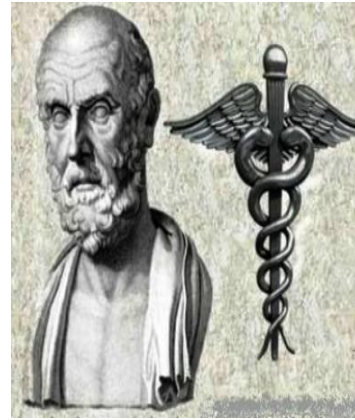




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



National and Kapodistrian
University of Athens

Διαταραχές αγωγής μετά από διαδερμική
αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας

Παναγιώτης Καρσοφύλλης
Καρδιολόγος

Διδακτορική Διατριβή

Αθήνα, 2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ιωάννης Παρασκευαΐδης Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης Καθηγητής Καρδιολογίας
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μαρία Αναστασίου-Νανά Καθηγήτρια Καρδιολογίας
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΠΙΤΗΔΕ

ὈΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ.

ὈΜΝΥΜΙ ΔΙΟΛΛΩΝΑ ΠΑΤΕΡΑ ΚΑΙ ΔΕΚΛΗΠΡΟΝ ΚΑΙ ὙΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΔΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΔΑΣ ἸΣΤΟΡΑΣ ΠΟΚΥΜΕΝΟΣ. ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ὈΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΤΤΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ.

ἮΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΤΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΩΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣ ΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣΙ ΣΥΤΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΤΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ἈΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ἮΝ ΧΡΗΣΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ἈΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΤΤΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΠΗΣ ἈΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΤΤΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΣΩΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩΣΙ ΠΑΤΡΙΚΩΣ ἈΛΛΩΣΙ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΣΦΕΛΕΝΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ. ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΙ ΕΙΡΣΕΙΝ.

ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥ ΔΕΜΙ ΔΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙΜΟΝ. ΟΥ ΔΕ ὙΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὍΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ ΔΕ ΓΥΝΑΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ ἈΓΝΩΣΤΕ ΔΕ ΚΑΙ ὍΣΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.

ΟΥΤΕ ΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΩΝ ἈΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.

ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ὈΚΟΣΑΣ ἈΝ ΕΣΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΣΦΕΛΕΝΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΣΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ἈΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΚΕΣΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ἈΝΔΡΩΣΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

Ἀ Δ' ἈΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΥΗΤΩΣ Ἦ ΑΚΟΥΣΩ Ἦ ΚΑΙ ἈΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΥΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ἈΝΘΡΩΠΩΝ, Ἀ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ἜΕΣΩ ΣΓΗΣΟΜΑΙ ἈΡΡΗΤΑ Ἦ ΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕἶΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ.

ὈΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΚΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΤΤΕΟΝΤΙ ΕἶΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑΣΟΜΕΝΩΣΙ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ἈΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΚΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΣΩΝ.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη στόχων αλλά για απλά έργα στη ζωή μας είναι η ύπαρξη συνεργασίας περισσότερων του ενός ανθρώπων. Έτσι λοιπόν, από τη σύλληψη μιας ιδέας, μέχρι την πραγματοποίηση μιας μελέτης και την ολοκλήρωση ενός συγγραφικού έργου απαιτείται η συνεισφορά αρκετών ανθρώπων που ο καθένας θα προσφέρει αποφασιστικά με το δικό του τρόπο. Για την παρούσα διατριβή χρειάστηκε να συνεισφέρουν αρκετοί δάσκαλοι, φίλοι και συνεργάτες.

Θα ήθελα να εκφράσω τις μεγάλες μου ευχαριστίες προς την τριμελή επιτροπή και συγκεκριμένα την καθηγήτρια Καρδιολογίας Μαρία Αναστασίου-Νανά, τον καθηγητή Καρδιολογίας Ευστάθιο Ηλιοδρομίτη και τον επιβλέποντα της διατριβής, αναπληρωτή καθηγητή Καρδιολογίας Ιωάννη Παρασκευαΐδη, οι οποίοι αποδέχθηκαν αμέσως τη συμμετοχή τους σε αυτή παρόλη τη μικρή γνωριμία μας, μου συμπαραστάθηκαν καθ' όλη τη διάρκειά της και με συμβούλευσαν όπου έκριναν αναγκαίο ότι έπρεπε να παρέμβουν.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω να αποδώσω στο Διευθυντή μου, Δάσκαλό μου και διευθυντή του Β' τμήματος Αιμοδυναμικών Μελετών & Επεμβατικής Καρδιολογίας του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου κ. Βασίλη Βούδρη για τη μεγάλη του συμπαράσταση σε επαγγελματικό και προσωπικό επίπεδο και για όλα όσα μου έχει μάθει όλα αυτά τα χρόνια τόσο εντός όσο και εκτός του Νοσοκομείου, χωρίς τη βοήθεια και την παρακίνηση του οποίου αυτή η διατριβή δε θα μπορούσε να έχει ολοκληρωθεί.

Ξεχωριστή συνεισφορά στην εκπόνηση της διατριβής είχαν ο Υποδιευθυντής Καρδιολογίας του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου κ. Ευθύμιος Λιβάνης και η συνάδελφος κ. Άννα Κωστοπούλου των οποίων η βοήθεια στο ηλεκτροφυσιολογικό αλλά και συγγραφικό κομμάτι ήταν καθοριστική.

Επίσης ανεκτίμητη ήταν η βοήθεια της συναδέλφου, για χρόνια συνεργάτιδας και φίλης κ. Σοφίας Θωμοπούλου, που με μεγάλη ακρίβεια και ζηλευτές λεπτομέρειες ενημερώνει τη βάση δεδομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας.

Δε μπορώ επίσης να παραλείψω να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου Ανθή και τα δύο παιδιά μου Ελεάννα και Κωνσταντίνο για την υπομονή τους λόγω του χρόνου που έκλεψα από αυτούς το

χρονικό διάστημα που εκπονούσα την παρούσα διατριβή, όπως επίσης και για τη συμπαράσταση και κατανόησή τους για το δύσκολο λειτούργημα της ιατρικής.

Τέλος, ξεχωριστές ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στους γονείς μου Κωνσταντίνο και Ειρήνη που πέρα από την αγάπη τους, μου προσέφεραν και μου προσφέρουν όλα τα εφόδια για προσωπική και επαγγελματική επιτυχία και πολύ περισσότερο όλα τα αναγκαία για να γίνω καλύτερος άνθρωπος.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

AA: Ανεπάρκεια αορτής	MSCT: Multislice Computed Tomography
AAB: Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας	RBBB: Right Bundle Branch Block
AK: Αριστερή κοιλία	SR: Sinus Rhythm
ΑΣΠ: Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	TEE: Transesophageal Echocardiography
BM: Βηματοδότης	TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation
ΔΡ: Κλίση πίεσης	
ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα	
ΚΕ: Κλάσμα εξώθησης	
ΚΚΑ: Κολποκοιλιακός αποκλεισμός	
ΚΜ: Κολπική μαρμαρυγή	
ΣΑ: Στένωση αορτής	
ΧΕΑΚ: Χώρος εξόδου αριστερής κοιλίας	
ΦΚ: Φλεβοκομβικός ρυθμός	
AF: Atrial Fibrillation	
ARB: Angiotensin II Receptor Blocker	
AVA: Aortic Valve Area	
BCL: Basic Cycle Length	
BMI: Body Mass Index	
CI: Confidence Interval	
CT: Computed Tomography	
ERP: Effective Refractory Period	
HR: Hazard Ratio	
LAH: Left Anterior Hemiblock	
LBBB: Left Bundle Branch Block	
LVEDD: Left Ventricular End Diastolic Diameter	
LVOT: Left Ventricular Outflow Tract	

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΑΡΥΟΦΥΛΛΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΠΛΟΥΤΑΡΧΟΥ 24, ΜΑΡΟΥΣΙ

ΤΟΠΟΣ & ΧΡΟΝΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΑΘΗΝΑ 7/6/1968

ΣΠΟΥΔΕΣ

ΙΟΥΝΙΟΣ 1990 ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ ΤΕΙ ΛΑΡΙΣΑΣ

Πτυχιακή εργασία: Ιοί της γρίππης και παραγρίππης

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 1995 ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2006 ΛΗΨΗ ΤΟΥ ΤΙΤΛΟΥ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΜΑΡΤΙΟΣ `97 – ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ `97 401 ΓΕΝΙΚΟ ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ, ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ `97 – ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ `99 ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ ΣΤΗ ΝΑΞΟ
(Περιφερειακό ιατρείο Κορωνίδας)

ΙΟΥΝΙΟΣ `99 – ΙΟΥΝΙΟΣ `01

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΚΑΤ»

ΜΑΡΤΙΟΣ `02 – ΜΑΡΤΙΟΣ `06

Α΄ Κ/Δ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΩΝΑΣΕΙΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ
ΚΕΝΤΡΟ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2006 – ΙΟΥΛΙΟΣ 2007 ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΣΤΟ
ΙΑΣΩ GENERAL (ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ)

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2007-ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2008: ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΙΔΙΩΤΙΚΟΥ ΠΟΛΥΙΑΤΡΕΙΟΥ (ΧΡΗΣΤΟΣ ΧΡΗΣΤΟΥ, Λ. ΚΗΦΙΣΙΑΣ 116,
ΜΑΡΟΥΣΙ)

2008 : ΜΕΛΟΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

2007 – σήμερα: ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ-ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ ΩΝΑΣΕΙΟΥ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ
ΚΕΝΤΡΟΥ:

1. Ιατρείο Πνευμονικής Υπέρτασης με σκοπό την κλινική εξέταση, υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο, αιμοδυναμική μελέτη στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο και θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με Πνευμονική Υπέρταση
2. Απασχόληση στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο ως Επεμβατικός Καρδιολόγος και καταγραφή στοιχείων για το registry του Β΄ Τμήματος Αιμοδυναμικών Μελετών & Επεμβατικής Καρδιολογίας του Ω.Κ.Κ
3. Εργαστήριο Υπερηχοκαρδιογραφίας Β΄ για διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφικών Μελετών.

2014: ΜΕΛΟΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ
ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΩΣ ΣΥΝ-ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

1. **ΤΙΤΛΟΣ:** Τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, παράλληλων ομάδων 24 εβδομάδων για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του rosuvastatin 10, 20 και 40 mg έναντι εκείνων του atorvastatin 10, 20, 40 και 80 mg, σε αναγκαστική τιτλοποίηση στην θεραπεία ασθενών με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και είτε ιστορικό στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) ή κλινικές ενδείξεις αθηροσκλήρωσης ή ισοδύναμου παράγοντα κινδύνου για ΣΝ (βαθμολογία 10ετούς κινδύνου >20%)

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ: 4522IL/0103 (ECLIPSE)

ΧΟΡΗΓΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ: ASTRA ZENECA

ΚΥΡΙΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ: Δρ. ΓΕΝΟΒΕΦΑ ΚΟΛΟΒΟΥ

2. **ΤΙΤΛΟΣ:** Πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με μη ενεργό φάρμακο κλινική μελέτη για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και ανοχής του bosentan (Tracleer® 62,5 και 125mg) σε ασθενείς με ήπια συμπτωματική πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ: AC-052-364 (EARLY)

ΧΟΡΗΓΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ: ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd

ΚΥΡΙΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ: Δρ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΑΓΓΙΝΑΣ

3. **ΤΙΤΛΟΣ:** ΜΕΛΕΤΗ SOS (ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΟΥ ΚΕΚΑΛΥΜΜΕΝΟΥ ΜΕ ΠΑΚΛΙΤΑΞΕΛΗ TAXUS STENT vs ΤΟΥ ΣΥΜΒΑΤΙΚΟΥ EXPRESS, ΣΕ ΒΛΑΒΕΣ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ)

ΚΥΡΙΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ: Δρ. ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΒΟΥΔΡΗΣ

4. **ΤΙΤΛΟΣ:** Μελέτη έκβασης ασθενών μετά από εμφύτευση stent τύπου Endeavor έναντι εμφύτευσης stent τύπου Cypher (Protect Trial) (Τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, παράλληλων ομάδων)

ΚΥΡΙΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ: Δρ. ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΒΟΥΔΡΗΣ

5. **ΤΙΤΛΟΣ :** Διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του 1mg, 5mg και 20mg τρις ημερησίως σιλντεναφίλης για την αντιμετώπιση ασθενών >18 ετών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ: A 1481244

ΧΟΡΗΓΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ: PFIZER

ΚΥΡΙΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ: Δρ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΑΓΓΙΝΑΣ

5. **ΤΙΤΛΟΣ:** A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of ACT-293987 in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Μελέτη GRIPHON.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ: A 1481244

ΧΟΡΗΓΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ: ACTELION

ΚΥΡΙΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ: Δρ. Βασίλης Βούδρης

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Μετεκπαίδευση στην επεμβατική καρδιολογία από 9/2006 έως σήμερα (Δρ. Βασίλειος Βούδρης, Διευθυντής Β΄ Τμήματος Αιμοδυναμικών Μελετών & Επεμβατικής Καρδιολογίας Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. V. Voudris, E. Alexopoulos, **P.Karyofyllis**, J.Malakos, A. Manginas, C. Spargias, G. Pavlides, S.Patsilnakos, A. Anyfantakis, D.V. Cokkinos: Prospective in native coronary artery stenosis treated with sirolimus- eluting stent (ONASSIS) registry-Acute results and mid-term outcome: A single center experience . J Invasive Cardiol. 2005 Aug ; 17(8):401-5
2. Mavrogeni S. , Spargias K. , karagiannis S. , **Kariofilis P.** , Cokkinos DD., Douskou M. ,Cokkinos DV : Anomalous origin of right coronary artery : Magnetic resonance angiography and viability study. *Int J Cardiol* 2006;109:195-200
3. Spargias K. ,**Kariofyllis P.** , Mavrogeni S. : Percutaneous coronary intervention in anomalous right coronary arteries arising from the left sinus of valsalva : a report of two cases and observations on the pattern of atherosclerosis. J Invasive Cardiol. 2006 Feb; 18 (2):E78-81
4. Kolovou G, Anagnostopoulou K, **Karyofyllis P**, Salpea K, Pilatis N, Yiannakouris N, Zarkalis D, Cokkinos DV. Polymorphisms of the cholesteryl ester transfer protein gene and severity of coronary stenosis estimated by Gensini and Jeopardy Scores. *Clin Invest Med.* 2006;29(1):14-9.
5. Emmanouil S. Brilakis, Christopher Lichtenwalter, James A. de Lemos, Michele Roesle, Owen Obel, Donald Haagen, Bilal Saeed, Chiranjeevi Gadiparthi, Joseph K. Bissett, Rajesh Sachdeva, Vassilios V. Voudris, **Panagiotis Karyofyllis**, Biswajit Kar, James Rossen, Panayotis Fasseas, Peter Berger, Subhash Banerjee. A Randomized Controlled

Trial of a Paclitaxel-Eluting Stent Versus a Similar Bare-Metal Stent in Saphenous Vein Graft Lesions. The SOS (Stenting Of Saphenous Vein Grafts) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53:919-928

6. V. Voudris, **P.Kariofillis**, S. Thomopoulou, S.Patsilinakos, A. Manginas, C. Spargias, G. Pavlides, D.V. Cokkinos. Predictors for very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation in diabetic patients. *EuroInterv*.2009;4:485-491.
7. **Panagiotis Karyofillis**, Athanasios Manginas, Sofia Thomopoulou, Dimitrios Balanos, Konstantinos Spargias, Dennis Cokkinos. Pulmonary arterial hypertension: many years' experience and modern approach to a malignant disease in a pulmonary hypertension centre. *Hellenic J Cardiol*. 2009;50 (6):484-492
8. Panagiotis Kariofillis, Irene Mastorakou, and Vassilis Voudris Origin of Right and Left Coronary Arteries From the Right Sinus of Valsalva as a Common Coronary Trunk. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2009; 2:805-806
9. Christopher Lichtenwalter, James A. de Lemos, Michele Roesle, Owen Obel, Elizabeth M. Holper, Donald Haagen, Bilal Saeed, Jose Miguel Iturbe, Kendrick Shunk, Joseph K. Bissett, Rajesh Sachdeva, Vassilios V. Voudris , **Panagiotis Karyofillis**, Biswajit Kar, James Rossen, Panayotis Fasseas, Peter Berger, Subhash Banerjee, Emmanouil S. Brilakis. Clinical Presentation and Angiographic Characteristics of Saphenous Vein Graft Failure After Stenting: Insights From the SOS (Stenting Of Saphenous Vein Grafts) Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2:855-860
10. Karavolias GK, Georgiadou P, Gkouziouta A, **Kariofillis P**, Karabela G, Tsiapras D, Sbarouni E, Chaidaroglou A, Degiannis D, Adamopoulos S, Voudris V. Short and long term anti-inflammatory effects of bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: relation to clinical and hemodynamic responses. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14:1283-9.
11. Vassilis Voudris, **Panagiotis Karyofillis**, Sofia Thomopoulou, Constantinos Doulaptsis, Dennis V Cokkinos. Long-term results after drug-eluting stent implantation in diabetic patients according to diabetic treatment. *Hellenic J Cardiol* 2011;52:15-22.
12. Jeroudi OM, Abdel-Karim AR, Michael TT, Lichtenwalter C, de Lemos JA, Obel O, Addo T, Roesle M, Haagen D, Rangan BV, Raghunathan D, DaSilva M, Saeed B,

Bissett JK, Sachdeva R, Voudris VV, **Karyofillis P**, Kar B, Rossen J, Fasseas P, Berger P, Banerjee S, Brilakis ES. Paclitaxel-eluting stents reduce neointimal hyperplasia compared to bare metal stents in saphenous vein grafts: intravascular ultrasonography analysis of the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *EuroIntervention*. 2011;7:948-54.

13. Michael TT, Abdel-karim AR, Papayannis A, Lichtenwalter C, de Lemos JA, Obel O, Addo T, Roesle M, Haagen D, Rangan BV, Saeed B, Bissett JK, Sachdeva R, Voudris VV, **Karyofillis P**, Kar B, Rossen J, Fasseas P, Berger PB, Banerjee S, Brilakis ES. Recurrent cardiovascular events with paclitaxel-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions: insights from the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *J Invasive Cardiol*. 2011;23:216-9.
14. Brilakis ES, Lichtenwalter C, Abdel-karim AR, de Lemos JA, Obel O, Addo T, Roesle M, Haagen D, Rangan BV, Saeed B, Bissett JK, Sachdeva R, Voudris VV, **Karyofillis P**, Kar B, Rossen J, Fasseas P, Berger P, Banerjee S. Continued benefit from paclitaxel-eluting compared with bare-metal stent implantation in saphenous vein graft lesions during long-term follow-up of the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:176-82.
15. Badhey N, Lichtenwalter C, de Lemos JA, Roesle M, Obel O, Addo TA, Haagen D, Abdel-Karim AR, Saeed B, Bissett JK, Sachdeva R, Voudris VV, **Karyofillis P**, Kar B, Rossen J, Fasseas P, Berger PB, Banerjee S, Brilakis ES. Contemporary use of embolic protection devices in saphenous vein graft interventions: Insights from the stenting of saphenous vein grafts trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76:263-9.
16. George Karavolias, **Panagiotis Karyofillis**, Panagiota Georgiadou, Vassilis Voudris. Unprotected left main distal bifurcation lesion. *Hellenic J Cardiol*. 2012; 53:480-4
17. Abdel-Karim AR, Da Silva M, Lichtenwalter C, de Lemos JA, Obel O, Addo T, Roesle M, Haagen D, Rangan BV, Makke L, Jeroudi OM, Raghunathan D, Saeed B, Bissett JK, Sachdeva R, Voudris VV, **Karyofillis P**, Kar B, Rossen J, Fasseas P, Berger P, Banerjee S, Brilakis ES. Prevalence and outcomes of intermediate saphenous vein graft lesions: findings from the stenting of saphenous vein grafts randomized-controlled trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:2468-73.

18. Cokkinos P, Gkouziouta A, Karavolias G, **Kariofillis P**, Voudris V. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in a young patient with the Cohen syndrome. *Hellenic J Cardiol.* 2013;54:143-6.
19. Voudris KV, Apostolakis S, **Karyofyllis P**, Doukas K, Zaravinos A, Androutsopoulos VP, Michalis A, Voudris V, Spandidos DA. Genetic diversity of the KCNE1 gene and susceptibility to postoperative atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2014;167:274-280.
20. Voudris V, **Karyofyllis P**, Doulaptsis K, Moukas I, Thomopoulou S, Cokkinos DV. Long-term dual antiplatelet treatment and bleeding complications in diabetic patients treated with drug-eluting stent implantation. *IJC Heart & Vasculature.* 2014;5:57-62.
21. Thomopoulou S, Vavuranakis M, **Karyofyllis P**, Kariori M, Karavolias G, Balanika M, Smyrli A, Stefopoulos C, Sbarouni E, Moldovan C, Khoury M, Stefanadis C, Voudris V. Four-year clinical results of transcatheter self-expanding Medtronic CoreValve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis. *Age and Ageing.* 2016; 45(3):427-30
22. Kostopoulou A, **Karyofyllis P**, Livanis E, Karavolias G, Theodorakis G, Paraskevaides J, Voudris V. Management of Coronary Artery Disease and Conduction Abnormalities in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18(2):9. doi: 10.1007/s11936-015-0432-8.
23. Demerouti E, Manginas A, Petrou E, Katsilouli S, **Karyofyllis P**, Athanassopoulos G, Karatasakis G, Iakovou I, Mihas K, Mastorakou I. Cardiac Dual-source Computed Tomography for the Detection of Left Main Compression Syndrome in Patients with Pulmonary Hypertension. *Open Cardiovasc Med J.* 2016;10:130-7.
24. Kostopoulou A, **Karyofyllis P**, Livanis E, Thomopoulou S, Stefopoulos C, Doudoumis K, Theodorakis G, Voudris V. Permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation of a CoreValve prosthesis as determined by electrocardiographic and electrophysiological predictors: a single-centre experience. *Europace.* 2016;18:131-7.

ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ

1. **ΛΙΠΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ – ΝΕΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ, Γ. ΚΟΛΟΒΟΥ (εκδότης), σελ. 429-436, Παρισιάνος, 2^η έκδοση, 2005**
2. **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΗΜΕΡΙΔΕΣ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ “Γ. ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ”.** ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΥΝΗΘΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΓΙΑΤΡΟ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ. ΤΟΜΟΣ Α΄, σελ. 375-385.
3. **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΗΜΕΡΙΔΕΣ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ “Γ. ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ”.** ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΥΝΗΘΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΓΙΑΤΡΟ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Η Διαχείριση του στεφανιαίου Διαβητικού ασθενούς. Συντηρητική αγωγή, Αγγειοπλαστική ή By- pass;
4. **ΤΙΜΗΤΙΚΟΣ ΤΟΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΟΥ ΔΙΟΝΥΣΙΟΥ Φ. ΚΟΚΚΙΝΟΥ. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΤΗΚΑΝ ΜΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΝΔΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΠΡΟΘΕΣΕΩΝ.** Σελ. 259-266, Παρισιάνος 2012.

ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ

Από Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία για την εργασία: “ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ” ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2009.

Χρηματοδότηση από Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία του ερευνητικού πρωτοκόλλου με τίτλο: Μελέτη επαγωγής και επιδιόρθωσης βλαβών DNA και χρωμοσωματικών αλλοιώσεων μετά από έκθεση σε χαμηλές δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας X κατά τις αιμοδυναμικές πράξεις

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

Background: One of the major and most frequent complications with transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is the damage of the conduction system that can result in the development of complete atrioventricular (AV) block and new bundle branch block (BB).

Aim: The purpose of this study was to assess clinical, electrocardiographic, and electrophysiological predictors of conduction abnormalities in patients undergoing TAVI with the CoreValve prosthesis.

Methods: Forty-five consecutive patients with severe aortic stenosis, who underwent CoreValve transcatheter implantation were randomized 2:1 to electrocardiographic and electrocardiographic plus electrophysiological evaluations. Pacemakers were implanted in patients with complete AV block. Follow-up was performed at 1, 6, 12, and 24 months.

Results: Conduction was affected in the total group of patients undergoing TAVI. The QRS widened, basically due to new left bundle branch blocks (LBBBs). Within 1 month, 10 patients (22%) developed complete AV block and 15 patients (33%) developed a new bundle BB, with LBBBs being the most common (14–31%). In the 30 patients who underwent an electrophysiological study, prolonged HV intervals were prognostic for pacemaker implantation.

Conclusion: Conduction was affected in patients undergoing TAVI with CoreValve implantation, but serious complications that required permanent pacing generally occurred in patients with pre-existing conduction abnormalities.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Μιά από τις σημαντικότερες και συχνότερες επιπλοκές μετά από διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI) είναι η βλάβη στο σύστημα αγωγής που μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού και νέων σκελικών αποκλεισμών.

Σκοπός. Σκοπός της μελέτης ήταν η ανίχνευση κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών και ηλεκτροφυσιολογικών παραγόντων υπεύθυνων για διαταραχές αγωγής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI με τη βαλβίδα τύπου CoreValve.

Μέθοδοι. Σαρανταπέντε διαδοχικοί ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση που υποβλήθηκαν σε διακαθετηριακή εμφύτευση CoreValve τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε ηλεκτροκαρδιογραφικές και ηλεκτροφυσιολογικές συν ηλεκτροκαρδιογραφικές εκτιμήσεις. Στους ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό εμφυτεύθηκαν βηματοδότες. Παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε στους 1,6,12 και 24 μήνες.

Αποτελέσματα. Η αγωγή επηρεάστηκε στο σύνολο των ασθενών μετά την TAVI. Το QRS διευρύνθηκε κυρίως λόγω των νέων αποκλεισμών αριστερού σκέλους (LBBBs). Εντός μηνός, 10 ασθενείς (22%) εμφάνισαν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και 15 ασθενείς (33%) κάποιο νέο σκελικό αποκλεισμό, με τα LBBBs να είναι τα πιο συχνά (14–31%). Στους 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, τα παρατεταμένα διαστήματα HV ήταν προγνωστικά για εμφύτευση βηματοδότη.

Συμπέρασμα. Η αγωγή επηρεάστηκε στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI με τοποθέτηση CoreValve, αλλά σοβαρές επιπλοκές που απαιτήθηκε εμφύτευση βηματοδότη παρουσιάστηκαν γενικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές αγωγής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1.1 Γενικά στοιχεία ανατομίας.....	24
1.2 Εμβρυολογία.....	25
1.3 Αδρή ανατομική.....	26
α. Δακτύλιος.....	26
β. Πτυχές.....	26
γ. Ταινίες (commissures).....	27
1.4 Σχέση μεταξύ της αορτικής βαλβίδας και του συστήματος αγωγής.....	28

2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

2.1 Εκφύλιση της αορτικής βαλβίδας: Επιδημιολογία, αιτιολογία και παθογένεια.....	30
2.2 Παθολογική φυσιολογία.....	31
2.3 Φυσική ιστορία της αορτικής στένωσης.....	32
2.4 Στάδια της βαλβιδικής αορτικής στένωσης.....	34

3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

3.1 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	37
3.2 Ενδείξεις για επέμβαση.....	37
3.3 Είδη χειρουργικών προσθετικών βαλβίδων.....	40
3.4 Βαλβιδοπλαστική Αορτής με Μπαλόνη.....	41
3.5 Η λογική της χρήσης μιας λιγότερο επεμβατικής τεχνικής.....	42
3.6 Εκτίμηση του κινδύνου για διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.....	43
3.7 Ενδείξεις για διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.....	43

4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4.1 Επιλογή ασθενών για διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας.....	46
4.2 Κλινική εκτίμηση ασθενούς υποψηφίου για TAVI.....	46
– Ασθενείς υψηλού κινδύνου.....	46
– Ανεγχείρητοι ασθενείς.....	48
4.3 Ανατομικά κριτήρια καταλληλότητας ασθενή υποψηφίου για TAVI.....	48
– Ο αορτικός δακτύλιος.....	50
– Αορτική ρίζα και στόμια στεφανιαίων αγγείων.....	50
– Έλεγχος των περιφερικών αγγείων και επιλογή της οδού πρόσβασης για την εμφύτευση της βαλβίδας.....	53
4.4 Περιγραφή των διακαθετηριακών αορτικών βαλβίδων.....	54
4.5 Στοιχεία της με μπαλόνι εκτεινόμενης βαλβίδας.....	55

5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

5.1 Αγωγή στην κολποκοιλιακή σύνδεση.....	57
– Ανατομία.....	57
– Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του κολποκοιλιακού κόμβου.....	57
5.2 Ενδοκοιλιακή αγωγή.....	57
– Ανατομία.....	57
– Αγωγή στις ίνες του Purkinje.....	58
5.3 Ηλεκτροφυσιολογικοί ορισμοί.....	58
– Ανερέθιστη περίοδος.....	58
– Δραστική ανερέθιστη περίοδος.....	58
– Βραχύτερο διάστημα με αγωγή 1:1.....	58
5.4 Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.....	59

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1.1 Σκοπός της μελέτης.....	64
1.2 Μέθοδοι.....	65
– Πληθυσμός της μελέτης.....	65
– Κριτήρια εισαγωγής.....	66

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

2.1 Περιγραφή της αυτοεκτεινόμενης βαλβίδας.....	67
2.2 Περιγραφή της συσκευής.....	68
2.3 Κλινικά και επεμβατικά στοιχεία.....	71
2.4 Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.....	71
2.5 Κλινική παρακολούθηση.....	71
2.6 Στατιστική ανάλυση.....	72

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	73
3.1 Για το σύνολο του πληθυσμού. Βασικά χαρακτηριστικά, ΗΚΓ, τυχαιοποίηση.....	73
3.2 Εμφύτευση βηματοδότη.....	79
3.3 Η υποομάδα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης.....	81
3.4 Μακροχρόνια παρακολούθηση.....	86
3.5 Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση.....	89

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4.1 Συζήτηση.....	91
4.2 Συμπέρασμα.....	97

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

Βιβλιογραφία.....	99
-------------------	----

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

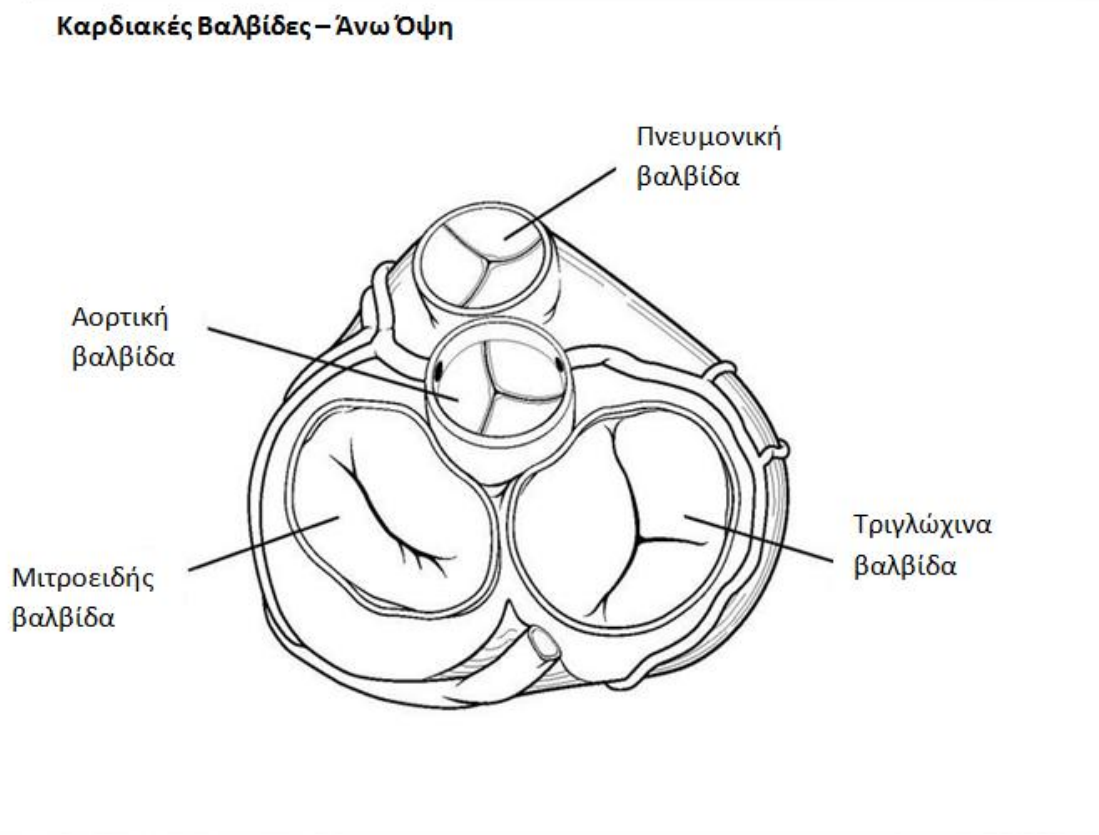
1.1 Γενικά στοιχεία ανατομίας

Η φυσιολογική καρδιά του ανθρώπου έχει τέσσερις βαλβίδες που ρυθμίζουν την αιματική ροή εντός και εκτός αυτής. Αυτές οι βαλβίδες είναι α) η τριγλώχινα, μεταξύ δεξιού κόλπου και δεξιάς κοιλίας, β) η πνευμονική, μεταξύ δεξιάς κοιλίας και πνευμονικής αρτηρίας, γ) η μιτροειδής, μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας και δ) η αορτική, μεταξύ αριστερής κοιλίας και αορτής. Η αορτική και πνευμονική βαλβίδα είναι γνωστές ως ημισελινοειδείς ή μηννοειδείς βαλβίδες, ενώ η τριγλώχινα και η μιτροειδής αναφέρονται ως κολποκοιλιακές βαλβίδες. Όλες οι βαλβίδες είναι τρίφυλλες εκτός της μιτροειδούς που είναι δίφυλλη. Όλες οι βαλβίδες περιβάλλονται από ινώδη ιστό που σχηματίζει μερικώς ή πλήρως βαλβιδικό δακτύλιο. Οι ινώδεις δακτύλιοι αποτελούν τον ινώδη σκελετό της καρδιάς και χρησιμεύουν για την πρόσφυση των μυικών ινών σταθεροποιώντας τις βαλβιδικές δομές.

Η αορτική βαλβίδα χωροθετείται μεταξύ του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας και της ανιούσας αορτής. Σχηματίζει ουσιαστικά τον “πυρήνα” της καρδιάς και έρχεται σε στενή σχέση με άλλες σημαντικές καρδιακές δομές, ειδικότερα με την πνευμονική βαλβίδα προσθίως, τη μιτροειδή οπισθοπλαγίως και την τριγλώχινα οπισθοκεντρικώς¹. (Σχήμα 1)

Η λειτουργία της αορτικής βαλβίδας συνίσταται στο να εμποδίσει την παλινδρόμηση του αίματος από την αορτή στην αριστερή κοιλία κατά την κοιλιακή διαστολή και να επιτρέψει την επαρκή ροή του αίματος – καρδιακή παροχή – από την αριστερή κοιλία στην αορτή κατά την κοιλιακή συστολή. Η αορτική βαλβίδα έχει τρία κύρια συστατικά: το δακτύλιο, τις πτυχές και τις ταινίες.

Σχήμα 1: Καρδιακές Βαλβίδες



1.2 Εμβρυολογία

Ο σχηματισμός των μηνοειδών βαλβίδων ξεκινά κατά την τέταρτη εβδομάδα της κύησης. Τότε, δύο αντικριστές, η δεξιά-άνω και αριστερή-κάτω ενδοκαρδιακή προσεκβολή εμφανίζονται στην κεφαλική πλευρά του αρτηριακού κορμού. Διαδοχικά, παρεμβάλλονται και σχηματίζονται δύο επιπλέον ενδοκαρδιακές προσεκβολές, κάθε μία σε γωνία 90° με τις προαναφερόμενες δεξιά-άνω και αριστερή-κάτω προσεκβολή.

Η δεξιά-άνω και αριστερή-κάτω προσεκβολή συμπλησιάζουν και ενώνονται προκειμένου να σχηματιστεί το διάφραγμα του κορμού. Αυτό στη συνέχεια υπόκειται σε μία σύμπλοκη

διεργασία διαφοροποίησης, προκειμένου τελικά να σχηματισθούν η δεξιά και αριστερή αορτική πτυχή και οι δύο πτυχές της πνευμονικής βαλβίδας. Από τις άλλες δύο παρεμβαλλόμενες ενδοκαρδιακές προσεκβολές, η δεξιά σχηματίζει την οπίσθια αορτική πτυχή, ενώ η αριστερή την πρόσθια πτυχή της πνευμονικής βαλβίδας. Αυτό λαμβάνει χώρα κατά την αντιωρολογιακή περιστροφή και ουραία μετατόπιση του καρδιακού βολβού. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, οι ενδοκαρδιακές προσεκβολές υφίστανται επίσης διαφοροποίηση από ένα φαινότυπο βαρέων αλύσεων μυοσίνης σε ένα φαινότυπο ακτίνης α-λείων μυών, έχοντας ως αποτέλεσμα την ωρίμανση των αρτηριακών βαλβιδικών πτυχών. Η ακατάλληλη συνένωση ή η ατελής διαφοροποίηση των προαναφερθέντων ενδοκαρδιακών προσεκβολών θεωρείται πως είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση συγγενώς ανατομικά και δομικά μη φυσιολογικών καρδιακών βαλβίδων.²⁻⁴

1.3 Αδρή ανατομική

α. Δακτύλιος

Ο αορτικός δακτύλιος είναι μία δομή από κολλαγόνο που βρίσκεται στη συμβολή της αορτικής βαλβίδας και του κοιλιακού διαφράγματος, που αποτελεί και το ναδίρ του συμπλέγματος της αορτικής βαλβίδας. Αυτή η περιοχή αναφέρεται επίσης ως αορτικό δακτυλίδι και εξυπηρετεί στο να προσδίδει δομική υποστήριξη στο σύμπλεγμα της αορτικής βαλβίδας. Ο δακτύλιος έχει σχήμα στεφανιού και εκτείνεται ως το επίπεδο των αορτικών κόλπων.⁵

β. Πτυχές

Υπάρχουν τρεις αορτικές πτυχές, καθεμιά ημισελινοειδούς σχήματος. Μια μικρή διεύρυνση του εγγύς τμήματος της αορτής σχετίζεται με κάθε αορτική πτυχή και συλλογικά αναφέρονται ως κόλποι του Valsalva ή αορτικοί κόλποι. Η συσχέτισή τους με τα αντίστοιχα στεφανιαία στόμια τους ξεχωρίζει σε αριστερό, δεξιό και οπίσθιο ή μη στεφανιαίο. Στη φυσιολογική καρδιά του ανθρώπου, η αριστερή και δεξιά στεφανιαία αρτηρία εκφύονται από τους αντίστοιχους

αορτικούς κόλπους σε ποσοστό 91% και 93% αντίστοιχα. Οι περισσότερες από τις υπόλοιπες στεφανιαίες εκφύσεις εμφανίζονται πάνω από την κολποσωληνώδη συμβολή και γι' αυτό τεχνικά δε θεωρούνται πως εκφύονται από κάποιο κόλπο. Οι κόλποι του Valsalva μοιράζονται τα ίδια ιστολογικά χαρακτηριστικά με το αορτικό τοίχωμα: έσω χιτώνας, μέσος χιτώνας και έξω χιτώνας. Πάντως, οι βάσεις του αριστερού κα δεξιού αορτικού κόλπου αποτελούνται κυρίως από κοιλιακό μυϊκό ιστό, ενώ η βάση του μη στεφανιαίου κόλπου αποκλειστικά από ινώδη ιστό. Αυτό είναι ένα αποτέλεσμα του κοινού ινώδους σκελετού μεταξύ των δομών της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας.^{6,7}

Οι τρεις αορτικές πτυχές λαμβάνουν το όνομά τους από τους κόλπους του Valsalva στους οποίους υπέρκεινται. Συνήθως η αριστερή και δεξιά αορτική πτυχή είναι ισομεγέθεις, με την οπίθια να είναι ελαφρά μεγαλύτερη στα δύο τρίτα του πληθυσμού, χωρίς όμως αυτό να έχει κάποια κλινική σημασία. Κάθε πτυχή έχει δύο ελεύθερα χείλη, κοινά με τους γειτονικούς κόλπους. Στο κέντρο κάθε ελεύθερου χείλους υπάρχει μια μικρή ινώδης προεξοχή γνωστή ως το οζίδιο του Arantius. Αυτά τα οζίδια βρίσκονται στο σημείο επαφής των αορτικών πτυχών κατά τη σύγκλεισή τους. Η παρυφή κάθε αορτικής πτυχής είναι ελαφρώς παχύτερη από το σώμα της και είναι γνωστή ως μηνίσκος. Οι μηνίσκοι των γειτονικών πτυχών επικαλύπτουν ελαφρώς ο ένας τον άλλο κατά το κλείσιμο της βαλβίδας, προσφέροντας ένα ρόλο αυξημένης υποστήριξης.

γ. Ταινίες (commissures)

Κάθε πτυχή συνδέεται με το τοίχωμα της αορτής μέσω των εξωτερικών χιλιέων του ημικυκλικού της περιγράμματος. Το επίπεδο στο οποίο παρατηρείται αυτή η σύνδεση είναι γνωστό ως κολποσωληνώδης συμβολή και αποτελεί το λειτουργικό επίπεδο του στομίου της αορτικής βαλβίδας. Μία γραμμή οριοθέτησης γνωστή ως υπεραορτική ακρολοφία αναγνωρίζει την κολποσωληνώδη συμβολή και αναπαριστά κυρίως παχυσμένο αορτικό τοίχωμα.

Οι μικροί χώροι μεταξύ του σημείου πρόσφυσης κάθε πτυχής ονομάζονται και ταινίες (commissures) της αορτικής βαλβίδας. Οι τρεις ταινίες κείτονται στην κορυφή του δακτυλίου και διατάσσονται ισομερώς γύρω από τον αορτικό κορμό. Η σύνθεσή τους αποτελείται από ίνες κολλαγόνου διευθετημένες με ακτινικό τρόπο ώστε να εισέρχονται στον έσω χιτώνα της αορτής και να στερεώνονται στο μέσο χιτώνα. Αυτή η μικροσκοπική διαμόρφωση προσφέρει βέλτιστη

υποστήριξη στις βαλβιδικές δομές, με την πίεση στις αορτικές πτυχές να μεταβιβάζεται στο αορτικό τοίχωμα. Η ταινία μεταξύ της αριστερής και οπίσθιας πτυχής εντοπίζεται στη δεξιά οπίσθια πλευρά της αορτικής ρίζας, ενώ η ταινία μεταξύ της δεξιάς και τη μη στεφανιαίας πτυχής εντοπίζεται στη δεξιά πρόσθια πλευρά της αορτικής ρίζας.⁸

Κάτω από τις τρεις ταινίες βρίσκονται 3 περιοχές που καλούνται μεσογλωχινικά τρίγωνα και αποτελούν επεκτάσεις του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας. Κάθε τρίγωνο επεκτείνεται άνω έως το επίπεδο της κολποσωληνώδους συμβολής. Ανατομικά, το τρίγωνο μεταξύ της αριστερής και μη στεφανιαίας πτυχής γειτνιάζει προς τα κάτω με την πρόσθια γλωχίνα της μιτροειδούς. Το τρίγωνο που χωρίζει τον αριστερό και δεξιό αορτικό κόλπο συνέχεια προς τα κάτω με το διαφραγματικό μέρος του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας, με την πρόσθια επιφάνεια του τριγώνου να αντικρύζει την πνευμονική αρτηρία και να προσκολλάται σε αυτήν με το σύνδεσμο του αρτηριακού κώνου στο 50% των περιπτώσεων.

