:10.1016/S0140-6736(17)31600-8
15. Webb JG, Hensey M, Szerlip M, et al. 1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(20):2344-2357. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.019
 16. Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A, et al. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40(5):466-472. doi:10.1093/eurheartj/ehy424
 17. Nickenig G, Hammerstingl C. The Mitralign transcatheter direct mitral valve annuloplasty system. *EuroIntervention*. 2015;11 Suppl W:W62-W63. doi:10.4244/EIJV11SWA17
 18. Krishnaswamy A, Kapadia SR. Indirect Mitral Annuloplasty Using the Carillon Device. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:576058. Published 2020 Nov 20. doi:10.3389/fcvm.2020.576058
 19. Patel JS, Kapadia SR. The Tendyne transcatheter mitral valve replacement system for the treatment of mitral regurgitation. *Future Cardiol*. 2019;15(3):139-143. doi:10.2217/fca-2018-0090

20. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, LEurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2297-2306
21. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2307-2318
22. Medvedofsky D, Milhorini Pio S, Weissman NJ, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain as a Predictor of Outcomes in Patients with Heart Failure with Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(9):955-965. doi:10.1016/j.echo.2021.04.003
23. Cimino S, Maestrini V, Cantisani D, et al. 2D/3D Echocardiographic features of patients with reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography.* 2019;36(8):1475-1481. doi:10.1111/echo.14425
24. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):183-193. doi:10.1016/j.echo.2014.11.003

25. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356-364. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.862334
26. Hung CL, Verma A, Uno H, et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1812-1822. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.044
27. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-939. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012
28. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):260-274. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.017
29. Cohn PF, Gorlin R, Cohn LH, Collins JJ Jr. Left ventricular ejection fraction as a prognostic guide in surgical treatment of coronary and valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 1974;34(2):136-141. doi:10.1016/0002-9149(74)90191-x

30. Murray JA, Chinn N, Peterson DR: Influence of left ventricular function on early prognosis in atherosclerotic heart disease. *Am J Cardiol* 33: 159, 1974
31. Nelson GR, Cohn PF, Gorlin R: Prognosis in medically treated coronary artery disease: The value of ejection fraction compared with other measurements. *Clin Res* 22: 685A, 1974
32. Burns AT, La Gerche A, D'Hooge J, Macisaac AI, Prior DL. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:283-9.
33. Boe E, Skulstad H, Smiseth OA. Myocardial work by echocardiography: a novel method ready for clinical testing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):18-20. doi:10.1093/ehjci/jey156
34. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic Z, Markwick T. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:185-91
35. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. 2012;33(6):724-733. doi:10.1093/eurheartj/ehs016
36. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left

- ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(7):H996-H1003. doi:10.1152/ajpheart.00191.2013
37. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev*. 1990;70(2):247-277. doi:10.1152/physrev.1990.70.2.247
38. Galli E, Leclercq C, Fournet M, et al. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(2):220-230. doi:10.1016/j.echo.2017.10.009
39. Galli E, Leclercq C, Hubert A, et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):1010-1018. doi:10.1093/ehjci/jex191
40. Boe E, Russell K, Eek C, et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(11):1247-1255. doi:10.1093/ehjci/jev078
41. Qin Y, Wu X, Wang J, et al. Value of territorial work efficiency estimation in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: a study with non-invasive left ventricular pressure-strain loops [published online ahead of print, 2020 Nov 23]. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;10.1007/s10554-020-02110-1. doi:10.1007/s10554-020-02110-1

42. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):582-590. doi:10.1093/ehjci/jez188
43. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, et al. Correlation between non-invasive myocardial work indices and main parameters of systolic and diastolic function: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(5):533-541. doi:10.1093/ehjci/jez203
44. Morbach C, Sahiti F, Tiffe T, et al. Myocardial work - correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239684. Published 2020 Oct 8. doi:10.1371/journal.pone.0239684
45. Galli E, John-Matthews B, Rousseau C, Schnell F, Leclercq C, Donal E. Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: A preliminary study. *Echocardiography*. 2019;36(10):1814-1824. doi:10.1111/echo.14494
46. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):80-84. doi:10.1016/j.jcmg.2007.12.007

