

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: «ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ
ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΑΒΙ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2024**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Παπαγιαννακόπουλου Βασιλείου

Εξεταστική Επιτροπή

- Κυρίτση Ελένη, Επιβλέπουσα
- Τούσουλης Δημήτριος
- Τούτουζας Κωνσταντίνος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Παπαγιαννακόπουλου Βασιλείου, συνεδρίασε σήμερα...../...../.....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Παπαγιαννακόπουλου Βασιλείου με τίτλο «**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΑΝΙ**», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Κυρίτση Ελένη, Επιβλέπουσα

(Υπογραφή)

Τούσουλης Δημήτριος

(Υπογραφή)

Τούτουζας Κωνσταντίνος

(Υπογραφή)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή κύριο Κωνσταντίνο Τούτουζα για την ευκαιρία που μου έδωσε να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην κυρία Ελένη Κυρίση, Καθηγήτρια του τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής για τη στήριξη και τις εποικοδομητικές υποδείξεις της, μέσω των οποίων κατέστη εφικτή η ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας.

Επιπλέον ευχαριστώ το προσωπικό της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο», για την παραχώρηση του αρχείου υπερηχογραφημάτων της κλινικής ώστε να καταστεί δυνατή η συλλογή δεδομένων για την εργασία.

Τέλος, ευχαριστώ το επιστημονικό-εκπαιδευτικό προσωπικό, για τις επιμορφωτικές διαλέξεις και το διοικητικό προσωπικό για την υποστήριξη και την οργάνωση του συγκεκριμένου μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	9
Επιδημιολογία	9
Αιτιολογία-Παθογένεια.....	9
Παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά AS	13
Κλινική εικόνα – Φυσική πορεία	17
Φυσική εξέταση.....	19
ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΕ AS	21
Ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	21
Ακτινογραφία θώρακος	22
Υπερηχογράφημα καρδιάς.....	23
ΆΛΛΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΣΤΗΝ AS	30
Καρδιακός καθετηριασμός	30
Δοκιμασία κόπωσης.....	31
Πρόγνωση – Διαστρωμάτωση κινδύνου	31
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	34
Φαρμακευτική αγωγή σε AS	34
Επεμβατική θεραπεία AS.....	39
Χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (SAVR)	41
Διαθερμική διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR/TAVI)	42
Φαρμακευτική αγωγή πριν και μετά την TAVI	54
Βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι (BALLOON VALVULOPLASTY)	55
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	56
ΣΚΟΠΟΣ	57
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	57
Δείγμα της μελέτης.....	57
Μεθοδολογία	57
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	59
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	60
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	61
Περιγραφική Ανάλυση.....	61

ΣΥΖΗΤΗΣΗ	75
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	76
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	77
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	78
ABSTRACT	80
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	82
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	85

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ανωμαλίες της λειτουργικότητας και μορφολογίας της αορτικής βαλβίδας (AV) αποτελούν τη συχνότερη βαλβιδοπάθεια της καρδιάς, με σχετικές επιπτώσεις τόσο για φαρμακευτική όσο και επεμβατική θεραπεία. Ειδικότερα, η σκλήρυνση-εκφύλιση της αορτικής βαλβίδας (αορτική πάχυνση βαλβίδας και ασβεστοποίηση χωρίς κλίση πίεσης) φαίνεται να επηρεάζει περίπου το ένα τέταρτο των ενηλίκων άνω των 65 ετών, ενώ η στένωση της αορτικής βαλβίδας (AVS) είναι παρούσα σε 2-9% του γενικού πληθυσμού άνω των 65 ετών. Μάλιστα, φαίνεται να υπάρχει αυξημένος επιπολασμός τόσο της σκλήρυνσης όσο και της στένωσης με την γήρανση (48% και 4% σε άτομα άνω των 85 ετών).¹

Η στένωση της AV είναι μια νόσος η οποία δεν επηρεάζει αυστηρά και μόνον την ίδια την βαλβίδα, αλλά και την συνολική μορφολογία και λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (LV). Η προοδευτική ελάττωση του μεγέθους της περιοχής της αορτικής βαλβίδας (AVA-aortic valve area) απαιτεί αύξηση της συστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας προκειμένου να υπερνικηθεί η αντίσταση στην αιματική ροή ώστε να εξωθηθεί επιτυχώς το αίμα στην αορτή και να διατηρηθεί η καρδιακή παροχή.

Δεδομένου ότι η παρεμπόδιση της ροής αναπτύσσεται προοδευτικά, η αριστερή κοιλία έχει τη δυνατότητα να προσαρμοστεί στο αυξημένο φορτίο πίεσης που δέχεται μέσω της συγκεντρικής υπερτροφίας την οποία αναπτύσσει, καταφέροντας με αυτόν τον τρόπο να μειώσει την τοιχωματική τάση. Συνεπώς, η χρόνια υπερφόρτιση πίεσης από μια αιμοδυναμικά σημαντική στένωση της αορτικής βαλβίδας προκαλεί τόσο αύξηση της μυϊκής μάζας του μυοκαρδίου όσο και αλλαγές στην γεωμετρία της αριστερής κοιλίας ως αντισταθμιστικός μηχανισμός.²

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) επηρεάζεται δυσμενώς από τη στένωση της αορτικής βαλβίδας σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <60% αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα ως προς την έκβαση της νόσου.³

Φαρμακευτική αγωγή για την οριστική αντιμετώπιση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας δεν υπάρχει. Η συμπτωματολογία της νόσου αντιμετωπίζεται με συντηρητική αγωγή.

Οριστική θεραπεία της AS αποτελεί η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας χειρουργικά (SAVR: surgical aortic valve replacement) ή διαδερμικά (TAVR: transcatheter aortic valve replacement).

Η επιλογή μεταξύ χειρουργικής ή διαδερμικής αντικατάστασης αορτής στηρίζεται στην αξιολόγηση των κλινικών, ανατομικών, τεχνικών παραγόντων από την ομάδα καρδιάς εξατομικεύοντας τους κινδύνους και τα οφέλη για κάθε ασθενή.⁴ Η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας συστήνεται σε ηλικιωμένους ασθενείς (>75 ετών), σε ασθενείς υψηλού/απαγορευτικού χειρουργικού κινδύνου (STS/Euroscore>8%) και σε ασθενείς ακατάλληλους για χειρουργείο.⁵

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη των αλλαγών στη διαθωρακική υπερηχογραφική απεικόνιση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της LV (όπως αυτή εκφράζεται μέσω του μεσοκοιλιακού διαφράγματος-IVS, και του πάχους του οπισθίου τοιχώματος της-PWT), του κλάσματος εξωθήσεως-LVEF και της τελοδιαστολικής διαμέτρου της LV-LVEDd σε ασθενείς με AS οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαδερμική διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI).

Η εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος που αναφέρεται στη στένωση της αορτικής βαλβίδας (επιδημιολογία, αιτιολογία, παθοφυσιολογία, διάγνωση, αντιμετώπιση) και από το ειδικό μέρος όπου αναφέρεται ο σκοπός, το υλικό, οι μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα της έρευνας. Επίσης, περιλαμβάνονται περιλήψεις σε ελληνική και αγγλική γλώσσα.

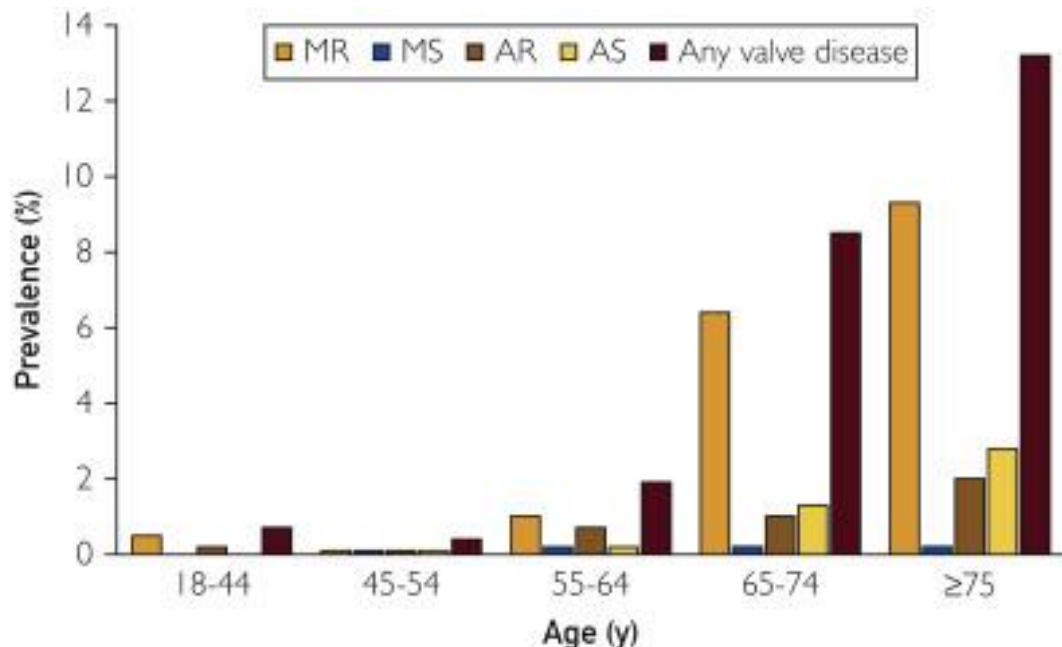
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Επιδημιολογία

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας (AS) είναι η συχνότερη βαλβιδοπάθεια της καρδιάς στις αναπτυγμένες χώρες του κόσμου. Ειδικότερα, η επασβέστωση της αορτικής βαλβίδας φαίνεται να επηρεάζει περίπου το ένα τέταρτο των ενηλίκων άνω των 65 ετών, ενώ η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι παρούσα σε 2-9% του γενικού πληθυσμού άνω των 65 ετών.¹

Μια μετα-ανάλυση κυρίως παλαιότερων μελετών που διεξήχθη στην Ευρώπη, τις ΗΠΑ και την Ταϊβάν βρήκε επικράτηση της AS σε ένα ποσοστό της τάξης του 12,4% και επιπολασμό 3,4% της σοβαρής AS σε άτομα ηλικίας 75 ετών και άνω.⁶ Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει σχετικά παρόμοια στοιχεία, με το 4,3% σε μια ισλανδική κοόρτη ηλικίας ≥ 70 ετών να έχει σοβαρή AS. Υπάρχει μια εκθετική αύξηση στον επιπολασμό της AS με την ηλικία, με 0,2% στην ομάδα 50-59 ετών, 1,3% στην ομάδα 60-69 ετών, 3,9% στην ομάδα 70-79 ετών και 9,8% σε άτομα ηλικίας 80-89 ετών. Η επίπτωση της νεοεμφανιζόμενης AS ήταν 5 ανά 1.000 ετησίως, με την αρχική μέση ηλικία των συμμετεχόντων να είναι τα 60 έτη.⁶



Αιτιολογία-Παθογένεια

Η αιτιολογία της αορτικής στένωσης στην πλειοψηφία των ασθενών ήταν η εκφύλιση-επασβέστωση της βαλβίδας στο 81,9%, ενώ ήταν ρευματικής αιτιολογίας στο 11,2%, συγγενής στο 5,6% και μετά τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα

στο υπόλοιπο 1,3%, σύμφωνα με την μελέτη Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease.¹

Η στένωση της επασβεστωμένης αορτικής βαλβίδας παραδοσιακά θεωρούνταν μια γεροντική ή εκφυλιστική διαδικασία, αλλά σε πρώιμες σκληρυντικές βλάβες της αορτικής βαλβίδας έχει αναφερθεί ενεργός φλεγμονή που εξελίσσεται σε ασβεστοποιητική στένωση και στην οποία φαίνεται να εμπλέκεται η ενδοθηλιακή βαλβιδική βλάβη καθώς και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), το οποίο μπορεί επίσης να συμβάλλει στην ινωτική αναδιαμόρφωση της βαλβίδας, καθώς αυξημένα τοπικά επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (μεταφέρεται μέσω της LDL), χυμασών, και καθεψίνης G86 (και τα δύο παράγονται από μαστοκύτταρα) έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία της αγγειοτενσίνης II, ενός ισχυρού προαγωγέα της φλεγμονής και ίνωσης.⁷

Είναι πλέον σαφές ότι η AS είναι το αποτέλεσμα μιας ρυθμισμένης και πολύπλοκης κυτταρικής διεργασίας, η οποία συντονίζεται από τα διάμεσα βαλβιδικά κύτταρα (VICs-valve interstitial cells), που μοιάζουν με ινοβλάστες και αποτελούν μεγάλο ποσοστό των κυττάρων της AV.⁷ Νεότερα στοιχεία από επιστημονικές και κλινικές μελέτες μας οδήγησαν στη θεωρία ότι η ανάπτυξη AS αποτελείται από 2 διακριτές φάσεις: τη φάση έναρξης, παρόμοια με την παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης που χαρακτηρίζεται από ενδοθηλιακή βλάβη, διήθηση λιπιδίων και φλεγμονή, και τη φάση διάδοσης, στην οποία τα VICs υιοθετούν έναν φαινότυπο που προσομοιάζει σε οστεοβλάστες και καθοδηγούν έναν αυτοδιαϊωνιζόμενο κύκλο ασβεστοποίησης της βαλβίδας που έχει ομοιότητες με τον σχηματισμό των σκελετικών οστών.⁷

Η εκφύλιση της AV αρχίζει από τη βάση των αορτικών πτυχών οδηγώντας σε ελάττωση της επιφάνειας του στομίου της βαλβίδας. Πρωτίστως παρατηρείται σκλήρυνση της βαλβίδας με πάχυνση των πτυχών της και εναπόθεση ασβεστίου. Όσο εξελίσσεται προοδευτικά η νόσος σχηματίζονται ασβεστοποιημένα οζίδια στην αορτική επιφάνεια των γλωχίνων της AV. Με τα χρόνια, η AV εμφανίζει εκσεσημασμένη ασβεστοποίηση με μειωμένη κίνηση των γλωχίνων της και σημαντική στένωση που παρεμποδίζει την αιματική ροή.⁸ Συνεπώς, η εκφυλιστική ασβεστοποιός AS θεωρείται μία ενεργή νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, αθηροσκλήρωση, εναπόθεση ασβεστίου και λιπιδίων, με έντονες διαφορές σε ιστικούς και κλινικούς παράγοντες που

ευθύνονται για την έναρξη και εξέλιξή της. Αυξημένα επίπεδα λιπιδίων ορού και δείκτες φλεγμονής σχετίζονται μεν με τη σκλήρυνση της αορτικής βαλβίδας (η πρώιμη βλάβη της AS) αλλά όχι με την εξέλιξη της σε νόσο της αορτικής βαλβίδας.⁵

Υπάρχουν μερικά κοινά σημεία μεταξύ ασβεστοποιού AS και αθηροσκλήρωσης, όπως παράγοντες κινδύνου (ηλικία, αρσενικό φύλο, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και παχυσαρκία) και ιστοπαθολογικές εκδηλώσεις, χωρίς να ξεχνάμε ότι η στεφανιαία νόσος είναι παρούσα στο 50% περίπου των ασθενών αυτών. Ωστόσο, πέραν του ελέγχου των παραγόντων κινδύνου, μέχρι στιγμής δεν έχει υπάρξει κανένας τρόπος πρόληψης είτε της έναρξης είτε της εξέλιξης της ασβεστοποιού AS, αν και πολλά υποσχόμενοι θεραπευτικοί στόχοι φαίνονται να είναι η λιποπρωτεΐνη a [Lp(a)], το σύστημα RAAS, ο υποδοχέας RANKL και οι εκτονουκλεοτιδάσες.^{8,9}

Κατά την παιδική ηλικία, η συνηθέστερη αιτία AS είναι οι συγγενείς βαλβιδοπάθειες. Η AV ανάλογα με τον αριθμό των γλωχίνων της μπορεί να είναι μονόπτυχη, δίπτυχη, φυσιολογικά τρίπτυχη και σπανίως τετράπτυχη. Οι μονόπτυχες βαλβίδες παρουσιάζουν σοβαρή στένωση κατά τη γέννηση και προκαλούν συμπτώματα ήδη από τη βρεφική ηλικία.¹⁰ Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα (bicuspid aortic valve-BAV) είναι η συχνότερη συγγενής καρδιοπάθεια (1-2% του γενικού πληθυσμού).¹¹ Όταν ένα παιδί γεννηθεί με δίπτυχη αορτική βαλβίδα, αυτό σημαίνει ότι οι 2 από τις φυσιολογικά 3 γλωχίνες ή πτυχές (cusps) της έχουν ενωθεί μέσω ανωμαλίας του συνδετικού ιστού κατά την κυοφορία. Στα νεογνά, ο επιπολασμός της BAV έχει περιγραφεί ότι είναι στα 4,6 ανά 1000 ζωντανά παιδιά και είναι πολύ πιο συχνή στα αγόρια (7,1 ανά 1000 αγόρια) από ότι στα κορίτσια (1,9 ανά 1000 κορίτσια). Αυτές οι διαφορές ανάμεσα στα φύλα δείχνουν ότι το μη ομόλογο χρωμόσωμα X μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο επειδή τα αρσενικά έχουν μόνο ένα χρωμόσωμα X, ομοίως με τις γυναίκες με σύνδρομο Turner στο οποίο η επίπτωση της BAV βρίσκεται σε επίπεδα της τάξης του 15–30%.¹¹

Η BAV είναι επίσης συχνή σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως τα σύνδρομα Down (τρισωμία 21), DiGeorge (22q11) και Edwards (τρισωμία 18), καθώς επίσης και σε γενετικά σύνδρομα, όπως τα σύνδρομα Williams, Holt-Oram, Marfan (4,7%) και Loeys-Dietz (8,8%). Αυτό το μείγμα χρωμοσωμικών

και γενετικών διαταραχών (μεταλλάξεις) υποδηλώνουν ότι είναι μάλλον απίθανο ένα «κοινό έναυσμα» για την εμφάνιση BAV. Αντίθετα, η δίπτυχη αορτική βαλβίδα μπορεί να είναι η τελική συνέπεια πολυάριθμων πολύπλοκων μηχανισμών που επηρεάζουν τη δημιουργία των μηνοειδών βαλβίδων κατά την εμβρυϊκή ζωή.¹¹ Υπάρχουν τρεις μορφολογικοί τύποι BAV. Ο τύπος 1 είναι ο πιο κοινός, όπου η αριστερή και η δεξιά στεφανιαία πτυχή συντήκονται (79%). Στον τύπο 2, το δεύτερο πιο συνηθισμένο, υπάρχει σύντηξη της δεξιάς στεφανιαίας πτυχής με την μη στεφανιαία πτυχή (20,5%). Ο τύπος 3 αφορά τη σύντηξη της αριστερής στεφανιαίας πτυχής και της μη στεφανιαίας πτυχής και είναι αρκετά σπάνιος (0,5%).¹¹

Σε σπάνιες περιπτώσεις BAV, αναπτύσσεται σοβαρή στένωση της AV στο έμβρυο, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει υποπλασία της αριστερής κοιλίας ή καρδιακή ανεπάρκεια στο βρέφος. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις, άτομα με BAV είναι ασυμπτωματικοί μέχρι την ενήλικη ζωή, και συνεπώς αρκετά άτομα παραμένουν αδιάγνωστα.¹¹

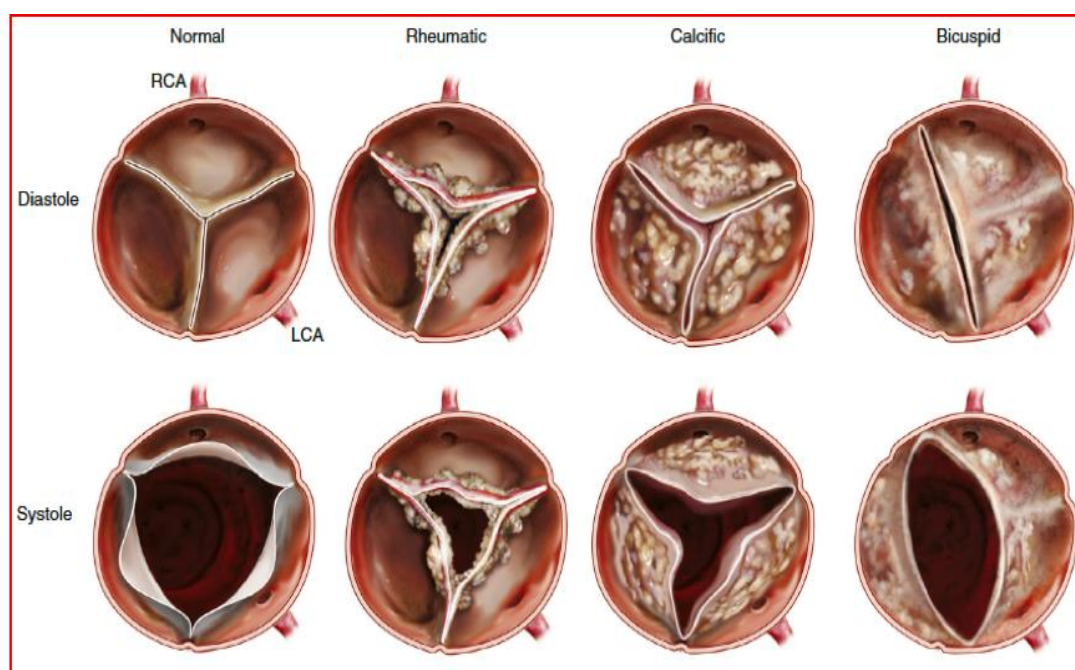
Εάν ένας ασθενής εισέλθει στην ενήλικη ζωή είτε με ήπια δυσλειτουργία είτε φυσιολογική λειτουργία της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας, τότε ο αριθμός των ασθενών που χρειάζονται αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας αυξάνεται σε σχέση με τον παιδικό πληθυσμό, αλλά παραμένει μικρός. Σε μια κοόρτη 212 ατόμων που παρακολουθήθηκαν για 20 χρόνια, το 18% χρειάστηκε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας σε μέση ηλικία 49 ± 20 χρόνια.¹¹

Σοβαρού βαθμού AS επί BAV αναπτύσσεται την 5η με 6η δεκαετία της ζωής, δηλαδή αρκετά νωρίτερα από τους ασθενείς με τριγλώχινες AVs, πιθανότατα λόγω αυξημένου μηχανικού stress το οποίο προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη και τον καταρράκτη ασβεστοποίησης που παρατηρείται στην ασβεστοποίηση AS, όπως περιεγράφηκε ανωτέρω.^{7,12} Η BAV σχετίζεται επίσης και με διάφορες άλλες αορτοπάθειες (ανεπάρκεια, διάταση, ανεύρυσμα και διαχωρισμός αορτής).

Η ρευματική καρδιοπάθεια (Rheumatic Heart Disease-RHD) είναι ένα σημαντικό πρόβλημα κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες και είναι η αιτία του μεγαλύτερου μέρους της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους νέους, που οδηγεί σε περίπου 250.000 θανάτους ετησίως παγκοσμίως.¹³ Αυτή η ασθένεια προκαλείται από μια μη φυσιολογική αυτοάνοση απόκριση στη μόλυνση από στρεπτόκοκκο της ομάδας A σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο ξενιστή. Ο οξύς

ρευματικός πυρετός, ο πρόδρομος της RHD, μπορεί να επηρεάσει διάφορα όργανα και να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμες βαλβιδοπάθειες όπως η AS και καρδιακή ανεπάρκεια.¹³ AS λόγω RHD μπορεί να αναπτυχθεί μέσω πάχυνσης και ένωσης των γλωχίνων καθώς και προσβολής της αορτικής ρίζας.¹⁴

Τέλος, σπάνια η AS μπορεί να παρατηρηθεί σε νοσήματα όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, η νόσος Fabry, η νόσος Paget, η ομόζυγη υπερχοληστερολαιμία στα παιδιά και η τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσος.



Aortic stenosis etiology: morphology of calcific AS, bicuspid valve, and rheumatic AS (Adapted from C. Otto, Principles of Echocardiography, 2017).

Παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά AS

Στη στένωση της αορτικής βαλβίδας, η ροή του αίματος διαμέσου του στομίου της εμποδίζεται σε άλλοτε άλλο βαθμό κατά την συστολή, αναλόγως του βαθμού της στένωσης. Η προοδευτική ελάττωση του μεγέθους της περιοχής της αορτικής βαλβίδας (AVA-aortic valve area) αυξάνει το μεταφορτίο (afterload), δηλαδή απαιτεί αύξηση της συστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας προκειμένου να υπερνικηθεί η αντίσταση στην αιματική ροή ώστε να εξωθηθεί επιτυχώς το αίμα στην αορτή και να διατηρηθεί η καρδιακή παροχή (μείωση του στομίου κατά 50% οδηγεί σε ανάπτυξη κλίσης πίεσης μεταξύ LV και αορτής που οδηγεί σε αύξηση της συστολικής πίεσης της LV).² Δεδομένου ότι η παρεμπόδιση της ροής αναπτύσσεται προοδευτικά, η αριστερή κοιλία έχει

τη δυνατότητα να προσαρμοστεί στο αυξημένο φορτίο πίεσης που δέχεται μέσω της μυοκυτταρικής συγκεντρικής υπερτροφίας την οποία αναπτύσσει με πολλαπλασιασμό των σαρκομερίων σε παράλληλη διάταξη, καταφέροντας με αυτόν τον τρόπο να μειώσει την τοιχωματική τάση (σύμφωνα με το νόμο Laplace η τοιχωματική τάση είναι ανάλογη του γινομένου της πίεσης και της ακτίνας και αντιστρόφως ανάλογη του πάχους της κοιλότητας). Συνεπώς, η χρόνια υπερφόρτιση πίεσης από μια αιμοδυναμικά σημαντική στένωση της αορτικής βαλβίδας προκαλεί τόσο αύξηση της μυϊκής μάζας του μυοκαρδίου όσο και αλλαγές στην γεωμετρία της αριστερής κοιλίας ως αντισταθμιστικός μηχανισμός.² Ωστόσο, η συνεχώς αυξανόμενη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH-left ventricular hypertrophy) σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση και με την πάροδο του χρόνου μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια, στην ανάπτυξη συμπτωμάτων και σε καρδιαγγειακά συμβάματα, καθότι εάν το συστολικό φορτίο παραμείνει, αυτός ο αντισταθμιστικός μηχανισμός αποτυγχάνει, η υπερτροφία αλλάζει προς έκκεντρη αναδιαμόρφωση, οι πιέσεις πλήρωσης αυξάνονται και αναπτύσσεται εμφανής καρδιακή ανεπάρκεια (μια φάση που κλασικά χαρακτηρίζεται ως «αναντιστοιχία μεταφορτίου»)^{7,15} Η αποτυχία του αντισταθμιστικού μηχανισμού οφείλεται στην εξέλιξη της μυοκαρδιακής ακαμψίας λόγω των ανωτέρω δομικών αλλαγών και η αντίσταση που προβάλλει η LV στην φάση πλήρωσης της επηρεάζει τη χάλαση και την ενδοτικότητα της, οδηγώντας σε διαστολική δυσλειτουργία και αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της. Πρέπει στο σημείο αυτό να τονιστεί ότι με την πρόοδο της στένωσης, την αύξηση του μεταφορτίου, του διαστολικού όγκου και των πιέσεων της αριστερής κοιλίας (ακόμα και μια μικρή αύξηση του όγκου μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της LV), μπορεί να αναπτυχθεί συστολική δυσλειτουργία της LV, η οποία μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς το κλάσμα εξώθησης της LV (LVEF), το οποίο είναι σημαντικό μέτρο της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (το LVEF είναι το κλάσμα του όγκου παλμού SV της LV που εξωθείται στη συστολή σε σχέση με τον τελοδιαστολικό όγκο EDV και υπολογίζεται ως εξής: $LVEF = [SV/EDV]$). Η συνοδός αύξηση των πιέσεων του αριστερού κόλπου και του πνευμονικού φλεβικού δικτύου οδηγεί σε κυψελιδική συμφόρηση και την έκλυση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας.¹⁶

Η αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της LV προκαλεί υπερτροφία στον αριστερό κόλπο, η οποία διευκολύνει την πλήρωση της «άκαμπτης» LV.¹⁶ Αν και η κοιλιακή συστολή συμβάλλει μόνο σε ένα μικρό ποσοστό στον όγκο παλμού της LV σε υγιείς ασθενείς, μπορεί να προσφέρει περισσότερο από το 25% του όγκου παλμού της LV σε ασθενείς με AS. Επομένως, η υπερτροφία του αριστερού κόλπου είναι ευεργετική σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, ενδεχόμενη διαταραχή της κοιλιακής συστολής, είτε λόγω αρρυθμίας (κοιλιακής μαρμαρυγής) είτε λόγω απρόσφορης χρονικά έναρξης (όπως σε κολποκοιλιακό διαχωρισμό ή αποκλεισμό), αυξάνει τις πιέσεις του αριστερού κόλπου, μειώνει την καρδιακή παροχή και οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια.^{16,17}

Μια φυσιολογική αορτική βαλβίδα έχει επιφάνεια διατομής 3-4 cm² και μέση κλίση συστολικής πίεσης μεταξύ LV και αορτής <5 mmHg. Καθώς η περιοχή της βαλβίδας μειώνεται στην AS, η κλίση πίεσης αυξάνεται. Όταν η περιοχή της βαλβίδας μειωθεί σε <1 cm² ή η μέση κλίση πίεσης αυξηθεί σε >40 mmHg, ένας ασθενής θεωρείται ότι έχει σοβαρού βαθμού AS και συνήθως εμφανίζονται συμπτώματα.¹⁶

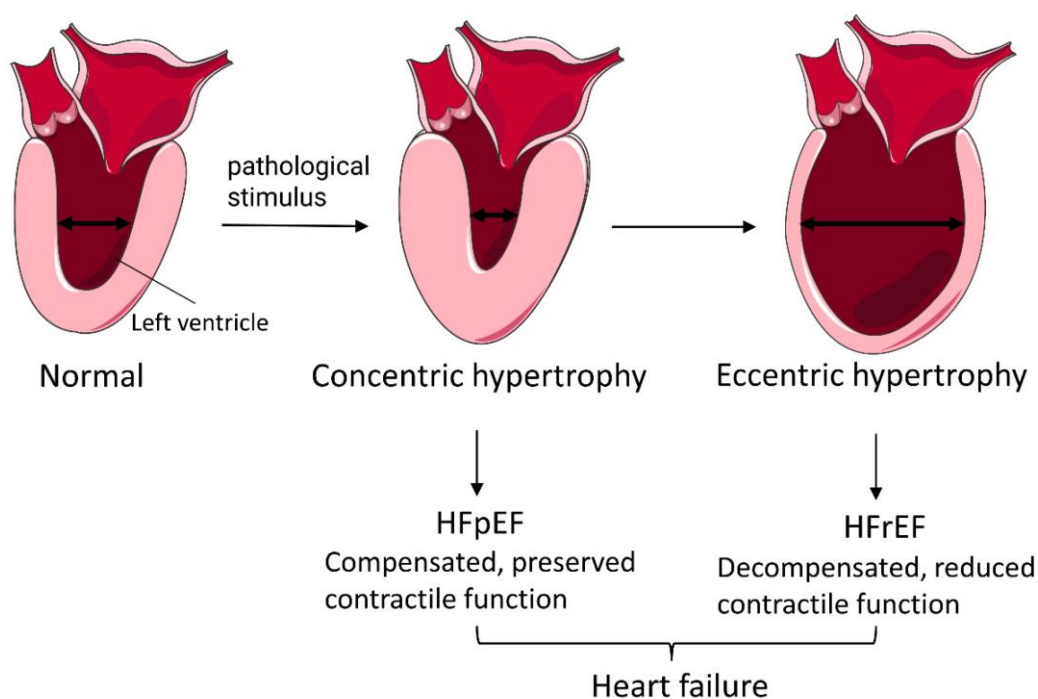
Όσον αφορά την LVH, πρέπει να επισημανθεί πως αυξάνει τις μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε οξυγόνο με δύο τρόπους: Πρώτον, η αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας απαιτεί περισσότερη αιμάτωση και δεύτερον, η αυξημένη συστολική πίεση της LV οδηγεί σε μεγαλύτερο τοιχωματικό stress. Επιπρόσθετα, η AS μειώνει την προσφορά σε οξυγόνο στο μυοκάρδιο, καθότι η αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας μειώνει την στεφανιαία κλίση πίεσης αιμάτωσης ανάμεσα στην αορτή και στο μυοκάρδιο. Επομένως, δημιουργείται ανισορροπία ανάμεσα στις ανάγκες και στην προσφορά οξυγόνου για το μυοκάρδιο, γεγονός που μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση συμπτωμάτων ιδιαίτερα κατά την άσκηση.¹⁶ Αν και η LVH επιτρέπει στην αριστερή κοιλία να παράγει υψηλές πιέσεις διατηρώντας φυσιολογική παροχή στην ηρεμία, η κοιλία δεν μπορεί να αυξήσει σημαντικά την παροχή κατά την άσκηση λόγω του στενωτικού αορτικού στομίου. Επίσης, η σωματική άσκηση οδηγεί σε περιφερική αγγειοδιαστολή, συνεπώς ο συνδυασμός της αγγειοδιαστολής με την ανικανότητα αύξησης της καρδιακής παροχής μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη πίεση εγκεφαλικής αιμάτωσης και, δυνητικά, σε απώλεια των αισθήσεων.¹⁶

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο βαθμός της LVH σχετίζεται μόνο ασθενώς με τον βαθμό της στένωσης της AV. Αντί αυτού, το φύλο φαίνεται να είναι ο ισχυρότερος παράγοντας που σχετίζεται με το πρότυπο και το μέγεθος της υπερτροφίας των ασθενών.^{7,18} Η συγκεντρική αναδιαμόρφωση της LV είναι πιο συχνή στους άνδρες, ωστόσο η αλληλεπίδραση μεταξύ των προτύπων αναδιαμόρφωσης της LV και του φύλου δεν φαίνεται να σχετίζεται με την επιβίωση. Η χειρότερη πρόγνωση που σχετίζεται με ακατάλληλα υψηλή μάζα αριστερής κοιλίας(LVM-left ventricular mass) στην AS μπορεί επίσης να οφείλεται σε παράγοντες που δεν σχετίζονται με την βαλβιδική νόσο αυτή καθ' αυτή (Η LVM σε σοβαρού βαθμού AS είναι κατά μέσο όρο 299g/m² με φυσιολογικά όρια 105g/m²). Δύο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίζονται με την LVM, ξεχωριστά από τους συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η ηλικία, το φύλο και η χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη. Η ακατάλληλα υψηλή LVM μπορεί επομένως να είναι ένας σημαντικός παράγοντας υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με AS.¹⁵

Η εξέλιξη σε καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από αυξημένη απόπτωση μυοκυττάρων, η οποία πυροδοτεί μια «θεραπευτική» απόκριση που οδηγεί στην ανάπτυξη ίνωσης «αντικατάστασης», η οποία εμφανίζεται κυρίως στην υποενοδοκαρδιακή και στη μεσοτοιχωματική στιβάδα του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας.¹⁸ Η ατομική υπερτροφική απόκριση σε υπερφόρτιση πίεσης από στένωση αορτής ακολουθεί ένα απρόβλεπτο μοτίβο καθώς υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς και απουσιάζει σε άλλους τη στιγμή της έναρξης των συμπτωμάτων. Αν και ελλιπώς κατανοητοί, οι μηχανισμοί για αυτήν την ετερογενή απόκριση μπορεί να ομοιάζουν με αυτούς της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στη χρόνια υπέρταση, όπου γενετική προδιάθεση, νευροορμονική ενεργοποίηση και συννοσηρότητες, όπως ο διαβήτης και η χρόνια νεφρική νόσος παίζουν σημαντικό ρόλο.² Μάλιστα, υπερτασικοί ασθενείς με AS παρουσιάζουν περισσότερο δυσμενή αναδιαμόρφωση της LV από τα άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση.¹⁵

Ένα πλήθος γενετικών, μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών που σχετίζονται με δευτερογενή LVH έχουν προσδιοριστεί τα τελευταία χρόνια. Είναι ενδιαφέρον πως ξεχωριστές ενδοκυττάριας οδοί έχουν εντοπιστεί ότι ρυθμίζουν την προσαρμοστική και την δυσπροσαρμοστική υπερτροφία. Σηματοδοτικά

μόρια που εμπλέκουν τον καταρράκτη της κινάσης PI3K ασκούν προστατευτικό ρόλο στην εξέλιξη προς την καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι οδοί που περιλαμβάνουν τη σηματοδότηση της πρωτεΐνης G ενισχύουν την απόπτωση και την εξωκυτταρική ίνωση. Περαιτέρω κατανόηση αυτών των μοριακών μηχανισμών θα βοηθήσουν την ανάπτυξη φαρμάκων για την αποτροπή της μετάβασης από την συγκεντρική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας έως την καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁵



Κλινική εικόνα – Φυσική πορεία

Η στένωση της αορτής είναι μια αργά εξελισσόμενη νόσος και οι ασθενείς μπορούν να παραμένουν ασυμπτωματικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα.¹⁹ Επειδή η αιμοδυναμική επιδείνωση συμβαίνει με αργούς ρυθμούς, πολλοί ασθενείς δεν αναγνωρίζουν εγκαίρως τα συμπτώματά τους. Ειδικά ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά τείνουν ασυνείδητα να αποφεύγουν δραστηριότητες που μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα και να περιγράψουν ακόμα τον εαυτό τους ως ασυμπτωματικό.²⁰

Τρία είναι τα κύρια συμπτώματα με τα οποία παρουσιάζονται οι ασθενείς με AS: στηθάγχη (angina pectoris), δύσπνοια και συγκοπή.²⁰ Το πιο κοινό αρχικό σύμπτωμα της AS είναι η μειωμένη αντοχή στην άσκηση λόγω

δύσπνοιας στην κόπωση, συνήθως λόγω της αυξημένης τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, όπως περιεγράφηκε ανωτέρω. Με την πάροδο του χρόνου η δύσπνοια στην κόπωση μπορεί να εξελιχθεί σε κλινικά έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια με ανάπτυξη συμπτωμάτων και στην ηρεμία σε ασθενείς με μακροχρόνια σοβαρού βαθμού βαλβιδική απόφραξη.²⁰ Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζονται με αιφνίδια έναρξη συμπτωμάτων, σημείων καρδιακής ανεπάρκειας, πνευμονικό οίδημα, συχνά εν μέσω οξείας λοίμωξης, αναιμίας ή άλλων καταστάσεων που προκαλούν αιμοδυναμική επιβάρυνση, ή με προσφάτου ενάρξεως κολπική μαρμαρυγή (AF-atrial fibrillation).²⁰

Η στηθάγχη στην κόπωση είναι επίσης ένα κοινό σύμπτωμα σε ενήλικες με AS, λόγω των αυξημένων απαιτήσεων σε οξυγόνο από το υπερτροφικό μυοκάρδιο, ακόμα και εν τη απουσία επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου. Η στηθάγχη μπορεί να πυροδοτείται και από άλλους εξωκαρδιακούς παράγοντες, όπως η αναιμία, η κύηση και ο πυρετός.²⁰

Το τρίτο κλασικό σύμπτωμα της AS είναι η ζάλη στην κόπωση ή η συγκοπή. Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί συγκοπής στην AS έχουν προταθεί, μεταξύ άλλων διαταραχές αγωγιμότητας της LV, αλλά περισσότερο προκρίνεται η ιδέα της απότομης πτώσης της αρτηριακής πίεσης λόγω μιας απρόσφορης απάντησης των τασεοϋποδοχέων της LV. Οι αυξημένες ενδοκοιλοτικές πιέσεις ενεργοποιούν τους τασεοϋποδοχείς, που προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή και επιτείνουν την κλίση πίεσης μεταξύ της LV και της αορτής. Σε έδαφος περιορισμένου αορτικού βαλβιδικού στομίου η καρδιακή παροχή δεν μπορεί να αυξηθεί, οπότε η αρτηριακή πίεση μειώνεται και ο ασθενής χάνει τις αισθήσεις του.²⁰ Μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν καρδιακή απορρύθμιση όπως στηθάγχη, συγκοπή ή καρδιακή ανεπάρκεια, ασθενείς με αορτική στένωση έχουν μειωμένη μέση επιβίωση (2-5 έτη) εάν δεν αντιμετωπιστούν κατάλληλα.¹⁹

Τέλος, η AS μπορεί να εκδηλωθεί με εικόνα αιμορραγίας γαστρεντερικού σε ορισμένες περιπτώσεις, μια κατάσταση που ονομάζεται σύνδρομο Heyde's, και χαρακτηρίζεται από την τριάδα αορτικής στένωσης, αγγειοδυσπλασίας και επίκτητου συνδρόμου von Willebrand.²¹

Φυσική εξέταση

Τα σημαντικότερα σημεία κατά την κλινική εξέταση ασθενών με υποψία AS είναι η ψηλάφηση του καρωτιδικού σφυγμού, η ακρόαση του συστολικού φυσήματος εξώθησης σε συνάρτηση με την εντόπιση, την ένταση, τον χρονισμό και την αντανάκλαση του, η εκτίμηση του διχασμού του δεύτερου καρδιακού τόνου S2 και η εξέταση για σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ μπορεί να ψηλαφηθεί και ροίζος στη καρδιακή βάση.²⁰

Ο χρονισμός και το ύψος του καρωτιδικού σφυγμού αντανακλούν τις κεντρικές αορτικές πιέσεις. Καθώς η AS γίνεται πιο σοβαρού βαθμού, η μέγιστη πίεση στην αορτή συμβαίνει πιο καθυστερημένα στη συστολή (pulsus tardus) και το ύψος του σφυγμού μειώνεται (pulsus parvus). Ο σφυγμός με βραδεία άνοδο και χαμηλό εύρος έχει σχετικά υψηλή ειδικότητα για τη διάγνωση σοβαρού βαθμού στένωσης. Ωστόσο, η ευαισθησία του ευρήματος αυτού είναι πτωχή και η σοβαρού βαθμού AS δεν δύναται να αποκλειστεί σε ενήλικες με φυσιολογικό καρωτιδικό σφυγμό.²⁰

Το συστολικό φύσημα εξώθησης crescendo-decrescendo είναι το χαρακτηριστικότερο ακροαστικό εύρημα στην AS. Είναι τραχύ και πιο έντονο στη βάση, πάνω από το δεύτερο δεξιό μεσοπλευρίο διάστημα παραστερνικά. Μπορεί να επεκτείνεται και στις καρωτίδες ή και σε όλη την προκάρδια χώρα. Σπανίως, αντανακλάται και στην κορυφή της καρδιάς, γνωστό και ως φαινόμενο Gallavardin, και πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από την ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας.²⁰ Η ένταση του φυσήματος έχει χαρακτήρα crescendo-decrescendo, σε αντιστοιχία με τη διαφορά πιέσεων μεταξύ αριστερής κοιλίας και αορτής κατά τη φάση εξώθησης. Τέλος, σε περίπτωση μικτής νόσου αορτικής βαλβίδας (στένωση και ανεπάρκεια), ακούγεται και διαστολικό φύσημα.²⁰

Η εξαφάνιση του αορτικού στοιχείου του δεύτερου καρδιακού τόνου είναι επίσης χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα της AS. Ο δεύτερος καρδιακός τόνος στη σοβαρού βαθμού στένωση τυπικά είναι μονήρης και το αορτικό στοιχείο είναι μη ακουστό εξαιτίας της επηρεασμένης κινητικότητας των παχυσμένων γλωχίνων της βαλβίδας. Νωρίτερα στην πορεία της νόσου, ο δεύτερος καρδιακός τόνος μπορεί να δείξει ανάστροφο διχασμό με την αναπνοή ως αποτέλεσμα παρατεταμένου χρόνου εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Ενδέχεται να εμφανιστεί και τέταρτος τόνος S4 λόγω της υπερτροφίας των τοιχωμάτων και της αύξησης των πιέσεων πλήρωσης.²⁰

Το φύσημα μπορεί να ακούγεται και σε σκλήρυνση χωρίς σημαντική στένωση της AV, αλλά τότε ακούγεται ο δεύτερος τόνος, ενώ ο καρωτιδικός σφυγμός είναι φυσιολογικός. Η ακρόαση συστολικού φυσήματος εξωθήσεως έντασης 2-3/6 στην εστία ακροάσεως της αορτικής βαλβίδας είναι συχνότατο εύρημα σε άτομα άνω των 50 ετών.²⁰

Υπάρχουν ορισμένα επίσης κλινικά χαρακτηριστικά που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση των διαφόρων τύπων αποφράξεως. Η βαλβιδική εντόπιση της στένωσης είναι πολύ συχνότερη από την υπερ- ή υπο-βαλβιδική στένωση.²⁰ Ακόμη, ακούγεται συστολικός ήχος εξωθήσεως (click) σε περιπτώσεις βαλβιδικής στένωσης στη βάση και στην κορυφή της καρδιάς, όταν υπάρχει κινητικότητα στις αορτικές πτυχές, ιδιαίτερα σε νέα άτομα. Ο τύπος της υπερβαλβιδικής στένωσης είναι σπάνια συγγενής ανωμαλία και συνοδεύεται από χαρακτηριστικό προσωπείο και άλλες ανωμαλίες. Η σταθερή υπο-αορτική στένωση είναι μονήρης συγγενής ανωμαλία.²⁰

Η διάγνωση συχνά γίνεται με την ακρόαση του συστολικού φυσήματος εξωθήσεως, τις περισσότερες φορές σε τυχαία κλινική εξέταση. Συνήθως ο ασθενής γνωρίζει ότι έχει κάποιο φύσημα και βρίσκεται υπό παρακολούθηση. Οι ηλικιωμένοι που παραπονούνται για στηθαγχικά ενοχλήματα και έχουν συστολικό φύσημα στη βάση της καρδιάς πρέπει να εκτιμώνται προσεκτικά πριν από την χορήγηση αντιστηθαγχικής αγωγής.²⁰

SEVERE AORTIC STENOSIS (AS) PRESENTATION	
Symptoms	Signs
<ul style="list-style-type: none">• Easy fatigue• Decreased exercise tolerance• Chest pain• Dizziness• Loss of consciousness on exertion• Difficulty in breathing on exertion (sign of left heart failure)• Rarely sudden cardiac death	<ul style="list-style-type: none">• Single second heart sound• ESM (murmur) at right upper sternal border, radiating to apex and carotids• Ejection click in valvular AS• Carotid thrill on palpation

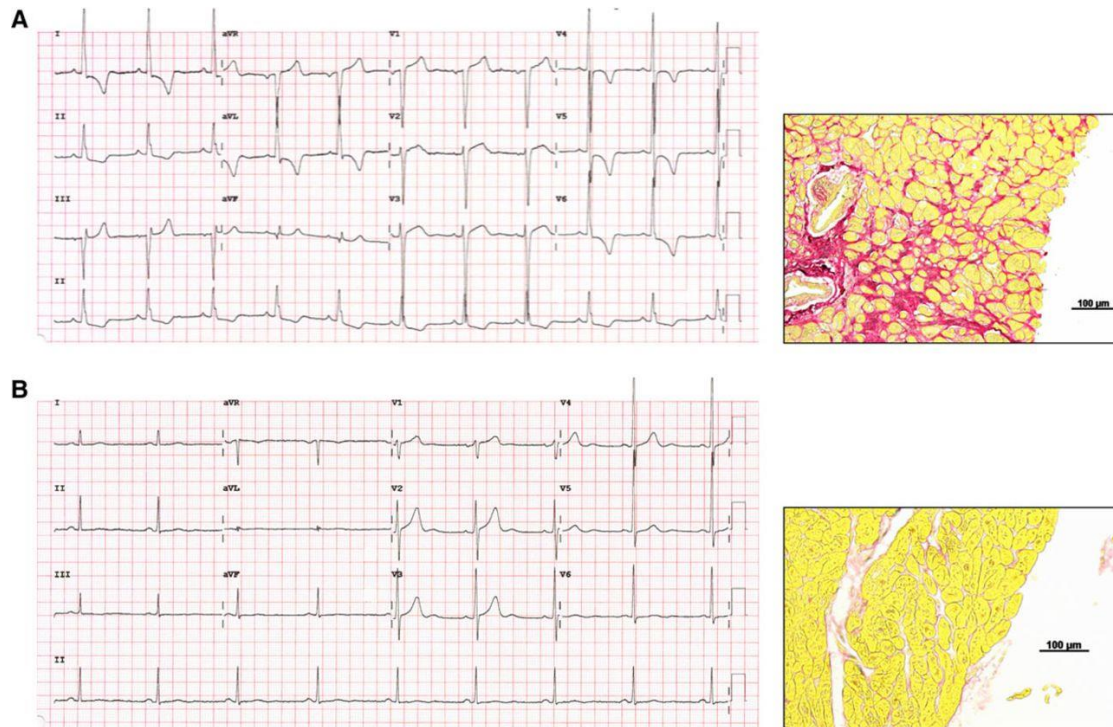
Παρακλινικές εξετάσεις σε AS

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Σε στένωση αορτικής βαλβίδας, ο ρυθμός είναι συνήθως φλεβοκομβικός, αλλά στα όψιμα στάδια της νόσου μπορεί να εμφανιστεί κολπική μαρμαρυγή. Το κλασικό ηλεκτροκαρδιογραφικό εύρημα στην AS είναι η LVH (εικόνα strain). Συχνά οι αλλοιώσεις αυτές συνοδεύονται και από ευρήματα διάτασης του αριστερού κόλπου. Έτσι συνήθως παρουσιάζονται αρνητικά κύματα T και κατάσπαση του διαστήματος ST στις απαγωγές με θετικά συμπλέγματα QRS, που συνήθως «βλέπουν» την υπερτροφική αριστερή κοιλία (απαγωγές I, aVL, V4-6).²⁰ Αν η κατάσπαση του ST είναι πάνω από 0,3 mV, τότε η LVH είναι σοβαρή, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν μικρά κύματα q. Όσον αφορά τη διάταση του αριστερού κόλπου, φαίνεται κυρίως με το διφασικό κύμα r, με αρνητικό το δεύτερο μισό του, στην απαγωγή V1.²⁰

Παρόλα αυτά, πολλοί ενήλικες με σοβαρού βαθμού AS δεν έχουν ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια για LVH. Άλλες μη ειδικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές είναι η αριστερή απόκλιση του ηλεκτρικού άξονα της καρδιάς και ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους του δεματίου του His στο 10% περίπου των ασθενών. Μπορεί να εμφανισθεί κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κυρίως πρώτου βαθμού, μέχρι και στο 5% των ασθενών. Γι' αυτούς τους λόγους συχνά παρατηρείται διδεσμικός ή τριδεσμικός αποκλεισμός σε AS, και πρέπει να αξιολογείται προ της χειρουργικής ή διακαθετηριακής αντικατάστασης της βαλβίδας, γιατί σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχει υψηλή πιθανότητα για ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου καρδιακού βηματοδότη μετά την επέμβαση.²⁰

Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές με την άσκηση, ειδικά η κατάσπαση του ST διαστήματος, είναι συνήθεις σε ενήλικες με αορτική στένωση. Σημαντική κατάσπαση ST (>0,1 mV) με οριζόντια ή κατιούσα φορά παρατηρείται περίπου στα 2/3 των ασθενών, ακόμα και με ηπίου έως μετρίου βαθμού απόφραξη.²⁰ Ακόμα και όταν τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ηρεμίας είναι φυσιολογικά, οι μισοί ασθενείς με αορτική στένωση έχουν κατάσπαση του ST με την άσκηση. Η παρουσία ή η σοβαρότητα των αλλαγών του ST διαστήματος με την άσκηση σε ασθενείς με AS δεν σχετίζεται με την παρουσία ή απουσία επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου.²⁰

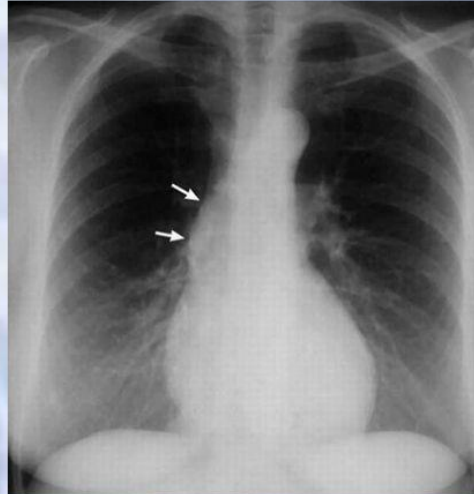


Ακτινογραφία θώρακος

Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι τελείως φυσιολογική σε ασθενείς με AS, παρά το ότι η διάταση της ανιούσας αορτής μπορεί να υπάρχει σε ορισμένες περιπτώσεις, ακόμα και νωρίς στην πορεία της νόσου. Αυτή η διάταση της αορτής παλαιότερα αναφερόταν ως μεταστενωτική. Ωστόσο, δεν σχετίζεται με την αιμοδυναμική βαρύτητα και φαίνεται ότι προκαλείται από ενδογενείς ανωμαλίες του αορτικού τοιχώματος παρά από την ίδια τη στένωση, ιδίως σε ασθενείς με BAV.²⁰ Η καρδιακή σκιά τυπικά είναι εντός των φυσιολογικών ορίων, επειδή η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, λόγω αυξημένου πάχους τοιχωμάτων με φυσιολογικές διαστάσεις των κοιλοτήτων δεν είναι εμφανής στο ακτινολογικό φιλμ. Η ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας σπανίως είναι εμφανής στην ακτινογραφία θώρακος, αλλά μπορεί να φανεί στην ακτινοσκόπηση σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με σοβαρή βαλβιδική απόφραξη.²⁰ Σε περιπτώσεις AS με καρδιακή ανεπάρκεια, ο καρδιοθωρακικός δείκτης μπορεί να είναι αυξημένος καθώς και να απεικονιστεί πνευμονική συμφόρηση με εικόνα αναστροφής αιμάτωσης, ενώ δύναται να υπάρχει και εμφανής διάταση του αριστερού κόλπου.¹⁴

RADIOGRAPHIC FEATURES OF AORTIC STENOSIS

- Enlargement of the ascending aorta due to poststenotic dilatation
- Mild or no cardiomegaly in compensated stage
- Substantial cardiomegaly occurs only after myocardial failure has ensued
- No pulmonary venous hypertension or pulmonary edema is seen during most of the course of this disease
- Calcification of aortic valve may be discernible on radiograph but is more readily shown on CT



Υπερηχογράφημα καρδιάς

Το υπερηχογράφημα καρδιάς ενός ασθενούς με γνωστή ή πιθανή AS αποτελεί την εξέταση εκλογής και θα πρέπει να περιλαμβάνει την εκτίμηση της βαρύτητας της στένωσης, τον βαθμό συνυπάρχουσας ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας, των διαστάσεων και της λειτουργικότητας της LV, εκτίμηση των πνευμονικών πιέσεων και την αναγνώριση άλλων καρδιακών ανωμαλιών.²⁰

Τα πιο χρήσιμα κλινικά μέτρα βαρύτητας της στένωσης είναι τα εξής: 1) η μέγιστη ταχύτητα του πίδακα ροής δια της AV, 2) η μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης (εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη ροή) και 3) η επιφάνεια του στομίου της βαλβίδας (AVA-aortic valve area). Στην κλινική πράξη η προσεκτική θεώρηση και των τριών αυτών μετρήσεων σε συνάρτηση με άλλα ευρήματα όπως η μορφολογία της βαλβίδας και η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, είναι η βάση για την τελική κρίση ως προς την βαρύτητα της AS που θα καθοδηγήσει την στρατηγική αντιμετώπισης.²⁰