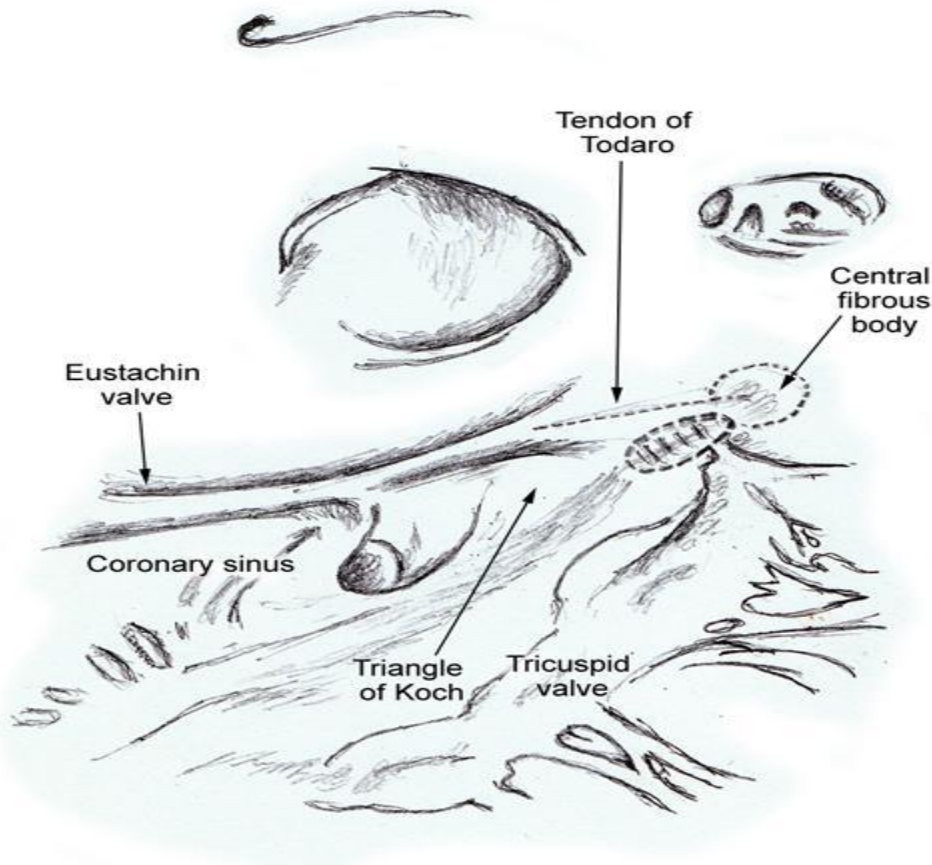
Το τρίγωνο μεταξύ του δεξιού και μη στεφανιαίου κόλπου βρίσκεται σε απευθείας συνέχεια με το μεμβρανώδες κοιλιακό διάφραγμα και αντικρύζει το δεξιό κόλπο. Αυτό το τρίγωνο βρίσκεται σε στενή εγγύτητα με το δεμάτιο του His, καθώς αυτό διατρέχει μέσα από τον κεντρικό ινώδη κορμό αμέσως κάτω από το κατώτερο όριο του μεμβρανώδους κοιλιακού διαφράγματος.

1.4 Σχέση μεταξύ της αορτικής βαλβίδας και του συστήματος αγωγής

Εντός του δεξιού κόλπου, ο κολποκοιλιακός κόμβος εντοπίζεται μέσα στο τρίγωνο του Koch. Αυτό το σημαντικό τρίγωνο οριοθετείται από τον τένοντα του Todaro, την πρόσφυση της διαφραγματικής γλωχίνας της τριγλώχινας βαλβίδας και το στόμιο του στεφανιαίου κόλπου. (Σχήμα 2). Η κορυφή αυτού του τριγώνου καταλαμβάνεται από το κολποκοιλιακό στοιχείο του μεμβρανώδους διαφράγματος. Ο κολποκοιλιακός κόμβος βρίσκεται αμέσως κάτω από την κορυφή του τριγώνου σε γειτονία με το μεμβρανώδες διάφραγμα και γι' αυτό ο κολποκοιλιακός κόμβος βρίσκεται ουσιαστικά σε στενή εγγύτητα με την υποαορτική περιοχή και το μεμβρανώδες διάφραγμα του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας. Αυτή είναι και η σχέση που μας επιτρέπει να κατανοήσουμε γιατί παθολογίες που περιλαμβάνουν την αορτική βαλβίδα μπορούν να οδηγήσουν σε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή ενδοκοιλιακές διαταραχές αγωγιμότητας. Ο κολποκοιλιακός κόμβος συνεχίζει σαν δεμάτιο του His, διαπερνώντας το μεμβρανώδες διάφραγμα και εισχωρώντας προς αριστερά διμέσου του κεντρικού ινώδους

σώματος. Στην αριστερή πλευρά, ο άξονας αγωγής εξέρχεται αμέσως κάτω από το μεμβρανώδες διάφραγμα και διατρέχει επιφανειακά κατά μήκος της ακρολοφίας του κοιλιακού διαφράγματος, δημιουργώντας τα δεμάτια του αριστερού σκέλους. Όταν επισκοπείται από τα αριστερά, το σκέλος είναι στενά συνδεδεμένο με τη βάση του τριγώνου που χωρίζει τη μη στεφανιαία και τη δεξιά στεφανιαία αορτική πτυχή, με το άνω μέρος του σκέλους να συνδέεται στενά με τη δεξιά στεφανιαία πτυχή. Αυτές οι ανατομικές σχέσεις είναι υπεύθυνες και για τη δυνητική εμφάνιση διαταραχών αγωγής μετά τη διαδερμική κυρίως εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.

Σχήμα 2. Το τρίγωνο του Koch. Η γραμμοσκιασμένη περιοχή που γειτνιάζει με το κεντρικό ινώδες σώμα είναι κατά προσέγγιση η περιοχή του κολποκοιλιακού κόμβου.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

2.1 Εκφύλιση της αορτικής βαλβίδας: Επιδημιολογία, αιτιολογία και παθογένεια

Παρά τη δραματική μείωση της επίπτωσης της ρευματικής καρδιακής νόσου τις τελευταίες 5 δεκαετίες, δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια μείωση της επίπτωσης στη βαλβιδική καρδιακή νόσο. Η εκφυλιστική αορτική βαλβιδική νόσος έχει γίνει η πιο κοινή αιτία βαλβιδικής καρδιακής νόσου στο Δυτικό κόσμο, προκαλώντας σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Μη θεωρούμενη πλέον ως καλόγητος επακόλουθο του γήρατος, η ασβέστωση της βαλβίδας είναι το αποτέλεσμα μιας ενεργητικής διεργασίας όπου, παρόμοια με την αθηρωσκληρωτική αγγειακή νόσο, προηγείται διάσπαση της βασικής μεμβράνης, διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων και εναπόθεση λιπιδίων και σχετίζεται με διαβήτη, υπερχοληστεριναίμια, υπέρταση και κάπνισμα. Πάντως, αυτοί οι παθολογικοί μηχανισμοί μπορεί να επιταχυνθούν από ειδικές καταστάσεις όπως η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, η ομόζυγος υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου II, η νόσος Paget, η έκθεση σε ακτινοβολίες.

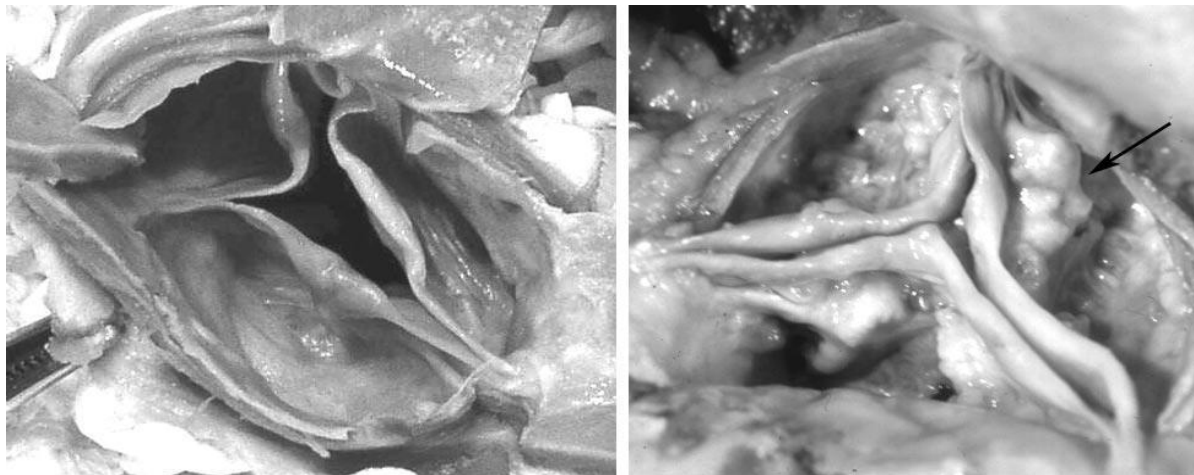
Η αορτική βαλβιδική νόσος είναι η τρίτη πιο κοινή αιτία καρδιαγγειακής νόσου και η επίπτωση της εκφυλιστικής αορτικής βαλβιδικής νόσου αυξάνει καθώς αυξάνεται το προσδόκιμο επιβίωσης. Εκτιμάται πως η αορτική βαλβιδική νόσος είναι υπεύθυνη για πάνω από 25000 θανάτους ετησίως στις ΗΠΑ.⁹

Στη Euro Heart Survey, η αορτική στένωση ήταν η πιο συχνή αιτιολογία απλής γηγενούς βαλβιδικής νόσου της αριστερής καρδιάς και ήταν κυρίως εκφυλιστικής αρχής.¹⁰ Στην αορτική στένωση παρατηρείται ελάττωση στην κίνηση των πτυχών και στη δραστική επιφάνεια της βαλβίδας: η στένωση προκαλείται από εναπόθεση ασβεστίου από τη βάση προς το περιφερικό άκρο των πτυχών (Εικόνα 1). Η ασβεστοποιός διεργασία μπορεί να συμπεριλάβει τα στεφανιαία στόμια, το αορτικό τοίχωμα (πορσελανοειδής αορτή), την πρόσθια μιτροειδική γλωχίνα και το μιτροειδικό δακτύλιο και το σύστημα αγωγής.

Παρά τους πολλαπλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου παρατηρείται ανακολουθία στη συνυπάρχουσα επίπτωση μεταξύ ασβεστοποιού αορτικής στένωσης και στεφανιαίας νόσου. Μόνο οι μισοί από τους ασθενείς με σημαντική ασβεστοποιό αορτική στένωση έχουν σημαντική στεφανιαία νόσο, και οι περισσότεροι από τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο δεν έχουν αορτική

στένωση.¹¹ Αυτή η ανακολουθία υπογραμμίζει το γεγονός πως παρά τους κοινούς παράγοντες κινδύνου μεταξύ των δύο οντοτήτων, επιπρόσθετοι παράγοντες συμβάλλουν για την ανάπτυξη της εκφυλιστικής αορτικής καρδιακής νόσου.

Εικόνα 1. Μακροσκοπική άποψη αορτικής βαλβίδας. Αριστερά παράδειγμα φυσιολογικής αορτικής βαλβίδας. Δεξιά, αορτική βαλβίδα με ασβεστοποιό εκφύλιση.



2.2 Παθολογική Φυσιολογία

Η βαλβιδική στένωση της αορτής έχει ως αποτέλεσμα τη χρόνια φόρτιση πίεσης της αριστερής κοιλίας. Σε οποιοδήποτε στάδιο όμως, η φυσική ιστορία της αορτικής στένωσης αντανακλά τη λειτουργική ακεραιότητα της μιτροειδούς βαλβίδας. Για όσο διατηρείται η επαρκής λειτουργία της μιτροειδούς, το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο προστατεύεται από τη συστολική φόρτιση πίεσης που επιβάλλεται από την αορτική στένωση. Σε αντίθεση με τις παθήσεις της μιτροειδούς, όπου εμπλέκεται ευθέως η πνευμονική κυκλοφορία, η αντισταθμιστική συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας επιτρέπει στην υπερφορτισμένη με πίεση αριστερή κοιλία να διατηρεί όγκο παλμού με μέτριες αυξήσεις στη διαστολική πίεση και οι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί για πολλά χρόνια. Τελικά πάντως, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η μυοκαρδιακή ίνωση προκαλούν είτε διαστολική δυσλειτουργία με την έναρξη συμπτωμάτων συμφόρησης ή

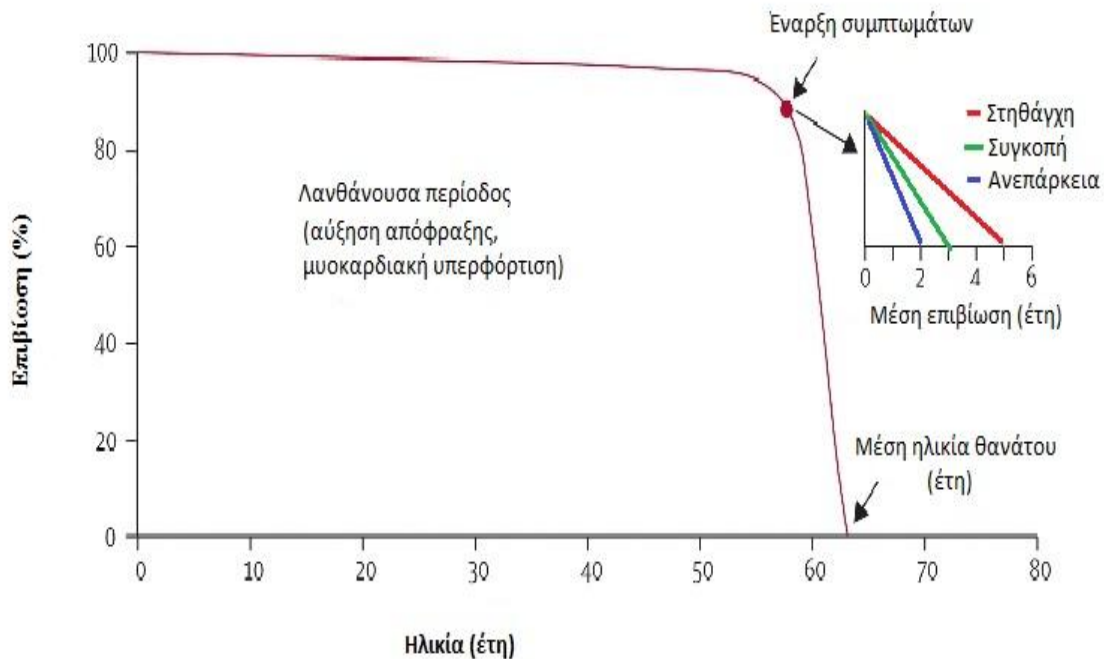
αύξηση των μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο σε βάρος της προσφοράς του με αποτέλεσμα την έναρξη στηθάγχης. Μερικοί ασθενείς μπορεί επίσης να βιώσουν συγκοπή κατά την προσπάθεια, πιθανώς αντανακλώντας την ανικανότητα αύξησης της καρδιακής παροχής και διατήρησης της αρτηριακής πίεσης ως απάντηση στην αγγειοδιαστολή. Πάντως και η νευροκαρδιογενής συγκοπή μπορεί να ευθύνεται για τέτοια επεισόδια. Στα τελικά στάδια της νόσου, η καρδιακή παροχή, ο όγκος παλμού και επομένως η κλίση πίεσης αριστερής κοιλίας-αορτής μειώνονται, ενώ η μέση πίεση του αριστερού κόλπου, πνευμονικών τριχοειδών, πνευμονικής αρτηρίας, η συστολική και διαστολική πίεση δεξιάς κοιλίας και η πίεση του δεξιού κόλπου αυξάνονται, συχνά με αυτή την αλληλλουχία.

2.3 Φυσική ιστορία της αορτικής στένωσης

Σε αντίθεση με τη στένωση μιτροειδούς που οδηγεί σε συμπτώματα σχεδόν αμέσως, οι ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτής παραμένουν ασυμπτωματικοί για αρκετά χρόνια παρά την παρουσία σοβαρής απόφραξης. Έτσι, υπάρχει μια αρκετά μακρά λανθάνουσα περίοδος όπου η νοσηρότητα και θνητότητα είναι πολύ χαμηλές. Υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες, καθώς και με με καρδιακό καθετηριασμό υποδεικνύουν μία ετήσια μείωση της βαλβιδικής επιφάνειας κατά $0.1 - 0.3 \text{ cm}^2$ με μέσο όρο $\sim 0.12 \pm 0.19 \text{ cm}^2/\text{έτος}$, ενώ η αορτική ταχύτητα του πίδακα αυξάνεται κατά $0.32 \pm 0.34 \text{ m/sec}$ ανά έτος και η μέση κλίση κατά $7 \pm 7 \text{ mmHg}$ ανά έτος.¹² Μετά όμως από τη μακρά λανθάνουσα περίοδο τελικά θα εμφανιστούν συμπτώματα και η μέση επιβίωση θα πέσει στα 1-3 έτη.^{13,14} Έτσι λοιπόν, η κατανόηση της φυσικής προόδου της σοβαρής αορτικής στένωσης είναι χρήσιμη στον προγραμματισμό της παρακολούθησης αλλά και της τελικής αντιμετώπισης. Όταν η μέγιστη αορτική ταχύτητα είναι μεγαλύτερη από 4 m/sec , η πιθανότητα ο ασθενής να παραμείνει εν ζωή για τα επόμενα δύο χρόνια χωρίς αντικατάσταση βαλβίδας είναι μόνο $21 \pm 18\%$. Ο Pellikka και συν.¹⁵ μελέτησαν περισσότερους από 600 ασθενείς με μεμονωμένη ασυμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας και μέγιστη συστολική ταχύτητα $\geq 4 \text{ m/sec}$ με ηχοκαρδιογραφία Doppler που δεν παραπέμφθηκαν για επέμβαση στην αρχική εκτίμηση. Κατά την παρακολούθηση, οι περισσότεροι από αυτούς ανέπτυξαν συμπτώματα μέσα σε 5 έτη. Το 1% ανά έτος πέθανε αιφνίδια, και οι ασθενείς με μέγιστη ταχύτητα $\geq 4.5 \text{ m/sec}$ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν συμπτώματα ή να πεθάνουν από καρδιαγγειακό θάνατο.

Στην πραγματικότητα, για τους ασθενείς όπου η απόφραξη δε διορθώνεται, η πρόγνωση είναι πτωχή από τη στιγμή που θα εμφανιστούν συμπτώματα. Οι καμπύλες επιβίωσης δείχνουν πως το διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων έως το θάνατο είναι 2 έτη για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, 3 έτη για αυτούς με συγκοπή και 5 έτη για αυτούς με στηθάγχη. (Σχήμα 3)

Σχήμα 3. Η φυσική ιστορία της αορτικής στένωσης χωρίς επεμβατική αντιμετώπιση (Τροποποίηση από Ross J Jr, Braunwald E: Aortic stenosis. Circulation. 38[SupplV]:61, 1968).



2.4 Στάδια της βαλβιδικής αορτικής στένωσης

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των ασθενών με βαλβιδική αορτική στένωση εξαρτώνται από την ακριβή διάγνωση της αιτίας και του σταδίου της νόσου. Στον Πίνακα 1 φαίνονται τα στάδια της αορτικής στένωσης που καλύπτουν ένα φάσμα που κυμαίνεται από τους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για στένωση αορτής (στάδιο A) ή με προοδευτική αιμοδυναμική απόφραξη (στάδιο B) έως την σοβαρή αλλά ασυμπτωματική (στάδιο C) και σοβαρή συμπτωματική στένωση της αορτής (στάδιο D).¹⁶ Κάθε ένα από αυτά τα στάδια καθορίζεται από την ανατομία της βαλβίδας, τα αιμοδυναμικά της, τις συνέπειες από τη βαλβιδική απόφραξη στην αριστερή κοιλία και την αγγείωση, όπως επίσης και από τα συμπτώματα. Η αιμοδυναμική σοβαρότητα χαρακτηρίζεται καλύτερα από τη μέγιστη διαορτική ταχύτητα (ή μέση κλίση πίεσης) όταν η διαορτική ροή είναι φυσιολογική. Πάντως, μερικοί ασθενείς με στένωση αορτής έχουν χαμηλή διαορτική ροή είτε λόγω συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, είτε λόγω μιας μικρής υπερτροφικής αριστερής κοιλίας με χαμηλό όγκο παλμού. Αυτές οι κατηγορίες σοβαρής αορτικής στένωσης παριστάνουν μία διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση εντελώς διαφορετική από την πλειονότητα των ασθενών με στένωση αορτής που έχουν υψηλή κλίση πίεσης και ταχύτητες όταν η στένωση είναι σοβαρή. Αυτές οι ξεχωριστές υποομάδες με αορτική στένωση χαμηλής ροής χαρακτηρίζονται ως D2 (με χαμηλό κλάσμα εξώθησης) και D3 (με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης).

Ο ορισμός της σοβαρής αορτικής στένωσης βασίζεται σε μελέτες της φυσικής ιστορίας ασθενών με ανεγχείρητη στένωση αορτής, που δείχνουν πως η πρόγνωση είναι πτωχή από τη στιγμή που υπάρχουν μέγιστες ταχύτητες στο επίπεδο της αορτικής βαλβίδας $> 4\text{ m/sec}$ που αντιστοιχούν σε μέση κλίση πίεσης $>40\text{ mm Hg}$. Σε ασθενείς με χαμηλή προς τα πρόσω ροή, η σοβαρή στένωση αορτής μπορεί να εμφανίζεται με χαμηλότερες ταχύτητες και χαμηλότερες κλίσεις πίεσης. Γι' αυτό, σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να υπολογίζεται η επιφάνεια της αορτικής βαλβίδας. Η πρόγνωση των ασθενών με στένωση αορτής είναι πτωχότερη όταν η επιφάνεια της αορτικής βαλβίδας είναι $<1.0\text{ cm}^2$. Σε φυσιολογικές ροές, μια επιφάνεια αορτικής βαλβίδας $<0.8\text{ cm}^2$ σχετίζεται με μία αορτική κλίση πίεσης $>40\text{ mm Hg}$. Πάντως, συμπτωματικοί ασθενείς που έχουν ασβεστωμένη αορτική βαλβίδα με ελαττωμένη διάνοιξη και επιφάνεια μεταξύ 0.8 cm^2 και

1.0 cm² πρέπει να εκτιμώνται με προσοχή ώστε να προσδιοριστεί το κατά πόσο θα μπορούσαν να ωφεληθούν από παρέμβαση.