47. Loncaric F, Marciniak M, Nunno L, et al. Distribution of myocardial work in arterial hypertension: insights from non-invasive left ventricular pressure-strain relations [published online ahead of print, 2020 Aug 12]. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;10.1007/s10554-020-01969-4. doi:10.1007/s10554-020-01969-4
48. Galli E, Vitel E, Schnell F, et al. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis. *Echocardiography*. 2019;36(1):74-82. doi:10.1111/echo.14210
49. Ke QQ, Xu HB, Bai J, Xiong L, Li MM. Evaluation of global and regional left ventricular myocardial work by echocardiography in patients with chronic kidney disease. *Echocardiography*. 2020;37(11):1784-1791. doi:10.1111/echo.14864
50. Li P, Zhang Y, Li L, et al. Assessment of left ventricular systolic function by non-invasive pressure-strain loop area in young male strength athletes. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18(1):45. Published 2020 Nov 13. doi:10.1186/s12947-020-00227-w
51. Hedwig F, Soltani S, Stein J, et al. Global work index correlates with established prognostic parameters of heart failure. *Echocardiography*. 2020;37(3):412-420. doi:10.1111/echo.14612

52. Schrub F, Schnell F, Donal E, Galli E. Myocardial work is a predictor of exercise tolerance in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular dyssynchrony. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(1):45-53. doi:10.1007/s10554-019-01689-4
53. Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH, Mysiak A, Kosowski W, Kosmala W. Usefulness of myocardial work measurement in the assessment of left ventricular systolic reserve response to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1138-1146. doi:10.1093/ehjci/jez027
54. Bouali Y, Donal E, Gallard A, et al. Prognostic Usefulness of Myocardial Work in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Treated by Sacubitril/Valsartan. *Am J Cardiol*. 2020;125(12):1856-1862. doi:10.1016/j.amjcard.2020.03.031
55. Lavall D, Mehrer M, Schirmer SH, Reil JC, Wagenpfeil S, Böhm M et al. Long-Term Hemodynamic improvement after Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Sep;31(9):1013-1020
56. Van Wijngaarden SE, Kamperidis V, Al-Amri I, van der kley F, Schalij MJ, et al. Effects of transcatheter mitral valve repair with MitraClip on left ventricular and atrial hemodynamic load and myocardial wall stress. *J Card Fail*. 2018 Mar;24(3):137-145

57. D'Ascenzo F, Moretti C, Marra WG, Montefusco A, Omede P, Taha S, et al. Meta-analysis of the usefulness of MitraClip in patients with functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2015;116:325-331
58. Chatzistergiou KT, Papanastasiou CA, Kokkinidis DG, Ziakas AG, Karvounis HI, Karamitsos TD. MitraClip device for patients with functional mitral valve regurgitation: A systematic review. *Hellenic J Cardiol*. 2019 Mar-Apr;60(2):101-107
59. Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissmen NJ, Massaro J, Glower DG, et al. Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodelling after Mitraclip therapy. *Circulation* 2013; 128:1667-1674
60. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Imme S, et al. Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge repair) criteria: a 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Jan;8(1 Pt A):74-82
61. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-

- hospital results and 1-year follow up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:875-884
62. Taramasso M, Maisano F, Latib A, Denti P, Buzzatti N, Cioni M, et al. clinical outcomes of MitraClip for the treatment of functional mitral regurgitation. *EuroIntervention*. 2014 Oct;10(6):746-52
63. Giannini C, D'Ascenzo F, Fiorelli F, Spontoni P, Swaans MJ, Velazquez EJ, et al. A meta-analysis of MitraClip combined with medical therapy vs medical therapy alone for treatment of mitral regurgitation in heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2018 Dec;5(6):1150-1158
64. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J CardioVasc Imaging*. 2019 Jun 1;20(6):620-624
65. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, Kar S, Lim DS, Zaroff JG, et al. Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients with Secondary Mitral regurgitation: The COAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 17;74(24):2969-2979
66. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100:1673-1680