Το ισχυρότερο διαγνωστικό κριτήριο ένδειξης σοβαρής AS είναι η υψηλή διαβαλβιδική μέγιστη ταχύτητα (V_{max}) ή μέση κλίση πίεσης (MG-mean

gradient) μεταξύ αριστερής κοιλίας και αορτής. Αυτή μπορεί να υπολογιστεί με τη χρήση του συνεχούς Doppler παράλληλα στη διαβαλβιδική ροή (συνήθως στην κορυφαία τομή 5 κοιλοτήτων) μέσω της απλοποιημένης εξίσωσης του Bernoulli : $\Delta P=4V^2$, όπου μετράται η μέγιστη στιγμιαία (peak instantaneous) διαφορά πίεσης μεταξύ αριστερής κοιλίας και αορτής.²⁰ Μέσω του εξωτερικού ορίου του φασματικού Doppler φακέλου γίνεται μέτρηση του MG και του ολοκληρώματος χρόνου-ταχύτητας διαμέσου της στενωμένης αορτικής βαλβίδας (Velocity Time Integral Aortic Valve-VTIAV) καθώς και της Vmax. Με τη χρήση του παλμικού Doppler στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Outflow Tract-LVOT) και ιχνηλατώντας το εξωτερικό όριο αυτού του φασματικού Doppler φακέλου μπορεί να γίνει μέτρηση του ολοκληρώματος χρόνου-ταχύτητας διαμέσου του LVOT (Velocity Time Integral Left Ventricular Outflow Tract-VTILVOT). Κατόπιν, ο υπολογισμός της AVA γίνεται με την εξίσωση συνεχείας, με τον ακόλουθο τύπο: $AVA = CSALVOT \times VTILVOT/VTIAV$, όπου CSALVOT (cross sectional area LVOT) η επιφάνεια του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας και VTILVOT, VTIAV τα ολοκληρώματα χρόνου-ταχύτητας στον χώρο εξόδου και στην βαλβίδα αντίστοιχα. Εντέλει, $AVA = \pi(d/2)^2 \times VTILVOT/VTIAV \rightarrow AVA = 0,785 \times d^2 \times VTILVOT/VTIAV$, όπου $\pi = 3,14$ και d η διάμετρος του LVOT στην επιμήκη αριστερή παραστερνική τομή.²⁰

Ένας ακόμα χρήσιμος δείκτης είναι το dimensionless index (DI), το οποίο είναι ο λόγος ταχυτήτων του LVOT προς την αορτή και πρακτικά αποτελεί μέρος του υπολογισμού της AVA μέσω της εξίσωσης συνεχείας, καθώς $AVA = LVOT \text{ area} \times DI$, χωρίς τη συμμετοχή της μη καλά αναπαραχθείσας μέτρησης της διαμέτρου του χώρου εξόδου. Ο λόγος είναι φυσιολογικός όταν είναι ~1, ενώ εάν είναι μικρότερο ή ίσο του 0,25 αντιστοιχεί σε AVA το οποίο είναι ~25% του φυσιολογικού για τον ασθενή και συνηγορεί υπέρ σοβαρού βαθμού AS.²⁰

Στη σοβαρού βαθμού AS το AVA είναι $<1 \text{ cm}^2$, η Vmax $\geq 4 \text{ m/s}$ και η MG $\geq 40 \text{ mmHg}$. Ιδανικά αυτά τα τρία κριτήρια πρέπει να είναι σε συμφωνία. Εάν υπάρχει ασυμφωνία σε ένα ή περισσότερα, πρέπει να συνεκτιμώνται και άλλα στοιχεία για τη σοβαρότητα της στένωσης.²⁰

Η μία περίπτωση ασυμφωνίας των κριτηρίων είναι όταν το AVA $> 1 \text{ cm}^2$, παρά την παρουσία Vmax $> 4 \text{ m/s}$ και MG $< 40 \text{ mmHg}$, παρουσία υψηλής διαβαλβιδικής ροής. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε συνυπάρχουσα ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας ή άλλης επικοινωνίας (shunt). Στην κλινική πράξη θα πρέπει

να αναζητηθούν αναστρέψιμα αίτια υπερδυναμικής κυκλοφορίας που οδηγούν σε αυξημένη καρδιακή παροχή, όπως ο πυρετός, η αναιμία και ο υπερθυρεοειδισμός.²⁰

Η συχνότερη κλινική περίπτωση είναι όταν το $AVA < 1 \text{ cm}^2$, παρουσία $V_{max} < 4 \text{ m/s}$ και $MG < 40 \text{ mmHg}$. Εδώ οι κατευθυντήριες οδηγίες παρουσιάζουν μια αναντιστοιχία στα κριτήρια αυτά από τον ορισμό τους αφού φαίνεται ότι ένα $MG \sim 40 \text{ mmHg}$ σε φυσιολογική ροή αντιστοιχεί σε $AVA \sim 0,8$ και όχι 1 cm^2 . Πέραν αυτού του δεδομένου, επειδή η ταχύτητα και η κλίση πίεσης δια μέσου της βαλβίδας εξαρτώνται από τη ροή, κάποιοι ασθενείς με χαμηλό όγκο ροής διαμέσου της αορτικής βαλβίδας, όπως αυτός εκτιμάται με τον όγκο παλμού (Stroke Volume-SV $< 50 \text{ ml}$, SV index $< 35 \text{ mL/m}^2$), μπορεί να έχουν σοβαρού βαθμού στένωση με μικρό AVA ($< 1 \text{ cm}^2$), χωρίς να συνυπάρχει υψηλή ταχύτητα ή υψηλή κλίση πίεσης.²⁰ Το πρώτο βήμα όταν υπάρχει ασυμφωνία των κριτηρίων είναι ο αποκλεισμός κάποιου σφάλματος στις μετρήσεις που εμπεριέχονται στην εξίσωση συνεχείας, με πιο συχνό το σφάλμα της υποεκτίμησης της επιφάνειας του χώρου εξώθησης της αριστερής κοιλίας LVOT λόγω υποεκτίμησης της διαμέτρου από την αριστερή παραστερνική τομή.²⁰

Επιπρόσθετα, σημαντική είναι και η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, αφού η υπέρταση μπορεί να αλλάξει τη μέγιστη ταχύτητα ροής και την κλίση πίεσης, οπότε πρέπει οπωσδήποτε να συνεκτιμάται σε κάθε ασθενή. Η αρτηριακή υπέρταση υποβάλλει την LV σε επιπλέον μεταφορτίο από αυτό της AS, γεγονός που έχει ως απότοκο τη χαμηλότερη προς τα πρόσω ροή, χαμηλότερο όγκο παλμού και, τελικά, χαμηλότερη κλίση πίεσης σε σχέση με νορμοτασικούς ασθενείς.²⁰

Τέλος, σε αυτές τις περιπτώσεις προτείνεται να διορθώνεται η AVA βάσει της επιφάνειας του σώματος (BSA-body surface area με όριο το $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ για σοβαρού βαθμού στένωση) σε ασθενείς με ιδιαίτερα χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, αφού $AVA < 1 \text{ cm}^2$ δεν συνεπάγεται απαραίτητα και σοβαρή AS.²⁰

Αφού αποκλεισθούν τα ανωτέρω, έχουν αναγνωρισθεί οι εξής κατηγορίες βάσει των κριτηρίων σοβαρότητας της AS:

1) Υψηλής κλίσης πίεσης AS (high gradient AS).

Αυτή η κατηγορία αφορά την πλειοψηφία των ασθενών με αορτική στένωση, και πληροί τα παρακάτω κριτήρια: i) $AVA < 1 \text{ cm}^2$, ii) $MG \geq 40 \text{ mmHg}$ ή $V_{max} \geq 4 \text{ m/s}$.²⁰

2) Χαμηλής παροχής, χαμηλής κλίσης πίεσης AS με μειωμένο κλάσμα εξώθησης EF (Low-flow, low-gradient AS with reduced EF- LFLGrEF).

Όταν συνυπάρχει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και σοβαρού βαθμού στένωση, η ταχύτητα και η κλίση πίεσης μπορεί να είναι χαμηλά παρά το μικρό AVA. Τα κριτήρια είναι: i) $AVA < 1\text{cm}^2$, ii) $MG < 40\text{mmHg}$ ή $V_{\text{max}} < 4\text{m/s}$, iii) $EF < 50\%$, iv) $SV_i < 35\text{mL/m}^2$ (SV index). Η διενέργεια δυναμικού υπερηχογραφήματος με τη χορήγηση δοβουταμίνης σε χαμηλή δόση παρέχει πληροφορίες για την αλλαγή του V_{max} , του MG και του AVA ενόσω αυξάνεται η διαβαλβιδική ροή καθώς και της ινότροπης εφεδρείας της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή εκτιμάται με την αύξηση του EF και του SV.²⁰

Αυτές οι μετρήσεις είναι χρήσιμες για τον διαχωρισμό της κατηγορίας αυτής των ασθενών στις δύο ακόλουθες κλινικές οντότητες:

-Σοβαρού βαθμού AS που προκαλεί δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (αληθής δυσλειτουργία, ενώ η βαλβίδα πάσχει και υπάρχει πράγματι σοβαρού βαθμού στένωση). Σε αυτή τη περίπτωση η αντικατάσταση της βαλβίδας φαίνεται να είναι ωφέλιμη για τον ασθενή, αφού μειώνεται το μεταφορτίο και η συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας μπορεί να βελτιωθεί.

-Μετρίου βαθμού στένωση (ψευδοστένωση) με δυσλειτουργία της LV η οποία οφείλεται σε άλλο αίτιο: Το AVA είναι χαμηλό γιατί η LV δεν παρέχει ικανοποιητικό όγκο παλμού για να γίνει διάνοιξη της βαλβίδας κατά τη συστολή. Σε αυτή τη περίπτωση η αντικατάσταση της βαλβίδας δεν θα ωφελήσει, αφού υπάρχει μόνο μετρίου βαθμού AS και ως εκ τούτου δεν θα βελτιωθεί η συσπαστικότητα της LV.²⁰

Το πρωτόκολλο του δυναμικού υπερηχογραφήματος καρδιάς με τη χρήση δοβουταμίνης για την AS σε ασθενείς με δυσλειτουργία της LV γίνεται με χαμηλές δόσεις χορήγησης του φαρμάκου, ξεκινώντας από τα 2,5 ή 5mg/kg/min με σταδιακή αύξηση κάθε 3-5 λεπτά και μία μέγιστη δόση των 20mg/kg/min. Η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί όταν: 1) παρατηρηθεί >20% αύξηση του SV από τη μελέτη σε ηρεμία (θεωρείται ολοκληρωμένη εξέταση για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων), 2) παρατηρηθεί αύξηση της $V_{\text{max}} > 4\text{m/s}$, ή του $MG > 40\text{mmHg}$ ενώ το AVA παραμένει $< 1\text{cm}^2$ (θεωρείται διαγνωστική για σοβαρού βαθμού στένωση), ή 3) παρατηρηθεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 10-20 σφύξεις ανά λεπτό ή άνω των 100 σφύξεων ανά λεπτό (θεωρείται

ολοκληρωμένη εξέταση για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων).²⁰ Αξιόπιστα διαγνωστικά ευρήματα είναι: i) $AVA > 1\text{cm}^2$ που δείχνει ότι η στένωση δεν είναι σημαντική, ii) αύξηση $SV > 20\%$ που συνηγορεί υπέρ της παρουσίας ινότροπης εφεδρείας, iii) αύξηση του $V_{max} > 4\text{m/s}$ ή του $MG > 40\text{mmHg}$, ενώ το AVA παραμένει $< 1\text{cm}^2$ που δείχνει ότι η στένωση είναι σοβαρή, iv) αδυναμία αύξησης του $SV > 20\%$, που σημαίνει απουσία ινότροπης εφεδρείας (σε τέτοιες περιπτώσεις δεν μπορεί να γίνει εκτίμηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων για την αορτική βαλβίδα, όμως η απουσία ινότροπης εφεδρείας αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για την χειρουργική αντιμετώπιση και την πρόγνωση του ασθενούς) ,και v) χαμηλής παροχής, χαμηλής κλίσης πίεσης AS με διατηρημένο $LVEF$.²⁰

3)Παράδοση σοβαρή AS χαμηλής ταχύτητας και χαμηλής κλίσης πίεσης με διατηρημένο EF .

Στις περιπτώσεις αυτές, παρά το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, υπάρχει παράδοξα χαμηλή παροχή και ως εκ τούτου χαμηλή ταχύτητα ροής και κλίση πίεσης. Τα κριτήρια είναι: i) $AVA < 1\text{cm}^2$, ii) $MG < 40\text{mmHg}$ ή $V_{max} < 4\text{m/s}$, iii) $EF > 50\%$, iv) $SV_i < 35\text{ mL/m}^2$.²⁰ Οι ασθενείς αυτοί αδυνατούν να αναπτύξουν υψηλή ταχύτητα ροής δια μέσου της AV λόγω πολλών παραγόντων όπως η παρουσία μικρής σε μέγεθος αλλά με υπερτροφικά τοιχώματα LV , η πιθανή συνυπάρχουσα σημαντική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας ή ο χαμηλός όγκος πλήρωσης. Οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως ηλικιωμένοι με ιστορικό υπέρτασης και διαστολική δυσλειτουργία LV . Η διάγνωση αυτής της κλινικής οντότητας της AS είναι απαιτητική, καθώς η δυναμική υπερηχογραφία δεν έχει διαγνωστική αξία (στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αληθούς στένωσης και ψευδοστένωσης). Η εκτίμηση του βαθμού ασβέστωσης της βαλβίδας με αξονική τομογραφία είναι η εξέταση εκλογής σε αυτές τις περιπτώσεις. Η παρουσία υψηλού calcium score (>1300 σε γυναίκες και >2000 σε άνδρες) συνηγορεί υπέρ της σοβαρής AS .²⁰

4)Αορτική στένωση φυσιολογικής ροής-χαμηλής κλίσης πίεσης με διατηρημένο EF .

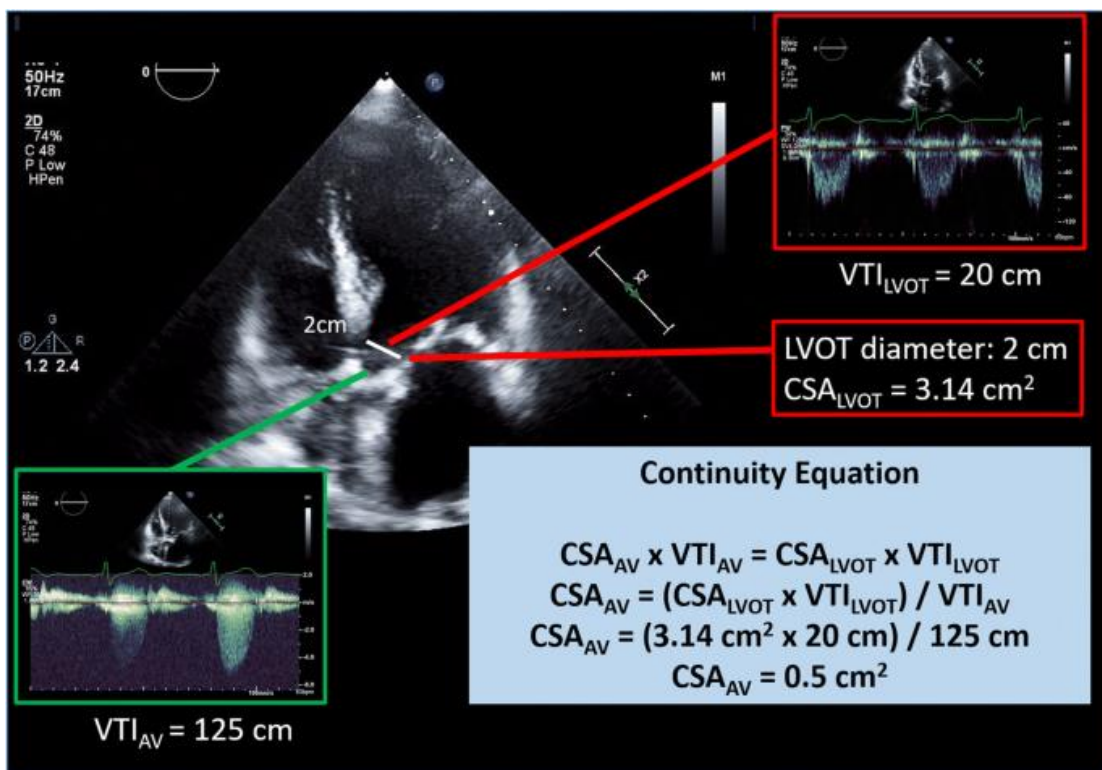
Τα κριτήρια σε αυτή τη κατηγορία είναι: i) $AVA < 1\text{cm}^2$, ii) $MG < 40\text{mmHg}$, iii) $EF > 50\%$, iv) $SV_i > 35\text{ml/m}^2$). Υπολογισμένη $AVA < 1\text{cm}^2$ και μέση κλίση πίεσης $< 40\text{mmHg}$ ($V_{max} < 4\text{ m/s}$) μπορεί να συναντηθεί ακόμη και παρουσία φυσιολογικής ροής στην κλινική πράξη. Αν και η οντότητα της «σοβαρού

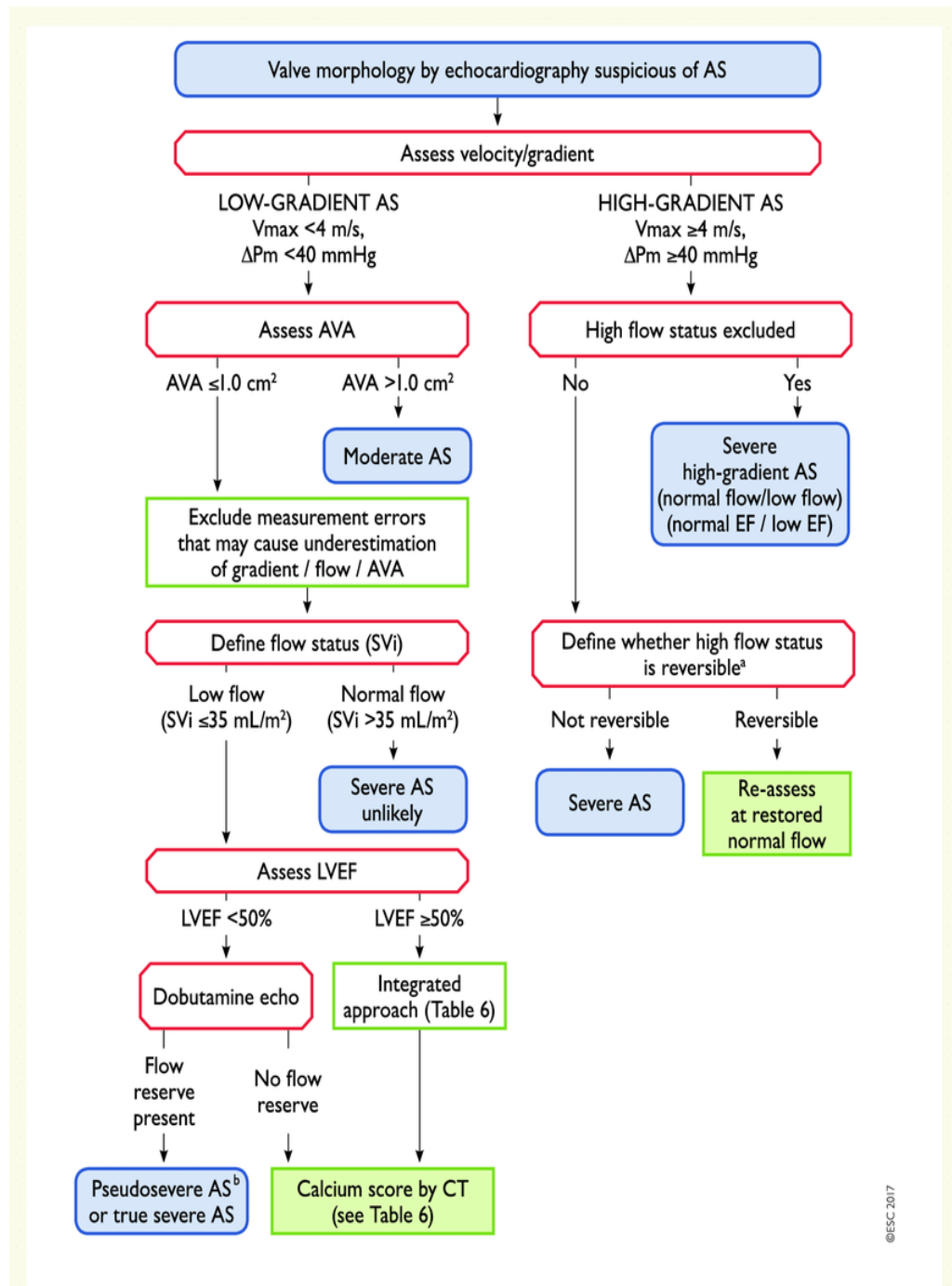
βαθμού φυσιολογικής ροής με χαμηλή κλίση πίεσης AS» έχει προταθεί, δεν έχει νόημα από τις αρχές της ρευστοδυναμικής. Το πιθανότερο είναι ότι αυτός ο συνδυασμός των μετρήσεων είναι αποτέλεσμα των διαφορετικών cut-off τιμών για την AVA, το MG και το Vmax ή σφαλμάτων μέτρησης —ιδίως υποεκτίμηση της AVA— και υποδεικνύει κλινικά μετρίου βαθμού AS.²² Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από μελέτες που έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με «normal flow, low gradient AS» έχουν την ίδια πρόγνωση με τη μετρίου βαθμού AS. Οι ασθενείς αυτοί δεν θα πρέπει επομένως να διαγνωστούν ότι έχουν σοβαρή AS. Θα πρέπει ωστόσο να παρακολουθούνται προσεκτικά και να επαναξιολογούνται, ιδιαίτερα όταν είναι συμπτωματικοί.²²

Σε ασθενείς με αορτική στένωση, η διαστρωμάτωση κινδύνου για αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (AVR) βασίζεται κυρίως σε βαλβιδικούς παράγοντες, συμπτώματα και συννοσηρότητες, όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν συστάσεις σχετικά με τη σημασία των ανατομικών ή λειτουργικών καρδιακών συνεπειών της AS ως συστατικού του αλγορίθμου απόφασης για AVR, εκτός από τη μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (που ορίζεται ως LVEF <50%), αν και η βιβλιογραφία τεκμηριώνει σαφώς ότι η παρουσία καρδιακής βλάβης έχει προγνωστική σημασία.²³ Βάσει των παραπάνω, μια εναλλακτική προσέγγιση της κατηγοριοποίησης της στένωσης αορτής μπορεί να γίνει βάσει της παρουσίας ή μη μυοκαρδιακής βλάβης όπως αυτή εκτιμάται από την υπερηχογραφική μελέτη.

Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε πέντε ανεξάρτητα στάδια ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία εξωβαλβιδικής καρδιακής βλάβης ή δυσλειτουργίας. Στάδιο 0: δεν ανιχνεύεται άλλη καρδιακή βλάβη. Στάδιο 1: βλάβη LV όπως ορίζεται από την παρουσία της υπερτροφίας LV (LVM>95 g/m² για τις γυναίκες, >115 g/m² για τους άνδρες), σοβαρής διαστολικής δυσλειτουργίας LV (E/E' > 14), ή συστολικής δυσλειτουργίας LV (LVEF <50%). Στάδιο 2: βλάβη αριστερού κόλπου ή δυσλειτουργία της μιτροειδούς βαλβίδας, όπως ορίζεται από την παρουσία ενός διευρυμένου αριστερού κόλπου (>34 mL/m²), ή τη παρουσία κολπικής μαρμαρυγής ή τη παρουσία μέτριας ή σοβαρής ανεπάρκειας μιτροειδούς. Στάδιο 3: βλάβη ή δυσλειτουργία της πνευμονικής αρτηρίας ή της τριγλώχινας βαλβίδας όπως ορίζεται από την παρουσία συστολικής πνευμονικής υπέρτασης (συστολική πνευμονική

αρτηριακή πίεση RVSP > 60 mmHg) ή την παρουσία μέτριας ή σοβαρής ανεπάρκειας τριγλώχινας ,και τέλος στάδιο 4: βλάβη δεξιάς κοιλίας όπως ορίζεται από τη παρουσία μέτριας ή σοβαρής δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας.²³ Δεδομένης της συσχέτισης που έχει δειχθεί σε μελέτες μεταξύ του προχωρημένου σταδίου της καρδιακής βλάβης και χειρότερων κλινικών εκβάσεων μετά την AVR, η κατηγοριοποίηση αυτή σε μελλοντικές συστάσεις για διαστρωμάτωση κινδύνου στην στένωση της αορτικής βαλβίδας μπορεί να είναι χρήσιμη, καθότι μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο θεραπευτικής παρέμβασης και να βελτιώσει ενδεχομένως την πρόγνωση.²³





Άλλα διαγνωστικά εργαλεία στην AS

1. Καρδιακός καθετηριασμός

Η σοβαρότητα της AS εκτιμάται με ακρίβεια μέσω του υπερηχογραφήματος και έτσι δεν είναι απαραίτητος ο καθετηριασμός της καρδιάς για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών. Για τον λόγο αυτό γίνεται κυρίως για να αποκλεισθούν συνυπάρχουσες νόσοι, με κυριότερη τη στεφανιαία νόσο σε ενήλικες, και συνήθως πραγματοποιείται

προεπεμβατικά.²⁰ Αξονική στεφανιογραφία μπορεί επίσης να γίνει σε νέους ασθενείς για τον αποκλεισμό στεφανιαίας νόσου. Σε ασθενείς όμως μεγάλης ηλικίας το ασβέστιο εμποδίζει την ακριβή εκτίμηση των στενώσεων και δύσκολα μπορεί να ληφθεί απόφαση για διενέργεια ταυτόχρονου bypass κατά την χειρουργική αντικατάσταση της AV ή αγγειοπλαστικής πριν η κατά τη διάρκεια διακαθετηριακής αντικατάστασης. Σε παιδιά μπορεί να απαιτηθεί καρδιακός καθετηριασμός για να αποκλεισθεί συνυπάρχουσα ανωμαλία όπως μια μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Παρά ταύτα, συνήθως στον καρδιακό καθετηριασμό μετράται η κλίση πίεσης, ενώ και μέσω της αορτογραφίας μπορεί να εκτιμηθεί αν συνυπάρχει ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας ή μεταστενωτική διάταση της αορτικής ρίζας. Μπορεί τέλος να υπολογισθεί η AVA με τον τύπο Gorlin, αν και σπάνια απαιτείται στην κλινική πράξη για λήψη αποφάσεων.²⁰

2. Δοκιμασία κόπωσης

Αν και η δοκιμασία κόπωσης αποτελεί αντένδειξη σε συμπτωματικούς ασθενείς με AS, είναι μια χρήσιμη εξέταση όσον αφορά τη σταδιοποίηση κινδύνου και την έκλυση συμπτωμάτων σε σοβαρού βαθμού ασυμπτωματική AS. Κατά τη διενέργειά της πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση από έμπειρο εξεταστή για ύπαρξη συμπτωμάτων, αλλοιώσεων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και μεταβολών της αρτηριακής πίεσης. Προϋποθέτει ασθενείς με δυνατότητα άσκησης και η διενέργεια της μπορεί να αναδείξει το μέγιστο επιτρεπτό όριο φυσικής δραστηριότητας.⁴