Πίνακας 1. Τα στάδια της βαλβιδικής αορτικής στένωσης

Στάδιο	Ορισμός	Ανατομία βαλβίδας	Αιμοδυναμικά	Αιμοδυναμικές συνέπειες	Συμπτώματα
A	Σε κίνδυνο για ΣΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Δίπτυχη (ή άλλη συγγενής ανωμαλία) • Σκλήρυνση αορτικής βαλβίδας 	<ul style="list-style-type: none"> • Vmax <2 m/s 	<ul style="list-style-type: none"> • Καμία 	<ul style="list-style-type: none"> • Όχι
B	Προοδευτική ΣΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Ήπια-μέτρια ασβέστωση πτυχών δίπτυχης ή τρίπτυχης βαλβίδας με κάποιον περιορισμό στη συστολική κίνηση • Ρευματική προσβολή 	<ul style="list-style-type: none"> • Ήπια ΣΑ: Vmax 2.0–2.9 m/s ή μέση ΔΡ <20mmHg • Μέτρια ΣΑ: Vmax 3.0–3.9 m/s ή μέση ΔΡ 20–39 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • Πιθανή ύπαρξη πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας ΑΚ • Φυσιολογικό ΚΕ 	<ul style="list-style-type: none"> • Όχι
C: Ασυμπτωματική σοβαρή ΣΑ					
C1	Ασυμπτωματική σοβαρή ΣΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Σοβαρή ασβέστωση των πτυχών ή συγγενής στένωση με σοβαρό περιορισμό στη διάνοιξη των πτυχών 	<ul style="list-style-type: none"> • Vmax ≥4 m/s ή μέση ΔΡ ≥40 mm Hg • Το AVA τυπικά είναι ≤1.0 cm² (ή AVAi ≤0.6 cm²/m²) • Πολύ σοβαρή ΣΑ όταν Vmax ≥5 m/s ή μέση ΔΡ ≥60 mm Hg 	<ul style="list-style-type: none"> • Διαστολική δυσλειτουργία ΑΚ • Ελαφρά υπερτροφία ΑΚ • Φυσιολογικό ΚΕ 	<ul style="list-style-type: none"> • Όχι: Η Δοκ. Κόπωσης φαντάζει λογική για επιβεβαίωση της συμπτωματολογίας

C2	Ασυμπτωματική σοβαρή ΣΑ με δυσλειτουργία ΑΚ	<ul style="list-style-type: none"> • Σοβαρή ασβέστωση των πτυχών ή συγγενής στένωση με σοβαρό περιορισμό στη διάνοιξη των πτυχών 	<ul style="list-style-type: none"> • $V_{max} \geq 4$ m/s ή μέση $\Delta P \geq 40$ mm Hg • Το AVA τυπικά είναι ≤ 1.0 cm² (ή AVAi ≤ 0.6 cm²/m²) 	<ul style="list-style-type: none"> • ΚΕ <50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Όχι
D: Συμπτωματική σοβαρή ΣΑ					
D1	Συμπτωματική σοβαρή, υψηλής κλίσης πίεσης ΣΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Σοβαρή ασβέστωση των πτυχών ή συγγενής στένωση με σοβαρό περιορισμό στη διάνοιξη των πτυχών 	<ul style="list-style-type: none"> • $V_{max} \geq 4$ m/s ή μέση $\Delta P \geq 40$ mm Hg • Το AVA τυπικά είναι ≤ 1.0 cm² (ή AVAi ≤ 0.6 cm²/m²) αλλά μπορεί να είναι μεγαλύτερο λόγω μικτής ΣΑ/ΑΑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Διαστολική δυσλειτουργία ΑΚ • Υπερτροφία ΑΚ • Πιθανή η παρουσία πνευμονικής υπέρτασης 	<ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια προσπαθείας ή ελαττωμένη ανοχή στην κόπωση • Στηθάγχη προσπαθείας • Συγκοπή ή προσυγκοπή
D2	Συμπτωματική, σοβαρή, χαμηλής ροής/χαμηλής κλίσης πίεσης ΣΑ με ελαττωμένο ΚΕ	<ul style="list-style-type: none"> • Σοβαρή ασβέστωση των πτυχών με σοβαρό περιορισμό στην κινητικότητα των πτυχών 	<ul style="list-style-type: none"> • AVA ≤ 1.0 cm² με V_{max} ηρεμίας <4 m/s ή μέση ΔP <40 mm Hg • Υπερηχοκαρδιογράφημα με Dobutamine δείχνει AVA ≤ 1.0 cm² με $V_{max} \geq 4$ m/s 	<ul style="list-style-type: none"> • Διαστολική δυσλειτουργία ΑΚ • Υπερτροφία ΑΚ • ΚΕ <50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Καρδιακή ανεπάρκεια • Στηθάγχη • Συγκοπή ή προσυγκοπή
D3	Συμπτωματική, σοβαρή, χαμηλής κλίσης πίεσης ΣΑ με φυσιολογικό ΚΕ ή παράδοξα χαμηλής ροής σοβαρή ΣΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Σοβαρή ασβέστωση των πτυχών με σοβαρό περιορισμό στην κινητικότητα των πτυχών 	<ul style="list-style-type: none"> • AVA ≤ 1.0 cm² με V_{max} <4 m/s ή μέση ΔP <40 mm Hg • AVA ≤ 0.6 cm²/m² και • Δείκτης όγκου παλμού <35 mL/m² • Μέτρηση σε ασθενή υπό φυσιολογική ΑΠ (συστολική ΑΠ <140 mm Hg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένο το σχετικό πάχος ΑΚ • Μικρή κοιλότητα ΑΚ με χαμηλό όγκο παλμού • Περιοριστική διαστολική πλήρωση • ΚΕ $\geq 50\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Καρδιακή ανεπάρκεια • Στηθάγχη • Συγκοπή ή προσυγκοπή

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

3.1 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η πρόοδος της εκφυλιστικής αορτικής στένωσης είναι μία ενεργητική διεργασία που μοιράζεται αρκετές ομοιότητες με την αθηρωσκλήρωση. Μολονότι διάφορες αναφορές έχουν δείξει ευεργετικές επιδράσεις των στατινών και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει σταθερά πως οι στατίνες δεν επηρεάζουν την πρόοδο της στένωσης της αορτικής βαλβίδας.^{17,18} Επομένως η θεραπεία με στατίνες δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους ασθενείς με στένωση αορτής, εάν ο μόνος σκοπός είναι η επιβράδυνση της πορείας της νόσου, αλλά βέβαια συνιστάται ανεπιφύλακτα για την τροποποίηση των αθηρωσκληρωτικών παραγόντων κινδύνου. Οι συμπτωματικοί ασθενείς απαιτούν έγκαιρη επέμβαση, διότι δεν υπάρχει φαρμακευτική θεραπεία για τη στένωση της αορτής που να βελτιώνει την πρόγνωση, συγκριτικά με τη φυσική ιστορία. Πάντως, οι ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργείο ή διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας – ή που βρίσκονται σε αναμονή για κάποια από αυτές τις επεμβάσεις – μπορούν να λάβουν διγοξίνη, δουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ή ARBs εάν έχουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης πρέπει να θεραπεύεται η ύπαρξη υπέρτασης. Πάντως, πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά η θεραπεία για την αποφυγή υπότασης και οι ασθενείς να παρακολουθούνται και να επανεκτιμώνται συχνά. Σημαντική επίσης θεωρείται η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

3.2 Ενδείξεις για επέμβαση

Η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είναι η θεραπεία εκλογής για τη σοβαρή στένωση αορτής. Η έγκαιρη αντικατάσταση πρέπει να συνιστάται σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας που θεωρούνται κατάλληλοι για χειρουργείο. Εφόσον η μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης παραμένει > 40 mmHg, δεν υπάρχει κατώτερο όριο του κλάσματος εξώθησης για το χειρουργείο.

Οι ενδείξεις για την αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας φαίνονται συνοπτικά στον πίνακα 2.¹⁹

Πίνακας 2. Ενδείξεις για αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας σε στένωση αορτής

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

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

Φαίνεται λοιπόν, πως η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί την οριστική θεραπεία για τη σημαντική στένωση της αορτικής βαλβίδας. Με το πέραςμα του χρόνου ο χειρουργικός κίνδυνος έχει δραματικά ελαττωθεί, και για μεμονωμένη αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας ανέρχεται σε ~ 2-5% σε ασθενείς < 70 ετών και 5-15% σε μεγαλύτερες ηλικίες, συμπεριλαμβανομένων επιλεγμένων ογδοντάρηδων ή ακόμα και ενενηντάρηδων. Εάν η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας συνοδεύεται από αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ο χειρουργικός κίνδυνος κυμαίνεται από 5-7%.²⁰⁻²⁵ Οι παράγοντες που συνδυάζονται με αυξημένο χειρουργικό κίνδυνο είναι οι καρδιακά σχετιζόμενοι, όπως η μεγαλύτερη λειτουργική κλάση, η επείγουσα επέμβαση, η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ιδιαίτερα επί απουσίας συστολικής εφεδρείας, η πνευμονική υπέρταση, η συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσος, η κολπική μαρμαρυγή, το προηγούμενο καρδιακό χειρουργείο και οι σχετιζόμενοι με τα δημογραφικά (μεγαλύτερη ηλικία, θήλυ φύλο) ή αυτοί που σχετίζονται με συνοσηρότητες, ιδιαίτερα ΧΑΠ, νεφρική ανεπάρκεια και περιφερική αρτηριοπάθεια.

Διάφορα scores κινδύνου^{24,25} χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο προκειμένου να υπολογιστεί η διεγχειρητική θνητότητα βασισμένα σε καρδιακούς και εξωκαρδιακούς παράγοντες, χρησιμοποιώντας είτε αριθμητικά μοντέλα ή βασισμένες στο διαδίκτυο καταχωρήσεις ή κλινικές παραμέτρους, με τον κίνδυνο να υπολογίζεται από σύμπλοκους αλγόριθμους. Όλα αυτά τα scores μοιράζονται παρόμοιους περιορισμούς: η προβλεπτική τους ικανότητα είναι μειωμένη στους υψηλού κινδύνου ασθενείς που αντιπροσωπεύουν μόνο ένα μικρό μέρος του πληθυσμού που χρησιμοποιήθηκε για την εκπόνηση αυτών των scores. Οι υψηλού κινδύνου ασθενείς συνιστούν μία παθολογικά ετερογενή ομάδα στην οποία είναι δύσκολο να συλλάβουμε όλες τις συνοσηρότητες.

Στην πράξη, το σημείο κλειδί για την εξακρίβωση του κατά πόσο κάποιος ασθενής είναι υψηλού κινδύνου για χειρουργείο είναι η κλινική κρίση, που θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πιο ποσοτική αξιολόγηση βασισμένη στο συνδυασμό διάφορων scores, καθώς ο πληθυσμός που αναγνωρίζεται σε υψηλό κίνδυνο από όλους τους αλγόριθμους είναι πράγματι σε κίνδυνο σε όλες τις σειρές ακόμα και αν το επίπεδο του κινδύνου είναι διαφορετικό.

3.3 Είδη χειρουργικών προσθετικών βαλβίδων

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

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

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον στην αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με βιολογική βαλβίδα χωρίς ράμματα (sutureless) μέσω μιας πολύ μικρής τομής στο στέρνο που αποκαλείται «ελάχιστη επεμβατική παρέμβαση». Αν και τα πλεονεκτήματα είναι σαφή (βραχύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, περιορισμένος χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας, μικρότερη ιστική βλάβη,

καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα), η μέθοδος είναι τεχνικά απαιτητική και η θνητότητα υψηλότερη σε σχέση με τη συνηθισμένη προσέγγιση.^{26,27}

3.4 Βαλβιδοπλαστική Αορτής με Μπαλόνη

Επεμβατική μέθοδος που αναπτύχθηκε και περιγράφηκε πρώτη φορά το 1986.²⁸ Οι μηχανισμοί δράσης της βαλβιδοπλαστικής της στενωμένης βαλβίδας με μπαλόνη είναι η θραύση των ασβεστοποιών οζιδίων και διαχωρισμός των πτυχών και η διάταση του δακτυλίου της αορτικής βαλβίδας. Τον αρχικό ενθουσιασμό τον διαδέχθηκε απογοήτευση λόγω των υψηλών ποσοστών επαναστένωσης (80%), του απογοητευτικού αποτελέσματος στην μακρόχρονη επιβίωση των ασθενών και υψηλά ποσοστά περιεπεμβατικών επιπλοκών (αιμορραγία και μετάγγιση στο 23%, στηθάγχη και έμφραγμα, διάτρηση αριστερής κοιλίας και επιπωματισμός, αρρυθμίες, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο). Η επιβίωση ενός έτους είναι από 55% έως 64%.^{29,30} Η βαλβιδοπλαστική αποδείχθηκε να μην μεταβάλλει την επιβίωση αφού από την μελέτη του O'Keefe et al το 1987 φάνηκε ότι η μέση επιβίωση για ένα χρόνο σε σοβαρή στένωση αορτικής είναι 57% χωρίς καμία παρέμβαση.³¹

Η μέθοδος της διαδερμικής βαλβιδοπλαστικής με μπαλόνη επανήλθε από το 2007 και μετά, με βελτιώσεις τόσο στην τεχνική όσο και στις χρησιμοποιούμενες συσκευές, ως αναγκαίο βήμα στη νέα τεχνολογία της διαδερμικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας. Η ανάδρομη προσέγγιση της βαλβίδας, διαμέσου της μηριαίας αρτηρίας, η χρήση συσκευών σύγκλεισης του σημείου παρακέντησης της αρτηρίας (Preclose), η μέθοδος της ταχείας κοιλιακής βηματοδότησης για την σταθεροποίηση του μπαλονιού σε συνδυασμό με τη χρήση μικρότερων θηκαριών και καθετήρων (14F - 10F), τη βελτίωση στην τεχνολογία των μπαλονιών (Κλασσικά Κυλινδρικά /ισοδιαμετρικά vs. Inoue) με μικρότερη διάμετρο (μέγιστη διάμετρος: 25mm vs. 30mm) οδήγησαν στην εντυπωσιακή μείωση στα ποσοστά επιπλοκών και τη θνητότητα κατά την βαλβιδοπλαστική. Οι Eltchaninoff et al το 1995 βρίσκουν θνητότητα 2,2% περί την βαλβιδοπλαστική,³² οι Shareghi et al το 2007 αποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει θνητότητα κατά την βαλβιδοπλαστική και επιπλοκές μόνο στο 9%,³³ ενώ οι Jabbour et al το 2008 υπολογίζουν σε 6% τη θνητότητα κατά την βαλβιδοπλαστική και τις επιπλοκές σε 17%.³⁴ Οι κυριότερες επιπλοκές σήμερα είναι αγγειακές επιπλοκές (2.2%), αιμορραγίες (1.5%) και εγκεφαλικά (0.5%).³⁵ Μετά τη βαλβιδοπλαστική, το

στόμιο της αορτικής βαλβίδας αυξάνεται σημαντικά (κατά $0.3\pm 0.2\text{ cm}^2$), αλλά η στένωση παραμένει σοβαρή ($0.9\pm 0.3\text{ cm}^2$). Η κλίση πίεσης διαβαλβιδικά μειώνεται σημαντικά (κατά $22\pm 13\text{ mmHg}$), αλλά παραμένει υψηλή μετά τη βαλβιδοπλαστική. Η σημαντικότερη βελτίωση συντελείται στη κλάση κατά NYHA και αυτό είναι που κατατάσσει τη βαλβιδοπλαστική στις μεθόδους που βοηθούν και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ασθενών.^{36,37}

Σήμερα η μέθοδος χρησιμοποιείται μόνο στις εξής περιπτώσεις:

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

3.5 Η λογική της χρήσης μιας λιγότερο επεμβατικής τεχνικής

Παρά το ότι η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας παραμένει η θεραπεία εκλογής για τη συμπτωματική σοβαρή στένωση της αορτής, στην πραγματικότητα δεν προτείνεται από τους θεράποντες ιατρούς σε έως και 33% των ασθενών.^{20,38} Τα δύο σημαντικότερα χαρακτηριστικά των ασθενών στους οποίους αρνήθηκαν το χειρουργείο ήταν η μεγαλύτερη ηλικία και η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θεωρείται ως ελκυστική εναλλακτική λύση μία διαδερμική, ελάχιστα επεμβατική, με πάλλουσα καρδιά μέθοδος θεραπείας της αορτικής βαλβίδας για ασθενείς που κουβαλούν αυξημένο εγχειρητικό κίνδυνο, ή σε περιπτώσεις ιδιαίτερων κλινικών καταστάσεων που θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο την έκβαση του ασθενούς μετά από το καθιερωμένο χειρουργείο ανοικτής καρδιάς.³⁹⁻⁴² Στην πράξη, η TAVI (διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας) έχει τα πλεονεκτήματα της λιγότερο επεμβατικής τεχνικής: επιτρέπει την καλύτερη προστασία και διασφαλίζει μια βελτιωμένη αποκατάσταση της μυοκαρδιακής λειτουργίας, ενώ αποφεύγεται ή ελαχιστοποιείται η ισχαιμική βλάβη ή η βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης, η φλεγμονώδης απάντηση, η καρδιοπληγία, το χειρουργικό τραύμα και το οξειδωτικό stress που μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση και δυσλειτουργία των μυικών κυττάρων που επιβίωσαν.⁴³

3.6 Εκτίμηση του κινδύνου για διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας

Μερικά χρόνια μετά την πρώτη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας σε άνθρωπο από τους Gribier et al,⁴⁴ πάνω από 150000 ασθενείς έχουν αντιμετωπιστεί με αυτή τη μέθοδο, χρησιμοποιώντας είτε τη διαμηριαία είτε τη διακορυφαία προσπέλαση. Οι ασθενείς ήταν κυρίως ηλικιωμένοι, ή υψηλού κινδύνου ή με αντενδείξεις για χειρουργείο. Φαίνεται με τα έως τώρα δεδομένα ότι η μέθοδος προσφέρει αποδεκτά κλινικά και αιμοδυναμικά αποτελέσματα τουλάχιστον ως και έπειτα από 3 έτη.⁴⁵⁻⁴⁷ Λόγω των σχετικά περιορισμένων διαθέσιμων στοιχείων, είναι δύσκολο να αναγνωριστούν ακόμα παράγοντες κινδύνου στην TAVI. Ο άμεσος κίνδυνος σχετίζεται περισσότερο με την εμπειρία των κέντρων που χρησιμοποιούν αυτήν την τεχνική και με την κλινική κατάσταση των ασθενών και κυρίως τις συνοσηρότητες και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Τα άπώτερα αποτελέσματα εξαρτώνται περισσότερο από τις συνοσηρότητες παρά από την καρδιακή λειτουργία.

3.7 Ενδείξεις για διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας

Η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας πρέπει να γίνεται σε νοσοκομεία με καρδιοχειρουργική κάλυψη. Μία εξειδικευμένη ιατρική ομάδα πρέπει να εκτιμά τον εξατομικευμένο κίνδυνο κάθε ασθενούς, όπως επίσης και την τεχνική καταλληλότητα και τις οδούς προσπέλασης. Σε γενικές γραμμές, οι κατάλληλοι ασθενείς για αυτή τη μέθοδο πρέπει να έχουν προσδόκιμο επιβίωσης > 1 έτος και πρέπει επίσης να έχουν πιθανότητες να επιτύχουν βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους, λαμβάνοντας υπόψη τις συνοσηρότητές τους. Οι ενδείξεις για διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας φαίνονται στον Πίνακα 3 και οι αντενδείξεις στον Πίνακα 4.

Πίνακας 3. Ενδείξεις για διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI)

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

ΣΑ: στένωση αορτής

Η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας πρέπει να εξετάζεται ως εναλλακτική της χειρουργικής αντικατάστασης στους ασθενείς που η διεπιστημονική ομάδα τη θεωρεί προτιμότερη, λαμβάνοντας υπόψη τα αντίστοιχα πλεονεκτήματα/μειονεκτήματα και των δύο τεχνικών. Ένα EuroSCORE $\geq 20\%$ έχει υποδειχθεί ως ενδεικτικό για TAVI, αλλά το EuroSCORE είναι γνωστό πως υπερεκτιμά σημαντικά την εγχειρητική θνητότητα.⁴⁵ Η χρησιμοποίηση συστήματος βαθμολόγησης STS $>10\%$ ίσως έχει ως αποτέλεσμα πιο ρεαλιστική εκτίμηση του εγχειρητικού κινδύνου.²² Από την άλλη μεριά, καταστάσεις όπως η πορσελανοειδής αορτή, ιστορικό ακτινοβόλησης του θώρακα ή βατά στεφανιαία μοσχεύματα μπορεί να κάνουν τους ασθενείς λιγότερο κατάλληλους για χειρουργείο παρά την ύπαρξη EuroSCORE $< 20\%$ /STS score $< 10\%$. Επί της απουσίας ενός βέλτιστου ποσοτικού score, η εκτίμηση του κινδύνου πρέπει κυρίως να βασίζεται στην κλινική κρίση της διεπιστημονικής ομάδας, επιπροσθέτως με το συνδυασμό των διάφορων scores.