67. D'Elia N, Caselli S, Kosmala W, Lancellotti P, Morris D, Muraru D, et al. Normal Global Longitudinal Strain: An individual patient Meta-Analysis. *JACC CardioVasc Imaging*. 2019 Aug 26.pii S1936-878X(19)30733-8
68. Thomas JD, Kinno M. The prognostic Role of Global Longitudinal Strain in Severe Primary Mitral Regurgitation: Moving Past the Proof-of-Concept Era. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep;11(9):1245-1247
69. Citro R, Baldi C, Lancellotti P, Silverio A, Provenza G, Bellino M et al. Global longitudinal strain predicts outcome after MitraClip implantation for secondary mitral regurgitation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017 Sep;18(9):669-678
70. Cameli M, Mandoli GE, Nistor D, Lisi E, Massoni A, Crudele F, et al. Left heart longitudinal deformation analysis in mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;34(11):1741-1751
71. Cameli M, Lisi M, Giacomini E, Caputo M, Navarri R, Malandrino A, et al. Chronic mitral regurgitation: left atrial deformation analysis by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2011 Mar;28(3):327-34
72. Badano LP, Koliakos T J, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking

- echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018 19:591-600
73. Cameli M, Incampo E, Modillo S. Left atrial deformation: Useful index for early detection of cardiac damage in chronic mitral regurgitation. *IJC Heart & Vasculature* 2017 17:17-22
74. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan 1;20(1):31-39
75. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
76. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 Feb 18;:]. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
77. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis and therapeutic considerations. *J Am Coll cardiol* 2015 Mar 31;65(12):1231-1248

78. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT Trials. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Feb;12(2):353-362

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

Πίνακες και σχήματα

Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα	Συνολικός πληθυσμός	Ομάδα Συσκευής	Ομάδα ελέγχου
Αριθμός ασθενών	86	58	28
Ηλικία (έτη)*	71±10	72±10	71±11
Άρρεν φύλο, N(%)*	67 (76.1%)	42 (72.4%)	25(86.2%)
NYHA class*	3.1±0.6	3.2±0.5	3.0 ±0.5
Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια*(%)	31	32.8	29.2
CRT εμφύτευση*	34.9	34.5	37.5
Κολπική μαρμαρυγή* (%)	45	49.1	37.5
6MWT* (m)	255±139	240±144	288±124
QoL questionnaire* (%)	44±18	43±17	47±19
BNP* (median, pg/ml)	614	627	454
Logistic EuroSCORE*(%)	23±17	23±15	26±21
αΜΕΑ* (%)	89.2	93.1	83.3
Β-αναστολείς* (%)	96.4	96.6	100
Διουρητικά της αγκύλης* (%)	100	100	100
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης * (%)	92.8	91.4	95.8

Πίνακας 1: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

* Μη-στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο υπο-ομάδων ($p>0.05$). NYHA: New York Heart Association, 6MWT: six-minute walking distance, QoL: quality of life, BNP: -brain natriuretic peptide, αΜΕΑ: ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, CRT: cardiac resynchronization therapy

Ηχωκαρδιογραφικά δεδομένα	Ομάδα συσκευής			Ομάδα ελέγχου			<i>f,p value*</i>
	Baseline	Follow up	<i>p value</i>	Baseline	Follow up	<i>p value</i>	
MR	3.7±0.4	1.7±0.8	<i>p</i> <0.001	3.4±0.5	3.35±0.98	<i>p</i> =0.694	58, <0.001
EF (%)	31.9±8.4	33.2±9.8	<i>p</i> =0.178	32.8±6.4	33±6.5	<i>p</i> =0.893	0.43, 0.51
LVEDV (ml)	219±74	193±66	<i>p</i> =0.001	214±62	224±52	<i>p</i> =0.442	6.69, 0.01
LVESV (ml)	152±68	136±43	<i>p</i> =0.004	144±48	148±44	<i>p</i> =0.611	12.4, 0.001
LA volume (ml)	140±69	119±59	<i>p</i> <0.001	125±64	132±56	<i>p</i> =0.343	12.9, 0.001
GLS (%)	-8.6±3.7	-8.6±3.7	<i>p</i> =0.922	-9.8±3.5	-9.9±3.9	<i>p</i> =0.893	0.002, 0.96
PALS (%)	7.6±4.6	7.3±4.6	<i>p</i> =0.678	7.4±4.2	7.9±4.2	<i>p</i> =0.646	0.18, 0.67
GWI (mmHg%)	607±282	650±260	<i>p</i> =0.045	686±338	618±315	<i>p</i> =0.287	3.8, 0.04
GCW (mmHg%)	854±288	949±325	<i>p</i> <0.001	850±305	833±366	<i>p</i> =0.795	3.42, 0.04
GWW (mmHg%)	138±65	131±75	<i>p</i> =0.623	152±105	191±120	<i>p</i> =0.025	4.0, 0.04
GWE (%)	80±10	82±8	<i>p</i> =0.147	81±11	76±14	<i>p</i> =0.032	6.0, 0.02