Πρόγνωση – Διαστρωμάτωση κινδύνου

Οι κατευθυντήριες γραμμές αναφέρουν με συνέπεια ότι ο γενικός κανόνας για τον ποσοτικό προσδιορισμό της σοβαρότητας της βαλβιδικής νόσου είναι ο συνδυασμός και ο έλεγχος της συνοχής των διαφορετικών δεικτών και ο έλεγχος για πιθανά λάθη μετρήσεων. Η βαρύτητα της AS κατηγοριοποιείται ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή. Ωστόσο, αυτές οι κατηγορίες AS παρέχουν μόνο ένα πλαίσιο αναφοράς, καθώς οι μετρήσεις είναι μια συνεχής μεταβλητή. Η έναρξη των συμπτωμάτων δεν συμβαίνει σε συγκεκριμένη αριθμητική τιμή. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν ταχύτητα ροής, κλίση πίεσης και περιοχή αορτικής βαλβίδας που δεν ταιριάζουν όλα στην ίδια κατηγορία του βαθμού της βαλβιδικής νόσου. Αυτές οι κατηγορίες δεν λαμβάνουν υπόψη τη

πιθανότητα συνυπάρχουσας αορτικής ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας της LV. Ακόμη, όλες αυτές οι παράμετροι ποικίλλουν με φυσιολογικές μεταβολές, όπως καταστάσεις υψηλής ή χαμηλής καρδιακής παροχής, και αλλαγές στην αρτηριακή πίεση ή τον καρδιακό ρυθμό. Κατά συνέπεια, η κλινική αξία της μέτρησης της σοβαρότητας της AS είναι να διασφαλιστεί ότι η απόφραξη της βαλβίδας είναι η αιτία των συμπτωμάτων του ασθενούς καθώς και να γίνει η πρόβλεψη της κλινικής πρόγνωσης.²⁴

Η σκλήρυνση της αορτής είναι παρούσα στο 25% των ενηλίκων άνω των 65 ετών. Ωστόσο, μόνο περίπου το 10% αυτών των ασθενών θα νοσήσουν από αιμοδυναμικά σημαντική AS. Η παρουσία ασβεστοποιού βαλβιδικής νόσου σχετίζεται με τη μεγαλύτερη ηλικία, το αρσενικό φύλο, αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεϊνών ορού, διαβήτη, κάπνισμα, μεταβολικά σύνδρομο και υπέρταση, όπως έχει αναφερθεί νωρίτερα. Αντίθετα, η εξέλιξη από σκλήρυνση σε στένωση έχει συσχετιστεί μόνο με την ηλικία και το αρσενικό φύλο, αλλά όχι με τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στον ορό, σε μελέτες μέχρι σήμερα. Ωστόσο, όταν υπάρχει ακόμη και ήπια απόφραξη, η περαιτέρω βαλβιδική στένωση φαίνεται αναπόφευκτη στους περισσότερους ασθενείς. Το μέσο ποσοστό της αιμοδυναμικής εξέλιξης είναι μια αύξηση στη μέση κλίση πίεσης 7 mmHg/έτος, αύξηση της ταχύτητας 0,3 m/s/έτος και μείωση του εμβαδού της βαλβίδας κατά 0,1 cm²/έτος, αν και υπάρχει ευρεία ατομική μεταβλητότητα.²⁴ Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της κλινικής έκβασης σε ενήλικες με AS είναι η σοβαρότητα της απόφραξης της βαλβίδας.²⁴

Σε αρχικά ασυμπτωματικούς ασθενείς το ποσοστό εμφάνισης συμπτωμάτων κυμαίνεται από κάτω του 1% έως 15% κάθε χρόνο. Προβλεπτικοί παράγοντες έναρξης των συμπτωμάτων είναι η μεγάλη ηλικία, το άρρεν φύλο, η λειτουργική τάξη του ασθενούς κατά NYHA και φυσικά η βαρύτητα της AS, όπως τονίστηκε παραπάνω. Η επίπτωση της έναρξης των συμπτωμάτων είναι περίπου 8% ανά έτος σε ασθενείς με Vmax < 3m/s, 17% σε Vmax 3-4m/s και 40% σε Vmax > 4m/s. Σε σοβαρού βαθμού ασυμπτωματική στένωση ο ρυθμός έναρξης των συμπτωμάτων είναι υψηλότερος σε ασθενείς άνω των 50 ετών και σε αυτούς με σημαντική ασβέστωση της βαλβίδας. Οι περισσότεροι ασθενείς με Vmax > 5m/s είναι ήδη συμπτωματικοί κατά την παρουσίαση τους, και όσοι είναι ασυμπτωματικοί έχουν μεγάλη πιθανότητα ταχείας έναρξης της συμπτωματολογίας.²⁰

Μόλις παρουσιαστούν συμπτώματα που σχετίζονται με την AS, η πρόγνωση είναι ιδιαίτερα πτωχή χωρίς παρέμβαση. Η θνησιμότητα είναι περίπου 40% στην πενταετία, με τον μέσο χρόνο από την έναρξη συμπτωμάτων μέχρι τον θάνατο να είναι 2 έτη σε ασθενείς με συμπτώματα HF, 3 έτη σε ασθενείς με συγκοπή κατά την άσκηση και 5 έτη σε αυτούς με στηθάγχη. Αυτά τα στοιχεία καταδεικνύουν την ανάγκη περιοδικής κλινικής εξέτασης και τη σπουδαιότητα της παρέμβασης για οποιοδήποτε σύμπτωμα που αποδίδεται στην AS. Σε ενήλικες με συμπτωματική AS, οι προγνωστικοί δείκτες επιβίωσης είναι η ταχύτητα ροής δια της αορτικής βαλβίδας ή η κλίση πίεσης, η AVA, το λειτουργικό στάδιο, η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, οι συννοσηρότητες και το φύλο. Σε ασθενείς με συμπτώματα εξαιτίας της σοβαρού βαθμού AS, η πρόγνωση είναι καλύτερη όταν υπάρχει υψηλή κλίση πίεσης ή ταχύτητα ροής, επειδή η χαμηλή κλίση πίεσης και η χαμηλή ταχύτητα ροής δια μέσου της αορτικής βαλβίδας σε έδαφος σοβαρής στένωσης είναι αντανάκλαση της μειωμένης καρδιακής παροχής. Εδώ πρέπει να αναφερθεί πως τα επίπεδα του Β-νατριουρητικού πεπτιδίου προβλέπουν την επιβίωση σε αυτή την ομάδα ασθενών. Αυτοί οι ασθενείς μάλιστα έχουν συχνές εισαγωγές σε νοσοκομεία λόγω απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι ασθενείς με παράδοξα χαμηλής ροής και χαμηλής κλίσης πίεσης AS μπορεί να παρουσιαστούν με σοβαρά συμπτώματα, παρότι η ερμηνεία των συμπτωμάτων μπορεί να είναι δύσκολη λόγω της συχνής συνύπαρξης της υπέρτασης, όπως θα εξηγηθεί παρακάτω.²⁰

Αν και η έναρξη των συμπτωμάτων και η σοβαρότητα της AS καθορίζουν εύκολα το χρονοδιάγραμμα της παρέμβασης στους περισσότερους ενήλικες με AS, υπάρχουν ορισμένες δύσκολες κλινικές καταστάσεις. Για παράδειγμα, ορισμένοι ασθενείς έχουν συμπτώματα με μια φαινομενικά μέτριου βαθμού στένωση. Αυτοί οι ασθενείς πιθανά έχουν μικτή στένωση και ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας με AVA και κλίση πίεσης που θα ταξινομούσαν ως μέτρια AS αν υπήρχε μόνο μεμονωμένη στένωση. Ακόμα κι έτσι, είναι σημαντικό να αξιολογούνται προσεκτικά για άλλες πιθανές αιτίες συμπτωμάτων. Αν δεν προσδιορίζεται άλλο αίτιο, είναι πιθανό αυτός ο βαθμός AS να είναι σημαντικός για αυτόν τον ασθενή.²⁴

Η υπέρταση είναι ακόμα ένας παράγοντας που περιπλέκει την διαδικασία λήψης αποφάσεων στην αορτική στένωση, ενώ παράλληλα

επιβάλλει διπλό φορτίο στην LV: αυξημένη συστηματική αγγειακή αντίσταση σε έδαφος απόφραξης βαλβίδας. Όταν υπάρχει υπέρταση, ο όγκος παλμού μειώνεται, με αποτέλεσμα χαμηλότερη κλίση πίεσης από το αναμενόμενο για τον βαθμό στένωσης. Επιπλέον, για ένα δεδομένο βαθμό απόφραξης της βαλβίδας, το υψηλότερο συνολικό φορτίο της LV στον υπερτασικό ασθενή οδηγεί σε δυσλειτουργία της LV και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη νωρίτερη έναρξη των συμπτωμάτων. Η πιο πρακτική προσέγγιση στη λήψη αποφάσεων, όταν η βαρύτητα της AS είναι αβέβαιη και υπάρχει υπέρταση, είναι να γίνεται προσεκτική φαρμακευτική θεραπεία με επανεκτίμηση της σοβαρότητας της AS όταν ο ασθενής είναι νορμοτασικός.²⁴

Ένα άλλο κλινικό αίνιγμα είναι ο ασθενής με μια μικρή περιοχή βαλβίδας AVA αλλά μόνο μια μέτρια κλίση πίεσης. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς έχουν σοβαρή στένωση με χαμηλή προς τα εμπρός καρδιακή παροχή λόγω μικρών κοιλιακών όγκων, παρά τη φυσιολογική συστολική λειτουργία, με αποτέλεσμα η ταχύτητα και η κλίση πίεσης να εμφανίζονται σχετικά χαμηλές. Σε αυτούς τους ασθενείς με «παράδοξη AS χαμηλής ροής», η AVA μπορεί να αντανakλά καλύτερα τη σοβαρότητα της στένωσης από την ταχύτητα ή την κλίση πίεσης. Αντίθετα, μια μικρή AVA σε έναν ενήλικα με μικρό μέγεθος σώματος μπορεί να αντανakλά μόνο ήπια έως μέτρια στένωση. Σε ασθενείς με μικρή AVA και συστολική δυσλειτουργία LV, είναι δύσκολο να εντοπιστούν οι ασθενείς που έχουν σοβαρή AS με χαμηλή κλίση πίεσης λόγω χαμηλού όγκου παλμού έναντι αυτών που έχουν μόνο μέτρια AS. Βέβαια, τα κλινικά αποτελέσματα είναι φτωχά και στις δύο ομάδες, αλλά όσοι έχουν σοβαρή AS επωφελοούνται από την αντικατάσταση της βαλβίδας.²⁴

Τέλος, οι ασθενείς με δίπτυχες βαλβίδες εκτίθενται σε υψηλό κίνδυνο για καρδιακά συμβάντα, τα οποία σχετίζονται κυρίως με την ανάπτυξη AS, ιδιαίτερα σε εκείνους με υπερηχογραφικά ευρήματα εκφύλισης της βαλβίδας κατά τη διάγνωση. Επιπλέον, ο κίνδυνος αορτοπαθειών (ανεύρυσμα, διαχωρισμός κλπ) είναι αξιοσημείωτος.²⁴

Θεραπεία

1. Φαρμακευτική αγωγή σε AS

Η φαρμακευτική θεραπεία με βάση τα τωρινά δεδομένα δεν παρουσιάζει ιδιαίτερο ρόλο στην αντιμετώπιση της αορτικής στένωσης, καθώς καμία

φαρμακευτική παρέμβαση δεν έχει αποδειχθεί να βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με τη φυσική πορεία της νόσου. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι έχουν αποκλεισθεί από κάποια επεμβατική θεραπεία, η αντιμετώπιση θα πρέπει να γίνεται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιακή ανεπάρκεια. Η συνυπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση θα πρέπει να θεραπεύεται με προσοχή, ιδιαίτερα με τα διουρητικά, γιατί η υπογκαιμία μπορεί να μειώσει την καρδιακή παροχή και να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση. Σε ασθενείς με συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο θα πρέπει να αποφεύγονται τα νιτρώδη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, διότι μειώνοντας το προφόρτιο αυξάνεται η διαβαλβιδική πίεση και μπορεί να εκλυθούν πρώιμα τα συμπτώματα της AS. Η διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού σε αυτή τη κατηγορία ασθενών είναι μεγάλης σημασίας.²⁰

Πριν εμφανιστούν συμπτώματα, στη στένωση αορτής προηγείται μια σιωπηλή, λανθάνουσα φάση που χαρακτηρίζεται από μια αργή εξέλιξη σε μοριακό, κυτταρικό και ιστικό επίπεδο. Θεωρητικά, μια αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει την εξέλιξη της στένωσης της αορτής, να μειώσει την αιμοδυναμική της επίπτωση στη λειτουργία και την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και να βελτιώσει την κλινική έκβαση των ασθενών. Βάσει των παραπάνω, τρεις κύριες κατηγορίες φαρμάκων έχουν μελετηθεί στην AS: η υπολιπιδαιμική αγωγή, η αντιύπερτασική αγωγή και η αγωγή που στοχεύει στην πρόληψη της ασβεστοποίησης της αορτικής βαλβίδας.²⁵ Οι ομοιότητες στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης και της AS οδήγησαν την επιστημονική κοινότητα να πιστέψει ότι η θεραπεία που έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αθηροσκλήρωση θα μπορούσε επίσης να είναι αποτελεσματική στην επιβράδυνση της εξέλιξης της AS. Οι στατίνες είναι τα πιο εκτενώς μελετημένα φάρμακα στην AS. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η θεραπεία με στατίνες μειώνει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και την εναπόθεση χοληστερόλης στις πτυχές της βαλβίδας. Μια συσχέτιση μεταξύ της χρήσης στατίνης και χαμηλότερου ρυθμού ασβεστοποίησης της αορτικής βαλβίδας ή αιμοδυναμικής επιδείνωσης έχει αποδειχθεί στις περισσότερες αλλά όχι σε όλες τις μελέτες παρατήρησης. Αυτή η συσχέτιση εμφανίζεται επίσης στη ρευματικής αιτιολογίας AS και σε ασθενείς με βιοπροσθετικές αορτικές βαλβίδες. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι μια προοπτική μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι σε ασθενείς με μέτρια AS (AVA, 1,0–

1,5 cm²), η εξέλιξη της AS ήταν πιο αργή μεταξύ εκείνων με υπερχοληστερολαιμία που έλαβαν θεραπεία με ροσουβαστατίνη από ό,τι μεταξύ ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα LDL που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με στατίνη. Αυτές οι παρατηρήσεις δημιούργησαν ενθουσιασμό στην επιστημονική κοινότητα και οδήγησαν στην έναρξη πολλαπλών τυχαιοποιημένων μελετών που αξιολόγησαν τη θεραπεία μείωσης των λιπιδίων στην AS. Δυστυχώς, καμία από αυτές τις μελέτες δεν απέδειξε μειωμένη αιμοδυναμική επιβάρυνση, μειωμένη ασβεστοποίηση της αορτικής βαλβίδας ή βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα παρά την επιτυχή μείωση της συγκέντρωσης LDL ορού, εκτός από τη μελέτη SEAS.²⁵ Επιπλέον, μία μικρής κλίμακας τυχαιοποιημένη μελέτη απέτυχε να δείξει όφελος της ροσουβαστατίνης στην αιμοδυναμική εξέλιξη της συγγενούς AS (μέση ηλικία: ροσουβαστατίνη 33±9 έτη, εικονικό φάρμακο 32±10 έτη). Ως συνέπεια αυτών των αρνητικών δοκιμών, τόσο η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία όσο και οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας δεν συνιστούν τη χρήση στατινών ειδικά και αποκλειστικά για θεραπεία της AS.²⁵ Για να μελετηθεί αποτελεσματικότερα στο μέλλον εάν η πρώιμη θεραπεία με στατίνες μπορεί να αποτρέψει την εξέλιξη της AS, θα χρειαστούν μελλοντικές μελέτες που θα εντοπίζουν ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης AS. Οι πιθανοί πληθυσμοί ασθενών περιλαμβάνουν ασθενείς με μονόπτυχη/δίπτυχη/τετράπτυχη AV και ασθενείς με γνωστές γενετικές μεταλλάξεις που τους προδιαθέτουν να αναπτύξουν εκφυλιστική AS.²⁵

Τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) συνδέθηκαν όχι μόνο με ταχύτερη εξέλιξη της AS αλλά και με σημαντικά χειρότερα κλινικά αποτελέσματα. Δεδομένου του πιθανού ρόλου της Lp(a) στην εξέλιξη της AS και το γεγονός ότι οι στατίνες έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα Lp(a), η έλλειψη οφέλους από τη χρήση στατινών στην AS δεν προκαλεί έκπληξη. Μια διπλή τυφλή μελέτη φάσης I έδειξε ότι το ISIS-APO(a)Rx, ένας αναστολέας της ηπατικής σύνθεσης της απολιποπρωτεΐνης(α), μείωσε τα επίπεδα Lp(a). Η νιασίνη, οι ειδικοί αναστολείς Lp(a) και οι αναστολείς PCSK9 μπορεί επίσης να μειώσουν τα επίπεδα Lp(a) και είναι υποσχόμενες εναλλακτικές λύσεις. Άλλες θεραπείες μείωσης των λιπιδίων όπως η ανασυνδυασμένη απολιποπρωτεΐνη A-1, ένα αντιφλεγμονώδες μόριο που αναστρέφει τη μεταφορά χοληστερόλης, έδειξαν ενδιαφέροντα αποτελέσματα όσον αφορά την μείωση της ασβεστοποίησης της αορτικής βαλβίδας και τη βελτίωση της AVA σε ζωικά μοντέλα. Απαιτείται

περαιτέρω έρευνα πριν μπορέσει μια τέτοια θεραπεία να αξιολογηθεί σε κλινικό πλαίσιο.²⁵

Η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) είναι η πιο μελετημένη αντιυπερτασική θεραπεία στην AS. Εκτός από τη μείωση της συστηματικής πίεσης, η αναστολή του RAAS μειώνει την υπερτροφία της LV και βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης LV (LVEF). Η αναστολή του RAAS συνιστάται στην AS επειδή επιβραδύνει την εξέλιξή της, εξασθενεί την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου ως απόκριση σε αυξημένο μεταφορτίο και ασκεί προστατευτική δράση στα αγγεία. Επιπλέον, η αναστολή του RAAS εξασθενεί τις χημειοτακτικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II στα μονοκύτταρα στον ιστό των πτυχών της βαλβίδας, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και ασβεστοποίησης. Η έκφραση της αγγειοτενσίνης II και της χυμάσης (άλλο ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη σύνθεση της αγγειοτενσίνης II) ρυθμίζεται προς τα πάνω στις στενωτικές αορτικές βαλβίδες και ο αποκλεισμός του RAAS αποτρέπει την ασβεστοποίηση της βαλβίδας και την αιμοδυναμική εξέλιξη της AS τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους.²⁵

Οι ασθενείς με σταθερή AS, χαμηλό LVEF και υψηλή τελοδιαστολική πίεση LV ανταποκρίνονται στο νιτροπρωσσικό με βελτιωμένους καρδιακούς δείκτες. Σε ασθενή με AS, η μείωση του μεταφορτίου και προφορτίου με νιτρώδη όχι μόνο μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου από την LV, αλλά και βελτιώνει την μυοκαρδιακή αιμάτωση καθώς και τη διαστολική λειτουργία.²⁵ Δεδομένα από 2 μικρές, προοπτικές, κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τα νιτρώδη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με AS για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς υπερβολικό κίνδυνο μείωσης της καρδιακής παροχής ή της αιμάτωσης τελικών οργάνων, ενώ μια πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση νιτροπρωσσικού σχετίζεται με βελτιωμένο καρδιακό δείκτη και σημαντικά αυξημένη μέση κλίση πίεσης αορτικής βαλβίδας και AVA σε ασθενείς με AS χαμηλής ροής που έχουν υπέρταση και διατηρημένο LVEF.²⁵ Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν διαθέσιμα πειστικά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη μακροχρόνια θεραπεία με νιτρώδη για ασθενείς με σταθερή AS, ανεξάρτητα από το αν ο στόχος είναι η μείωση των συμπτωμάτων, η βελτίωση της κλινικής έκβασης ή η πρόληψη της αναδιαμόρφωσης της LV. Για τον λόγο αυτό, τα

νιτρώδη δεν συνιστώνται σε ασθενείς με σοβαρή AS, αν και μπορεί να λαμβάνονται υπόψη σε μη αντιρροπούμενες καταστάσεις εάν είναι διαθέσιμη η κατάλληλη αιμοδυναμική παρακολούθηση.²⁵

Η ασβεστοποίηση της AV είναι ένας από τους ισχυρότερους ανεξάρτητους παράγοντες πρόβλεψης των δυσμενών κλινικών αποτελεσμάτων στην AS. Έχει παρατηρηθεί ότι η χαμηλότερη οστική πυκνότητα είναι συνδεδεμένη ανεξάρτητα με την αγγειακή ασβεστοποίηση από μηχανισμούς που δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. Συνεπώς, τα φάρμακα που αυξάνουν την οστική πυκνότητα στην οστεοπόρωση μπορεί ενδεχομένως να αποτρέψουν την ασβεστοποίηση της αορτικής βαλβίδας. Αναστολή του ενεργοποιητή του υποδοχέα του συνδέτη του πυρηνικού παράγοντα κ-B από το μονοκλωνικό αντίσωμα denosumab, ένα μόριο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, αναστέλλει την αγγειακή ασβεστοποίηση σε πειραματικά μοντέλα. Τα αναδρομικά στοιχεία έχουν δείξει με συνέπεια ότι η θεραπεία για την οστεοπόρωση σχετίζεται με έναν πιο αργό ρυθμό εξέλιξης της AS. Σε μία μελέτη, η χρήση διφωσφονικών ή εκλεκτικών ρυθμιστών των υποδοχέων οιστρογόνου ή καλσιπονίνης προέβλεψε ανεξάρτητα πιο αργή εξέλιξη της AS σε σύγκριση με τη μη θεραπεία της οστεοπόρωσης ($-0,10 \pm 0,18$ έναντι $-0,22 \pm 0,22$ cm²/y· $p=0,043$ μετά από πολυμεταβλητή προσαρμογή). Ωστόσο, η αναδρομική φύση αυτών των μελετών και η έλλειψη διαστρωμάτωσης από τη θεραπεία της οστεοπόρωσης αποκλείουν οποιοδήποτε οριστικό συμπέρασμα, και απαιτείται περαιτέρω έρευνα πάνω σε αυτούς τους φαρμακευτικούς παράγοντες.²⁵

Τέλος, αναδυόμενοι θεραπευτικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα AS και σε μικρής κλίμακας ανθρώπινες δοκιμές με υποσχόμενα αποτελέσματα περιλαμβάνουν τον αναστολέα φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5) σιλδεναφίλη και έναν αναστολέα εκτονουκλεοτιδάσης. Άλλοι πιθανοί στόχοι για τη φαρμακολογική θεραπεία της AS περιλαμβάνουν τη σχετιζόμενη με λιποπρωτεΐνη φωσφολιπάση A2, το CACNA1C γονίδιο, τους υποδοχείς απολιποπρωτεΐνης A-I/λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας LOX-1 και SR-B1, το ένζυμο αυτοταξίνη, το ενδοκανναβινοειδές σύστημα και το μη γλυκοκορτικοειδές αντιοξειδωτικό στεροειδές λαζαροειδές U-74389G.^{6.25}

2. Επεμβατική θεραπεία AS

Η μόνη αποτελεσματική θεραπεία για την AS είναι η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (AVR- aortic valve replacement), είτε χειρουργικά (SAVR), είτε διαδερμικά - διακαθετηριακά (TAVR). Αν και είναι χρήσιμα μέτρα στη βραχυπρόθεσμη βελτίωση των συμπτωμάτων, η φαρμακευτική θεραπεία και η βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι από μόνα τους δεν αλλάζουν την κακή πρόγνωση και τη φυσική πορεία της σοβαρού βαθμού AS.⁵

Οι ενδείξεις για AVR σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με AS είναι οι εξής:

1) Ασυμπτωματική σοβαρού βαθμού αορτική στένωση και συστολική δυσλειτουργία LV (LVEF <50%) η οποία δεν αποδίδεται σε άλλη αιτία πλην της AS.

2) Ασυμπτωματική σοβαρού βαθμού αορτική στένωση και παρουσία συμπτωμάτων κατά τη δοκιμασία κόπωσης.

3) Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο AVR σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού αορτική στένωση και συστολική δυσλειτουργία LV (LVEF <55%) η οποία δεν αποδίδεται σε άλλη αιτία πλην της AS.

4) Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο AVR σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού αορτική στένωση και παρατεταμένη πτώση της ΑΠ (>20 mmHg) κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης.

5) Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο AVR σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με LVEF >55% και φυσιολογική δοκιμασία κόπωσης εάν ο χειρουργικός κίνδυνος είναι χαμηλός και υπάρχει μία από τις ακόλουθες παραμέτρους:

- Πολύ σοβαρή στένωση αορτής (μέση κλίση πίεσης ≥ 60 mmHg ή $V_{max} > 5$ m/s).

- Σοβαρή ασβεστοποίηση βαλβίδας (ιδανικά αξιολογείται από CCT) και αύξηση της $V_{max} \geq 0,3$ m/s/έτος.

- Σημαντικά αυξημένα επίπεδα BNP (>3 φορές του φυσιολογικού εύρους τιμών για την ηλικία και το φύλο) που επιβεβαιώνονται από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και χωρίς να αποδίδονται σε άλλη αιτία.⁴

Οι ενδείξεις για AVR σε συμπτωματικούς ασθενείς με AS είναι οι εξής:

1) Συμπτωματική σοβαρού βαθμού AS υψηλής κλίσης πίεσης ($MG \geq 40$ mmHg, $V_{max} \geq 4$ m/s, $AVA \leq 1$ cm² ή $\leq 0,6$ cm²/m²).

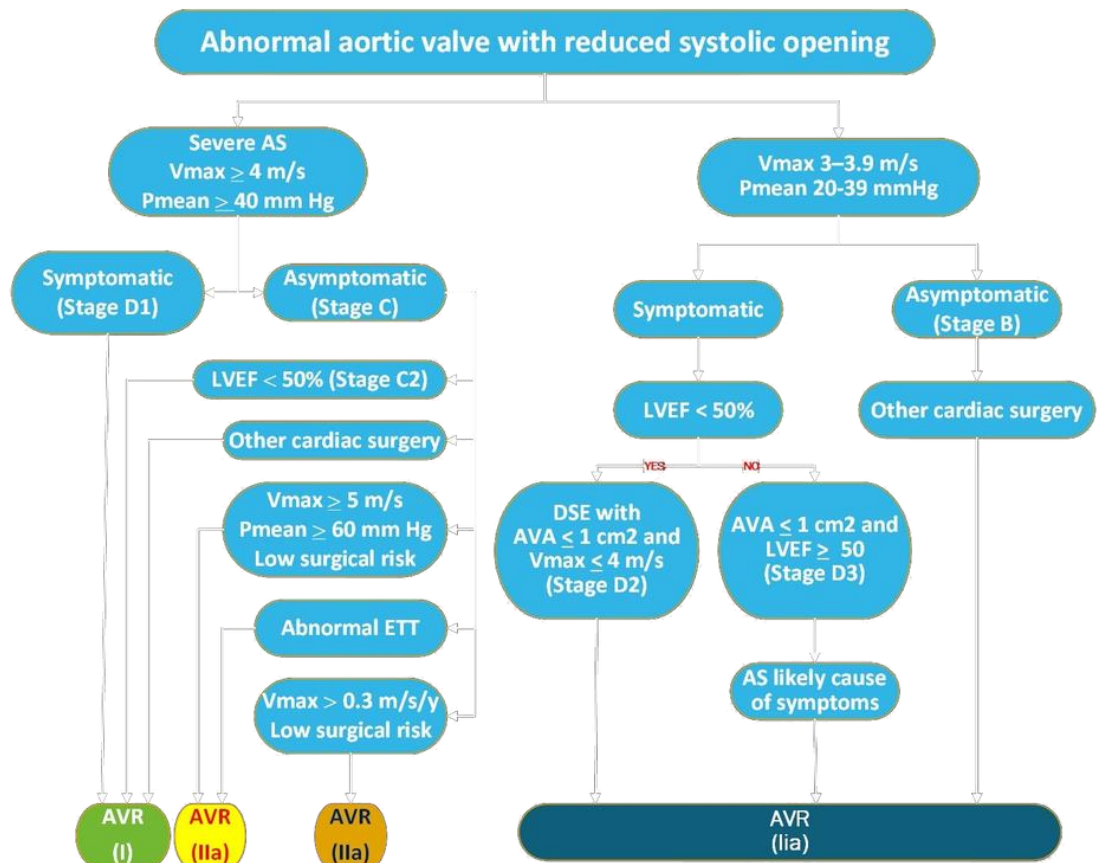
2) Συμπτωματική σοβαρού βαθμού AS χαμηλής ροής ($SV_i \leq 35 \text{ mL/m}^2$) και χαμηλής κλίσης πίεσης ($MG < 40 \text{ mmHg}$) με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ($LVEF < 50\%$) και ύπαρξη ινότροπης εφεδρείας.

3) Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο AVR σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης πίεσης ($<40 \text{ mmHg}$) AS με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μετά από προσεκτική επιβεβαίωση ότι η AS είναι σοβαρού βαθμού.

4) Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο AVR σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού, χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης πίεσης AS και μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας χωρίς την ύπαρξη ινότροπης εφεδρείας, ειδικά όταν το σκορ ασβεστίου επιβεβαιώνει την σοβαρού βαθμού AS.⁴

Αντένδειξη για τη διενέργεια AVR αποτελεί ασθενής με σοβαρές συννοσηρότητες στον οποίο η AVR δεν αναμένεται να παρατείνει το προσδόκιμο ζωής για >1 έτος ή να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής του.⁴

Η επιλογή της σωστής μεθόδου αντικατάστασης της AV (SAVR/TAVR) θα πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα με βάση το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς, τον κίνδυνο του χειρουργείου, εκτιμώντας τις καρδιακές και εξωκαρδιακές συννοσηρότητες και τη συνολική ευθραυστότητα του ασθενούς. Η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται από την ομάδα καρδιάς, η οποία θα πρέπει να αποτελείται από τον επεμβατικό καρδιολόγο και τον καρδιοχειρουργό, καθώς και από τον κλινικό καρδιολόγο και τον αναισθησιολόγο. Σημαντικό ρόλο στην επιλογή έχει η εμπειρία του κέντρου, τα αποτελέσματα έκβασης και ο όγκος των περιστατικών του κέντρου.²⁰



2.1 Χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (SAVR)

Χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας προτιμάται σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας και χαμηλού χειρουργικού κινδύνου (<75 ετών με σκορ χειρουργικού κινδύνου-STS/Euroscore < 4%).⁴ Επιπρόσθετα, ένδειξη για SAVR υπάρχει και σε ασθενείς που έχουν την δυνατότητα να χειρουργηθούν, ωστόσο είναι ακατάλληλοι για διαδερμική – διακαθετηριακή αντικατάσταση (TAVR). Αυτό μπορεί να συμβαίνει για διάφορους λόγους, όπως λόγω μη διαθεσιμότητας της κατάλληλης προσθετικής βαλβίδας ανάλογα με τις διαστάσεις του αορτικού δακτυλίου, ή λόγω των ανατομικών χαρακτηριστικών της βαλβίδας που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών με τη διαδερμική προσπέλαση, ή και λόγω αδυναμίας διαμηριαίας προσπέλασης από τον επεμβατικό καρδιολόγο. Τέλος, η χειρουργική μέθοδος αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας θα προτιμηθεί σε περιπτώσεις όπως σε ανάγκη πραγματοποίησης άλλης ταυτόχρονης χειρουργικής επέμβασης (πχ CABG επί συνύπαρξης στεφανιαίας νόσου, άλλες βαλβιδοπάθειες, αορτοπάθειες όπως η διάταση της ανιούσης θωρακικής αορτής και η ανάγκη μυεκτομής επί

υπερτροφικής αποφρακτικής μυοκαρδιοπάθειας), σε ύπαρξη BAV ή θρόμβου στην κορυφή της αριστερής κοιλίας καθώς και επί ενδοκαρδίτιδας.⁴

Οι χειρουργικές τεχνικές που ακολουθούνται συχνότερα είναι αφενός η επέμβαση κατά Ross σε νεαρούς κυρίως ασθενείς, όπου στη θέση της αορτικής βαλβίδας τοποθετείται μια πνευμονική βαλβίδα, αφετέρου η εμφύτευση μεταλλικής ή βιοπροσθετικής βαλβίδας. Παράγοντες όπως οι συννοσηρότητες, η ηλικία, το προσδόκιμο ζωής, ο αιμορραγικός κίνδυνος από την χρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής, ο κίνδυνος εκφύλισης της προσθετικής βαλβίδας αλλά και η προσωπική επιθυμία του ασθενούς θα καθορίσουν το είδος της προσθετικής βαλβίδας που θα χρησιμοποιηθεί. Οι μεταλλικές βαλβίδες προτιμώνται σε νεότερους ασθενείς βάσει της μεγαλύτερης αντοχής τους στο χρόνο, ενώ οι βιοπροσθετικές αποτελούν καλή επιλογή σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς οι οποίοι έχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Πιο συγκεκριμένα, η ΑΗΑ συνιστά σε ασθενείς >70 ετών να προσφέρονται βιοπροσθετικές βαλβίδες εκτός εάν λαμβάνουν βαρφαρίνη για μεγάλο χρονικό διάστημα για άλλους λόγους. Σε ασθενείς <60 ετών συνιστάται να προσφέρεται μια μηχανική βαλβίδα εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη βαρφαρίνη ή άλλη αντιπηκτική αγωγή. Για ασθενείς ηλικίας 60-70 ετών, και οι δύο τύποι βαλβίδας είναι αποδεκτοί.²⁶ Οι βιοπροσθετικές βαλβίδες δύνανται να παραμείνουν λειτουργικές έως και 15 χρόνια μετά την επέμβαση.⁴

Οι συχνότερες επιπλοκές της SAVR είναι η αιμορραγία, η εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής και η οξεία νεφρική βλάβη, ακολουθούμενες από το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και την εγκεφαλοπάθεια.²⁷ Η περιεπεμβατική θνητότητα είναι μεγαλύτερη στην SAVR, γεγονός που εξηγείται από την πιο επεμβατική φύση της, ενώ αργότερα η θνητότητα μεταξύ TAVR/SAVR εξισορροπείται.²⁷

2.2 Διαθερμική διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR/TAVI)

Η TAVI είναι μια ελάχιστα επεμβατική θεραπεία με καθετήρα για ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτής που διατρέχουν πολύ υψηλό κίνδυνο για να υποβληθούν σε συμβατική χειρουργική επέμβαση. Το 1992 περιγράφηκε για πρώτη φορά ένα μοντέλο διαθερμικής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας σε πειραματόζωα και το 2002 έγινε η πρώτη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής

βαλβιδικής πρόθεσης και σύντομα ακολούθησαν οι πρώτες σειρές ασθενών, που ανέδειξαν την ασφάλεια και την επιτυχία της μεθόδου.²⁸ Οι αρχές της TAVI περιλαμβάνουν την εισαγωγή μιας νέας επεκτάσιμης βαλβίδας μέσα στην παλιά βαλβίδα χωρίς να χρειάζεται να αφαιρεθεί, παρόμοια με μια τοποθέτηση stent. Μόλις η νέα βαλβίδα εκπτυχθεί, μετατοπίζει τη φυσική βαλβίδα προς τα έξω και αναλαμβάνει τη ρύθμιση της ροής του αίματος κατά μήκος της αορτικής βαλβίδας.²⁶

Η επιλογή της TAVI έναντι της SAVR στηρίζεται σε έναν συνδυασμό κλινικών, ανατομικών και τεχνικών χαρακτηριστικών. Όσον αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς που συνηγορούν υπέρ της TAVI είναι μεγάλο σκορ χειρουργικού κινδύνου (STS/EuroSCORE II \geq 4% ή logistic EuroSCORE > 10%), σοβαρές συννοσηρότητες και ευθραυστότητα, ηλικία \geq 75 έτη και το ιστορικό καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Ανατομικά και τεχνικά χαρακτηριστικά υπέρ TAVI αποτελούν η δυνατότητα κατάλληλης προσπέλασης για διαμηριαία TAVI, η πορσελανοειδής αορτή, μοσχεύματα αορτοστεφανιαίας παράκαμψης σε κίνδυνο εάν πραγματοποιηθεί στερνοτομή, σοβαρή σκολίωση ή θωρακική παραμόρφωση, η μικρή απόσταση μεταξύ των στομίων των στεφανιαίων αγγείων και του αορτικού δακτυλίου και μέγεθος του αορτικού δακτυλίου εκτός του εύρους της TAVI.²⁰ Η ιδανικότερη εξέταση προεπεμβατικά είναι η αξονική τομογραφία, καθώς παρέχει λεπτομερή ανάλυση και δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης της ανατομίας του ασθενούς.²⁸ Επιπλέον περιπτώσεις που μπορεί off-label να πραγματοποιηθεί TAVI είναι η δίπτυχη αορτική βαλβίδα, η εκφυλισμένη χειρουργική βιοπροσθετική βαλβίδα, η αμιγής ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, στένωση αορτικής βαλβίδας με στεφανιαία νόσο που αντιμετωπίζεται ταυτόχρονα με αγγειοπλαστική, στένωση αορτικής βαλβίδας παρουσία προσθετικής βαλβίδας στη θέση της μιτροειδούς και σε μετρίου ή και χαμηλού κινδύνου ασθενείς, όπως θα εξηγηθεί παρακάτω.²⁸

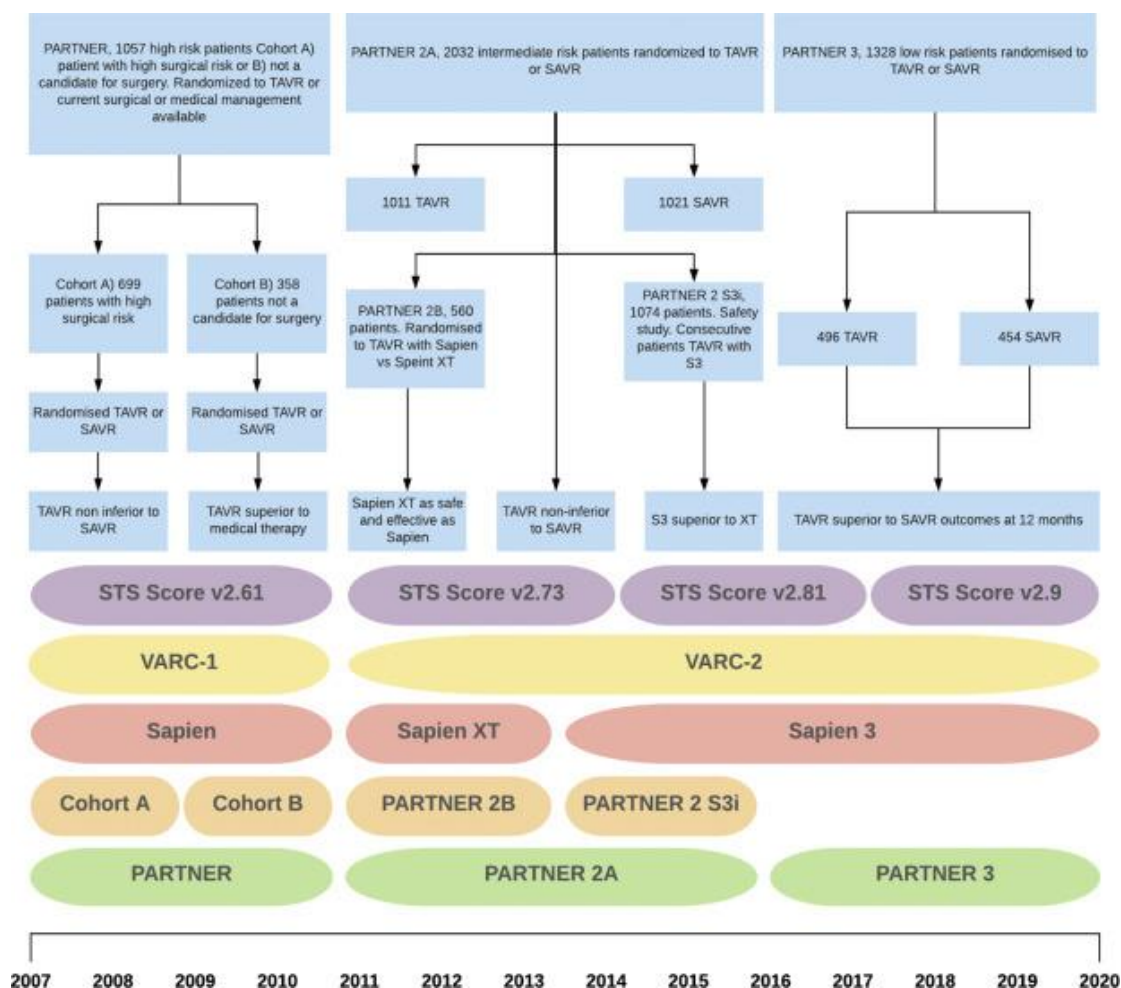
Τα στοιχεία για την έκβαση με την TAVI είναι ακόμα περιορισμένα για τις ηλικίες κάτω των 75 ετών, παρότι υπάρχουν πια τυχαίοποιημένες μελέτες που δείχνουν μη κατωτερότητα σε σχέση με την χειρουργική αντικατάσταση. Μέχρι σήμερα για τους ασθενείς αυτούς η χειρουργική αντικατάσταση αποτελεί την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση του προβλήματος. Η σοβαρού βαθμού AS σε νεότερους ασθενείς εμφανίζει σημαντικές διαφορές ως προς την ανατομία της (περισσότερες δίπτυχες βαλβίδες), γεγονός που επηρεάζει την

αποτελεσματικότητα της TAVI. Επίσης σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της TAVI σε αυτούς τους ασθενείς είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς με BAV σε γενικές γραμμές αποκλείστηκαν από τις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες της TAVI, καθώς και το ότι δεν υπάρχουν έως τώρα μακροχρόνια αποτελέσματα (>10 έτη) της ανθεκτικότητας της βαλβίδας, κάτι που είναι απαραίτητο σε αυτές τις ηλικίες. Τα διαθέσιμα στοιχεία από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, αλλά και μεγάλες καταγραφές, δείχνουν ότι η TAVI είναι ανώτερη ως προς τη θνητότητα συγκριτικά με τη συντηρητική αντιμετώπιση σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (PARTNER), ανώτερη ή μη κατώτερη της χειρουργικής αντικατάστασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (PARTNER 1, CoreValve), και μη κατώτερη ή ανώτερη σε σχέση με το χειρουργείο, αν προτιμηθεί η διαμηριαία προσπέλαση, σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (PARTNER 2, SURTAVI).²⁰

Στις δύο σημαντικότερες μελέτες σε ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς οι μέσες ηλικίες ήταν 82 και 80 ετών και το μέσο STS score ήταν 5,8% και 4,5%. Τα ποσοστά επιπλοκών όπως παραβαλβιδική διαφυγή, ανάγκη για εμφύτευση βηματοδότη και αγγειακά συμβάματα ήταν υψηλότερα στην ομάδα της TAVI, με αρκετές διαφοροποιήσεις ανάλογα με το είδος της βαλβίδας που χρησιμοποιήθηκε. Αντίθετα, οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική αντικατάσταση εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά αιμορραγιών, κοιλιακής μαρμαρυγής και οξείας νεφρικής βλάβης, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ταυτόχρονα μελέτες σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (NOTION, Evolut R Low Risk, PARTNER 3), με παρακολούθηση που έφτανε τα 8 έτη, έδειξαν ισοδυναμία ή και ανωτερότητα της χρήσης της TAVI συγκριτικά με τη SAVR, αφήνοντας ανοικτό το πεδίο της χρήσης της TAVI ως δυνητικά πρώτη επιλογή ακόμη και σε ασθενείς χαμηλότερου χειρουργικού κινδύνου, αν και χρειάζεται ακόμη περαιτέρω τεκμηρίωση. Ταυτόχρονα σημαντικό στοιχείο σε αυτές τις μελέτες ήταν ότι η μετεπεμβατική επιφάνεια των στομίων της αορτικής βαλβίδας (AVA) ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε TAVI, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για νεαρότερους ασθενείς.²⁰

Τα ευνοϊκά αποτελέσματα για την TAVI έχουν αναπαραχθεί από πολλές μικρότερες μελέτες και εθνικές καταγραφές και γενικά προκρίνουν τη χρήση της σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας. Όπως έχει αναφερθεί όμως και νωρίτερα, η τελική

απόφαση θα ληφθεί από την ομάδα καρδιάς μετά από προσεκτική εξατομικευμένη προσέγγιση του ασθενούς, με την βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι να αποτελεί τη λύση σαν γέφυρα για το χειρουργείο ή την TAVI.²⁰



Όσον αφορά τις προσθετικές βαλβίδες που χρησιμοποιούνται, αυτές ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο έκπτυξης τους: αυτοεκπτυσσόμενες, εκπτυσσόμενες με μπαλόνι και μηχανικά εκπτυσσόμενες.

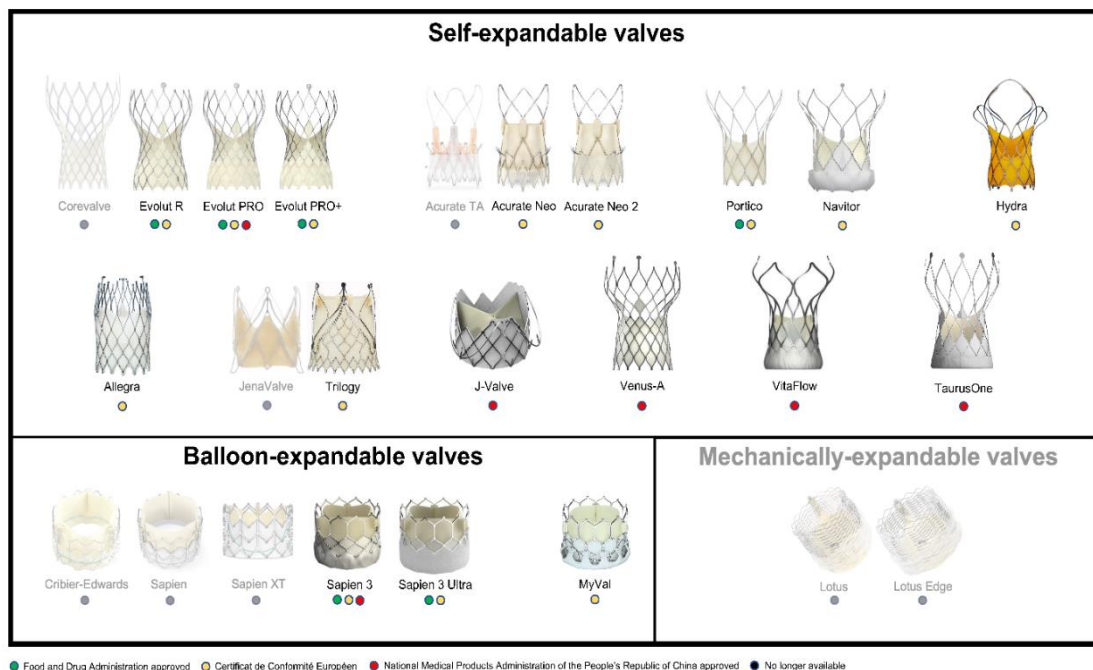
Η ESV (Edwards Lifesciences, ΗΠΑ) πλέον βρίσκεται στο τελευταίο στάδιο εξέλιξης της και ονομάζεται Sapien 3. Αποτελείται από τρεις περικαρδιακές πτυχές βόειας προέλευσης, τοποθετημένες εντός ενός σωληνοειδούς μεταλλικού στεντ, μήκους 14-19mm, από κοβάλτιο-χρώμιο. Το βασικό χαρακτηριστικό είναι ότι πρόκειται για εκπτυσσόμενη με μπαλόνι βαλβίδα, και καλύπτει διαστάσεις αορτικού δακτυλίου 18-28mm. Είναι διαθέσιμη σε μεγέθη 23,26 και 29mm, τα οποία χρειάζονται, αντιστοίχως 14,14 και 16Fr εκπτυσσόμενα θηκάρια εισαγωγής (Edwards eSheath, τα οποία τελικά χρήζουν έκπτυξης στα 18,18 και 21Fr αντίστοιχα για τη διέλευση της ESV). Ως

εκ τούτου η ελάχιστη διάμετρος των αγγείων πρόσβασης πρέπει να είναι 5,5mm, 5,5mm και 6,0mm αντίστοιχα.²⁸

Η MCV (Medtronic CoreValve, Minneapolis, ΗΠΑ), η οποία σήμερα βρίσκεται στο στάδιο εξέλιξης EvolutR, αποτελείται από τρεις περικαρδιακές πτυχές χοίρειας προέλευσης, τοποθετημένες εντός ενός σωληνοειδούς μεταλλικού στεντ, μήκους 50-55mm, από θερμοευαίσθητο nitinol. Πρόκειται για σταδιακά αυτοεκπτυσσόμενη βαλβίδα που καλύπτει διαστάσεις αορτικού δακτυλίου 18-30mm διαθέσιμη σε μεγέθη 23,26,29 και 34mm, τα οποία όλα διέρχονται από εισαγωγή 14Fr (InLine™ Sheath) με εξαίρεση την 34 που απαιτεί 16Fr. Ως εκ τούτου η EvolutR έχει ένδειξη για ελάχιστη διάμετρο των αγγείων πρόσβασης > 5,0mm.²⁸

Η μηχανικά εκπτυσσόμενη Lotus Valve System (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, ΗΠΑ) αποτελείται από ένα πλέγμα συρμάτινου πλαισίου από nitinol με τρεις βοοειδείς περικαρδιακές πτυχές τοποθετημένες σε προδιαμορφωμένο καθετήρα παράδοσης. Αυτή η διακαθετηριακή αορτική βαλβίδα απελευθερώνεται με ελεγχόμενη μηχανική επέκταση, επιτρέποντας την ανάκτηση και την επανατοποθέτηση. Το κάτω μισό της Lotus™ περιβάλλεται από μια μοναδική προσαρμοστική σφράγιση, μια πολυμερή μεμβράνη που έχει σχεδιαστεί για να γεμίζει τον χώρο μεταξύ του εγγενούς αορτικού δακτυλίου και του προσθετικού πλαισίου, ειδικά σχεδιασμένο να ελαχιστοποιεί την παραβαλβιδική διαφυγή. Υπάρχουν τρία διαθέσιμα μεγέθη (23-mm, 25-mm και 27-mm) για να χωρέσουν στον αορτικό δακτύλιο μεταξύ 20 και 27 mm. Το σύστημα βαλβίδων Lotus™ παραδίδεται από διαμηριαία προσπέλαση χρησιμοποιώντας ένα προδιαμορφωμένο εισαγωγέα 18Fr. Τα θηκάρια μπορεί να εισαχθούν μέσω των σετ Lotus™ Introducer, δηλαδή 18Fr για 23 mm και 20Fr για τα μεγέθη βαλβίδων 25 mm και 27 mm.²⁹

Η επέμβαση θεωρείται επιτυχημένη όταν η προσθετική βαλβίδα εμφυτεύεται σωστά, το MG μειώνεται τουλάχιστον 20mmHg ή το Vmax είναι < 3m/s, χωρίς αιμοδυναμικά σημαντική παραβαλβιδική ανεπάρκεια ή άλλες επιπλοκές.³⁰



Κατά τη διαμηριαία προσπέλαση, ο ασθενής είναι πλέον, στην πλειονότητα των επεμβάσεων, σε ήπια καταστολή, αλλά δεν διασωληνώνεται. Οι υβριδικές χειρουργικές προσβάσεις (διαϋποκλείδια, διααορτική και διακορυφαία) αποτελούν προφανώς εξαίρεση. Δεν χρησιμοποιείται πλέον εξωσωματική διαδερμική μηρομηριαία παράκαμψη ή οποιαδήποτε άλλη μορφή υποβοήθησης, όπως συνέβαινε στα αρχικά περιστατικά.