Πίνακας 4. Αντενδείξεις για διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI)

Απόλυτες αντενδείξεις
Απουσία διεπιστημονικής ομάδας ή χειρουργικής κάλυψης στο κέντρο
Η καταλληλότητα της TAVI ως εναλλακτική του χειρουργείου δεν επιβεβαιώνεται από τη διεπιστημονική ομάδα
<i>Κλινικές</i>
Προσδόκιμο επιβίωσης < 1 έτος
Μη αναμενόμενη βελτίωση της ποιότητας ζωής από την TAVI λόγω συνοσηροτήτων
Συνύπαρξη σοβαρής πρωτοπαθούς πάθησης άλλων βαλβίδων με σημαντική συμβολή στα συμπτώματα του ασθενούς που μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο χειρουργικά
<i>Ανατομικές</i>
Ακατάλληλο μέγεθος δακτυλίου (<18 mm, > 29 mm)
Θρόμβος εντός της αριστερής κοιλίας
Ενεργός ενδοκαρδίτις
Αυξημένος κίνδυνος απόφραξης στεφανιαίων στομίων (ασύμμετρη ασβέστωση της βαλβίδας, μικρή απόσταση μεταξύ δακτυλίου και στεφανιαίου στομίου, μικροί αορτικοί κόλποι)
Πλάκες με κινητούς θρόμβους στην ανιούσα αορτή ή το τόξο
Για τη διαμηριαία/υποκλείδιο προσπέλαση: ακατάλληλη πρόσβαση (μέγεθος αγγείου, ασβέστωση, ελίκωση)
Σχετικές αντενδείξεις
Δίπτυχες ή μη ασβεστωμένες βαλβίδες
Χωρίς θεραπεία στεφανιαία νόσος που απαιτεί επαναγγείωση
Αιμοδυναμική αστάθεια
Κλάσμα εξώθησης < 20%
Για διακορυφαία προσπέλαση: σοβαρή πνευμονική νόσος, μη προσβάσιμη η κορυφή της ΑΚ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4.1 Επιλογή ασθενών για διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας

Η σωστή επιλογή των ασθενών είναι η πρωταρχική προϋπόθεση για την επιτυχή διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Απαιτεί ομαδική εργασία πολλών εξειδικευμένων ιατρών για την επιτυχή εφαρμογή της. Απαραίτητη είναι η ομαδική εργασία, η συνεργασία ειδικοτήτων και η δημιουργία μιας εξειδικευμένης διεπιστημονικής ομάδας, της «Ομάδας Καρδιάς», αποτελούμενη από έναν κλινικό καρδιολόγο, έναν παρεμβατικό καρδιολόγο, ένα καρδιοχειρουργό και έναν αναισθησιολόγο οι οποίοι θα συναποφασίζουν για την κατάλληλη θεραπεία.^{48,49} Η διαδικασία της επιλογής των ασθενών μπορεί να διαιρεθεί σε μια αξιολόγηση τόσο της κλινικής και όσο και της ανατομική καταλληλότητας.

4.2 Κλινική εκτίμηση ασθενούς υποψηφίου για TAVI.

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

Ασθενείς υψηλού κινδύνου

Η αξιολόγηση του χειρουργικού κινδύνου γίνεται κυρίως με δύο συστήματα: το logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)⁵⁰ και το Society of Thoracic Surgeons (STS) score.⁵¹ Τον τελευταίο καιρό, η ακρίβεια του EuroSCORE στην πρόβλεψη της περιεγχειρητικής θνητότητας είναι υπό αμφισβήτηση, αλλά παρ' όλα αυτά, το logistic EuroSCORE είναι κυρίως ευρέως αποδεκτό για την εκτίμηση του χειρουργικού κινδύνου στην επιλογή των ασθενών σύμφωνα με τα κριτήρια «CoreValve registry».⁵²⁻⁵⁴

Οι παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη για τον υπολογισμό του logistic EuroSCORE περιλαμβάνουν τρεις κατηγορίες

- παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή: ηλικία, φύλο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων, εξωκαρδιακή αρτηριοπάθεια (διαλείπουσα

χολότητα, στένωση καρωτίδων >50%, χειρουργική επέμβαση στην αορτή, καρωτίδες, αρτηρίες των άκρων), νευρολογική δυσλειτουργία που επηρεάζει την ανάνηψη και την καθημερινότητα του ασθενούς, προηγηθείσα καρδιακή επέμβαση (περιλαμβάνει διάνοιξη περικαρδίου), νεφρική ανεπάρκεια που ορίζεται ως κρεατινίνη ορού > 200μmol/l, ενεργός ενδοκαρδιτιδα, υπό αντιβίωση, κρίσιμη προεγχειρητική κατάσταση (κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή, καρδιακές μαλάξεις, ινότροπη υποστήριξη, ενδοαορτικός ασκός, οξεία νεφρική ανεπάρκεια).

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

Οι ασθενείς ορίζονται ως «υψηλού κινδύνου» για χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, αν το Logistic EuroSCORE είναι ≥ 20 %.

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

Παρά το γεγονός ότι η βαθμολογία STS είναι προσαρμοσμένη στη χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας και αυτό και το Logistic EuroSCORE αναπτύχθηκαν κυρίως για ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου, και υπήρχαν πολύ λίγοι ασθενείς υψηλού κινδύνου στις αντίστοιχες ομάδες τους. Ως αποτέλεσμα, όταν εφαρμόζονται είναι συνήθως εις βάρος των ασθενών υψηλού κινδύνου με πολλαπλά συνοδά νοσήματα. Ως εκ τούτου, αν και αυτές τα score βοηθούν στην πρόβλεψη της περιεγχειρητικής θνητότητας στις

καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, παρέχουν μόνο μια γενική εικόνα για την TAVI και δεν αντικαθιστούν την χειρουργική αξιολόγηση.

Ανεγχείρητοι ασθενείς

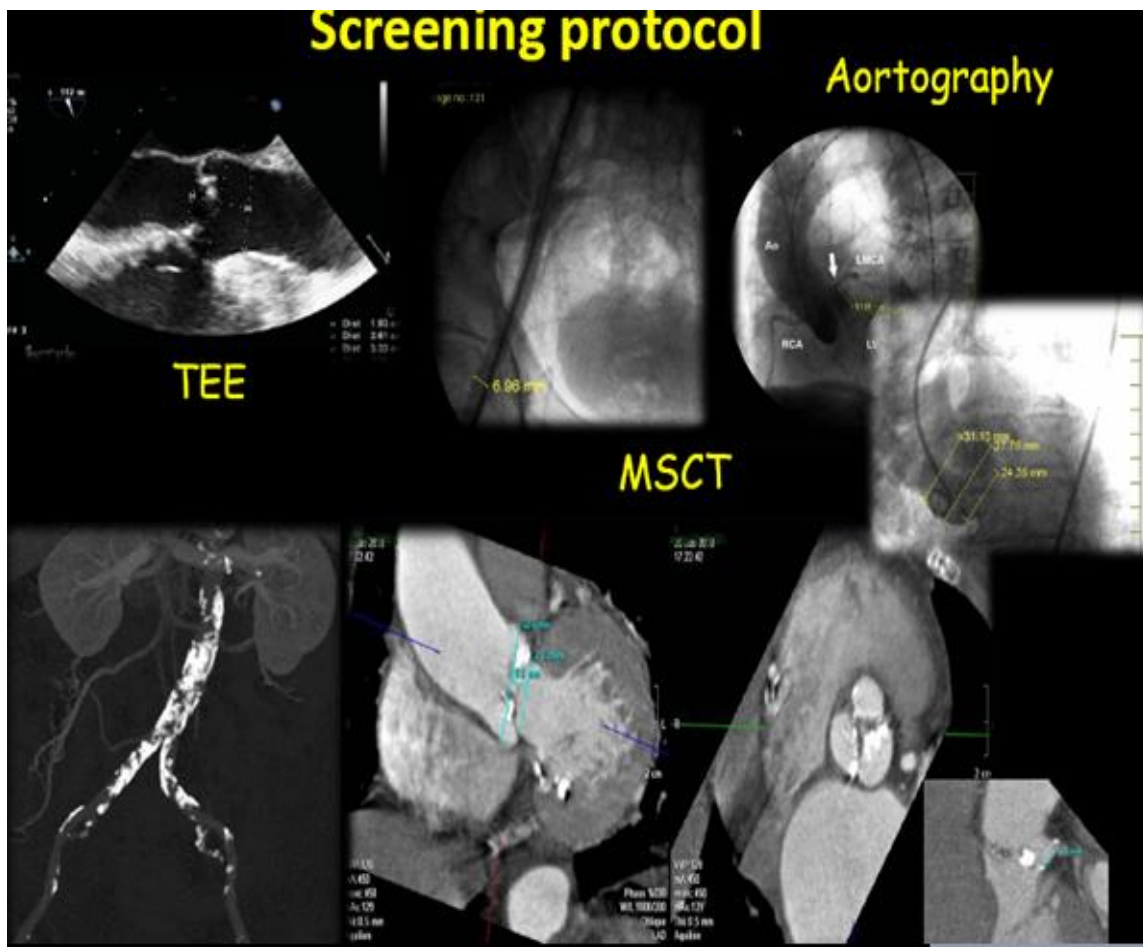
Ανεγχείρητοι θεωρούνται οι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, που έχουν τουλάχιστον ένα από τα συνοδά: πορσελανοειδή αορτή, κίρρωση ήπατος (Child A or B), αναπνευστική ανεπάρκεια (εκπνεόμενο όγκο - forced expiratory volume FEV₁ in 1 s of <1 l), επαναλαμβανόμενες πνευμονικές εμβολές, ακτινοβολία μεσοθωρακίου, μεσοθωρακίτιδα, έγκαιμα στο θώρακα με επακόλουθο αντένδειξη για την ανοικτή χειρουργική επέμβαση στο στήθος, σοβαρή νόσο του συνδετικού ιστού ή καχεξία (BMI ≤ 18 kg/m²).⁵⁵

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

4.3 Ανατομικά κριτήρια καταλληλότητας ασθενή υποψηφίου για TAVI

Η εκτίμηση της κατάλληλης ανατομίας περιλαμβάνει αξιολόγηση του αορτικού δακτυλίου, της αορτικής ρίζας και της οδού εμφύτευσης της διακαθετηριακής βαλβίδας.⁵⁶ Ο έλεγχος περιλαμβάνει αγγειογραφία και αριστερό καθετηριασμό, διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και αξονική τομογραφία (CT).⁵⁷⁻⁶² (Εικόνα 2)

Εικόνα 2. Ο έλεγχος της καταλληλότητας ενός ασθενή υποψήφιου για TAVI περιλαμβάνει διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (TEE), αορτογραφία και πολυτομική αξονική τομογραφία (MSCT).



I. Ο αορτικός δακτύλιος

Η ακριβής μέτρηση της διαμέτρου και της ανατομίας του αορτικού δακτυλίου είναι ένα από τα σημαντικότερα βήματα στη διαδερμική αντικατάσταση, γιατί καθορίζει και το μέγεθος της βαλβίδας που θα εμφυτευθεί.⁶³ Και οι δύο κατασκευαστές, Edwards SAPIEN και Medtronic CoreValve, είχαν αρχικά περιορισμένα μεγέθη βιοπρόθεσης για τη θεραπεία σε ένα ευρύ φάσμα των δακτυλίων. Και οι δύο τύποι βαλβίδων είναι κατασκευασμένες σε μεγέθη μεγαλύτερα από τη διάμετρο του δακτυλίου στον οποίο θα τοποθετηθούν έτσι ώστε να μειώνεται ο βαθμός της παραβαλβιδικής ανεπαρκείας. Αντίθετα με τη συμβατική χειρουργική αντικατάσταση, η αυτόχθονη αορτική βαλβίδα δεν αφαιρείται, αλλά οι πτυχές της αποθούνται.

Η βέλτιστη μέθοδος απεικόνισης το μέγεθος του αορτικού δακτυλίου, παραμένει υπό αμφισβήτηση. Είναι σαφές ότι οι μετρούμενες διαστάσεις με τους διάφορους τρόπους απεικόνισης που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό διαφέρουν σημαντικά.⁶⁴ Ενώ το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα λειτουργεί ως ένα χρήσιμο εργαλείο για την αρχική εκτίμηση, το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς θεωρείται ως επιβεβαιωτική αξιολόγηση πριν την εμφύτευση. Η μεθοδολογία για την υπερηχογραφική μέτρηση είναι σημαντική. Ο καρδιοχειρουργός για την εκτίμηση του μεγέθους της βαλβίδας που θα τοποθετήσει, χρησιμοποιεί τη διάμετρο του χώρου εξόδου της κοιλίας (LVOT), συχνά με περιεπεμβατικό διοισοφάγειο υπερηχογράφημα. Αντίθετα, το προτιμώμενο σημείο μέτρησης για TAVI με ηχοκαρδιογράφημα είναι ελαφρώς υψηλότερο, στο δακτύλιο, από το όριο μεταξύ έκφυσης της δεξιάς στεφανιαίας πτυχής έως το όριο έκφυσης της μη στεφανιαίας πτυχής όπως αυτή απεικονίζεται στον επιμήκη παραστερνικό άξονα.⁶⁵

Μεγαλύτερη προσέγγιση του αορτικού δακτυλίου γίνεται με αξονική αορτογραφία (MSCT) γιατί λαμβάνει υπόψη του το ελλειπτικό σχήμα του αορτικού δακτυλίου και αποφεύγει την υπόθεση του κυκλικού δακτυλίου του δισδιάστατου υπερηχογραφήματος.

II. Αορτική ρίζα και στόμια στεφανιαίων αγγείων

Υπάρχουν αρκετές πρόσθετες ανατομικές απαιτήσεις για την κατάλληλη επιλογή βαλβίδας, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές. Δεδομένου ότι η συσκευή Medtronic CoreValve είναι μία πολύ μεγαλύτερη συσκευή, απαιτείται η σταθεροποίηση με την επαφή με το εγγύς τμήμα της ανιούσας αορτής. Ως εκ τούτου, η συγκεκριμένη βαλβίδα απαιτεί ότι το εγγύς

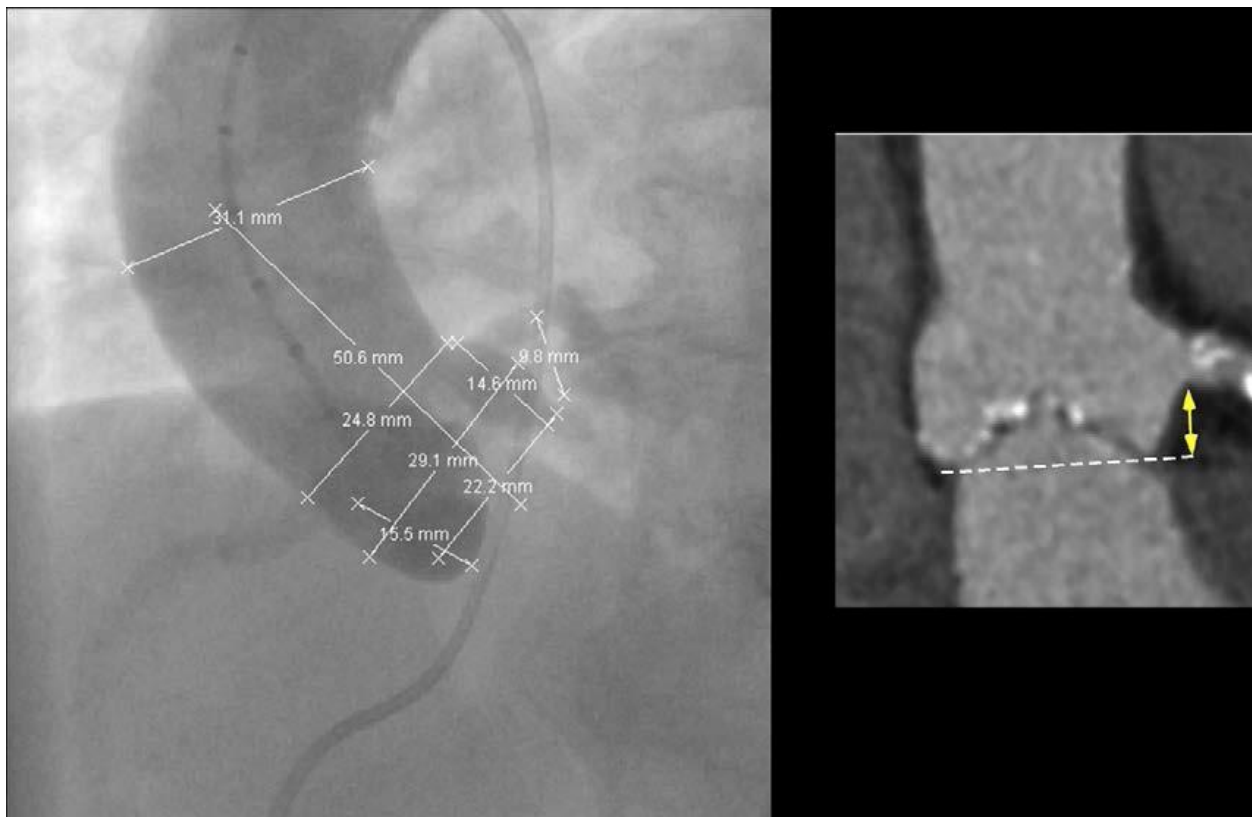
τμήμα της ανιούσας αορτής, περίπου 35-50 mm από το ύψος του αορτικού δακτυλίου, να είναι ≤ 40 mm σε διάμετρο για την μικρότερη βαλβίδα 26 mm και ≤ 43 mm για το μεγαλύτερη 29 mm. Η έντονη γωνίωση της αορτικής ρίζας για τη βαλβίδα Medtronic CoreValve έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με παραβαλβιδική ανεπάρκεια.⁶⁶

Επίσης η σοβαρή υπερτροφία του βασικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη ανάγκη για μόνιμη εμφύτευση βηματοδότη με τη συσκευή της Medtronic CoreValve.⁶⁷

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

Τόσο το ύψος όσο και το πλάτος των κόλπων του Valsalva πρέπει πάντα να ελέγχονται πριν από το σχεδιασμό της εμφύτευσης, με αξονική τομογραφία και αγγειογραφία. Ελέγχεται έτσι αν ο χώρος που απαιτείται για να φιλοξενήσει τις πτυχές της παρεκτοπισμένης αυτόχθονος αορτικής βαλβίδας, στα τοιχώματα της αορτής αντίστοιχα προς την ρίζα είναι επαρκής, γιατί διαφορετικά θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο τη στεφανιαία αρτηριακή ροή με απόφραξη από μια επασβεστωμένη γλωχίνα. Υπολογίζεται έτσι η απόσταση των στεφανιαίων στομίων από το επίπεδο του αορτικού δακτυλίου και η ακριβής μέτρηση της απόστασης αυτής μπορεί να γίνει είτε με αορτογραφία με σκιαστικό είτε με πολυτομική αξονική τομογραφία (MSCT) (Εικόνα 3).

Εικόνα 3 : Μέτρηση της απόστασης της έκφυσης των στεφανιαίων από τον αορτικό δακτύλιο με αγγειογραφία και με πολυτομική αξονική τομογραφία με σκιαστικό.



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

Η διαμηριαία προσπέλαση αντιπροσωπεύει την πιο συχνά χρησιμοποιημένη οδό εμφύτευσης της βαλβίδας, με τη μεγαλύτερη εμπειρία σε παγκόσμιο επίπεδο. Ωστόσο, η ασφάλεια αυτής της προσέγγισης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την προσεκτική αξιολόγηση των λαγονίων και μηριαίων αρτηριών. Το μέγεθος, η ελίκωση, ο βαθμός αθηρωμάτωσης και ασβεστοποίησης των αγγείων παίζουν καθοριστικό ρόλο στην επιτυχία της επέμβασης και στην αποφυγή αγγειακών επιπλοκών. Παρά το γεγονός ότι η ακτινοσκόπηση με βαθμονομημένο καθετήρα χρησιμοποιείται συχνά,⁶⁸ η αξονική αγγειογραφία προσφέρει μια πληθώρα πολύτιμες πρόσθετες ακριβείς πληροφορίες.⁶⁹ Για το λόγο αυτό, έχει γίνει απαραίτητη εξέταση και περιλαμβάνεται στα περισσότερα κέντρα στην αξιολόγηση των περιφερικών αγγείων.

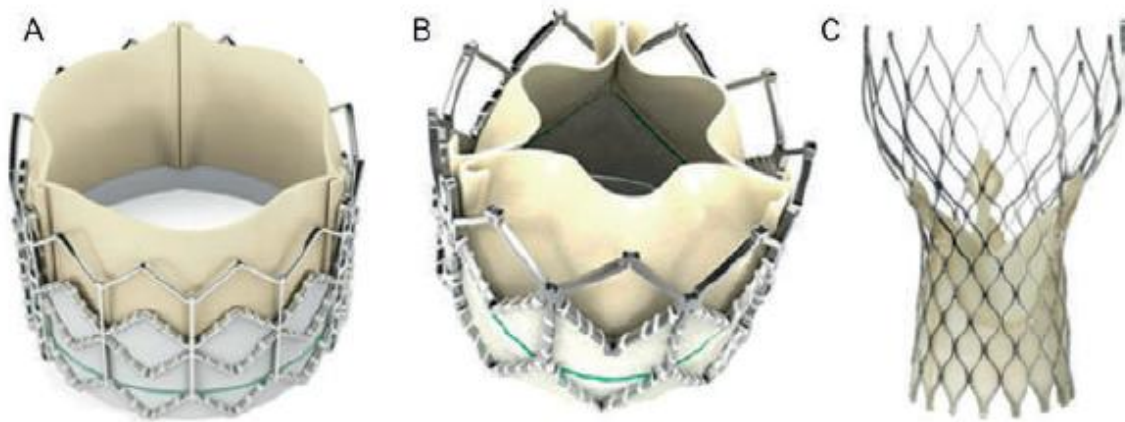
Οι ελάχιστες διαστάσεις των αγγείων καθορίζονται από τις οδηγίες του κατασκευαστή, με βάση το μέγεθος των απαιτούμενων θηκαριών πρόσβασης και προώθησης των καθετήρων (French). Σε γενικές γραμμές, μία μεγάλη αρτηρία με υπεροχή του ελαστικού στοιχείου στο τοίχωμα της, απαιτείται να έχει ελάχιστη διάμετρο έως 1mm μικρότερη της εξωτερικής διαμέτρου του θηκαριού που πρέπει να εισαχθεί για την εμφύτευση της βαλβίδας. Έτσι με εξωτερική διάμετρο του θηκαριού 18F που χρησιμοποιείται στο σύστημα της Medtronic Core Valve, απαιτείται ελάχιστη διάμετρος της τάξης των 6mm ή 7mm στους διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, αυτά τα μεγέθη θηκαριών αναφέρονται στις εσωτερικές διαστάσεις ενώ στην πραγματικότητα έχουν μεγαλύτερες εξωτερικές διαστάσεις και αναπόφευκτα προκαλούν τάση στο τοίχωμα των αγγείων. Για αυτό πέρα της ελάχιστης διαμέτρου, η ύπαρξη έντονων ελικώσεων των αγγείων (>90°) και ειδικά ο συνδυασμός τους με τοιχωματικές επασβεστώσεις, καθιστά την προώθηση του μεγάλου θηκαριού προβληματική και με υψηλό κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών που δυνητικά επηρεάζουν την τελική έκβαση. Η ύπαρξη εκτεταμένων κυκλοτερών επασβεστώσεων εμποδίζει την ελαστική διάταση της αρτηρίας.