Πίνακας 2: Ηχωκαρδιογραφικά δεδομένα των δύο υπο-ομάδων κατά την αρχική εκτίμηση και στους 12 μήνες μετά την θεραπεία (MR-mitral regurgitation, EF-ejection fraction, EROA-effective regurgitant orifice area, LVEDV-left ventricular end diastolic volume, LVESV-left ventricular end systolic volume, LA-left atrial, GLS-global longitudinal strain, PALS-peak atrial longitudinal strain, GWI-Global Work index, GCW-Global Constructed Work, GWW-Global Wasted Work and GWE-Global Work Efficiency)

Baseline κλινικά και ηχωκαρδιογραφικά δεδομένα	ΔLVEDV >20%	ΔLVEDV <20%	<i>p values</i>
Log EuroSCORE (%)	26.7±15.7	23.6±16.4	0.564
BNP (pg/ml)	1133±1350	893±769	0.534
NYHA Class	3.2±0.6	3.1±0.5	0.385
6MWD* (m)	192±150	278±153	0.1
Διατατική μυοκαρδιοπάθεια (%)	40±50	33±48	0.668
GLS (%)	-10.4±4.3	-7.4±2.8	0.01
LVEDV (ml)	249±90	226±57	0.389
LVESV (ml)	166±89	163±52	0.904
EF (%)	34±10	28±7	0.03
EROA (mm²)	38±22	27±10	0.02
GWI (mmHg%)	778±382	522±188	0.006
GCW (mmHg%)	982±389	691±201	0.003
GWV (mmHg%)	114±47	136±75	0.526
GWE (%)	82±7	78±11	0.386

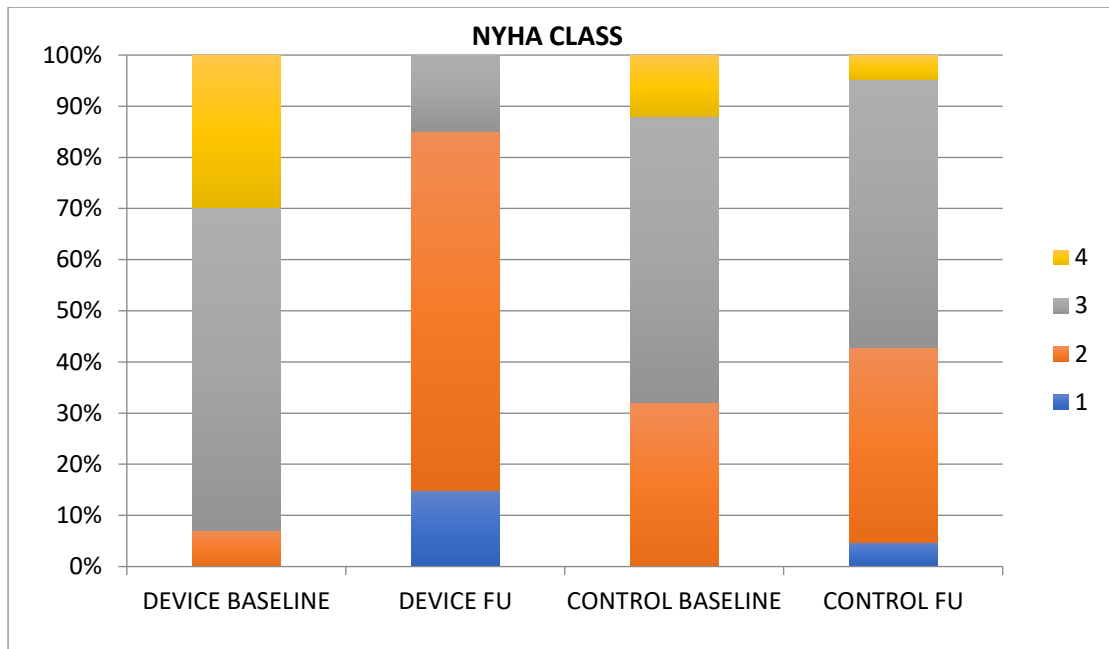
Πίνακας 3: ηχωκαρδιογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με MitraClip ανάλογα με την μείωση του τελοδιαστολικού όγκου μετά από 1 χρόνο παρακολούθηση