Όπως αναφέρθηκε, οι βαλβίδες σήμερα απαιτούν συνήθως εισαγωγείς μεγέθους 14-16Fr, ενώ κάποιες βαλβίδες μεγαλύτερους (18-24Fr). Η αρτηριοτομή και η εισαγωγή τους στην κοινή μηριαία αρτηρία μπορεί να γίνει είτε χειρουργικά είτε με κλασική διαδερμική παρακέντηση κατά Seldinger.²⁸

Η σωστή θέση στο επίπεδο της κοινής μηριαίας αρτηρίας μπορεί να επαληθευτεί με διάφορους τρόπους: α) echo καθοδήγηση, β) καθοδήγηση με έγχυση σκιαγραφικού δια της βελόνης, γ) παρακέντηση στον ορατό βρόγχο ενός ετερόπλευρα τοποθετημένου καθετήρα τύπου rigtail ή δ) παράλληλα σε ένα ετερόπλευρα προωθημένο σύρμα (cross-over). Η θέση της παρακέντησης στην κοινή μηριαία αρτηρία ήδη έχει προετοιμαστεί από την αξονική τομογραφία που προηγείται της TAVI και οφείλει να πληροί ορισμένες προϋποθέσεις, δηλαδή να είναι σαφώς κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου αλλά και σε απόσταση υπερθεν του διχασμού της κοινής μηριαίας, να είναι στο κέντρο του πρόσθιου τοιχώματος της αρτηρίας και σε περιοχή όσο το δυνατόν ελεύθερη

ασβεστίου. Η θέση της παρακέντησης πρέπει να καταγράφεται ως αναφορά για το τέλος της επέμβασης.²⁸

Στο τέλος της επέμβασης, ανάλογα με το μέγεθος του εισαγωγέα, η σύγκλειση της αρτηριοτομής μπορεί να πραγματοποιηθεί χειρουργικά ή χρησιμοποιώντας μια συσκευή διαδερμικής σύγκλεισης, όπως είναι το Prostar 10 XL ή 2-3 κάθετα μεταξύ τους συστήματα Proglide 6F (Abbot, ΗΠΑ). Τα ράμματα προτοποθετούνται στο τοίχωμα της αρτηρίας μετά από προδιαστολή με 9-10Fr, για να ακολουθήσει η εισαγωγή του ευμεγέθους κανονικού θηκαριού που θα χρησιμοποιηθεί στην επέμβαση. Η αμιγώς διαδερμική σύγκλειση των μεγάλων αυτών οπών αρτηριοτομής, χωρίς την ανάγκη γενικής αναισθησίας ή αγγειοχειρουργού, με κατάλληλα τεχνικά συστήματα, καθιστά την TAVI μια αμιγώς και πλήρως επέμβαση της επεμβατικής Καρδιολογίας. Υπάρχει ενδιαφέρον στη βιβλιογραφία για το αν κάποιο σύστημα σύγκλεισης υπερτερεί έναντι του άλλου, χωρίς να προκύπτουν σαφή συμπεράσματα. Συνεπώς, συστήνεται στον επεμβατικό καρδιολόγο, ειδικά στην αρχή της καμπύλης εκμάθησης του, να μάθει και να τελειοποιήσει μία εκ των δύο μεθόδων.²⁸

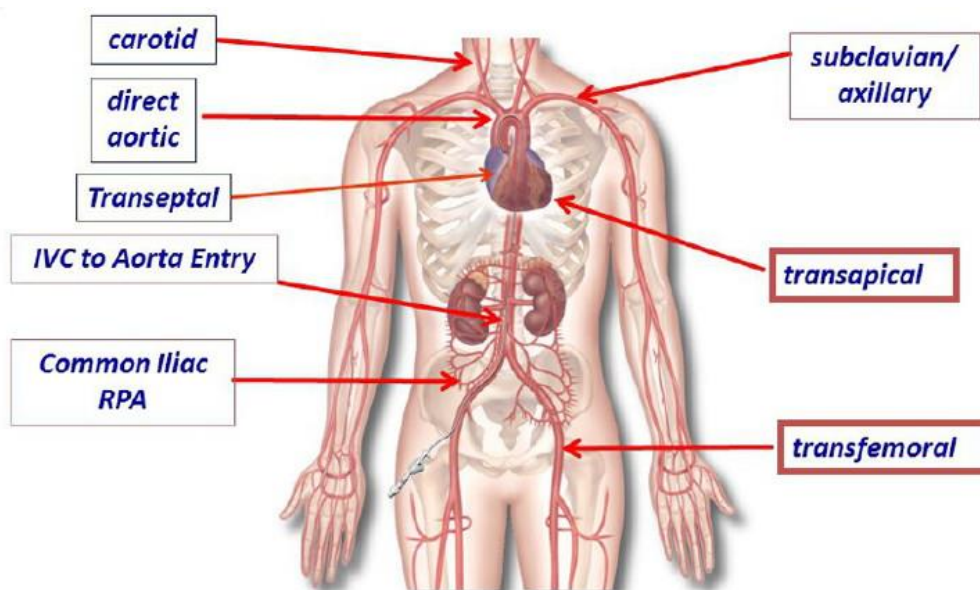
Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα συστήματα αυτά σύγκλεισης είναι κατασκευασμένα και προορίζονται αρχικά για σύγκλειση οπών 10Fr. Έτσι, αφού τα ράμματα τοποθετηθούν, εισάγεται το τελικό θηκάρι μεγέθους 14-22Fr, διατείνοντας ελαστικά την οπή. Η εισαγωγή γίνεται πάντα με ένα οδηγό σύρμα πχ Amplatz Super Stiff, Confida, etc ώστε να ευθραιστούν τα περιφερικά αγγεία (μηριαίες/λαγόνιες) και να αποφευχθεί πιθανός τραυματισμός. Η σημαντική ελίκωση των λαγονομηριαίων αγγείων δεν είναι αντένδειξη για διαμηριαία εμφύτευση, αρκεί τα αγγεία να είναι υγιή και ελαστικά, καθώς με την προώθηση ενός δύσκαμπτου σύρματος ή του θηκαριού επιτυγχάνεται ευθραισμός του αγγείου.²⁸

Υπάρχουν νεότερης τεχνολογίας θηκάρια (eSheath, Solopath) που έχουν τη δυνατότητα να εισάγονται από μικρότερη οπή αρτηριοτομής και μετά να διατείνονται σε μεγαλύτερο μέγεθος. Το eSheath θηκάρι της Edwards αποτελείται από έναν ιδιαίτερο μηχανισμό (dynamic expansion mechanism) που επιτρέπει στο θηκάρι να εκπτυχθεί κατά τη δίοδο της βαλβίδας και μετέπειτα να μικρύνει σε διάμετρο.²⁸

Στο τέλος της επέμβασης αφαιρείται το θηκάρι και με ειδικό χειρουργικό κόμπος που τοποθετείται και κατευθύνεται στο τοίχωμα του αγγείου (fisherman's

κnot, προσχηματισμένος στα Proglides, χειρωνακτικά στο Prostar) γίνεται η σύγκλειση της οπής της αρτηριοτομής. Σε αρκετές περιπτώσεις χρησιμοποιείται ένα φουσκωμένο over-the-wire μπαλόνι περιφερικών αγγείων, μερικά εκατοστά κεντρικότερα της αρτηριοτομής, κατά τη διάρκεια της συρραφής, κάνοντας τη διαδικασία λιγότερο αιματηρή και παρέχοντας επιπλέον τη δυνατότητα ελέγχου του τελικού αποτελέσματος με σκιαγράφιση μέσω του αυλού του μπαλονιού και επείγουσας απόφραξης του αγγείου σε περίπτωση επιπλοκής, μέχρι αυτή να αντιμετωπιστεί στο αιμοδυναμικό εργαστήριο ή στο χειρουργείο.²⁸

Εναλλακτικές αγγειακές προσπελάσεις για διάφορα συστήματα και βαλβίδες ενδείκνυνται όταν η διαμηριαία προσέγγιση δεν είναι εφικτή. Αυτές είναι διαμέσου της υποκλειδίου αρτηρίας, δια της κορυφής της καρδιάς, δια της καρωτίδας και απευθείας μέσω της ανιούσης αορτής. Η αριστερή υποκλειδίου αρτηρία επιλέγεται σε σχέση με τη δεξιά για το σύνολο σχεδόν των εμφυτεύσεων της Evolut R, καθότι είναι λιγότερο περίπλοκη και η γωνίωση της αορτικής ρίζας δεν προβληματίζει ιδιαίτερα. Αντίθετα, εάν η γωνίωση μεταξύ του επιπέδου του αορτικού δακτυλίου και ενός οριζόντιου επιπέδου είναι μεγαλύτερη από 30 μοίρες (το οποίο καταδεικνύει «οριζόντια αορτή»), η τεχνική δυσκολία της επέμβασης από τη δεξιά υποκλειδίου αρτηρία αυξάνεται. Σε γενικές γραμμές, οι εναλλακτικές οδοί προσπέλασης αποτελούν σαφώς περισσότερο παρεμβατικές-χειρουργικές μεθόδους, που εντούτοις δίνουν τη λύση στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν άλλες αγγειακές επιλογές πρόσβασης.



Περιοριστική παρακολούθηση με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα έχει επίσης χρησιμοποιηθεί εκτενώς στο παρελθόν για να βοηθήσει στην ορθή τοποθέτηση της βαλβίδας καθώς και για την ανίχνευση τυχόν επιπλοκών. Σήμερα χρησιμοποιείται μόνο στις περιπτώσεις που ο ασθενής έχει διασωληνωθεί, διότι δεν προσθέτει πληροφορίες στην ακριβή τοποθέτηση της αυτοεκπτυσσόμενης ή εκπτυσσόμενης με μπαλόνι πρόθεσης. Επιπλέον, οι διάφορες επιπλοκές μπορούν να αναγνωριστούν ακτινοσκοπικά σε συνδυασμό με αιμοδυναμικά δεδομένα. Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα πρέπει ωστόσο να είναι πάντα σε ετοιμότητα σε ένα αιμοδυναμικό εργαστήριο. Τα αρχικά στάδια της TAVI είναι κοινά και για τους δύο πιο κοινά χρησιμοποιούμενους τύπους βαλβίδας (Edwards-Sapien Valve, Medtronic Core Valve) σε όλες τις μορφές τους. Ένα 5-6Fr καλώδιο προσωρινού διαφλέβιου βηματοδότη τοποθετείται στην κοιλότητα της δεξιάς κοιλίας, είτε από την μηριαία φλέβα είτε από την έσω σφαγίτιδα φλέβα. Ο προσωρινός βηματοδότης εξυπηρετεί δύο στόχους: την βηματοδότηση μέχρι την εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη, στην περίπτωση που εμφανισθούν νέες διαταραχές του ρυθμού (αποκλεισμός αριστερού σκέλους του δεματίου του His, κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί 2ου ή 3ου βαθμού κ.α.) και την ταχεία (~180 bpm) κοιλιακή βηματοδότηση, ως μέσο για την αποτελεσματική μείωση της δύναμης εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ώστε να σταθεροποιηθεί το μπαλόνι κατά τη διάρκεια της βαλβιδοπλαστικής. Εν συνεχεία, εισάγονται οι προσθετικές βαλβίδες μέσω αρτηριοτομής με τον τρόπο που περιγράφηκε νωρίτερα. Μέσω της στενωμένης ασβεστοποιημένης αορτικής βαλβίδας προωθείται ένα ευθύ (κανονικό ή υδρόφιλο) σύρμα στην αριστερή κοιλία, συνήθως με τη βοήθεια ενός διαγνωστικού AL1 ή AL2 καθετήρα. Προτιμάται για την διέλευση προβολή LAO 10-20°, ενώ μόλις το σύρμα διέλθει προτιμάται η RAO 30° για να ελέγχεται ασφαλέστερα η θέση του σύρματος.²⁸

Ακολούθως, ένας καθετήρας rigtail εισάγεται στην αριστερή κοιλία και σε αυτό το σημείο πραγματοποιούνται αιμοδυναμικές μετρήσεις (peak to peak gradient, LVEDP, ΣΑΠ/ΔΑΠ), οι οποίες θα επαναληφθούν και μετά το πέρας της επέμβασης. Μέσω του rigtail ένα σκληρό οδηγό σύρμα βαλβιδοπλαστικής (συνήθως Confida Brecker Guidewire ή Amplatz Super Stiff) τοποθετείται στην κορυφή της αριστερής κοιλίας.²⁸

Το επόμενο βήμα είναι η διαστολή της αυτόχθονης βαλβίδας με ένα μπαλόνι βαλβιδοπλαστικής. Το μέγεθος του μπαλονιού που επιλέγεται εξαρτάται από το μέγεθος του αορτικού δακτυλίου καθώς και από το μέγεθος της πρόθεσης που σχεδιάζεται να εμφυτευθεί. Σε γενικές γραμμές, είναι σχετικά μεγαλύτερο από αυτό που χρησιμοποιείται σε αμιγή βαλβιδοπλαστική, δεδομένου ότι προορίζεται για το πλήρες άνοιγμα της ασβεστωμένης βαλβίδας, ώστε να διέλθει με άνεση η προς εμφύτευση πρόθεση. Εντούτοις, φαίνεται πως με την Medtronic Core Valve, η βαλβιδοπλαστική δεν είναι πάντα απαραίτητη και έχει εγκαταλειφθεί σε μεγάλο βαθμό.²⁸

Αμέσως μετά, η πρόθεση προωθείται και τοποθετείται στην προβλεπόμενη ανατομική θέση της. Η πρόοδος της πρόθεσης μέσω του εισαγωγέα, των περιφερικών αγγείων, του αορτικού τόξου και, τέλος, δια μέσω της στενωμένης αορτικής βαλβίδας, επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας χειρισμούς push-and-pull πάνω στο Super Stiff σύρμα, με ιδιαίτερη προσοχή στον χειριστή που τα κρατάει, ώστε το άκρο που βρίσκεται στην αριστερή κοιλία να μην προκαλέσει αρρυθμίες ή διάτρηση. Ακριβής τοποθέτηση της πρόθεσης επιτυγχάνεται με ακτινοσκόπηση και μικρές (~10cc) εγχύσεις σκιαγραφικού μέσω ενός καθετήρα rigtail τοποθετημένο στη μη στεφανιαία αορτική πτυχή στη ρίζα της αορτής.²⁸

Εν αντιθέσει με την εκπτυσσόμενη με μπαλόνι Edwards Sapien Valve στην οποία η έκπτυξη λαμβάνει χώρα υπό ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση μονομιάς και εντός ολίγων δευτερολέπτων, η πιο σταδιακή και ελεγχόμενη εμφύτευση της Medtronic Core Valve χρειάζεται αυτές τις πολλαπλές εγχύσεις για να γίνονται αλληπάλληλες διορθώσεις της θέσης, μέχρι πλήρους έκπτυξης της. Μετά την τοποθέτηση της βαλβίδας γίνεται πάντα διενέργεια αορτογραφίας για να αξιολογηθεί τυχόν παραβαλβιδική διαφυγή και να απεικονιστούν βατά τα στεφανιαία αγγεία και τυχόν μοσχεύματα.²⁸

Σε περιπτώσεις όπου η παραβαλβιδική ανεπάρκεια είναι μεγαλύτερη από μέτρια, υπάρχουν διαθέσιμες επιλογές, όπως η μεταδιάταση με μεγαλύτερο μπαλόνι, ενώ η Medtronic Core Valve μπορεί να «τραβηχθεί» με τη βοήθεια ενός καθετήρα Snare Gooseneck σε περίπτωση βαθιάς εμφύτευσης. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών επίσης θα χρειαστεί η τοποθέτηση και δεύτερης βαλβίδας είτε εν σειρά (valve in series) είτε εντός της πρώτης (valve in valve) με πολύ ικανοποιητικά περιεπεμβατικά και μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα. Ο

προσωρινός βηματοδότης παραμένει για 48 ώρες και κατόπιν είτε αφαιρείται είτε εμφυτεύεται μόνιμος βηματοδότης. Μετά από 3-5 ημέρες νοσηλείας και εκτός απροόπτου, ο ασθενής λαμβάνει εξιτήριο.²⁸

Οι επιπλοκές της TAVI ταξινομούνται σε οξείες και όψιμες. Η διάτρηση της αριστερής κοιλίας, ο καρδιακός επιπωματισμός και η στεφανιαία απόφραξη μπορεί να είναι θανατηφόρες επιπλοκές κατά τη διενέργεια της TAVI, αλλά είναι σπάνιες. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), οι αγγειακές (σχετιζόμενες με την πρόσβαση) επιπλοκές, η ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας και οι διαταραχές της ηλεκτρικής αγωγιμότητας είναι οι συχνότερες επιπλοκές.²⁸

Το περιεπεμβατικό ΑΕΕ (οξύ αν συμβεί σε <24 ώρες) έχει συχνότητα 1,5% μετά την TAVI. Κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά την TAVI (υποξύ), το ΑΕΕ και το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (transient ischemic attack-TIA) έχουν συχνότητα εμφάνισης 3-6,7% και 0,9% αντιστοίχως και 10% και 2,3% 1 χρόνο μετά την TAVI (όψιμο). Η αιτιολογία των νευρολογικών εκδηλώσεων κατά τη διάρκεια η μετά την TAVI είναι πολυπαραγοντική. Ωστόσο, οι εμβολικές αιτίες αυτών των ΑΕΕ θεωρούνται πως γίνονται από το υλικό της φυσικής αορτικής ρίζας-αυτόχθονης βαλβίδας, το οποίο αποσπάται με τους χειρισμούς του οδηγού σύρματος, της βαλβιδοπλαστικής, τον χειρισμό του συστήματος παράδοσης της βαλβίδας καθώς και με την έκπτυξη της νέας βαλβίδας, παραμερίζοντας τις αυτόχθονες πτυχές. Υπάρχουν μεν συσκευές εμβολικής προστασίας για την αποφυγή ΑΕΕ, οι οποίες ανακτούν τα εμβολικά θραύσματα προς τις καρωτίδες, ωστόσο εισάγονται και αυτές με καθετηριασμό, ο οποίος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμβολής.²⁸

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή πρόσβαση συμβαίνουν κυρίως κατά τη διαμηριαία προσπέλαση, οδηγώντας σε δυνητικά σοβαρή αιμορραγία και θνητότητα. Το ποσοστό των αγγειακών επιπλοκών κυμαίνεται από 9,5-51,6% των ασθενών με TAVI. Σχετίζονται με την αύξηση της όψιμης θνησιμότητας μετά την TAVI, λόγω της αιμοδυναμικής αστάθειας, της αυξημένης ανάγκης για μετάγγιση και της μεγαλύτερης νοσηρότητας. Συνεπώς, η αξιολόγηση των λαγόνιων και των μηριαίων αρτηριών όσον αφορά τη διάμετρο, τις ελικώσεις και της ασβέστωσης είναι σημαντική για να διαπιστωθεί εάν η διαμηριαία προσπέλαση είναι ασφαλής επιλογή. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αγγειακές επιπλοκές είναι το μέγεθος του θηκαριού. Η ανάπτυξη μικρότερων θηκαριών και τα μικρότερα συστήματα παράδοσης

είναι σημαντικά εργαλεία για τη μείωση της συχνότητας αγγειακών συμβαμάτων. Σημαντικό είναι επίσης να βελτιωθεί ο σχεδιασμός των συστημάτων σύγκλεισης για τη σφράγιση του σημείου πρόσβασης. Στην περίπτωση εμφάνισης επιπλοκών από το σημείο της αγγειακής προσπέλασης, υπάρχουν διάφοροι τρόποι αντιμετώπισης, όπως η προώθηση από άλλη αρτηριακή θέση και διάταση ενός μπαλονιού περιφερικών αγγείων, εγγύτερα της περιοχής εισόδου. Σε περίπτωση ανεπιτυχούς αιμόστασης, χρησιμοποιούνται στεντ.²⁸

Κατά τη διάρκεια της TAVI, η αυτόχθονη βαλβίδα συνθλίβεται μεταξύ του τοιχώματος της αορτής και της πρόθεσης. Τα υπολείμματα του ασβεστίου μπορούν να αποτρέψουν την κατάλληλη εφαρμογή της πρόθεσης στην αορτική ρίζα, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα παραβαλβιδικής διαφυγής. Επίσης η τοποθέτηση της βαλβίδας μπορεί να προκαλέσει τη δυσλειτουργία της (υπερβολικά ψηλή τοποθέτηση, πολύ χαμηλή κάτω από τον φυσικό δακτύλιο), ενώ και η λανθασμένη επιλογή του μεγέθους της βαλβίδας μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια. Η ήπια διαφυγή εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 61% μετά από TAVI, και θεωρείται συχνά αποδεκτή και καλοήθης (στην SAVR ακόμα και ελάχιστη διαφυγή δεν θεωρείται αποδεκτή). Αντιθέτως, η μέτρια και σοβαρή παραβαλβιδική διαφυγή σχετίζεται με χειρότερη έκβαση. Στην περίπτωση που υπάρχει περισσότερο από ήπια διαφυγή, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μεταδιάτασης (το οποίο αυξάνει όμως τον κίνδυνο ΑΕΕ) ή εμφύτευσης βαλβίδας εντός βαλβίδας. Σε ορισμένους ασθενείς μια επιλογή μπορεί να αποτελέσει και το διαδερμικό κλείσιμο της διαφυγής χρησιμοποιώντας ένα σύστημα σύγκλεισης Amplatzer. Η συχνότητα εμφάνισης μέτριων και σοβαρών διαφυγών μειώνεται τόσο με την αυξανόμενη εμπειρία των επεμβατικών καρδιολόγων, όσο και με τη βελτίωση του υλικοτεχνικού εξοπλισμού.²⁸

Η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη και οι διαταραχές αγωγής της καρδιάς είναι οι συνηθέστερες επιπλοκές της TAVI. Η συχνότητα τους ποικίλλει σε σχέση με τον τύπο της βαλβίδας που χρησιμοποιείται. Στις μελέτες PARTNER και PARTNER 2B, η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη ήταν κάτω από 7% με τη βαλβίδα Sapien/Sapien XT και 8,5% στην PARTNER 2A με την Sapien XT. Η σύγχρονη βαλβίδα Sapien 3, σχεδιασμένη για να περιορίζει την παραβαλβιδική διαφυγή, αύξησε την επίπτωση μόνιμης βηματοδότησης, φθάνοντας το 13% σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Όσον αφορά την

αυτοεκπυσσόμενη βαλβίδα, τα ποσοστά ήταν 19,3% (CoreValve High Risk Study) και 25,9% στην ενδιάμεσου κινδύνου μελέτη SURTAVI. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν: α) ΗΚΓφικοί παράγοντες όπως το RBBB, LAH, κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί, αριστερός άξονας και LBBB, β) ανατομικά χαρακτηριστικά όπως ο βαθμός και η θέση ασβεστοποίησης του αορτικού δακτυλίου, το μέγεθος της αριστερής κοιλίας στη διαστολή (LVEDd) και ο λόγος διαμέτρων αορτικού δακτυλίου/LVOT και γ) τεχνικά χαρακτηριστικά όπως το βάθος της εμφύτευσης, η βαλβίδα που χρησιμοποιείται και το μέγεθος του μπαλονιού βαλβιδοπλαστικής. Επιπλοκές της παρουσίας βηματοδότη περιλαμβάνουν το αιμάτωμα, τον πνευμοθώρακα, την ενδοκαρδίτιδα, την ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας από την παρουσία του καλωδίου και την διάτρηση της δεξιάς κοιλίας.²⁸

2.3 Φαρμακευτική αγωγή πριν και μετά την TAVI

Οι ασθενείς είναι ήδη σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, DAPT) προ της επέμβασης, την οποία και συνεχίζουν για 3-6 μήνες μετά. Επίσης, χορηγείται χημειοπροφύλαξη (π.χ. τικαρκιλίνη/ταζομπακτάμη και βανκομυκίνη iv) και περιεπεμβατικά ηπαρίνη.

Το σκεπτικό της αντιθρομβωτικής θεραπείας μετά την TAVI είναι η πρόληψη των εγκεφαλικών ισχαιμικών επεισοδίων και βασίζεται στην εμπειρία της SAVR. Ακόμα και επί φλεβοκομβικού ρυθμού, συνιστάται DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 3-6 μήνες ακολουθούμενη από δια βίου αγωγή με ασπιρίνη. Πρέπει να τονιστεί ότι η DAPT αντενδείκνυται επί χρησιμοποίησης ανταγωνιστή βιταμίνης Κ.

Μια ακόμη ένδειξη για την αντιπηκτική αγωγή είναι η πρόωρη θρόμβωση της βαλβίδας, όπου μελέτες έδειξαν ότι μετά από 1-3 μήνες είχε επίπτωση περίπου 4%, αλλά ήταν ασυμπτωματική στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Πολλές αναφορές περιστατικών υποδεικνύουν ότι η θρόμβωση εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών μετά από την τοποθέτηση της βαλβίδας (με την πλειονότητα να εμφανίζεται εντός του 1ου έτους) και μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της βαλβίδας με αύξηση της κλίσης πίεσης. Οι επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν είτε την αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη όταν εμφανισθεί η θρόμβωση είτε βαρφαρίνη ή διενέργεια SAVR εάν είναι σοβαρή η θρόμβωση και δεν επιλύεται με αντιπηκτική αγωγή.²⁸

Εάν ένας ασθενής έχει κολπική μαρμαρυγή, υπάρχει και η εναλλακτική της χρήσης των νεότερων αντιπηκτικών, με τη χρήση ενός μόνο αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα. Πρόσφατη μελέτη συνέκρινε τη χρήση απιξαμπάνης 2,5mg δύο φορές ημερησίως και ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακού για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από συνέχιση μόνο της αντιπηκτικής θεραπείας, με την αντίστοιχη χρήση βαρφαρίνης, ενός ανταγωνιστή βιταμίνης Κ. Φάνηκε ότι το τελικό σημείο ασφάλειας (θάνατος κάθε αιτίας, ΑΕΕ, εγκεφαλική αιμορραγία, ΟΝΒ, απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, βλάβη βαλβίδας που απαιτεί επανεπέμβαση, ενδοκαρδίτιδα) στις 30 ημέρες ήταν σημαντικά λιγότερο συχνό στους ασθενείς που έλαβαν απιξαμπάνη (13,5% έναντι 30,5%), ενώ υπήρξαν επίσης σημαντικά λιγότερες απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες (3,5% έναντι 5,3%, $p<0,01$).²⁸

2.4 Βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι (BALLOON VALVULOPLASTY)

Η βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τον Cribier και τους συνεργάτες του το 1986 ως μια μη χειρουργική εναλλακτική της AVR, και παραμένει μια σημαντική παρηγορητική επιλογή για χιλιάδες ασθενείς με σοβαρή ασβεστοποιό AS που είτε αρνούνται είτε αποκλείονται από τη χειρουργική επέμβαση λόγω πολλαπλών συννοσηροτήτων.³¹ Ο λόγος που η BAV θεωρείται παρηγορητική θεραπεία είναι ότι παρά το γεγονός ότι εμφανίζει πρώιμες βελτιώσεις στις κλινικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους, τα οφέλη δεν διατηρούνται, επειδή τα μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά τη BAV παραμένουν φτωχά. Αυτό το εύρημα αποδίδεται τόσο στα υψηλά ποσοστά επαναστένωσης όσο και στην εκτεταμένη νοσηρότητα στον πληθυσμό της AS.³¹

Η BAV συνεπώς χρησιμεύει για προσωρινή συμπτωματική ανακούφιση σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική αντικατάσταση βαλβίδας. Επιπλέον, η BAV συνεχίζει επίσης να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ως γέφυρα είτε στη χειρουργική είτε στη διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας σε ορισμένους ασθενείς με AS που απαιτούν προσωρινή αιμοδυναμική σταθεροποίηση.³¹

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΑΒΙ

Οι ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτής (AS) μπορεί να εμφανίσουν μείωση της διαμήκους τάσης στην κορυφή της αριστερής κοιλίας (LV). Η εμφύτευση διακαθετηριακής αορτικής βαλβίδας (TAVI) ή η χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας είναι οι μόνες αποτελεσματικές θεραπείες για να σταματήσει η αναδιαμόρφωση της LV και να αποκατασταθεί η συστολική λειτουργία της LV σε ασθενείς με σοβαρή AS.³ Η τμηματική και η ολική διαμήκης τάση (GLS) είναι πιο ευαίσθητοι δείκτες της συστολικής λειτουργίας της LV από το κλάσμα εξώθησης της LV σε ασθενείς με σοβαρή AS. Η εμφύτευση διακαθετηριακής αορτικής βαλβίδας (TAVI) βελτιώνει τη συστολική λειτουργία της LV σε ασθενείς με σοβαρή AS.³²

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη των αλλαγών στην υπερηχογραφική απεικόνιση της υπερτροφίας, της τελοδιαστολικής διαμέτρου και της λειτουργικότητας (LVEF) της αριστερής κοιλίας μετά από διαδερμική διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 251 ασθενείς με αορτική στένωση οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε διακαθετηριακή διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI) στο Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» από το 2008 έως το 2022.

Μεθοδολογία

Τα στοιχεία συλλέχτηκαν από τους φακέλους των ασθενών και από τα υπερηχογραφικά τους δεδομένα στο ηλεκτρονικό αρχείο TAVI της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ». Μελετήθηκαν 398 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε TAVI, ωστόσο λόγω

έλλειψης επαρκών δεδομένων αποκλείστηκαν 147 ασθενείς. Συνεπώς, τελικό δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 251 ασθενείς.

Ειδικότερα, συλλέχθηκαν δεδομένα 4 υπερηχογραφικών μετρήσεων:

1) κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) όπου >50%= διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, 40-49% μερικώς διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και <40% =μειωμένο κλάσμα εξώθησης,

2) τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVEDd) όπου <52mm φυσιολογικές τιμές,

3) πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVS) όπου 6-11mm φυσιολογικές τιμές και

4) πάχος οπισθίου τοιχώματος αριστερής κοιλίας (PWT) όπου 6-11mm φυσιολογικές τιμές.

Οι παραπάνω μετρήσεις είναι επαναλαμβανόμενες στον χρόνο και έχουν πραγματοποιηθεί: πριν την επέμβαση TAVI, μία εβδομάδα μετά, ένα μήνα μετά, έξι μήνες μετά και ένα χρόνο μετά.

Επίσης, έγινε συλλογή των βασικών δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών, όπως το φύλο, η ηλικία (έτη), ο δείκτης μάζας σώματος, οι καπνιστικές συνήθειες, καθώς και παραγόντων κινδύνου-συννοσηρότητες των ασθενών (π.χ. αρτηριακή υπέρταση-ΑΥ, δυσλιπιδαιμία-ΔΛΔ, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης-ΣΔ, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια-ΧΑΠ, χρόνια νεφρική νόσος-ΧΝΝ, περιφερική αρτηριακή νόσος-ΠΑΝ και στεφανιαία νόσος-ΣΝ).

Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης, θα:

1. διερευνηθεί η συσχέτιση των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τις ανωτέρω υπερηχογραφικές μετρήσεις

2. διερευνηθεί η επίδραση των παραγόντων κινδύνου αρχικά ξεχωριστά στις υπερηχογραφικές μετρήσεις (μονοπαραγοντική ανάλυση), καθώς και στη συνέχεια ανάλογα με τα αποτελέσματα των συσχετίσεων θα γίνει πολυπαραγοντική ανάλυση που θα λαμβάνει υπόψη όλους τους παράγοντες κινδύνου ταυτόχρονα

3. διερευνηθεί η μεταβολή στις υπερηχογραφικές μετρήσεις στον χρόνο (δηλαδή, πριν σε σύγκριση με τις επόμενες: μια εβδομάδα μετά, ένα μήνα μετά, έξι μήνες μετά και ένα χρόνο μετά).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Εξετάστηκαν και αναλύθηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι παράγοντες κινδύνου, καθώς και οι υπερηχογραφικές μετρήσεις πριν την επέμβαση TAVI και στη συνέχεια στον χρόνο. Έγινε χρήση των βασικών μέτρων θέσης και διασποράς για τις συνεχείς μεταβλητές, όπως και των συχνοτήτων και σχετικών συχνοτήτων για την περιγραφή των κατηγορικών μεταβλητών. Η διερεύνηση της γραμμικής τάσης των υπερηχογραφικών μετρήσεων στον χρόνο έγινε με εφαρμογή γραμμικής παλινδρόμησης μικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον χρόνο με τυχαία σταθερά τον ασθενή (random intercept linear mixed models). Η διερεύνηση της τάσης στις κατηγορίες των υπερηχογραφικών δεικτών έγινε με χρήση του μη-παραμετρικού ελέγχου τάσης Cochran–Armitage. Η συσχέτιση των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις πριν την επέμβαση TAVI, έγινε με χρήση του t-test σύγκρισης 2 μέσων τιμών σε ανεξάρτητα δείγματα, με ανάλυση διακύμανσης κατά μια κατεύθυνση (ANOVA) με διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις και υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης Pearson r. Επιπλέον, η συσχέτιση των ανωτέρω δεικτών με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και στη συνέχεια με τους παράγοντες κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στον χρόνο, έγινε με εφαρμογή μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης μικτών επιδράσεων με τυχαία σταθερά. Εξαρτημένη μεταβλητή αποτέλεσαν οι 4 διαφορετικές υπερηχογραφικές μετρήσεις και ως ανεξάρτητη μεταβλητή λήφθηκε υπόψη κάθε φορά ένα δημογραφικό χαρακτηριστικό ή ένας παράγοντας κινδύνου, ενώ ταυτόχρονα έγινε προσαρμογή για τον χρόνο των μετρήσεων. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκαν πολυπαραγοντικά γραμμικά μοντέλα μικτών επιδράσεων με τυχαία σταθερά για τη διερεύνηση της μεταβολής των υπερηχογραφικών μετρήσεων, λαμβάνοντας υπόψη εκτός από τον χρόνο πραγματοποίησης των μετρήσεων, ταυτόχρονα και πολλά δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου. Ακόμα, διερευνήθηκε η συσχέτιση των υπερηχογραφικών μετρήσεων μεταξύ τους με υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης Pearson r. Τέλος, η μεταβολή στις υπερηχογραφικές μετρήσεις στον χρόνο (δηλαδή, πριν σε σύγκριση με τις επόμενες: μια εβδομάδα μετά, ένα

μήνα μετά, έξι μήνες μετά και ένα χρόνο μετά), έγινε με χρήση του κατά ζεύγη t-test.

Τα p-value που αναφέρονται βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους. Τα p-value με τιμή χαμηλότερη από 0,05 θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ενώ με τιμή από 0,05 έως 0,10 ως ενδεικτικά. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο στατιστικό πακέτο STATA version 13.0, Copyright 1985-2013 Stata Corp LP, 4905 Lake way Drive College Station, Texas 77845 USA.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σε κάθε επιστημονική μελέτη για να αποτραπεί κάθε πιθανότητα εμφάνισης χειρισμών που θα μπορούσαν να βλάψουν τα υποκείμενα που λαμβάνουν μέρος σε αυτήν, θα πρέπει να εφαρμόζονται και να τηρούνται αυστηρά οι αρχές δεοντολογίας, οι οποίες διασφαλίζουν και καθορίζουν τους ηθικούς άξονες μέσα στους οποίους αναπτύσσεται και ολοκληρώνεται μια μελέτη. Στη παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν την έρευνα σε ανθρώπους και δόθηκε η σχετική άδεια από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο».

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφική Ανάλυση

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της περιγραφικής ανάλυσης των δημογραφικών στοιχείων και της κατανομής των παραγόντων κινδύνου – συννοσηρότητες του δείγματος των ασθενών. Για τις κατηγορικές (ποιοτικές μεταβλητές) δίνεται η συχνότητα και το αντίστοιχο ποσοστό. Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράζονται με μέση τιμή και τυπική απόκλιση (ΤΑ).

Το 50,2% του δείγματος είναι γυναίκες και το υπόλοιπο 49,8% άνδρες. Το 8,8% των ασθενών είναι ηλικίας από 44 έως και 70 ετών, το 33% από 71 έως και 80 ετών, ενώ η πλειοψηφία του δείγματος (58,2%) είναι 80 ετών και άνω. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 80,1 έτη με τυπική απόκλιση (ΤΑ) τα 7 έτη, μικρότερη ηλικία τα 44 έτη και μεγαλύτερη τα 100 έτη. Αναφορικά με τον ΔΜΣ, το 37,5% των ασθενών έχει φυσιολογικό βάρος, το 50% είναι υπέρβαρο και το 12,5% παχύσαρκο. Η μέση τιμή του ΔΜΣ των ασθενών είναι 26,3 κιλά/μ² με ΤΑ 3,5 κιλά/μ², μικρότερο ΔΜΣ 19,6 κιλά/μ² και μεγαλύτερο 43,3 κιλά/μ². Το 16,7% των ασθενών είναι καπνιστές.

Το 80,2% των ασθενών έχει αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), το 52,8% δυσλιπιδαιμία (ΔΛΔ), το 33,1% σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), το 26,2% χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), το 39,1% χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), το 33,1% περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) και το 45,2% στεφανιαία νόσο (ΣΝ).

Πίνακας 1. Κατανομή των δημογραφικών στοιχείων και των παραγόντων κινδύνου – συννοσηρότητες των 251 ασθενών του δείγματος.

Δημογραφικά στοιχεία	n	%
Φύλο (n, %)		
<i>Άντρες</i>	125	49,8
<i>Γυναίκες</i>	126	50,2
Ηλικία (n, %)		
<i>44-70</i>	22	8,8
<i>71-80</i>	83	33,0
<i>80+</i>	146	58,2
Ηλικία (έτη: μέση τιμή, ΤΑ)		80,1 (7,0)
ΔΜΣ (n, %)		
<i><25 φυσιολογικό βάρος</i>	84	37,5
<i>25-29,99 υπέρβαρο</i>	112	50,0
<i>>30 παχυσαρκία</i>	28	12,5
ΔΜΣ (κιλά/μ²: μέση τιμή, ΤΑ)		26,3 (3,5)
Κάπνισμα (n, %)		
<i>Όχι</i>	205	83,3
<i>Ναι</i>	41	16,7
Παράγοντες κινδύνου		
<i>Αρτηριακή υπέρταση</i>	198	80,2
<i>Δυσλιπιδαιμία</i>	131	52,8
<i>Σακχαρώδης διαβήτης</i>	82	33,1
<i>Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια</i>	65	26,2
<i>Χρόνια νεφρική νόσος</i>	97	39,1
<i>Περιφερική αρτηριακή νόσος</i>	82	33,1
<i>Στεφανιαία νόσος</i>	112	45,2

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η κατανομή των 4 υπερηχογραφικών μετρήσεων, τόσο ως συνεχής μεταβλητή, όσο και ως κατηγορική: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) όπου >50%= διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, 40-49% μερικώς διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και <40% =μειωμένο κλάσμα εξώθησης, τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVEDd) όπου <52mm φυσιολογικές τιμές, πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVS) όπου 6-11mm φυσιολογικές τιμές και πάχος οπισθίου τοιχώματος αριστερής κοιλίας (PWT) όπου 6-11mm φυσιολογικές τιμές. Τα περιγραφικά στοιχεία δίνονται πριν την επέμβαση TAVI και μετά, σε 4 διαφορετικές χρονικές στιγμές: 1 εβδομάδα μετά, 1 μήνα μετά, 6 μήνες μετά και μετά από 1 έτος.

Για την περιγραφή των κατηγοριών του κάθε υπερηχογραφικού δείκτη χρησιμοποιήθηκε η συχνότητα και το αντίστοιχο ποσοστό. Όσον αφορά στους δείκτες LVEF και LVEDd δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαχρονική τάση (p-value> 0,05). Από την άλλη, για τους δείκτες IVS και PWT παρατηρείται

στατιστικά σημαντική διαχρονικά μείωση του ποσοστού των ασθενών με τιμές εκτός φυσιολογικών ορίων (p -value < 0,001).

Για την περιγραφή των υπερηχογραφικών μετρήσεων στη συνεχή τους μορφή χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή και ΤΑ. Όμοια, δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική γραμμική τάση αναφορικά με τους δείκτες LVEF και LVEDd (p -value > 0,05). Ενώ, για τους δείκτες IVS και PWT παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαχρονικά μείωση της μέσης τιμής των δεικτών (p -value < 0,001).

Πίνακας 2. Κατανομή των 4 υπερηχογραφικών μετρήσεων των ασθενών του δείγματος, πριν την επέμβαση TAVI και μετά την επέμβαση.

Υπερηχογραφικές μετρήσεις	Χρόνος				
	Πριν	1εβδ.	1μήνα	6μήνες	1έτος
LVEF (n, %)	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 118	<i>n</i> = 76	<i>n</i> = 49	<i>n</i> = 121
≥ 50% διατηρημένο κλάσμα εξώθησης	194 (77,6)	95 (80,5)	63 (82,9)	37 (75,5)	96 (79,3)
40-49% μερικώς διατηρημένο κλάσμα εξώθησης	26 (10,4)	13 (11,0)	6 (7,9)	7 (14,3)	13 (10,7)
<40% μειωμένο κλάσμα εξώθησης	30 (12,0)	10 (8,5)	7 (9,2)	5 (10,2)	12 (9,9)
LVEDd (n, %)	<i>n</i> = 183	<i>n</i> = 116	<i>n</i> = 76	<i>n</i> = 49	<i>n</i> = 121
<52mm φυσιολογικές τιμές	138 (75,4)	86 (74,1)	53 (69,7)	34 (69,4)	87 (71,9)
≥ 52mm εκτός φυσιολογικών ορίων	45 (24,6)	30 (25,9)	23 (30,3)	15 (30,6)	34 (28,1)
IVS (n, %)	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 117	<i>n</i> = 76	<i>n</i> = 49	<i>n</i> = 121
6-11mm φυσιολογικές τιμές	66 (26,4)	40 (34,2)	28 (36,8)	22 (44,9)	62 (51,2)
<6 ή >11 mm εκτός φυσιολογικών ορίων	184 (73,6)	77 (65,8)	48 (63,2)	27 (55,1)	59 (48,8)
PWT (n, %)	<i>n</i> = 250	<i>n</i> = 117	<i>n</i> = 76	<i>n</i> = 49	<i>n</i> = 121
6-11mm φυσιολογικές τιμές	109 (43,6)	57 (48,7)	35 (46,1)	29 (59,2)	83 (68,6)
<6 ή >11 mm εκτός φυσιολογικών ορίων	141 (56,4)	60 (51,3)	41 (53,9)	20 (40,8)	38 (31,4)
LVEF (%: μέση τιμή, ΤΑ)	51,0 (9,3)	51,7 (8,9)	52 (8,3)	51,6 (9,6)	51,2 (8,3)
LVEDd (mm: μέση τιμή, ΤΑ)	48,0 (6,0)	48,0 (6,1)	47,8 (7,2)	47,6 (6,2)	47,7 (6,4)
IVS (mm: μέση τιμή, ΤΑ)	12,1 (1,4)	12,0 (1,2)	11,8 (1,2)	11,7 (1,1)	11,4 (1,3)
PWT (mm: μέση τιμή, ΤΑ)	11,6 (1,4)	11,3 (1,2)	11,6 (1,3)	11,2 (1,1)	10,9 (1,2)

LVEF: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVEDd: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, IVS: πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος, PWT: πάχος οπισθίου τοιχώματος αριστερής κοιλίας, ΤΑ: Τυπική Απόκλιση

Διερεύνηση της συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, πριν την επέμβαση TAVI

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, πριν την επέμβαση TAVI. Αναφορικά με το LVEF, προκύπτει πως συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ και το κάπνισμα (p -value < 0,05). Ειδικότερα, οι γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερο LVEF, με μέση διαφορά 6,1% και 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (Δ.Ε.) της διαφοράς από 3,9 έως 8,3%. Ακόμα, προκύπτει πως οι ασθενείς της

μελέτης ηλικίας από 44 έως 70 ετών έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερο LVEF σε σύγκριση με τους ασθενείς 80+ ετών. Οι ασθενείς με φυσιολογικό βάρος έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερο LVEF σε σύγκριση με τους ασθενείς που είναι παχύσαρκοι. Παρατηρείται στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση του LVEF με το ΔΜΣ. Αυτό σημαίνει πως όσο αυξάνει ο ΔΜΣ, τόσο μειώνεται το LVEF. Επίσης, οι καπνιστές σε σύγκριση με τους μη-καπνιστές έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερο LVEF με μέση διαφορά 5,7% και 95% Δ.Ε. της διαφοράς 2,6 έως 8,8%.

Όσο αφορά στη LVEDd, προκύπτει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ και το κάπνισμα. Πιο αναλυτικά, οι γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερη LVEDd, με μέση διαφορά 4,6mm και 95% Δ.Ε. της διαφοράς -6,2 έως -3mm. Ακόμα, προκύπτει πως οι ασθενείς ηλικίας από 44 έως 70 ετών έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερη LVEDd σε σύγκριση με τους ασθενείς 80+ ετών. Επίσης υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση της LVEDd με την ηλικία. Αυτό σημαίνει ότι όσο αυξάνεται η ηλικία, μειώνεται η LVEDd. Οι ασθενείς με φυσιολογικό βάρος έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερη LVEDd σε σύγκριση με τους ασθενείς που είναι παχύσαρκοι. Παρατηρείται στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της LVEDd με το ΔΜΣ. Αυτό σημαίνει πως όσο αυξάνει ο ΔΜΣ, τόσο αυξάνεται η LVEDd. Επίσης, οι καπνιστές σε σύγκριση με τους μη-καπνιστές έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερη LVEDd με μέση διαφορά 2,7mm και 95% Δ.Ε. της διαφοράς -4,9 έως -0,5mm. Σχετικά με τους υπερηχογραφικούς δείκτες IVS και PWT, προκύπτει πως δεν συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ($p\text{-value} > 0,05$).

Πίνακας 3. Αποτελέσματα συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, πριν την επέμβαση TAVI

Δημογραφικά στοιχεία	Υπερηχογραφικές μετρήσεις Μέση τιμή (ΤΑ)			
	LVEF (%)	LVEDd (mm)	IVS (mm)	PWT (mm)
Φύλο				
Άντρες	48,0 (9,5)	50,3 (5,9)	12,2 (1,5)	11,7 (1,4)
Γυναίκες	54,0 (8,1)	45,7 (5,1)	12,1 (1,3)	11,5 (1,4)
Μέση διαφορά (95% Δ.Ε.)	6,1 (3,9 έως 8,3)	-4,6 (-6,2 έως -3,0)	-0,16 (-0,5 έως 0,2)	-0,18 (-0,5 έως 0,2)
p-value ¹	<0,001*	<0,001*	0,365	0,304
Ηλικία				
44-70	46,7 ^a (13,3)	51,9 ^a (7,3)	11,6 ^a (1,6)	11,4 ^a (1,5)
71-80	50,5 ^b (9,7)	48,3 ^b (7,0)	12,1 ^b (1,5)	11,6 ^b (1,5)
80+	52,0 ^c (8,1)	47,2 ^c (4,8)	12,3 ^c (1,3)	11,6 ^c (1,3)
p-value ²	0,037*	0,005*	0,144	0,751
Bonferroni p-value	a-b: 0,266 a-c: 0,039* b-c: 0,728	a-b: 0,062 a-c: 0,004* b-c: 0,694	a-b: 0,511 a-c: 0,163 b-c: 0,999	a-b: 0,999 a-c: 0,999 b-c: 0,999
Ηλικία (έτη)	r= 0,10	r= -0,19	r= 0,10	r= -0,02
p-value ³	0,102	0,012*	0,115	0,706
ΔΜΣ				
<25 φυσιολογικό βάρος	53,2 ^a (9,7)	46,4 ^a (6,7)	12,2 ^a (1,5)	11,8 ^a (1,4)
25-29,99 υπέρβαρο	50,7 ^b (8,3)	48,4 ^b (5,3)	12,2 ^b (1,3)	11,6 ^b (1,4)
>30 παχυσαρκία	48,1 ^c (10,6)	50,0 ^c (4,9)	12,1 ^c (1,4)	11,5 ^c (1,1)
p-value ²	0,028*	0,019*	0,950	0,458
Bonferroni p-value	a-b: 0,196 a-c: 0,037* b-c: 0,550	a-b: 0,101 a-c: 0,035* b-c: 0,764	a-b: 0,999 a-c: 0,999 b-c: 0,999	a-b: 0,804 a-c: 0,999 b-c: 0,999
ΔΜΣ (κιλά/μ²)	r= -0,14	r= 0,24	r= -0,07	r= -0,11
p-value ³	0,039*	0,002*	0,325	0,099
Κάπνισμα				
Όχι	51,9 (8,2)	47,6 (5,8)	12,2 (1,4)	11,6 (1,4)
Ναι	46,2 (13,0)	50,3 (6,6)	12,0 (1,4)	11,6 (1,6)
Μέση διαφορά (95% Δ.Ε.)	5,7 (2,6 έως 8,8)	-2,7 (-4,9 έως -0,5)	0,15 (-0,3 έως 0,6)	0,05 (-0,4 έως 0,5)
p-value ¹	<0,001*	0,017*	0,535	0,829

Διερεύνηση της συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις στον χρόνο

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, στον χρόνο – λαμβάνοντας δηλαδή υπόψη τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των δεικτών. Αναφορικά με το LVEF και την LVEDd, προκύπτει πως συσχετίζονται

στατιστικά σημαντικά με το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ και το κάπνισμα (p -value < 0,05).

Ειδικότερα, οι γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερο LVEF κατά 5,7% και 95% Δ.Ε. 3,7 έως 7,7%. Οι ασθενείς 80 ετών και άνω, σε σύγκριση με τους ασθενείς 44-70 ετών έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερο LVEF κατά 4,2% και με 95% Δ.Ε. 0,5 έως 8%. Οι ασθενείς που είναι παχύσαρκοι, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν φυσιολογικό βάρος έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερο LVEF κατά 3,8% με 95% Δ.Ε. -7,3 έως -0,3%. Οι ασθενείς που καπνίζουν σε σύγκριση με τους μη-καπνιστές έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερο LVEF κατά 5,7% με 95% Δ.Ε. -7,9 έως -2,3%.

Οι γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερη LVEDd κατά 4,3mm και 95% Δ.Ε. -5,7 έως -3mm. Οι ασθενείς 80 ετών και άνω, σε σύγκριση με τους ασθενείς 44-70 ετών έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερη LVEDd κατά 3,8mm και με 95% Δ.Ε. -6,3 έως -1,2mm. Οι ασθενείς που είναι υπέρβαροι, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν φυσιολογικό βάρος έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερη LVEDd κατά 2mm με 95% Δ.Ε. 0,5 έως 3,6mm. Ενώ, επίσης οι ασθενείς που είναι παχύσαρκοι, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν φυσιολογικό βάρος έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερη LVEDd κατά 5mm με 95% Δ.Ε. 2,3 έως 7,3mm. Οι ασθενείς που καπνίζουν σε σύγκριση με τους μη-καπνιστές έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερη LVEDd κατά 2,2mm με 95% Δ.Ε. 0,3 έως 4,2mm.

Σημειώνεται πως σε όλες τις περιπτώσεις, γίνεται προσαρμογή για τη χρονική στιγμή των μετρήσεων. Σχετικά με τους υπερηχογραφικούς δείκτες IVS και PWT, προκύπτει πως δεν συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ακόμα και όταν λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος των μετρήσεων (p -value > 0,05). Συνεπώς, φαίνεται πως τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα του Πίνακα 3 και πως παραμένουν σταθερά ακόμα και μετά την προσαρμογή για τη χρονική στιγμή των μετρήσεων.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα γραμμικών μοντέλων μικτών επιδράσεων με τυχαία σταθερά για τη διερεύνηση της συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο.

Δημογραφικά στοιχεία	Υπερηχογραφικές μετρήσεις Συντελεστής εξάρτησης β & 95% Δ.Ε.			
	LVEF (%)	LVEDd (mm)	IVS (mm)	PWT (mm)
Φύλο	Κατηγορία αναφοράς			
Αντρες				
Γυναίκες	5,7 (3,7 έως 7,7)	-4,3 (-5,7 έως -3,0)	-0,20 (-0,5 έως 0,1)	-0,15 (-0,4 έως 0,1)
p-value	<0,001*	<0,001*	0,186	0,321
Ηλικία	Κατηγορία αναφοράς			
44-70				
71-80	3,1 (-0,9 έως 7,0)	-2,2 (-4,9 έως 0,5)	0,2 (-0,3 έως 0,8)	0,03 (-0,5 έως 0,6)
80+	4,2 (0,5 έως 8,0)	-3,8 (-6,3 έως -1,2)	0,4 (-0,2 έως 0,9)	0,09 (-0,4 έως 0,6)
p-value	0,125 0,027*	0,106 0,004*	0,426 0,157	0,925 0,750
ΔΜΣ	Κατηγορία αναφοράς			
<25 φυσιολογικό βάρος				
25-29,99 υπέρβαρο	-2,0 (-4,4 έως 0,3)	2,0 (0,5 έως 3,6)	-0,1 (-0,4 έως 0,2)	-0,2 (-0,5 έως 0,1)
>30 παχυσαρκία	-3,8 (-7,3 έως -0,3)	5,0 (2,7 έως 7,3)	-0,2 (-0,7 έως 0,3)	-0,3 (-0,8 έως 0,2)
p-value	0,093 0,033*	0,009* <0,001*	0,602 0,410	0,220 0,231
Κάπνισμα	Κατηγορία αναφοράς			
Όχι				
Ναι	-5,7 (-7,9 έως -2,3)	2,2 (0,3 έως 4,2)	-0,1 (-0,5 έως 0,3)	-0,1 (-0,5 έως 0,3)
p-value	<0,001*	0,024*	0,635	0,587

Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε α=5%

Διερεύνηση της επίδρασης των παραγόντων κινδύνου στις υπερηχογραφικές μετρήσεις (μονοπαραγοντική ανάλυση)

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της συσχέτισης των παραγόντων κινδύνου με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, στον χρόνο – λαμβάνοντας δηλαδή υπόψη τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των δεικτών.

Αναφορικά με το LVEF, προκύπτει πως συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη ΔΛΔ, το ΣΔ, τη ΠΑΝ και ΣΝ ($p\text{-value} < 0,05$). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΔΛΔ έχουν μειωμένο κατά μέσο όρο 2,1% LVEF με 95% Δ.Ε. -4,2 έως -0,04%, οι ασθενείς με ΣΔ έχουν μειωμένο κατά μέσο όρο 2,5% LVEF με 95% Δ.Ε. -4,7 έως -0,3%, οι ασθενείς με ΠΑΝ έχουν μειωμένο κατά μέσο όρο 2,7% LVEF με 95% Δ.Ε. -5 έως -0,5%, καθώς και οι ασθενείς με ΣΝ έχουν μειωμένο κατά μέσο όρο 2,9% LVEF με 95% Δ.Ε. -5 έως -0,8%. Το LVEDd βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το ΣΔ και τη ΣΝ. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένο κατά μέσο όρο LVEDd κατά 1,8 mm με 95% Δ.Ε. 0,3 έως 3,4 mm, ενώ οι ασθενείς με ΣΝ έχουν αυξημένο κατά μέσο όρο LVEDd κατά 1,7 mm με 95% Δ.Ε. 0,2 έως 3,2 mm. Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις IVS και PWT συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τη ΧΝΝ. Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν κατά μέσο όρο αυξημένες τις μετρήσεις IVS και PWT κατά 0,5 mm με 95% Δ.Ε. 0,2 έως 0,8 mm και 0,4 mm με 95% Δ.Ε. 0,1 έως 0,7 mm, αντίστοιχα.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα γραμμικών μοντέλων μικτών επιδράσεων με τυχαία σταθερά για τη διερεύνηση της συσχέτισης των παραγόντων κινδύνου μονοπαραγοντικά με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο.

Παράγοντες κινδύνου	Υπερηχογραφικές μετρήσεις Συντελεστής εξάρτησης β & 95% Δ.Ε.			
	LVEF (%)	LVEDd (mm)	IVS (mm)	PWT (mm)
ΑΥ	Κατηγορία αναφοράς			
Όχι	Κατηγορία αναφοράς			
Ναι	1,1 (-1,6 έως 3,7)	0,3 (-1,5 έως 2,1)	-0,3 (-0,7 έως 0,1)	-0,15 (-0,5 έως 0,2)
p-value	0,424	0,744	0,105	0,429
ΔΛΔ	Κατηγορία αναφοράς			
Όχι	Κατηγορία αναφοράς			
Ναι	-2,1 (-4,2 έως -0,04)	0,7 (-0,8 έως 2,1)	-0,1 (-0,4 έως 0,2)	-0,2 (-0,5 έως 0,1)
p-value	0,046*	0,376	0,559	0,243
ΣΔ	Κατηγορία αναφοράς			
Όχι	Κατηγορία αναφοράς			
Ναι	-2,5 (-4,7 έως -0,3)	1,8 (0,3 έως 3,4)	-0,3 (-0,6 έως 0,04)	-0,1 (-0,5 έως 0,2)
p-value	0,027*	0,019*	0,089	0,394
ΧΑΠ	Κατηγορία αναφοράς			
Όχι	Κατηγορία αναφοράς			
Ναι	-0,3 (-2,7 έως 2,1)	0,1 (-1,6 έως 1,8)	-0,04 (-0,4 έως 0,3)	0,1 (-0,2 έως 0,4)
p-value	0,779	0,905	0,805	0,602
XNN	Κατηγορία αναφοράς			
Όχι	Κατηγορία αναφοράς			
Ναι	-0,8 (-3,0 έως 1,4)	0,8 (-0,7 έως 2,3)	0,5 (0,2 έως 0,8)	0,4 (0,1 έως 0,7)
p-value	0,472	0,288	0,002*	0,016*
ΠΑΝ	Κατηγορία αναφοράς			
Όχι	Κατηγορία αναφοράς			
Ναι	-2,7 (-5,0 έως -0,5)	1,0 (-0,6 έως 2,5)	-0,1 (-0,5 έως 0,2)	-0,1 (-0,4 έως 0,2)
p-value	0,015*	0,215	0,428	0,446
ΣΝ	Κατηγορία αναφοράς			
Όχι	Κατηγορία αναφοράς			
Ναι	-2,9 (-5,0 έως -0,8)	1,7 (0,2 έως 3,2)	-0,2 (-0,5 έως 0,1)	-0,1 (-0,4 έως 0,1)
p-value	0,008*	0,022*	0,187	0,325

Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης, *στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε α=5%

Διερεύνηση της επίδρασης των παραγόντων κινδύνου στις υπερηχογραφικές μετρήσεις (πολυπαραγοντική ανάλυση)

Ακολουθούν τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής συσχέτισης των παραγόντων κινδύνου με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, στον χρόνο, συμπεριλαμβάνοντας στο ίδιο μοντέλο τους παράγοντες που βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση από τις μονοπαραγοντικές συσχετίσεις

(Πίνακας 5), καθώς και τους δημογραφικούς παράγοντες που συσχετίζονται με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις (Πίνακας 4).