Οι ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια της κατάλληλης περιφερικής πρόσβασης διαμέσου των μηριαίων αρτηριών, είναι υποψήφιοι για εμφύτευση δια της υποκλειδίου αρτηρίας. Η αριστερή υποκλειδία αρτηρία επιλέγεται συνήθως λόγω της ευνοϊκότερης γωνίας εμφύτευσης σε σχέση με την δεξιά υποκλειδία.

4.1 Περιγραφή των διακαθετηριακών αορτικών βαλβίδων.

Δύο κύριες διακαθετηριακές βαλβίδες έχουν ως επί το πλείστον χρησιμοποιηθεί έως σήμερα, αλλά ήδη ο αριθμός αυτών που έχουν πάρει έγκριση για χρήση έχει αυξηθεί, ενώ αναμένονται και περαιτέρω τεχνικές βελτιώσεις. Οι δύο αυτές κύριες κατηγορίες βαλβίδων είναι η με μπαλόνι εκτεινόμενες βαλβίδες Edwards Sapien και Sapien XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) και η αυτοεκτεινόμενη Corevalve (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) που θα περιγραφεί σε επόμενο κεφάλαιο. (Εικόνα 4)

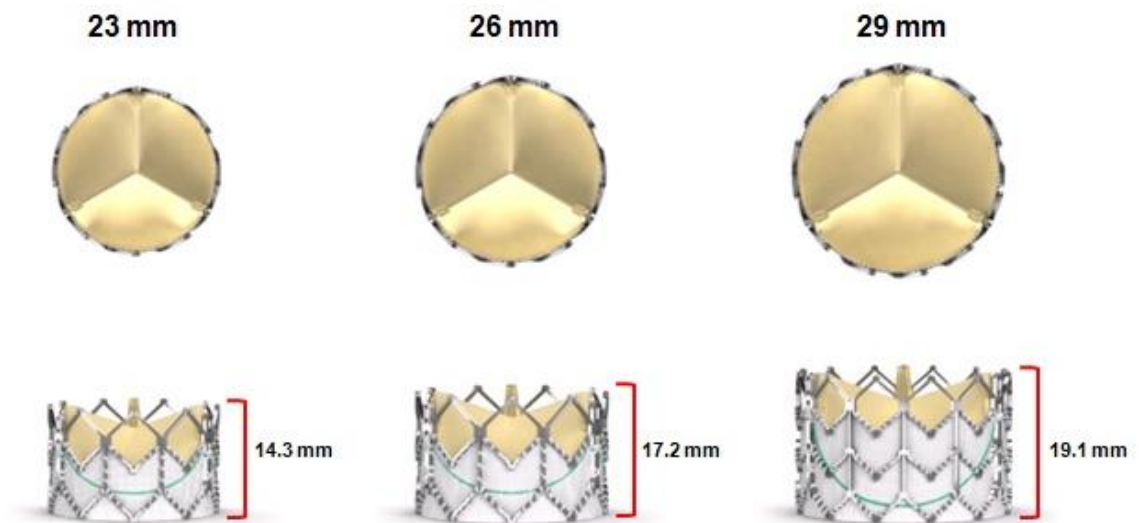
Εικόνα 4: Edwards Sapien (A), Sapien XT (B) και Medtronic CoreValve (C)



4.5 Στοιχεία της με μπαλόνι εκτεινόμενης βαλβίδας

Η με μπαλόνι εκτεινόμενη βαλβίδα αποτελείται από τρεις πτυχές από περικάρδιο, αρχικά ίππου (Cribier-Edwards) και τώρα βόειο (Edwards-Sapien και Sapien XT), ραμμένες μέσα σε ένα κυλινδρικό, από ανοξείδωτο ατσάλι stent (ή κοβάλτιο-χρώμιο για την περίπτωση της SAPIEN XT) που εκτείνεται από μπαλόνι. Οι πτυχές υπόκεινται σε μία διεργασία που καλείται Carpentier-Edwards ThermaFix διεργασία, η οποία έχει ως σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ασβέστωσης, βοηθώντας τη διατήρηση της καλής λειτουργίας της πρόθεσης. Η συσκευή διατίθεται σε τρία διαφορετικά μεγέθη ώστε να προσαρμόζεται σε αορτικούς δακτυλίους που κυμαίνονται από 18-27 mm: η μικρότερη είναι 14.3 mm σε μήκος και εκτεινόμενη έχει διάμετρο 23 mm, η μεσαίου μεγέθους έχει μήκος 17.2 mm και διάμετρο 26 mm και τέλος η μεγαλύτερη είναι 19.1 mm σε μήκος, με διάμετρο 29 mm⁷⁰ (Εικόνα 5). Για την εμφύτευση των συγκεκριμένων βαλβίδων απαιτούνται θηκάρια 18F ή 19F για τη διαμηριαία προσπέλαση ή 24-26F για τη διακορυφαία.

Εικόνα 5. Μεγέθη της διακαθετηριακής βαλβίδας Edwards-SAPIEN XT



Η Sapien-Edwards και η νεότερης γενεάς Sapien XT βαλβίδα, εμφυτεύεται είτε παλίνδρομα διαμηριαία, είτε διακορυφαία με χειρουργική τοποθέτηση, άνοιγμα του περικαρδίου και τομή στο μυοκάρδιο υπό γενική αναισθησία.

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

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

5.1 Αγωγή στην κολποκοιλιακή σύνδεση

Ανατομία. Οι κόλποι χωρίζονται από τις κοιλίες από την κολποκοιλιακή αύλακα, η οποία παρέχει ηλεκτρική μόνωση. Επομένως, η μετάδοση της ηλεκτρικής εκπόλωσης από τους κόλπους στις κοιλίες μπορεί να γίνει μόνο μέσω της κολποκοιλιακής σύνδεσης, που περιλαμβάνει τον κολποκοιλιακό κόμβο και το δεμάτιο του His. Ο κολποκοιλιακός κόμβος βρίσκεται στην κορυφή του τριγώνου του Koch, που σχηματίζεται, όπως έχει προαναφερθεί, από το σύνδεσμο του Todaro, την τριγλώχινα βαλβίδα και το στόμιο του στεφανιαίου κόλπου (Σχήμα 2). Ο κολποκοιλιακός κόμβος, με βάση τα ηλεκτροφυσιολογικά του χαρακτηριστικά μπορεί να χωριστεί στη συμπαγή μοίρα και σε ομάδες των μεταβατικών κυττάρων στη οπίσθια και πρόσθια μοίρα του κόμβου. Το δεμάτιο του His συνδέεται με το άπω τμήμα της συμπαγούς μοίρας του κολποκοιλιακού κόμβου και διαπερνά το μεμβρανώδες διάφραγμα.

Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του κολποκοιλιακού κόμβου. Μια βασική ηλεκτροφυσιολογική ιδιότητα του κολποκοιλιακού κόμβου που τον καθιστά ικανό να επιτρέπει την αγωγή κολπικών ερεθισμάτων μόνο μέχρι κάποια συχνότητα, είναι η ανερέθιστη περίοδος των κυττάρων του, η οποία είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με άλλα σημεία της καρδιάς (π.χ κολπικό ή κοιλιακό μυοκάρδιο), ανομοιογενής, διαφέροντας σε διάφορα σημεία του κόμβου και εξαρτώμενη από την προηγούμενη διαστολική περίοδο. Αποτέλεσμα των τριών αυτών ιδιοτήτων του είναι η αγωγή διαμέσου των κυττάρων του να ονομάζεται επιβραδυνόμενη αγωγή.

5.2 Ενδοκοιλιακή αγωγή

Ανατομία. Η ενδοκοιλιακή αγωγή γίνεται από το εξειδικευμένο σύστημα αγωγής, που περιλαμβάνει τα σκέλη του δεματίου του His και τις ίνες του Purkinje που σχηματίζουν ένα δίκτυο που μπορεί να παρομοιαστεί με “κληματαριά”. Τα σκέλη του δεματίου ξεκινούν από το

άνω μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Το αριστερό σκέλος χωρίζεται στο πρόσθιο και οπίσθιο ημισκέλος, ενώ το δεξιό σκέλος αποτελεί επέκταση του δεματίου του His χωρίς διακλαδώσεις, προς τη δεξιά πλευρά του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, μέχρι την κορυφή της δεξιάς κοιλίας και τη βάση του πρόσθιου θηλοειδούς μυός.

Αγωγή στις ίνες του Purkinje. Τα σκέλη του δεματίου καταλήγουν στις ίνες του Purkinje, οι οποίες σχηματίζουν ένα εκτεταμένο δίκτυο ακριβώς κάτω από το ενδοκάρδιο των δύο κοιλιών. Το εξειδικευμένο σύστημα αγωγής αποτελείται από κύτταρα που άγουν την ηλεκτρική εκπόλωση γρηγορότερα από τα υπόλοιπα. Η αγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος διαμέσου αυτού του συστήματος μπορεί να θεωρηθεί σαν μονοδιάστατη αγωγή, δηλαδή σαν αγωγή κατά μήκος ενός “καλωδίου” καρδιακού μυός. Μόλις εκπολωθεί ένα κύτταρο, η εκπόλωση μεταφέρεται μέσω των χασματικών συνάψεων στο ακριβώς διπλανό κύτταρο μετά από ένα χρονικό διάστημα, το οποίο μόλις εκπολωθεί προκαλεί με τον ίδιο τρόπο την εκπόλωση του αμέσως διπλανού του. Το φυσιολογικό έργο των ινών του Purkinje είναι η μετάδοση της ηλεκτρικής εκπόλωσης σχεδόν ταυτόχρονα στο ενδοκάρδιο της δεξιάς και αριστερής κοιλίας. Από το ενδοκάρδιο η εκπόλωση προχωρεί διατοιχωματικά προς το επικάρδιο.

5.3 Ηλεκτροφυσιολογικοί ορισμοί

Ανερέθιστη περίοδος. Η ανερέθιστη περίοδος ενός κυττάρου ή ενός ιστού είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο το κύτταρο ή ο ιστός δε μπορεί να εκπολωθεί. Η ανερέθιστη περίοδος χωρίζεται σε απόλυτη και σχετική. Απόλυτη ανερέθιστη περίοδος καλείται το χρονικό διάστημα μετά μία ηλεκτρική εκπόλωση, κατά το οποίο νέα εκπόλωση είναι αδύνατη, ενώ σχετική ανερέθιστη περίοδος ονομάζεται το χρονικό διάστημα κατά το οποίο η αγωγή διαμέσου των κυττάρων είναι δυνατή, αλλά με μικρότερη ταχύτητα αγωγής από αυτήν που αναμένεται από τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κυττάρων.

Δραστική ανερέθιστη περίοδος. Δραστική ανερέθιστη περίοδος ενός κυττάρου ή μιας ομάδας κυττάρων καλείται το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ δύο εκπολωτικών ρευμάτων σε ένα κύτταρο ή μια ομάδα κυττάρων, όπου το δεύτερο ρεύμα δεν προκαλεί εκπόλωση.

Βραχύτερο διάστημα με αγωγή 1:1. Είναι το μικρότερο διάστημα μεταξύ των εισερχόμενων ερεθισμάτων σε έναν ιστό, στο οποίο άγονται όλα τα ερεθίσματα. Π.χ για τον κολποκοιλιακό

κόμβο, αποτελεί το βραχύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ των εισερχόμενων κολπικών ερεθισμάτων, στο οποίο άγονται όλα τα ερεθίσματα και κάτω από το οποίο εμφανίζεται φαινόμενο Wenckebach.

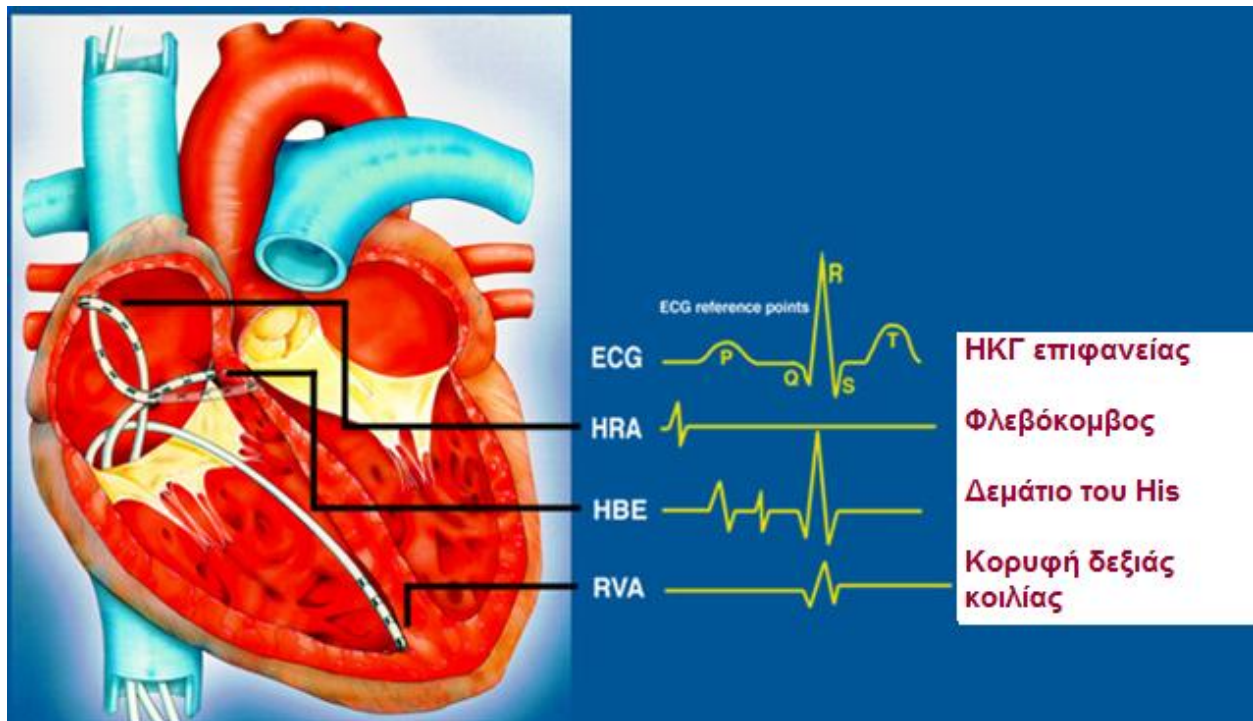
5.4 Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη

Όταν ενδείκνυται η διενέργεια ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης, αυτή διενεργείται με την εισαγωγή πολυπολικών καθετήρων-ηλεκτροδίων στο αγγειακό σύστημα και την τοποθέτησή τους σε διάφορες θέσεις στην καρδιά. Οι καθετήρες αυτοί χρησιμοποιούνται για την καταγραφή της τοπικής ηλεκτρικής δραστηριότητας ή να ερεθίσουν την καρδιά. Καταγράφονται διαδοχικά πολλαπλές απαγωγές, συνήθως σε χαρτί με ταχύτητα 50-200 mm/sec. Εξαιτίας της ταχύτητας του συστήματος καταγραφής, τα διαστήματα ή συμπλέγματα φυσιολογικής διάρκειας μπορεί να εμφανίζονται παρατεταμένα. Ένα ηλεκτρόδιο που τοποθετείται κοντά στη διαφραγματική γλωχίνα της τριγλώχινας καταγράφει τη δραστηριότητα του δεματίου του His, καθώς επίσης και την κατώτερη κολπική δραστηριότητα και την υψηλή κοιλιακή διαφραγματική εκπόλωση. Συνήθως λαμβάνουμε δύο βασικές μετρήσεις χρησιμοποιώντας το ΗΚΓ επιφανείας και την καταγραφή από τον καθετήρα του δεματίου του His: τα διαστήματα AH και HV.

- Το διάστημα AH ορίζεται χρονικά από την έναρξη της πρώτης ταχείας εκπόλωσης που καταγράφεται στο κολπικό ηλεκτρογράμμα (A) της απαγωγής του δεματίου του His έως την έναρξη της εκπόλωσης του His (H). Καθώς το κατώτερο δεξιό μέρος του κόλπου και το δεμάτιο του His ανατομικά περιγράφουν τα όρια του κολποκοιλιακού κόμβου, το εν λόγω διάστημα πλησιάζει αρκετά το χρόνο αγωγής του κολποκοιλιακού κόμβου. Το διάστημα AH επηρεάζεται από διάφορους χειρισμούς: η ατροπίνη και η ισοπροτερένολη το βραχύνουν, ενώ οι βαγοτονικοί χειρισμοί, η διγοξίνη, η προπανολόλη, η βεραπαμίλη, η αδενοσίνη και η ταχεία ή πρώιμη κολπική βηματοδότηση το επιμηκώνουν. Τα φυσιολογικά όρια για το διάστημα AH είναι 55-130 msec, ανάλογα με την καρδιακή συχνότητα, τον τόνο του συμπαθητικού και άλλους παράγοντες.
- Το διάστημα HV ορίζεται χρονικά από την έναρξη της εκπόλωσης του His (H) έως την πρώτη έναρξη της κοιλιακής εκπόλωσης που καταγράφεται από οποιαδήποτε απαγωγή.

Αυτό το διάστημα αντιπροσωπεύει την αγωγή από το δεμάτιο του His μέσω του συστήματος των σκελών-ινών Purkinje έως το σημείο ενεργοποίησης του κοιλιακού μυοκαρδίου και είναι συνήθως σταθερό μεταξύ 30-55 msec ανεξάρτητα από την καρδιακή συχνότητα ή τον τόνο του συμπαθητικού .

Εικόνα 6. Μια απεικόνιση τυπικής ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης, με τους καθετήρες τοποθετημένους να καταγράφουν την ηλεκτρική δραστηριότητα από διάφορα σημεία της καρδιάς όπως το φλεβόκομβο, τον κολποκοιλιακό κόμβο/δεμάτιο του His και την κορυφή της δεξιάς κοιλίας



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1.1 Σκοπός της μελέτης

Μία από τις κυριότερες επιπλοκές της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας είναι και η βλάβη που προκαλείται στο σύστημα αγωγής.⁷¹ Η τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη κυμαίνεται από 9%-49% με μέση τιμή το 20.8%, ενώ η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας συνοδεύεται από πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό που απαιτεί την εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη σε ποσοστό 3-11% των περιπτώσεων.^{72,73}

Διάφορες αναφορές καταδεικνύουν μια αυξημένη επίπτωση βλάβης του συστήματος αγωγής στους ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI με τη χρήση του συστήματος CoreValve (Medtronic Minneapolis, MN, USA) – 5 μελέτες, μέση τιμή 20.8%, διακύμανση 9.3-30% - σε σύγκριση με το σύστημα Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) – 6 μελέτες, μέση τιμή 5.4%, διακύμανση 0-10.1%).⁷³

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI, οι διαταραχές αγωγής εμφανίζονται πρώιμα μετά την επέμβαση, και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία σχετικά με την ανάνηψη του συστήματος αγωγής από έναν κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Επίσης, συχνά μετά από TAVI παρατηρείται νεοεμφανιζόμενος αποκλεισμός του αριστερού σκέλους (LBBB), αλλά η μακροχρόνια πρόγνωση παραμένει αδιευκρίνιστη.⁷⁴

Σκοπός της μελέτης ήταν:

- Ο προσδιορισμός του ποσοστού των ασθενών που εμφανίζουν διαταραχές αγωγής μετά τη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας
- Ο προσδιορισμός του ποσοστού των ασθενών στους οποίους θα απαιτηθεί η τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη μετά την TAVI
- Η μελέτη των διαταραχών στο ΗΚΓ επιφανείας
- Η ανίχνευση κλινικών, περιεπεμβατικών, ΗΚΓγραφικών και ηλεκτροφυσιολογικών παραγόντων που προδιαθέτουν σε διαταραχές αγωγής μετά την διακαθετηριακή εμφύτευση του συστήματος αορτικής βαλβίδας CoreValve

και, δευτερευόντως

- Η μακροχρόνια παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού
- Η ανάνηψη των ασθενών με πλήρη ΚΚΑ και μόνιμο LBBB

1.2 Μέθοδοι

Πληθυσμός μελέτης

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη από ένα κέντρο. Μεταξύ Ιανουαρίου του 2010 και Φεβρουαρίου του 2012, 50 διαδοχικοί ασθενείς με σοβαρή, συμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας και φυσιολογική ή ελαφρά επηρεασμένη τη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας που υποβλήθηκαν σε διακαθετηριακή εμφύτευση CoreValve (Medtronic Minneapolis, MN, USA), εκτιμήθηκαν για ένταξη στην παρούσα μελέτη. Δύο ασθενείς είχαν ήδη μόνιμο βηματοδότη πριν την επέμβαση και εξαιρέθηκαν από την τυχαιοποίηση. Οι υπόλοιποι 48 τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε δύο ομάδες: στην ομάδα Α, όπου συμπεριλήφθησαν ασθενείς με ΗΚΓραφικά δεδομένα και ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και στην ομάδα Β, όπου συμπεριλήφθησαν ασθενείς μόνο με ΗΚΓραφικά στοιχεία. Μολονότι ο κίνδυνος της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης στην καθ' ημέρα πράξη είναι πολύ χαμηλός,⁷⁵ στο συγκεκριμένο πληθυσμό ήταν σαφώς αυξημένος (ηλικιωμένοι ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση και άλλες συνοσηρότητες) και για το λόγο αυτό αποφασίστηκε η τυχαιοποίηση των ασθενών.

Η μελέτη έλαβε έγκριση από την αρμόδια Επιτροπή του κέντρου και όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης. Καταγράφησαν τα ΗΚΓραφικά χαρακτηριστικά πριν την επέμβαση, καθώς και τη δεύτερη και έβδομη ημέρα μετά. Ως περιεπεμβατικό ορίστηκε το διάστημα από την πρώτη ημέρα πριν έως την έβδομη ημέρα μετά την TAVI. Πριν την επέμβαση, είχαν διακοπεί σε όλους τους ασθενείς οι β-αναστολείς και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. Η κλινική παρακολούθηση προγραμματίστηκε στον πρώτο, έκτο, δωδέκατο και εικοστό τέταρτο μήνα.