ΔLVEDV: μείωση 20% του τελοδιαστολικού όγκου (άνω τριτημόριο των ασθενών της μελέτης), συντομογραφίες όπως και στον πίνακα 2

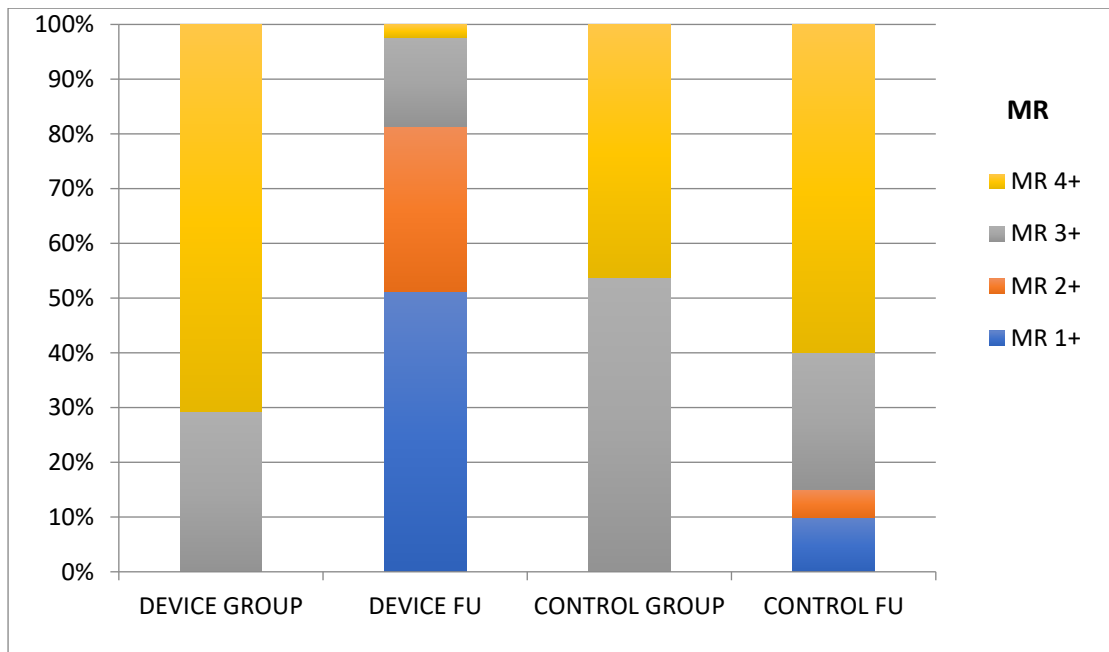
Baseline κλινικά και ηχωκαρδιογραφικά δεδομένα	Δ LVESV >10%	Δ LVESV <10%	<i>p values</i>
Log EuroSCORE (%)	21.3±13.4	27±17.6	0.273
BNP (pg/ml)	1115±1324	853±738	0.471
NYHA Class	3.1±0.7	3.2±0.5	0.339
6MWD (m)	232±143	257±147	0.599
Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (%)	35±49	31±47	0.783
GLS (%)	-9.2±4.6	-8.0±2.9	0.369
LVEDV (ml)	232±72	209±77	0.1
LVESV (ml)	164±68	140±66	0.12
EF (%)	32±10	31±8	0.750
EROA (mm ²)	35±21	27±12	0.132
GWI (mmHg%)	706±392	568±187	0.07
GCW (mmHg%)	1011±343	762±206	0.002
GWW (mmHg%)	131±71	123±62	0.797
GWE (%)	79±10	81±10	0.656

Πίνακας 4: Ηχωκαρδιογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με Mitraclip ανάλογα με την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (μείωση 10% του τελοσυστολικού όγκου)