Έτσι, από τον Πίνακα 6 προκύπτει ότι το φύλο και το κάπνισμα εξακολουθούν να συσχετίζονται με το LVEF (σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=5\%$), ακόμα και μετά την ταυτόχρονη προσαρμογή για τα υπόλοιπα δημογραφικά στοιχεία και τους παράγοντες κινδύνου. Ειδικότερα, οι γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερο LVEF κατά 4,1% με 95% Δ.Ε. 1,8 έως 6,3%, κρατώντας όλες τις υπόλοιπες μεταβλητές σταθερές. Οι ασθενείς που καπνίζουν σε σύγκριση με τους μη-καπνιστές έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερο LVEF κατά 3% με 95% Δ.Ε. -5,8 έως -0,1%, κρατώντας όλες τις υπόλοιπες μεταβλητές σταθερές. Από τους παράγοντες κινδύνου, βρέθηκε ότι η ΔΛΔ και ΠΑΝ συσχετίζονται σε ενδεικτικό επίπεδο $\alpha=10\%$ στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Έτσι, οι ασθενείς με ΔΛΔ και ΠΑΝ έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερο LVEF, κατά 1,9% και 2,1%, αντίστοιχα.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα πολλαπλού γραμμικού μοντέλου μικτών επιδράσεων με τυχαία σταθερά για τη διερεύνηση της συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των παραγόντων κινδύνου με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο και εξαρτημένη μεταβλητή LVEF (%).

Εξαρτημένη μεταβλητή: LVEF (%)			
Μεταβλητές	β	95% Δ.Ε.	p-value
Φύλο			
<i>Άντρες</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>Γυναίκα</i>	4,1	(1,8 έως 6,3)	<0,001**
Ηλικία			
<i>44-70</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>71-80</i>	2,1	(-1,8 έως 5,9)	0,293
<i>80+</i>	2,4	(-1,3 έως 6,1)	0,203
ΔΜΣ			
<i><25 φυσιολογικό βάρος</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>25-29,99 υπέρβαρο</i>	-0,9	(-3,2 έως 1,3)	0,421
<i>>30 παχυσαρκία</i>	-2,7	(-6,1 έως 0,6)	0,107
Κάπνισμα			
<i>Όχι</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>Ναι</i>	-3,0	(-5,8 έως -0,1)	0,041**
ΔΛΔ			
<i>Όχι</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>Ναι</i>	-1,9	(-4 έως 0,2)	0,077*
ΣΔ			
<i>Όχι</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>Ναι</i>	-1,7	(-3,9 έως 0,5)	0,136
ΠΑΝ			
<i>Όχι</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>Ναι</i>	-2,1	(-4,3 έως 0,1)	0,065*
ΣΝ			
<i>Όχι</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>Ναι</i>	-0,2	(-2,4 έως 2)	0,864

β: συντελεστής μερικής εξάρτησης, Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης, **στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε α=5%, *στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε α=10%

Από τον Πίνακα 7 προκύπτει ότι το φύλο και ο ΔΜΣ συσχετίζονται με τη LVEDd (σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας α=5%), ακόμα και μετά την ταυτόχρονη προσαρμογή για τα υπόλοιπα δημογραφικά στοιχεία και τους παράγοντες κινδύνου. Ειδικότερα, οι γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερη LVEDd κατά 3,4 mm με 95% Δ.Ε. -4,9 έως -1,9 mm, κρατώντας όλες τις υπόλοιπες μεταβλητές σταθερές. Οι παχύσαρκοι

ασθενείς σε σύγκριση με όσους έχουν φυσιολογικό βάρος, έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερη LVEDd κατά 3,9 mm με 95% Δ.Ε. 1,7 έως 6,1 mm, κρατώντας όλες τις υπόλοιπες μεταβλητές σταθερές. Ενώ, η ηλικία και από τους παράγοντες κινδύνου ο ΣΔ βρέθηκαν να συσχετίζονται σε ενδεικτικό επίπεδο $\alpha=10\%$ στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Έτσι, οι ασθενείς 80+ ετών έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερη LVEDd κατά 2,3 mm και οι ασθενείς με ΣΔ έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερη LVEDd, κατά 1,4 mm.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα πολλαπλού γραμμικού μοντέλου μικτών επιδράσεων με τυχαία σταθερά για τη διερεύνηση της συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των παραγόντων κινδύνου με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις, λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο και εξαρτημένη μεταβλητή LVEDd (mm).

Εξαρτημένη μεταβλητή: LVEDd (mm)			
Μεταβλητές	β	95% Δ.Ε.	p-value
Φύλο			
<i>Άντρες</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>Γυναίκα</i>	-3,4	(-4,9 έως -1,9)	<0,001**
Ηλικία			
<i>44-70</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>71-80</i>	-1,8	(-4,3 έως -1,9)	0,170
<i>80+</i>	-2,3	(-4,7 έως 0,8)	0,061*
ΔΜΣ			
<i><25 φυσιολογικό βάρος</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>25-29,99 υπέρβαρο</i>	1,0	(-0,5 έως 2,5)	0,185
<i>>30 παχυσαρκία</i>	3,9	(1,7 έως 6,1)	<0,001**
Κάπνισμα			
<i>Όχι</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>Ναι</i>	0,5	(-1,3 έως 2,4)	0,571
ΣΔ			
<i>Όχι</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>Ναι</i>	1,4	(-0,1 έως 2,8)	0,064*
ΣΝ			
<i>Όχι</i>		Κατηγορία αναφοράς	
<i>Ναι</i>	0,5	(-0,9 έως 1,9)	0,453

β : συντελεστής μερικής εξάρτησης, Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης, **στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε $\alpha=5\%$, *στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε $\alpha=10\%$

Σημειώνεται πως για τις άλλες 2 υπερηχογραφικές μετρήσεις, IVS και PWT δεν πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση καθώς δεν βρέθηκε να συσχετίζονται με κανένα από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, ενώ από τους παράγοντες κινδύνου μόνο με τη ΧΝΝ.

Στον Πίνακα 8 δίνονται τα αποτελέσματα της συσχέτισης των υπερηχογραφικών μετρήσεων μεταξύ τους. Προκύπτει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση του LVEF και της LVEDd. Αυτό σημαίνει πως όσο αυξάνει το LVEF, μειώνεται η LVEDd και αντιστρόφως (Σχήμα 10). Επίσης, προκύπτει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση του IVS και PWT, δηλαδή όσο αυξάνει το IVS θα αυξάνει και το PWT και αντίστροφα (Σχήμα 11).

Πίνακας 8. Αποτελέσματα συσχέτισης των υπερηχογραφικών μετρήσεων μεταξύ τους.

Συσχέτιση LVEF με:	Pearson r	p-value
LVEDd	-0,51	<0,001*
IVS	0,05	0,203
PWT	0,04	0,275
Συσχέτιση LVEDd με:		
IVS	-0,11	0,011*
PWT	-0,07	0,081
Συσχέτιση IVS με:		
PWT	0,78	<0,001*

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε α=5%

Διερεύνηση της μεταβολής στις υπερηχογραφικές μετρήσεις στον χρόνο: πριν σε σύγκριση με τις επόμενες

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της διερεύνησης της μεταβολής των 4 υπερηχογραφικών μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν πριν την επέμβαση TAVI και των επομένων μετρήσεων κατά ζεύγη: πριν με α.μια εβδομάδα μετά, β. ένα μήνα μετά, γ. έξι μήνες μετά και δ. ένα χρόνο μετά. Όσο αφορά στο LVEF, προκύπτει στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ των μετρήσεων 1 εβδομάδα μετά την επέμβαση και πριν την επέμβαση TAVI, με μέση διαφορά 1% και 95% Δ.Ε. 0,3 έως 1,8%. Η μεταβολή μεταξύ των επόμενων χρονικών στιγμών και πριν την επέμβαση δεν προκύπτει να διαφέρει στατιστικά σημαντικά (p-value> 0,05). Οι μετρήσεις LVEDd πριν και τις

επόμενες χρονικές στιγμές δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους (p -value > 0,05). Αναφορικά με το IVS, προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση των μετρήσεων πριν και με όλες τις χρονικές στιγμές. Για παράδειγμα, μία εβδομάδα μετά σε σχέση με πριν την επέμβαση, παρατηρείται μείωση των μετρήσεων IVS κατά μέσο όρο 0,2mm, ενώ 1 έτος μετά και πριν μείωση των μετρήσεων IVS κατά μέσο όρο 0,6mm. Τέλος, οι μετρήσεις PWT μεταβάλλονται στατιστικά σημαντικά 6 μήνες και 1 έτος σε σύγκριση με πριν την επέμβαση με μείωση κατά μέσο όρο κατά 0,4mm και 0,6mm, αντίστοιχα.

Πίνακας 9. Αποτελέσματα διερεύνησης της μεταβολής στις υπερηχογραφικές μετρήσεις στον χρόνο: πριν σε σύγκριση με τις επόμενες.

Υπερηχογραφική μέτρηση	Μεταβολή Μέση τιμή & 95% Δ.Ε.			
	1εβδ. - πριν <i>n</i> =118	1μήνα - πριν <i>n</i> =76	6μήνες -πριν <i>n</i> =49	1έτος-πριν <i>n</i> =120
LVEF (%)	1,0 (0,3 έως 1,8)	0,04 (-0,9 έως 1)	1 (-0,8 έως 2,8)	0,9 (-0,3 έως 2,1)
<i>p-value</i> ¹	0,008*	0,932	0,270	0,156
	<i>n</i> =90	<i>n</i> =57	<i>n</i> =38	<i>n</i> =80
LVEDd (mm)	0,1 (-0,4 έως 0,7)	0,4 (-0,6 έως 1,3)	-0,3 (-1,6 έως 1)	0,5 (-0,7 έως 1,6)
<i>p-value</i> ¹	0,607	0,438	0,648	0,418
	<i>n</i> =117	<i>n</i> =75	<i>n</i> =49	<i>n</i> =120
IVS (mm)	-0,2 (-0,3 έως -0,03)	-0,2 (-0,4 έως 0)	-0,4 (-0,7 έως -0,1)	-0,6 (-0,8 έως -0,4)
<i>p-value</i> ¹	0,021*	0,048*	0,012*	<0,001*
	<i>n</i> =117	<i>n</i> =75	<i>n</i> =49	<i>n</i> =120
PWT (mm)	-0,1 (-0,2 έως 0,1)	-0,1 (-0,3 έως 0,1)	-0,4 (-0,7 έως -0,0)	-0,6 (-0,9 έως -0,4)
<i>p-value</i> ¹	0,207	0,302	0,042*	<0,001*

¹t-test κατά ζεύγη, Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης, *στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε α=5%

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος 251 ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας που υποβλήθηκαν σε διαδερμική διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», κατά το χρονικό διάστημα 2008 έως 2022, με σκοπό τη διερεύνηση των αλλαγών στην υπερηχογραφική απεικόνιση της υπερτροφίας, της τελοδιαστολικής διαμέτρου και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας μετά από την επέμβαση, καθώς και η συσχέτιση των μετρήσεων με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των άλλων παραγόντων κινδύνου- συννοσηροτήτων. Για τον λόγο αυτό, ανακλήθηκαν τα σχετικά δεδομένα από τους φακέλους των ασθενών και από τα υπερηχογραφικά τους δεδομένα στο ηλεκτρονικό αρχείο TAVI της Κλινικής.

Έγινε περιγραφική ανάλυση για το σύνολο των στοιχείων των ασθενών, τόσο για τα σταθερά χαρακτηριστικά τους, όσο και για τις επαναλαμβανόμενες στον χρόνο υπερηχογραφικές μετρήσεις. Το τυπικό προφίλ του ασθενούς που λαμβάνει μέρος στην παρούσα μελέτη είναι ηλικίας άνω των 80 ετών, υπέρβαρο ή παχύσαρκο και που δεν καπνίζει. Παράλληλα, η πλειοψηφία έχει αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, ενώ ακολουθεί η στεφανιαία νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η περιφερειακή αρτηριακή νόσος και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Από τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης προκύπτει πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαχρονική μείωση των IVS και PWT μετρήσεων, αλλά όχι και των LVEF και LVEDd μετρήσεων. Ακόμα, προκύπτει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση των LVEF και LVEDd μετρήσεων, καθώς και θετική συσχέτιση των IVS και PWT μετρήσεων μεταξύ τους.

Αρχικά, προκύπτει πως οι LVEF και LVEDd μετρήσεις πριν από την επέμβαση διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά ανάλογα με το φύλο των ασθενών, την ηλικία τους, το ΔΜΣ και τις καπνιστικές τους συνήθειες. Έτσι, προκύπτει πως οι γυναίκες και οι ασθενείς με φυσιολογικό βάρος έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερες LVEF μετρήσεις, ενώ οι ασθενείς ηλικίας από 44 έως 70 ετών και οι καπνιστές έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερες LVEF μετρήσεις. Όσο αφορά στις LVEDd μετρήσεις, οι γυναίκες και οι ασθενείς με φυσιολογικό βάρος έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερο LVEDd, ενώ οι ασθενείς ηλικίας από 44 έως

70 ετών και οι καπνιστές έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερες LVEDd μετρήσεις. Δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των IVS και PWT μετρήσεων πριν την επέμβαση με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Σημειώνεται πως τα αποτελέσματα συσχέτισης των υπερηχογραφικών μετρήσεων με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών παραμένουν σταθερά, ακόμα και όταν λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος μετρήσεων.

Από τους μονοπαραγοντικούς ελέγχους συσχέτισης των παραγόντων κινδύνου και υπερηχογραφικών μετρήσεων προκύπτει πως οι ασθενείς με ΔΛΔ, ΣΔ, ΠΑΝ και ΣΝ έχουν κατά μέσο όρο χαμηλότερες LVEF μετρήσεις. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΔ και ΣΝ έχουν αυξημένη κατά μέσο όρο LVEDd, ενώ οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν κατά μέσο όρο αυξημένες τις μετρήσεις IVS και PWT. Στη συνέχεια, μετά την ταυτόχρονη προσαρμογή για τα δημογραφικά στοιχεία και τους παράγοντες κινδύνου, προκύπτει ότι το φύλο, το κάπνισμα, η ΔΛΔ και η ΠΑΝ εξακολουθούν να συσχετίζονται με τις LVEF μετρήσεις. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση των LVEDd μετρήσεων προκύπτει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το φύλο, ηλικία, ΔΜΣ και ΣΔ.

Τέλος, από την κατά ζεύγη σύγκριση των υπερηχογραφικών μετρήσεων πριν την επέμβαση και μια εβδομάδα μετά, ένα μήνα μετά, έξι μήνες μετά και ένα χρόνο μετά, προκύπτει αναφορικά με το LVEF, στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ των μετρήσεων 1 εβδομάδα μετά την επέμβαση και πριν την επέμβαση TAVI. Ωστόσο, η μεταβολή μεταξύ των επόμενων χρονικών στιγμών και πριν την επέμβαση δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά. Οι μετρήσεις LVEDd πριν και τις επόμενες χρονικές στιγμές δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους. Οι IVS μετρήσεις διαφοροποιούνται πριν την επέμβαση και μετά με όλες τις χρονικές στιγμές, ενώ οι μετρήσεις PWT μεταβάλλονται στατιστικά σημαντικά 6 μήνες και 1 έτος σε σύγκριση με πριν την επέμβαση.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συγκεκριμένη μελέτη έχει περιορισμούς, πρώτα από όλα για τον σχετικά μικρό αριθμό των συμμετεχόντων, όπως επίσης η συλλογή του δείγματος έγινε από ένα μόνο κέντρο το οποίο ανήκει σε πανεπιστημιακή κλινική, για αυτό και χρειάζεται η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων από μια πολυκεντρική μελέτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, από την ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης, πραγματοποιήθηκε συγκριτική αξιολόγηση των αλλαγών στην υπερηχογραφική απεικόνιση της υπερτροφίας, της τελοδιαστολικής διαμέτρου και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας πριν και μετά από την επέμβαση, καθώς και η συσχέτιση των μετρήσεων με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των άλλων παραγόντων κινδύνου-συννοσηροτήτων. Τα ευρήματα συμβάλλουν στην κατανόηση των παραγόντων που επιδρούν στη μεταβολή των υπερηχογραφικών μετρήσεων καθώς και την εξέλιξή τους στον χρόνο μετά την πραγματοποίηση της επέμβασης.

Η μελέτη αυτή δείχνει ότι παρατηρείται υποστροφή της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαδερμική διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Ωστόσο, τόσο το κλάσμα εξώθησης όσο και η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μετά την επέμβαση.

Δεδομένων των ολοένα και διευρυνόμενων ενδείξεων εφαρμογής της TAVI στην αντιμετώπιση της αορτικής στένωσης, απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες μεγάλης κλίμακας, πέραν του έτους, σε ασθενείς νεότερης ηλικίας, χαμηλότερου χειρουργικού κινδύνου και λιγότερων συννοσηροτήτων προκειμένου η επέμβαση αυτή να πιστοποιηθεί ως μη κατώτερη της SAVR σε μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΑΒΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί την συχνότερη βαλβιδοπάθεια, με συχνότητα εμφάνισης η οποία αυξάνεται με την γήρανση του πληθυσμού. Η χρόνια υπερφόρτιση πίεσης από μια αιμοδυναμικά σημαντική στένωση της αορτικής βαλβίδας προκαλεί τόσο αύξηση της μυϊκής μάζας του μυοκαρδίου όσο και αλλαγές στην γεωμετρία της αριστερής κοιλίας ως αντισταθμιστικός μηχανισμός.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη των αλλαγών στην διαθωρακική υπερηχογραφική απεικόνιση της λειτουργικότητας και της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή εκφράζεται μέσω του μεσοκοιλιακού διαφράγματος-IVS, και του πάχους του οπισθίου τοιχώματος της-PWT, του κλάσματος εξωθήσεως-LVEF και της τελοδιαστολικής διαμέτρου της LV-LVEDd σε ασθενείς με αορτική στένωση οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαδερμική διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI).

Υλικό και μέθοδος: Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 251 ασθενείς με συμπτωματική σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας και υψηλό χειρουργικό κίνδυνο που υποβλήθηκαν σε διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR). Αξιολογήθηκαν υπερηχογραφικά το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας-LVEF, η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας-LVEDd, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος-IVS και το πάχος του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας-PWT. Οι παραπάνω μετρήσεις είναι επαναλαμβανόμενες στο χρόνο και έχουν πραγματοποιηθεί: πριν την επέμβαση TAVR, μία εβδομάδα μετά, ένα μήνα μετά, έξι μήνες μετά και ένα χρόνο μετά.

Αποτελέσματα: Από τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης προκύπτει πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαχρονική μείωση των IVS και PWT μετρήσεων (p -value $<0,001$), ενώ οι μεταβολές των LVEF και LVEDd μετρήσεων μετά την επέμβαση δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με πριν την επέμβαση (p -value $>0,05$). Ακόμα, προκύπτει στατιστικά σημαντική

αρνητική συσχέτιση των LVEF και LVEDd μετρήσεων (p-value <0,001), καθώς και θετική συσχέτιση των IVS και PWT μετρήσεων (p-value<0,001) μεταξύ τους.

Συμπέρασμα: Η μελέτη αυτή δείχνει ότι παρατηρείται υποστροφή της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαδερμική διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Ωστόσο, τόσο το κλάσμα εξώθησης όσο και η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μετά την επέμβαση.

Λέξεις κλειδιά: αορτική στένωση, TAVI, κλάσμα εξώθησης, πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος, πάχος οπισθίου τοιχώματος LV, τελοδιαστολική διάμετρος LV

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE LEFT VENTRICLE AFTER TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT IN PATIENTS WITH SEVERE AORTIC VALVE STENOSIS

ABSTRACT

Background: Aortic valve stenosis is the most common valvular disease, with an incidence that increases with the aging of the population. Chronic pressure overload from a hemodynamically significant aortic valve stenosis causes both an increase in myocardial muscle mass and changes in left ventricular geometry as a compensatory mechanism.

Objective: The purpose of this study is to evaluate the changes in the transthoracic ultrasound imaging of the functionality and hypertrophy of the walls of the left ventricle, as expressed through the interventricular septum-IVS, and the thickness of its posterior wall-PWT, the ejection fraction- LVEF and the end-diastolic diameter of the left ventricle-LVEDd in patients with severe aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve replacement (TAVI).

Methods: The study sample consisted of 251 patients with symptomatic severe aortic valve stenosis and high surgical risk who underwent transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Left ventricular ejection fraction-LVEF, left ventricular end-diastolic diameter-LVEDd, interventricular septal thickness-IVS and left ventricular posterior wall thickness-PWT were assessed via transthoracic ultrasound imaging. The above measurements are repeated over time and have been performed: before TAVR surgery, one week after, one month after, six months after and one year after.

Results: From the results of the statistical analysis, it appears that there is a statistically significant decrease in IVS and PWT measurements over time (p -value $<0,001$), while the changes in LVEF and LVEDd measurements after the operation do not differ statistically significantly compared to before the operation(p -value $>0,05$). Furthermore, there is a statistically significant negative correlation of LVEF and LVEDd measurements (p -value $<0,001$), as well as a positive correlation of IVS and PWT measurements(p -value $<0,001$) between them.

Conclusion: This study shows that left ventricular wall hypertrophy is reversed in patients who underwent percutaneous transcatheter aortic valve

replacement. However, both ejection fraction and left ventricular end-diastolic diameter were not statistically significantly different after the operation.

Key words: aortic stenosis, TAVI, ejection fraction, interventricular septum, posterior wall thickness, end diastolic diameter.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Faggiano, P. et al. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound* 4, 27 (2006).
2. Rader, F., Sachdev, E., Arsanjani, R. & Siegel, R. J. Left Ventricular Hypertrophy in Valvular Aortic Stenosis: Mechanisms and Clinical Implications. *Am J Med* 128, 344–352 (2015).
3. Ito, S. et al. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 71, 1313–1321 (2018).
4. Vahanian, A. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 43, 561–632 (2022).
5. Kanwar, A., Thaden, J. J. & Nkomo, V. T. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc* 93, 488–508 (2018).
6. Coffey, S., Cairns, B. J. & Jung, B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart* 102, 75–85 (2016).
7. Zheng, K. H., Tzolos, E. & Dweck, M. R. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin* 38, 1–12 (2020).
8. Lindman, B. R. et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16006 (2016).
9. de Oliveira Sá, M. P. B. et al. Calcific Aortic Valve Stenosis and Atherosclerotic Calcification. *Curr Atheroscler Rep* 22, 2 (2020).
10. Mann D, Zipes P.D., Bonow R.L., Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume 10th Edition.
11. Pedersen, M. W. et al. Clinical and pathophysiological aspects of bicuspid aortic valve disease. *Cardiol Young* 29, 1–10 (2019).
12. Hanna, E. *Practical Cardiovascular Medicine*, John Wiley and Sons Ltd, 2017.
13. Liu, M., Lu, L., Sun, R., Zheng, Y. & Zhang, P. Rheumatic Heart Disease: Causes, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys* 72, 861–863 (2015).
14. Griffin B., Menon V. *Manual of Cardiovascular Medicine*, 5th Edition, WoltersKluwer, China 2019.
15. Yotti, R. & Bermejo, J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: friend or foe? *Heart* 97, 269–271 (2011).

16. Leonard S. Lilly, Pathophysiology of Heart Disease by Lilly: An Introduction to Cardiovascular Medicine, 7th Edition (2021).
17. Fuster V., Alexander W.R., O' Rourke A.R., Hurst 's THE HEART, Eleventh Edition, 2010.
18. Kostkiewicz, M., Tracz, W., Olszowska, M., Podolec, P. & Drop, D. Left ventricular geometry and function in patients with aortic stenosis: gender differences. *Int J Cardiol* 71, 57–61 (1999).
19. Zakkar, M., Bryan, A. J. & Angelini, G. D. Aortic stenosis: diagnosis and management. *BMJ* i5425 (2016) doi:10.1136/bmj.i5425.
20. Τσιούφης Π. Κωνσταντίνος, Κλινική Καρδιολογία, Broken Hill Publishers Nicosia, Cyprus, LTD (2023).
21. Lourdusamy, D., Mupparaju, V. K., Sharif, N. F. & Ibebuogu, U. N. Aortic stenosis and Heyde's syndrome: A comprehensive review. *World J Clin Cases* 9, 7319–7329 (2021).
22. Baumgartner, H. et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18, 254–275 (2017).
23. Généreux, P. et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 38, 3351–3358 (2017).
24. Vahanian, A. & Otto, C. M. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 31, 416–423 (2010).
25. Marquis-Gravel, G., Redfors, B., Leon, M. B. & Généreux, P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation* 134, 1766–1784 (2016).
26. Zakkar, M., Bryan, A. J. & Angelini, G. D. Aortic stenosis: diagnosis and management. *BMJ* i5425 (2016) doi:10.1136/bmj.i5425.
27. Conte, J. V., Hermiller, J., Resar, J. R., Deeb, G. M., Gleason, T. G., Adams, D. H., ... Reardon, M. J. (2017). Complications After Self-expanding Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 29(3), 321–330. doi:10.1053/j.semtcvs.2017.06.001.
28. Επεμβατική Καρδιολογία Τούτουζα, Τούτουζας Κ., Νέα Έκδοση 2020, Εκδόσεις Ζήτα.

29. Solomonica, A., Choudhury, T. & Bagur, R. The mechanically expandable LOTUS Valve and LOTUS Edge transcatheter aortic valve systems. *Expert Rev Med Devices* 15, 763–769 (2018).
30. Holmes, D. R. et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 59, 1200–1254 (2012).
31. Baber, U., Kini, A. S., Moreno, P. R. & Sharma, S. K. Aortic Stenosis. *Cardiol Clin* 31, 327–336 (2013).
32. Singh GK, Fortuni F, Kuneman JH, Vollema EM, van der Kley F, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Changes in Computed-Tomography-Derived Segmental Left Ventricular Longitudinal Strain After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2023 Jul 1;198:95-100. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.04.021. Epub 2023 May 15. PMID: 37198075.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΑΠ: αρτηριακή πίεση

ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

ΟΝΒ: οξεία νεφρική βλάβη

ΠΑΝ: περιφερική αρτηριακή νόσος

ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης

ΣΝ: στεφανιαία νόσος

ΤΑ: τυπική απόκλιση

ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος

ΑF: atrial fibrillation

ΑS: aortic stenosis

ΑV: aortic valve

ΑVΑ: aortic valve area

ΑVΡ: aortic valve replacement

ΑVΣ: aortic valve stenosis

ΒΑV: bicuspid aortic valve

ΒΑV: balloon valvuloplasty

ΒΝP: B natriuretic peptide

ΒSΑ: body surface area

СΑBГ: coronary artery bypass grafting

СSΑLVOT: cross sectional area of the left ventricular outflow tract

DAPT: dual antiplatelet therapy

DI: dimensionless index

EDV: end diastolic volume

EF: ejection fraction

IVS: interventricular septum

LAH: left anterior hemiblock

LBBB: left bundle branch block

LDL: low density lipoprotein

LFLGrEF: low flow low gradient with reduced ejection fraction

Lpa: lipoprotein [a]
LV: left ventricle
LVEDd: left ventricular end diastolic diameter
LVEDP: left ventricular end diastolic pressure
LVEF: left ventricular ejection fraction
LVH: left ventricular hypertrophy
LVM: left ventricular mass
LVOT: left ventricular outflow tract
MG: mean gradient
PWT: posterior wall thickness
RAAS: renin angiotensin aldosterone system
RBBB: right bundle branch block
RHD: rheumatic heart disease
RVSP: right ventricular systolic pressure
SAVR: surgical aortic valve replacement
SV: stroke volume
Svi: stroke volume index
TAVI: transcatheter aortic valve implantation
TAVR: transcatheter aortic valve replacement
VIC: valve interstitial cells
Vmax: διαβαλβιδική μέγιστη ταχύτητα
VTIAV: velocity time integral of the aortic valve
VTILVOT: velocity time integral of the left ventricular outflow tract