Ως ένδειξη για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη θεωρήθηκαν:

- Η παρουσία πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού
- Ο τύπου II 2^{ου} βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός
- Η παρουσία νεοεμφανιζόμενου LBBB σε συνδυασμό με καθυστέρηση αγωγής κάτω από το His, που ορίστηκε ως HV > 70 ms.⁷⁵

Κριτήρια εισαγωγής

Σε όλους τους ασθενείς, ως καταλληλότερη θεραπευτική προσέγγιση θεωρήθηκε η διακαθετηριακή τοποθέτηση αορτικής βαλβίδας λόγω αυξημένου χειρουργικού κινδύνου ή παρουσίας παραγόντων ακαταλληλότητας για χειρουργείο, όπως κρίθηκε από τη διεπιστημονική ομάδα του κέντρου, που περιελάμβανε τουλάχιστον ένα επεμβατικό καρδιολόγο, ένα κλινικό καρδιολόγο, δύο καρδιοχειρουργούς, πνευμονολόγο και αναισθησιολόγο.

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη έπρεπε να καταδεικνύει σοβαρή στένωση της γηγενούς αορτικής βαλβίδας με υπολογιζόμενη επιφάνεια $< 1\text{cm}^2$ ή $< 0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ ανεξαρτήτου συνυπάρχουσας ανεπάρκειας, διάμετρο της στενωμένης βαλβίδας μεταξύ 20 mm και 27 mm και διάμετρο ανιούσας αορτής $\leq 43\text{ mm}$. Όλοι οι ασθενείς με EuroSCORE $> 20\%$ κρίθηκαν ως ακατάλληλοι για χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας.⁷⁶

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

2.1 Περιγραφή της αυτοεκτεινόμενης βαλβίδας

Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε η αυτοεκτεινόμενη βαλβίδα τύπου CoreValve. Αυτή αποτελείται από τρεις πτυχές από περικάρδιο, αρχικά βοός και τώρα χοίρου, πλαισιωμένες και ραμμένες σε ένα αυτοεκτεινόμενο stent από νιτινόλη (κράμα νικελίου-τιτανίου). Οι διαθέσιμες διαμέτροι της βαλβίδας είναι από 26 ως 31 mm καλύπτοντας ένα φάσμα μεγεθών αορτικού δακτυλίου που κυμαίνεται από 20 ως 29 mm (Εικόνα 7). Η δομή του stent αποτελείται από 3 μέρη:

1. Το κατώτερο μέρος (είσοδος), με υψηλή ακτινική δύναμη ώστε να εκτείνει και να αποκλείσει τις ασβεστωμένες αορτικές πτυχές. Επίσης, υπάρχει μια "φούστα" που καλύπτει την περιφέρεια του stent μήκους 12-24mm (minimum) από χοίρειο περικάρδιο η οποία προλαμβάνει την ανεπάρκεια και τη διαφυγή γύρω από τη βαλβίδα. Το χοίρειο περικάρδιο επιλεχθεί έναντι του βόειου περικαρδίου, λόγω του χαμηλότερου προφίλ-μειωμένου πάχους και της ανθεκτικότητάς του.
2. Το μέσο μέρος, που φέρει τη βαλβίδα και είναι περιορισμένο για την αποφυγή απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών και είναι το σημείο συναρμογής των αορτικών πτυχών, και
3. Το ανώτερο μέρος (έξοδος) που είναι διευρυσμένο ώστε να πρσαρμόζει το stent στην ανιούσα αορτή.

Οι πρώτες συσκευές απαιτούσαν θηκάρι 25F αλλά οι νεώτερης γενιάς επιτρέπουν τη χρήση 21F ή και 18F. Ο σχεδιασμός της Medtronic CoreValve παρέχει αρκετά πλεονεκτήματα : 1) την ικανότητα αυτοέκπτυξης του stent, η οποία ελαχιστοποιεί την πιθανότητα παραβαλβιδικής διαφυγής, 2) το χαμηλό προφίλ εμφύτευσης, 3) τη δυνατότητα πραγματοποίησης της επέμβασης χωρίς να απαιτείται ταχεία βηματοδότηση και καρδιακή παύση, 4) η ιδιότητα της βέλτιστης αυτοπροσαρμογής στο χώρο τοποθέτησης, 5) η ικανότητα καθήλωσης στην ανιούσα αορτή αποφεύγοντας μετατόπιση ή απόσπαση της βαλβίδας και 6) η δυνατότητα επανατοποθέτησης της βαλβίδας ακόμη και αφού έχει εκπτυχθεί μερικώς.

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

2.2 Περιγραφή της συσκευής

Το σύστημα Medtronic CoreValve αποτελείται από τα ακόλουθα εξαρτήματα:

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

Εικόνα 7. Το διακαθετηριακό σύστημα CoreValve

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



26 mm
For 20-23 mm
annulus diameters



29 mm
For 23-27 mm
annulus diameters



31 mm
For 26-29 mm
annulus diameters

Ειδικά για το συγκεκριμένο σύστημα διακαθετηριακής βαλβίδας, το οποίο χρησιμοποιήθηκε και στους ασθενείς της παρούσας μελέτης, τα κριτήρια επιλογής συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα

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

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

PN 090404 V4 July 2008

2.3 Κλινικά και επεμβατικά στοιχεία

Τα βασικά επεμβατικά και κλινικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένων και των συνοσηροτήτων, καταγράφησαν λεπτομερώς. Η ανάλυση του ΗΚΓ 12 απαγωγών συμπεριελάμβανε τη μελέτη του βασικού ρυθμού, φλεβοκομβικού ή κοιλιακής μαρμαρυγής, όπως επίσης και τη μελέτη των διαστημάτων PR και RR, το εύρος του QRS, και την παρουσία αποκλεισμού του αριστερού σκέλους (LBBB), αποκλεισμό δεξιού σκέλους (RBBB), αριστερού πρόσθιου ημισκελικού αποκλεισμού (LAH) και αριστερού οπίσθιου ημισκελικού αποκλεισμού. Όλες οι παράμετροι των ΗΚΓ μετρήθηκαν δύο φορές, σε διαφορετικούς χρόνους, χωρίς να είναι διαθέσιμες οι πρώτες μετρήσεις κατά τη στιγμή της δεύτερης ανάλυσης και για τις τελικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή των μετρήσεων.

2.4 Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη

Πραγματοποιήθηκαν δύο ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες. Η μία έγινε πριν την επέμβαση και η δεύτερη, τη μέρα 2 μετά την TAVI. Μετρήθηκαν τα βασικά διαστήματα AH και HV, η δραστική ανερέθιστη περίοδος (ERP) του κοιλιοκοιλιακού κόμβου, καθώς και το μήκος κύκλου Wenckebach (WCL). Στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή καταγράφηκε μόνο το διάστημα HV. Στους ασθενείς που εμφάνιζαν πλήρη ΚΚΑ τη μέρα 2, δεν πραγματοποιήθηκε η δεύτερη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και εμφαντεύθηκε μόνιμος βηματοδότης.

Με τοπική αναισθησία, προωθήθηκαν από τη μηριαία φλέβα δύο ηλεκτρόδια 6F, ένα τετραπολικό στο δεξιό κόλπο και ένα δεκαπολικό στο δεμάτιο του His για τη λήψη των απαραίτητων καταγραφών. Όλες οι μετρήσεις ελήφθησαν δύο φορές στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο Lab system pro, version 2.4 A (Bard, USA) και αναλύθηκαν οι μέσες τιμές.

2.5 Κλινική παρακολούθηση

Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ορίστηκε στα δύο έτη. Επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία πραγματοποιήθηκαν στους 1, 6, 12 και 24 μήνες στις οποίες συμπεριλαμβάνονταν κλινική εξέταση και καταγραφή ΗΚΓ 12 απαγωγών. Καταγράφησαν όλα τα μείζονα συμβάματα, οι διαταραχές ρυθμού, όλες οι αιτίες θανάτου, όπως επίσης και τα περιεπεμβατικά ή μεταγενέστερα εμφράγματα του μυοκαρδίου, τα εγκεφαλικά, οι αιμορραγίες και νευρολογικές

επιπλοκές. Στους ασθενείς με τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη, η συσκευή ελέγχθηκε σε κάθε επίσκεψη. Επίσης, σε κάθε επίσκεψη καταγράφηκε και ο υποκείμενος ρυθμός. Όταν κατά τον έλεγχο του βηματοδότη διαπιστώθηκε επανάκτηση του ρυθμού, αυτός προγραμματίστηκε σε λειτουργία ενδογενούς προτίμησης, έτσι ώστε να είναι δυνατή η ανίχνευση, κατά τον επόμενο έλεγχο της συσκευής, της εξάρτησης από το βηματοδότη αλλά και του ποσοστού βηματοδότησης. Ως εξάρτηση από το βηματοδότη ορίστηκε η ασυστολία ή ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός με ή χωρίς ρυθμό διαφυγής μετά τη διακοπή της βηματοδότησης.

2.6 Στατιστική ανάλυση

Οι παράμετροι του ΗΚΓ αναλύθηκαν σε όλους τους ασθενείς της μελέτης πριν και μετά την TAVI. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των μετρήσεων πριν και μετά την TAVI. Η συσχέτιση των διαφόρων παραμέτρων με την εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη μελετήθηκε με τη μονοπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Cox (Cox regression analysis). Οι παράγοντες όπου διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση με την έκβαση ($p < 0.1$) συμπεριλήφθησαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο (multivariate Cox proportional hazard model), προκειμένου να προσδιοριστούν οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εμφύτευση βηματοδότη. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως αριθμοί και ποσοστά και συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το χ^2 ή τον ακριβή έλεγχο ανεξαρτησίας του Fisher (Fisher exact test). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (mean \pm SD) ή σαν διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Η κανονικότητα των κατανομών για τις συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Η σύγκριση για τις συνεχείς μεταβλητές έγινε με τη χρήση του Student's t-test ή Wilcoxon's rank sum test για τις κανονικές και μη κανονικές κατανομές αντίστοιχα. Ο έλεγχος των υποθέσεων για τη διαφορά των μέσων δύο εξαρτημένων δειγμάτων έγινε με τη χρήση του t-test ή Wilcoxon's test για δείγμα ζευγών παρατηρήσεων. Για τις κατηγορικές μεταβλητές, οι συγκρίσεις κατά ζεύγη για πριν και μετά την επέμβαση στα διάφορα χρονικά διαστήματα έγιναν με τη χρήση της δοκιμασίας McNemar. Η επιβίωση μελετήθηκε με την καμπύλη Kaplan-Meier. Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού SPSS, version 17.0 (IBM Corporation; Somers, NY). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε για $p < 0.05$.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Για το σύνολο του πληθυσμού. Βασικά χαρακτηριστικά, ΗΚΓ, τυχαιοποίηση

Τρεις από τους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν, απεβίωσαν περιεπεμβατικά πριν το εξιτήριο από επιπλοκές μη σχετιζόμενες με τον καρδιακό ρυθμό και εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Έτσι, στις αναλύσεις τελικά συμπεριλήφθησαν 45 ασθενείς μέσης ηλικίας 81 ± 5 ετών. Τριάντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα Α (ΗΚΓ + ηλεκτροφυσιολογική μελέτη). Τα βασικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά για το σύνολο των ασθενών

Κλινικά χαρακτηριστικά	Τιμή
Σύνολο ασθενών	45
Ηλικία (έτη)	81 ± 5
Φύλο (άνδρες/γυναίκες) (%)	27/18 (60/40)
EuroSCORE	20 ± 5
Κλάσμα εξώθησης (%)	49 ± 11
NYHA class II/III n (%)	12/33 (27/73)
AVA	0.74 ± 0.13
Στεφανιαία νόσος n (%)	20 (44)
Ιστορικό εμφράγματος n (%)	12 (27)
Ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου n (%)	0
Διαβήτης n (%)	12 (27)
Νεφρική ανεπάρκεια n (%)	7 (16)
Υπέρταση n (%)	45 (100)
B-αναστολείς/αναστολείς διαύλων ασβεστίου/διγοξίνη προ TAVI	15 (33)

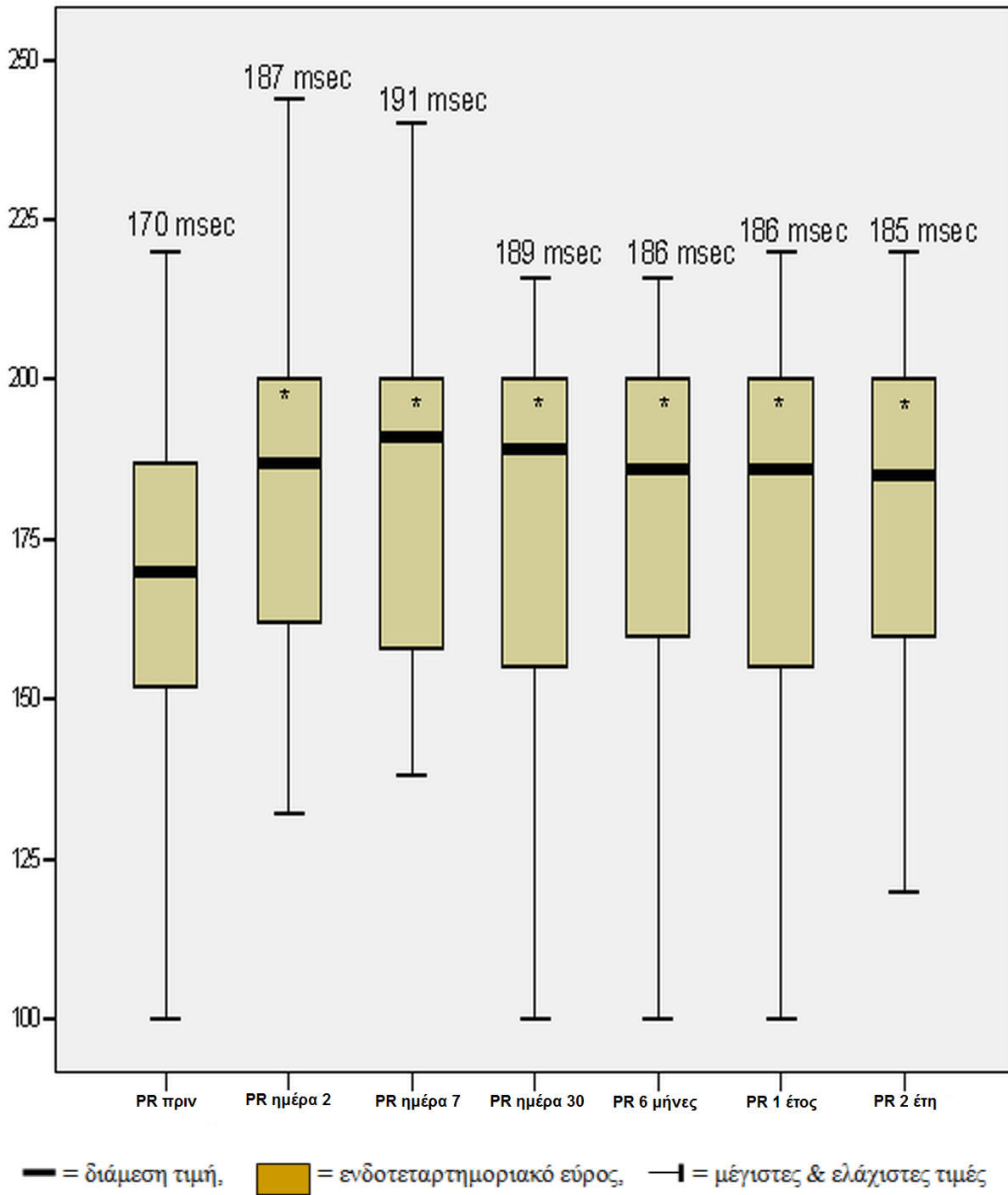
Οι κυριότερες ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές που παρουσιάστηκαν περιεπεμβατικά ήταν νέα εμφάνιση LBBB καθώς και πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Μέχρι την ημέρα του εξιτηρίου (ημέρα 7) παρουσιάστηκαν 9 πλήρης κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί (20%), 14 νέα LBBB (31%, $p < 0.001$), ένα νέο RBBB (2%) και ένας νέος αριστερός πρόσθιος ημιαποκλεισμός (LAH) (2%). Για το ένα νέο LBBB και RBBB αντίστοιχα, απαιτήθηκε η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη. Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, το διάστημα PR επιμηκύνθηκε (Εικόνα 8) και το QRS διευρύνθηκε μετά την TAVI, κυρίως λόγω των νέων LBBBs (Εικόνα 9, 10). Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στο εύρος του QRS αποκαταστάθηκαν μέσα στους πρώτους 6 μήνες στους ασθενείς που δεν είχαν LBBB και σε αυτούς με προϋπάρχον LBBB ($p = 0.244$ συγκριτικά με το προ TAVI QRS) (Εικόνα 10). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι στην πλειονότητα των ασθενών οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές παρατηρήθηκαν οξέως κατά τη διάρκεια έκπτυξης της βαλβίδας. Τα βασικά ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά, καθώς και οι αλλαγές του ΗΚΓ που παρατηρήθηκαν περιεπεμβατικά και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6. Ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά πριν και μετά την TAVI και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

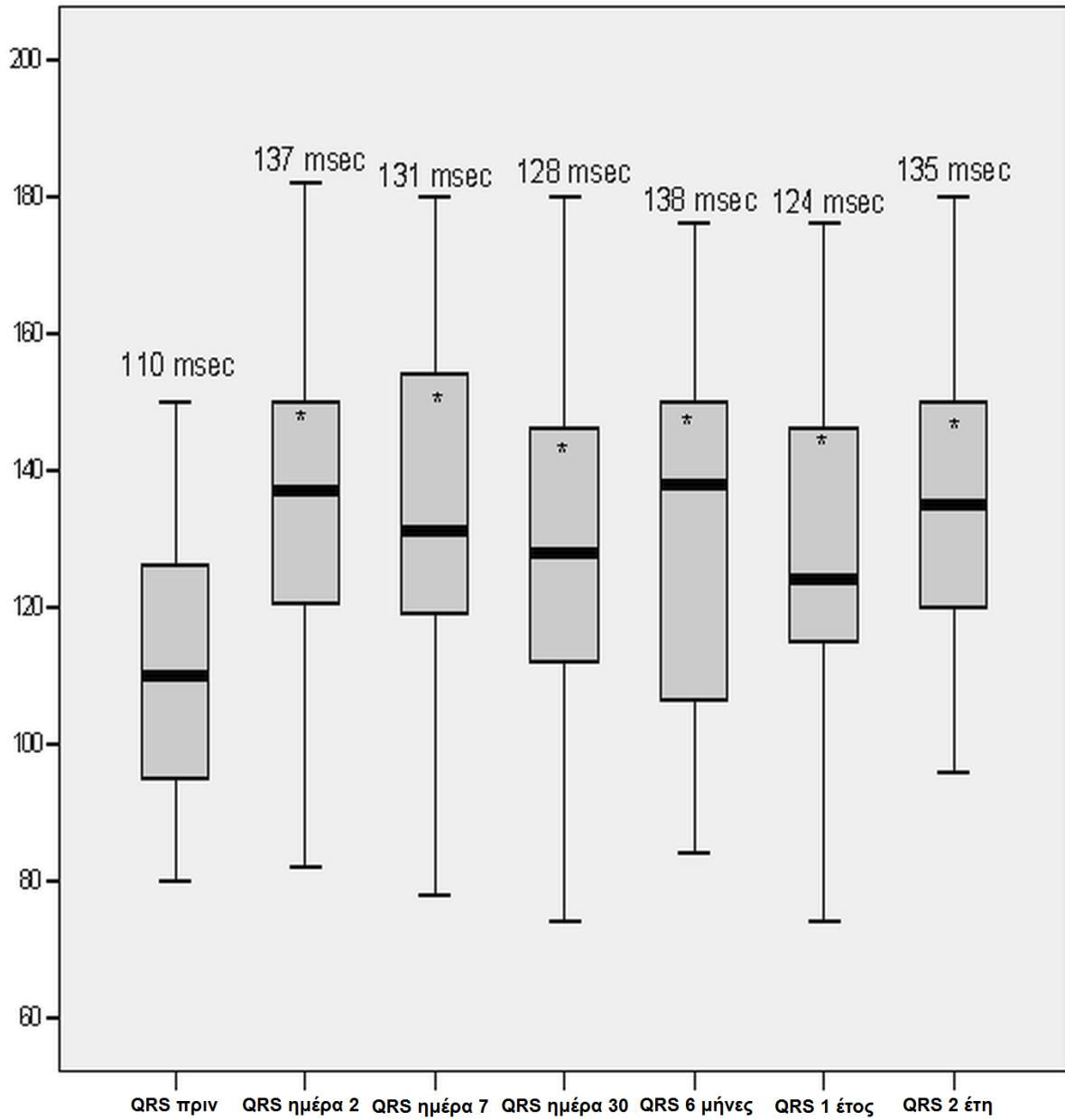
ΗΚΓ Χαρακτηριστικά	Προ TAVI	Ημέρα 2	Ημέρα 7	30 ημέρες	6 μήνες	12 μήνες	24 μήνες
Σύνολο ασθενών	45	45	45	42	40	39	36
SR/AF	38/7	37/8	37/8	34/8	32/8	32/7	29/7
1 ^ο βαθμού ΚΚΑ	5	9	8	8	8	7	5
LAH	3	4	3	1	1	1	1
LAH+1 ^ο ΚΚΑ	0	2	1	0	0	0	0
LBBB	11	25	22	19	20	15	10
LBBB+1 ^ο ΚΚΑ	1	5	5	5	6	4	3
RBBB	5	6	5	6	6	7	4
RBBB+1 ^ο ΚΚΑ	1	2	1	1	1	1	1
RBBB+LAH	0	2	2	0	0	0	0
QRS(msec, mean±SD)	109.6±20.7	134±24.9	131.6±27	129.7±27.1	128.4±24.9	128.7±28.1	135.3±25.4
PR (msec, mean±SD)	170.9±32.9	190±37	191.3±35.6	188.9±43.6	183.6±34.1	182±36.6	179.4±30.8