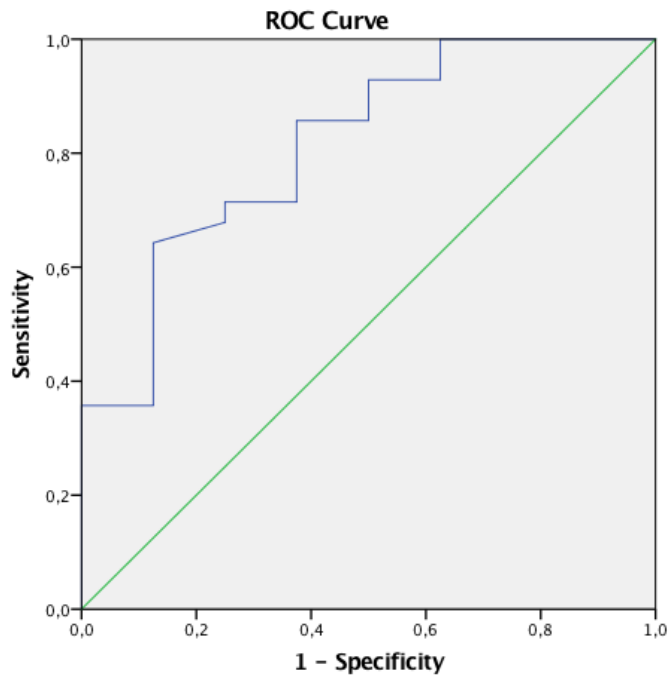
Δ LVESV: μείωση 10% του τελοσυστολικού όγκου (άνω τριτημόριο των ασθενών της μελέτης), συντομογραφίες όπως στον πίνακα 2



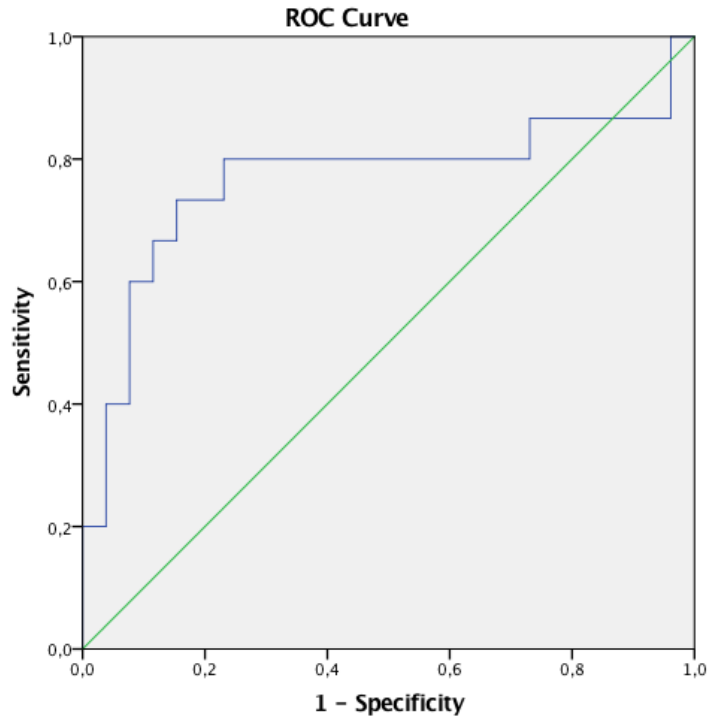
Σχήμα 1: Σύγκριση της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA μεταξύ των δύο ομάδων κατά την αρχική εκτίμηση και στους 12 μήνες παρακολούθησης



Σχήμα 2: σύγκριση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος κατά την αρχική εκτίμηση και στους 12 μήνες παρακολούθησης μεταξύ των δύο γκρουπ (MitraClip και συντηρητική αντιμετώπιση)



Σχήμα 3: ROC curve ανάλυση του GLS για μείωση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας. Μία τιμή για το GLS -8.65% (AUC 0.815, 95% CI: 0.647-0.983; $p=0.007$) σχετίστηκε με 20% μείωση του τελοδιαστολικού όγκου με ευαισθησία και ειδικότητα 72% και 70% αντίστοιχα.



Σχήμα 4: ROC curve ανάλυση του GCW για ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Μια τιμή για το GCW 846mmHg% (AUC 0.759, 95% CI: 0.588-0.930; p=0.007) σχετίστηκε με 10% μείωση του τελοσυστολικού όγκου της ΑΡ κοιλίας με ευαισθησία και ειδικότητα 79% και 74% αντίστοιχα.

MitraClip and left ventricular reverse remodelling: a strain imaging study

Konstantinos Papadopoulos^{1,4*}, Ignatios Ikonomidis^{2*}, Michael Chrissoheris¹, Antonios Chalapas¹, Panagiota Kourkouveli¹, John Parissis³ and Konstantinos Spargias¹

¹Transcatheter Heart Valves Department, HYGIEIA Hospital, Athens, Greece; ²Echocardiography Laboratory, 2nd Cardiology Department, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece; ³Heart Failure Unit, 2nd Cardiology Department, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece; ⁴Echocardiography Laboratory, European Interbalkan Medical Center, Thessaloniki, Greece

Abstract

Aims The purpose of this study is to identify echocardiography predictors of clinical response and reverse left ventricular (LV) remodelling in patients with functional mitral regurgitation (FMR) treated with MitraClip.

Method and results We retrospectively analysed 86 high surgical risk patients with severe FMR; of those, 58 were implanted a MitraClip, and 28 received medical treatment and served as controls. At baseline and at 1-year follow-up, we performed clinical and echocardiography evaluation to assess global longitudinal strain (GLS) and myocardial work [global work index (GWI), global constructive work (GCW), global wasted work (GWW), global work efficiency (GWE)]. Mitral regurgitation was significantly reduced after MitraClip implantation (3.7 ± 0.4 vs. 1.7 ± 0.8 , $P < 0.001$), and the procedure was associated with improvement in brain natriuretic peptide levels (980 ± 1027 vs. 420 ± 338 pg/mL, $P < 0.001$), New York Heart Association class status (3.2 ± 0.55 vs. 2.0 ± 0.6 , $P < 0.001$), 6-min walking test (233 ± 154 vs. 286 ± 114 m, $P = 0.01$) at follow-up and reduction of left ventricle end-systolic (LVESV) and left ventricle end-diastolic volumes (LVEDV) (152 ± 68 vs. 136 ± 43 mL, $P = 0.004$ & 219 ± 74 vs. 193 ± 66 mL, $P = 0.001$, respectively). MitraClip procedure was associated with improvement of LV performance and significant increase of GWI (607 ± 282 vs. 650 ± 260 mmHg%, $P = 0.045$) and GCW (854 ± 288 vs. 949 ± 325 mmHg%, $P < 0.001$). Baseline ejection fraction (EF), GLS, GWI, GCW, and effective regurgitant orifice area were the variables that were associated with reduction of LVEDV 1 year after intervention ($P < 0.05$ for all) and baseline GCW of the LV was the only variable associated with reduction of LVESV ($P = 0.002$). Receiver operating characteristic curve analysis identified that a GLS cut-off value of -8.65% (AUC 0.815, $P = 0.007$) was associated with a 20% reduction of the LVEDV with a sensitivity and specificity of 72% and 70%, respectively, and that a GCW cut-off value of 846 mmHg% (AUC 0.759, $P = 0.007$) was associated with a 10% reduction of LVESV with sensitivity and specificity 79% and 74%, respectively.

Conclusions Mitral valve repair with MitraClip has positive clinical and echocardiographic impact in patients with FMR 1 year after implantation. Preserved GLS and GCW values appear to be associated with LV reverse remodelling post intervention.

Keywords MitraClip; Functional mitral regurgitation; Cardiac mechanics

Received: 29 January 2020; Revised: 11 March 2020; Accepted: 21 April 2020

*Correspondence to: Dr Konstantinos Papadopoulos, MD, FEACV, Cardiologist, Echocardiography Laboratory, European Interbalkan Medical Center, Thessaloniki, Greece. Tel: +306937435062. Email: papadocardio@gmail.com

Dr Ignatios Ikonomidis, MD, FEACV, Echocardiography Laboratory, 2nd Cardiology Department, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University Hospital, Rimini 1, Haidari, Athens, 12462. Tel: +30 6944805732; Fax: +30 210-5832192. Email: ignoik@gmail.com

*Both first and second authors contributed equally to this work

Review

Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications

Konstantinos Papadopoulos ^{1,*}, Özge Özden Tok ², Konstantina Mitrousi ¹ and Ignatios Ikonomidis ³

¹ Echocardiography Laboratory, European Interbalkan Medical Center, 57001 Thessaloniki, Greece; ntinamitrousi@yahoo.gr

² Cardiology Department, Memorial Bahcelievler Hospital, 34180 Istanbul, Turkey; ozgeozdenctf@hotmail.com

³ Echocardiography Laboratory, 2nd Cardiology Department, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University Hospital, 12462 Athens, Greece; ignoik@gmail.com

* Correspondence: papadocardio@gmail.com; Tel.: +30-693-743-5062

Abstract: A precise and accurate assessment of left ventricular (LV) contractility is of utmost importance in terms of prognosis in most cardiac pathologies. Given the limitations of ejection fraction (EF) and global longitudinal strain (GLS) due to their load dependency, a novel imaging tool called myocardial work (MW) has emerged as a promising method for LV performance evaluation. MW is a novel, less load-dependent method based on computation of myocardial strain–arterial blood pressure curves. This method provides a more detailed assessment of segmental and global LV function incorporating the patient’s LV pressure and is derived by brachial artery pressure utilizing an empiric reference curve adjusted to the duration of the isovolumic and ejection phases as determined by echocardiography. The clinical implications of this unique method have been expanding in the last few years, which attest to the robust additive role of MW in routine practice.

Keywords: LV performance; myocardial work; speckle tracking; strain imaging

Citation: Papadopoulos, K.; OzdenTok, Ö.; Mitrousi, K.; Ikonomidis, I. Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications. *Diagnostics* **2021**, *11*, 573. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030573>

Academic Editor: Stefano Nistri

Received: 5 February 2021

Accepted: 19 March 2021

Published: 22 March 2021

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Left ventricular performance has traditionally been assessed by ejection fraction (EF), which has been demonstrated to be a prognostic parameter in numerous studies [1–3]. However, EF is notably subjective, with various limitations [4] and wide interobserver variability. Echocardiography has constantly evolved with the help of new hardware and software systems. Speckle tracking imaging with global longitudinal strain (GLS) is increasingly utilized to assess even subtle myocardial dysfunction as this is a less angle- and operator-dependent method. Although it is a novel and well-validated method for clinical utility in the assessment of cardiac diseases, it remains limited by its load dependency [5,6]. Increasing the afterload may decrease GLS and lead to false conclusions about LV contractility. A meta-analysis of 24 studies showed that variations in afterload and blood pressure can affect the normal range of strain values [7].

Following this concept, a new echocardiographic tool called myocardial work (MW), which measures the LV pressure–strain relationship through a noninvasive method, has evolved. Work is calculated as force applied over length, while myocardial work is calculated as LV pressure applied over strain, which explains why this method does not calculate the actual LV work but is a valid approximation of it. Russel et al. were the first to develop this tool to assess segmental and global myocardial work by introducing blood pressure with a noninvasive method. In their study, the LV pressure–volume loop correlated well with the pressure–strain loop (PSL) in patients with left bundle branch block (LBBB) and dyssynchrony as well as in patients with ischemic heart disease [8,9]. The results also demonstrated strong correlation and agreement with the segmental glucose metabolism measured by fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET).

Edge-to-edge mitral valve repair for acute mitral valve regurgitation due to papillary muscle rupture: a case report

Konstantinos Papadopoulos*, Michael Chrissoheris, Ioulia Nikolaou, and Konstantinos Spargias

Transcatheter Heart Valves Department, HYGIA Hospital Erythrou stavrou 9 str, Marousi, Athens 15123, Greece

Received 8 January 2019; accepted 14 January 2019; online publish-ahead-of-print 6 February 2019

Background

Papillary muscle (PM) rupture is a devastating mechanical complication of myocardial infarction that leads to cardiogenic shock and death. In this case, we report a patient with acute mitral regurgitation due to PM rupture that was treated successfully with MitraClip.

Case summary

An 85-year-old female patient with anterior ST-elevation myocardial infarction complicated with PM rupture and acute severe mitral regurgitation was admitted to our hospital. The patient's surgical risk was considered to be prohibitively high, and was therefore, referred for transcatheter edge-to-edge repair with MitraClip. The procedure was successful, and the patient was discharged home in a stable condition.

Discussion

Acute mitral regurgitation due to PM rupture is a mechanical complication of myocardial infarction that should be treated early because of high mortality rates. This case highlights the role of MitraClip in acute mitral regurgitation and acute heart failure as an alternative to surgery method in high-risk patients.

Keywords

MitraClip • Edge-to-edge repair • Acute mitral regurgitation • Acute heart failure • Papillary muscle rupture • Case report