RBBB: αποκλεισμός δεξιού σκέλους, LBBB: αποκλεισμός αριστερού σκέλους, LAH: αριστερός πρόσθιος ημιαποκλεισμός, SR: φλεβοκομβικός ρυθμός, AF: κολπική μαρμαρυγή, ΚΚΑ: κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Εικόνα 8. Η μεταβολή του διαστήματος PR κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. (Ο αστερίσκος υποδεικνύει πως οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την προ TAVI τιμή. Οι αναγραφόμενες τιμές είναι οι διάμεσες)

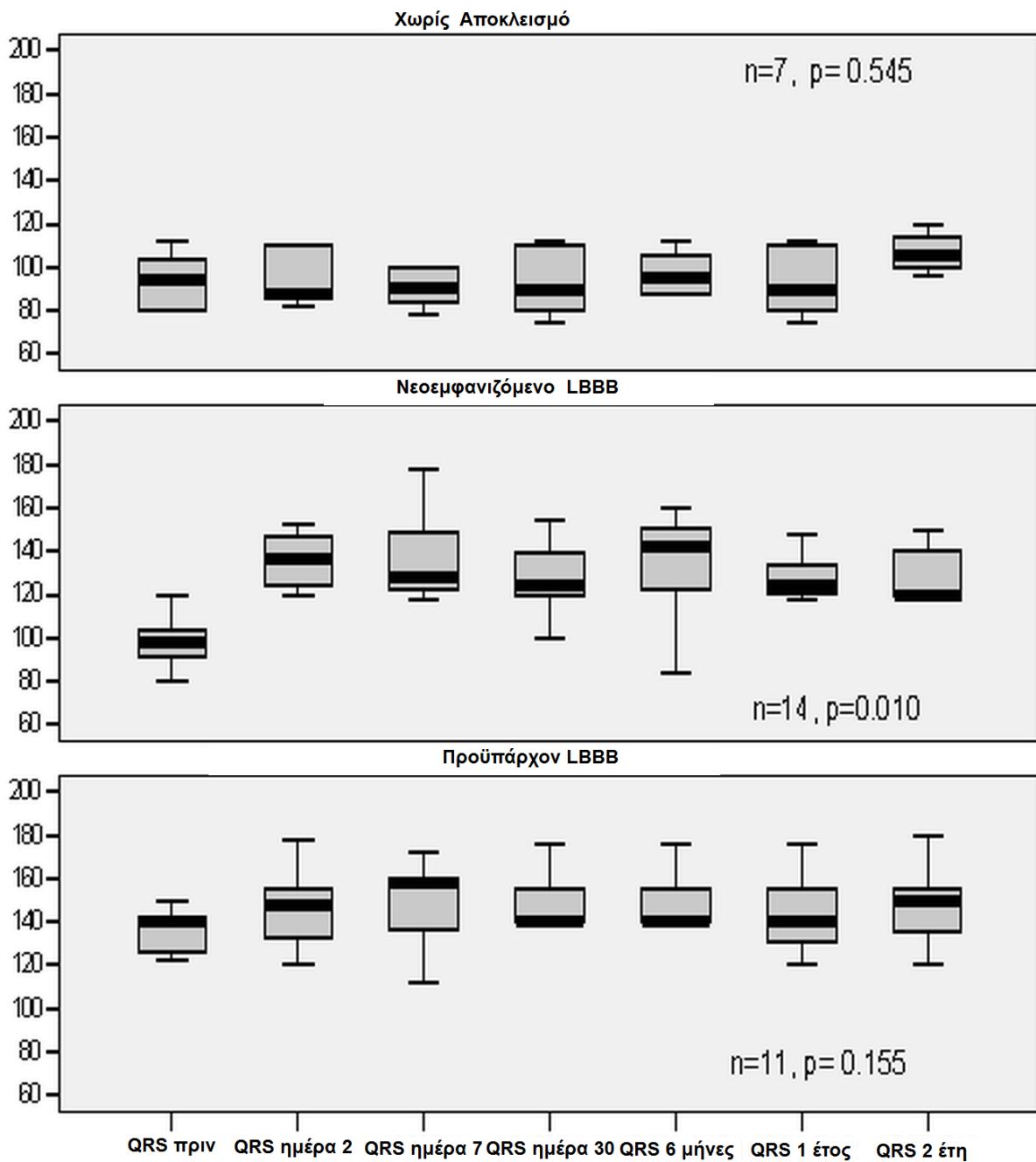


Εικόνα 9. Η μεταβολή του διαστήματος QRS για το σύνολο των ασθενών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. (Ο αστερίσκος υποδεικνύει πως οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την προ TAVI τιμή. Οι αναγραφόμενες τιμές είναι οι διάμεσες)



— = διάμεση τιμή, = ενδοτεταρτημοριακό εύρος, —| = μέγιστες & ελάχιστες τιμές

Εικόνα 10. Οι μεταβολές του διαστήματος QRS κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε τρεις υποομάδες ασθενών: σε αυτούς χωρίς προϋπάρχον LBBB, σε αυτούς με νεοεμφανιζόμενο LBBB και σε αυτούς με προϋπάρχον LBBB.



3.2 Εμφύτευση βηματοδότη

Η μέση επίπτωση εμφύτευσης βηματοδότη στον πρώτο μήνα μετά από διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας με το σύστημα CoreValve ήταν 22% (10 ασθενείς). Στους 9 από αυτούς τους ασθενείς, ο βηματοδότης τοποθετήθηκε πριν από το εξιτήριο και στον ένα, μέσα στον πρώτο μήνα της παρακολούθησης. Σε όλους τους ασθενείς ο βηματοδότης τοποθετήθηκε γιατί εμφάνισαν πλήρη ΚΚΑ. Όλοι οι ασθενείς έφεραν προσωρινό βηματοδότη κατά τη διάρκεια της επέμβασης TAVI. Εάν δεν καταγράφονταν διαταραχές αγωγής, αυτός αφαιρούνταν την τρίτη ημέρα. Στις άλλες περιπτώσεις, παρέμενε είτε μέχρι την επανάκτηση του ρυθμού, είτε μέχρι την εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη. Ο χρόνος εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη ήταν εξατομικευμένος. Στους ασθενείς με πλήρη ΚΚΑ αμέσως μετά την TAVI και χωρίς υποκείμενο ρυθμό διαφυγής, ο βηματοδότης εμφυτευόταν τη δεύτερη ημέρα. Μόνο ένας ασθενής (7%) από την ομάδα των νεοεμφανιζόμενων LBBBs (14 ασθενείς) χρειάστηκε μόνιμο βηματοδότη. Αυτός ο ασθενής εμφάνισε 1^{ου} βαθμού ΚΚΑ και LBBB τη δεύτερη ημέρα, που εξελίχθηκε σε πλήρη ΚΚΑ την έβδομη ημέρα (Πίνακας 7). Όλοι οι ασθενείς με νεοεμφανιζόμενο LBBB ανήκαν στην ομάδα που δεν υποβλήθηκε σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (ομάδα Β). Κατά μέσο όρο, οι βηματοδότες εμφυτεύθηκαν στις 5.4±7 ημέρες (διάμεση τιμή 2 ημέρες, διακύμανση 2-24 ημέρες).

Πίνακας 7. Εμφύτευση βηματοδότη και ΗΚΓγραφικά χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

	Προ TAVI	Ημέρα 2	Ημέρα 7	30 ημέρες	6 μήνες	12 μήνες	24 μήνες
Σύνολο ασθενών	45	45	45	42	40	39	36
Πλήρης ΚΚΑ-BM	0	6	3	1	0	0	1
BM σε προϋπάρχον LBBB/RBBB/LAH		1/0/0	0/1/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/1/0
BM σε νέο LBBB/RBBB/LAH		0/0/0	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
BM σε νέο 1 ^ο /1 ^ο +LBBB/1 ^ο +RBBB		0/0/0	0/1/0	0/0/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Εξάρτηση από BM/ ΣBM		6/6	9/9	4/10	4/10	2/10	1/8

ΚΚΑ= κολποκοιλιακός αποκλεισμός, BM= βηματοδότης, ΣBM= σύνολο βηματοδοτών

3.3 Η υποομάδα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης

Τριάντα ασθενείς υποβλήθηκαν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Οι βασικές μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν πριν την TAVI παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Το διάστημα AH, καθώς επίσης και η δραστική ανερέθιστη περίοδος του κολποκοιλιακού κόμβου (ERP) βρίσκονταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Το διάστημα HV κυμάνθηκε από 34 ως 90 msec. Σε 8 από τους 30 ασθενείς (26.7%) απαιτήθηκε η εμφύτευση βηματοδότη λόγω πλήρους ΚΚΑ μετά την TAVI μέσα στον πρώτο μήνα από την επέμβαση. Πέντε από τους ασθενείς εμφάνισαν πλήρη ΚΚΑ άμεσα μετεπεμβατικά και δε χρειάστηκε η διενέργεια άλλης ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης τη δεύτερη ημέρα. Από τα αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης διαπιστώθηκε πως βηματοδότες εμφυτεύθηκαν σε ασθενείς που είχαν τιμές αναφοράς HV >50msec. Από τους ασθενείς στους οποίους τελικά τοποθετήθηκε μόνιμος βηματοδότης, τρεις υποβλήθηκαν σε δεύτερη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (Πίνακας 8 και 9). Κατά την παρακολούθηση διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της αγωγής εντός του His προεπεμβατικά (ασθενείς 1 & 2, Πίνακας 9), εμφάνισαν πλήρη ΚΚΑ μετά την TAVI και παρέμειναν βηματοδοεξαρτώμενοι κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι ο βασικός παράγοντας που προδιαθέτει σε εμφάνιση πλήρους ΚΚΑ μετά την TAVI ήταν το HV αναφοράς (Πίνακας 8, εικόνα 11). Η ανάλυση ROC ανέδειξε τα 52 msec για το διάστημα HV (ευαισθησία 75%, ειδικότητα 67%) ως τη χρονική διάρκεια πέρα από την οποία υπήρχε τάση για εμφύτευση βηματοδότη (HR 4.054, 95% CI 0.816-20.138, p=0.087) (Εικόνα 12). Το διάστημα AH ήταν επίσης παρατεταμένο στην ομάδα που δεν έλαβε βηματοδότη, αλλά εντός των φυσιολογικών ορίων.

Πίνακας 8. Μονοπαραγοντική ανάλυση και ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις στους ασθενείς με και χωρίς εμφύτευση βηματοδότη περιεπεμβατικά

Παράμετρος	Προ TAVI Ηλεκτροφυσιολογική Μελέτη					Μετά TAVI Ηλεκτροφυσιολογική Μελέτη				
	Σύνολο	Όχι ΒΜ	ΒΜ	HR (95% CI)	p	Σύνολο	Όχι ΒΜ	ΒΜ	HR (95% CI)	p
Ασθενείς	30	22	8			25	22	3		
Ηλικία, έτη	81 ±6	83± 6	78 ±4	0.878(0.77-0.99)	0.049	81 ±5	82±4	78±6	0.859(0.66-1.11)	0.249
KM	5	5	0		0.402		5	0		0.589
BCL, msec	861±160	854±132	886±248	1.001(0.99-1.00)	0.521	799±121	786±117	948± 17	1.013(0.99-1.02)	0.087
AH, msec	100±25	111±23	82±17	0.955(0.91-0.99)	0.026	113±30	119±34	102±23	0.984(0.94-1.02)	0.450
ΔAH							-5±20	16±23	1.027(0.97-1.08)	0.294
HV, msec	52±12	49±10	60±15	1.047(1.00-1.09)	0.048	62±13	58±8	77±20	1.131(1.00-1.27)	0.045
ΔHV							7.8±8.2	4.3±5.7	0.950(0.82-1.10)	0.500
HV ≥70	3	1	2	3.141(0.62-15.72)	0.164	4	2	2	8.431(0.74-95.02)	0.085

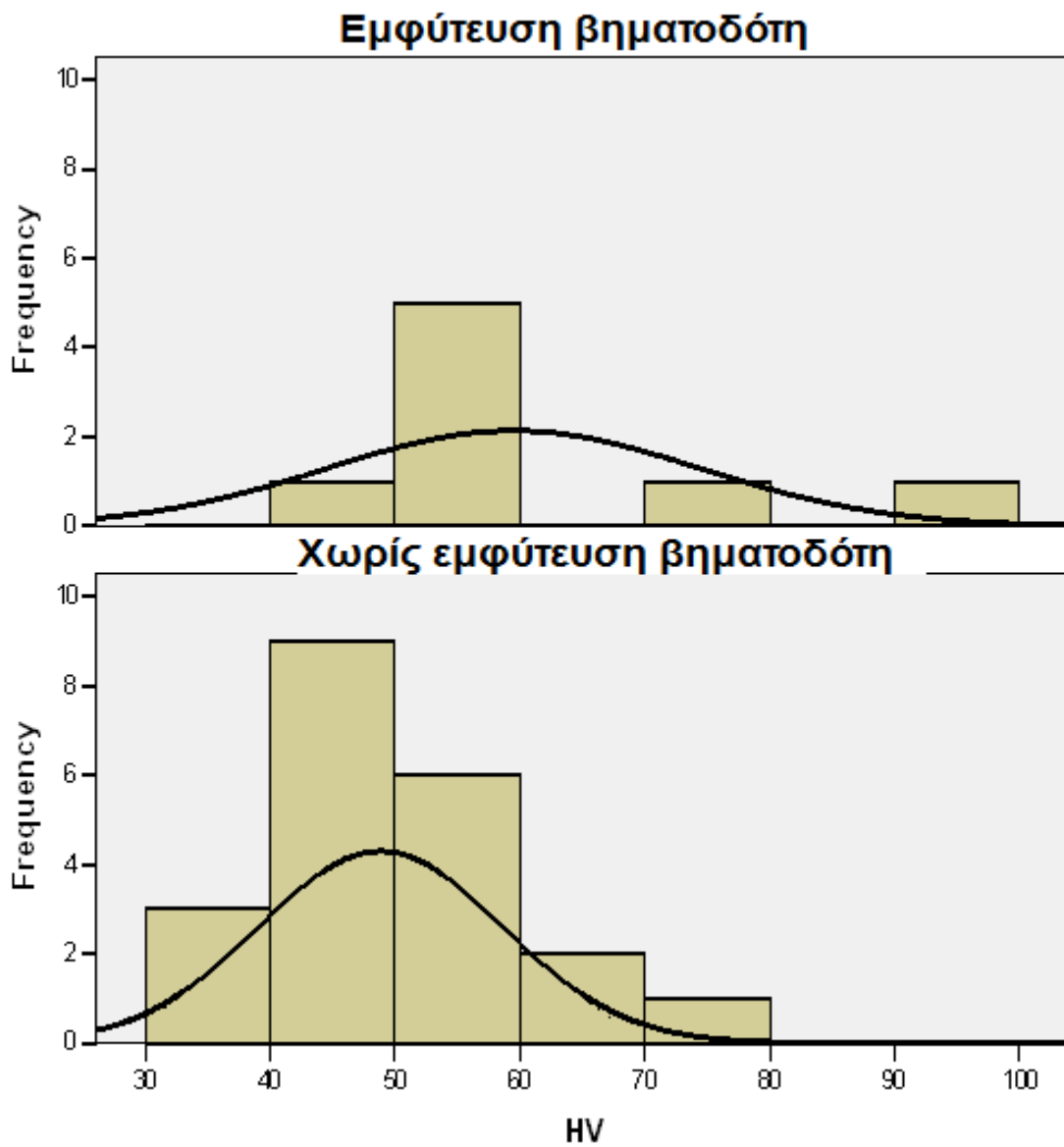
ΔAH= η διαφορά του διαστήματος AH πριν και μετά την TAVI, ΔHV= η διαφορά του διαστήματος HV πριν και μετά την TAVI, KM= κολπική μαρμαρυγή, BCL= βασικό μήκος κύκλου, ΒΜ= βηματοδότης, HR= hazard ratio, CI= διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 9. Ηλεκτροκαρδιογραφικά και ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση βηματοδότη εντός μηνός από την TAVI

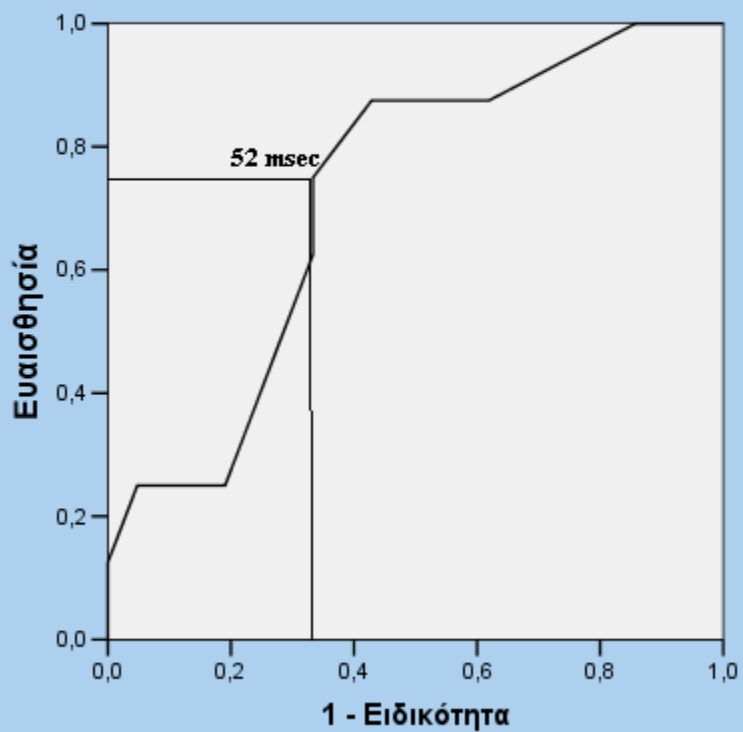
N	Προ TAVI			Μετά TAVI, Ημέρα 2			Ένδειξη BM			1 έτος παρακολούθηση		
	Ρυθμός ΚΚΑ/BBB	AH	HV	Ρυθμός ΚΚΑ/BBB	AH	HV	Ρυθμός διαφυγής	ΚΚΑ/ τύπος BM	Ημέ ρα	Εξ/τηση	Ρυθμός διαφυγής	Ρυθμός ΚΚΑ/BBB
1	ΦΚ LBBB	76	70	ΦΚ LBBB	78	70		LBBB+HV DDDR	6	Ναι	Ευρέα QRS	ΦΚ
2	ΦΚ 1 ^ο + RBBB	112	91	ΦΚ 1 ^ο + RBBB	118	100	Όχι	3 ^ο /DDDR	5	Ναι	Όχι	ΦΚ
3	ΦΚ	70	56	ΦΚ 1 ^ο + RBBB	112	62		3 ^ο /DDDR	24	Όχι		ΦΚ 1 ^ο + RBBB
4	ΦΚ	68	50	ΦΚ 3 ^ο			Στενά QRS	3 ^ο /DDDR	2	Όχι		ΦΚ
5	ΦΚ	86	55	ΦΚ 3 ^ο			Ευρέα QRS	3 ^ο /DDDR	2	Όχι		ΦΚ 1 ^ο + LBBB
6	ΦΚ 1 ^ο	100	42	ΦΚ 3 ^ο			Ευρέα QRS	3 ^ο /DDDR	2	Όχι		ΦΚ 1 ^ο + LBBB
7	ΦΚ	76	56	ΦΚ 3 ^ο			Ευρέα QRS	3 ^ο /DDDR	2	Όχι		ΦΚ
8	ΦΚ	65	56	ΦΚ 3 ^ο			Ευρέα QRS	3 ^ο /DDDR	2	Ναι	Στενά QRS	ΦΚ
9	ΦΚ 1 ^ο			ΦΚ 1 ^ο + LBBB			Στενά QRS	3 ^ο /DDDR	7	Ναι	Στενά QRS	ΦΚ
10	KM			KM 3 ^ο			Ευρέα QRS	3 ^ο /VVIR	2	Όχι		KM LBBB

ΦΚ= φλεβόκομβος, KM= κολπική μαρμαρυγή, ΚΚΑ= κολποκοιλιακός αποκλεισμός, BM= βηματοδότης, BBB= αποκλεισμός σκέλους, 1^ο και 3^ο = πρώτου και τρίτου βαθμού αντίστοιχα κολποκοιλιακός αποκλεισμός, Εξ/τηση= εξάρτηση

Εικόνα 11. Η συχνότητα των τιμών του διαστήματος HV σε σχέση με την εμφύτευση ή όχι, βηματοδότη



Εικόνα 12. Η καμπύλη ROC. Η ανάλυση ROC ανέδειξε τα 52 msec για το διάστημα HV (ευαισθησία 75%, ειδικότητα 67%) ως τη χρονική διάρκεια πέρα από την οποία υπήρχε τάση για εμφύτευση βηματοδότη



3.4 Μακροχρόνια παρακολούθηση

Η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε για 2 έτη. Συνολικά, σε αυτό το διάστημα 11 ασθενείς (24%) χρειάστηκαν εμφύτευση βηματοδότη, οι 10 μέσα στον πρώτο μήνα από την επέμβαση, και ο ένας το δεύτερο χρόνο, 402 ημέρες αργότερα. Ο έλεγχος του βηματοδότη στον ένα μήνα έδειξε ότι 4 στους 10 ασθενείς (40%) παρέμεναν βηματοδοτοεξαρτώμενοι (Πίνακας 7). Στους υπόλοιπους 6 ασθενείς, ο ρυθμός επανακτήθηκε. Οι βηματοδότες επαναπρογραμματίστηκαν σε λειτουργία διατήρησης του ενδογενούς ρυθμού και συλλέχθηκαν πραγματικά δεδομένα από τα ποσοστά βηματοδότησης. Αυτοί οι ασθενείς παρέμειναν μη-βηματοδοτοεξαρτώμενοι καθ' όλη τη διετία της παρακολούθησης. Η επανάκαμψη του ρυθμού έγινε μέσα στον πρώτο μήνα, αλλά ο ακριβής χρόνος δεν έγινε εφικτό να υπολογισθεί καθώς οι συσκευές ήταν προγραμματισμένες σε βηματοδοτική λειτουργία με σχετικά βραχεία κολποκοιλιακή καθυστέρηση και χωρίς αλγόριθμους προτίμησης ενδογενούς ρυθμού. Αυτή η επιλογή οδηγεί σε πυροδοτούμενη λειτουργία και συνήθως προτιμάται στους βηματοδοτοεξαρτώμενους ασθενείς, αλλά μπορεί να καταστείλει τον υποκείμενο ρυθμό.

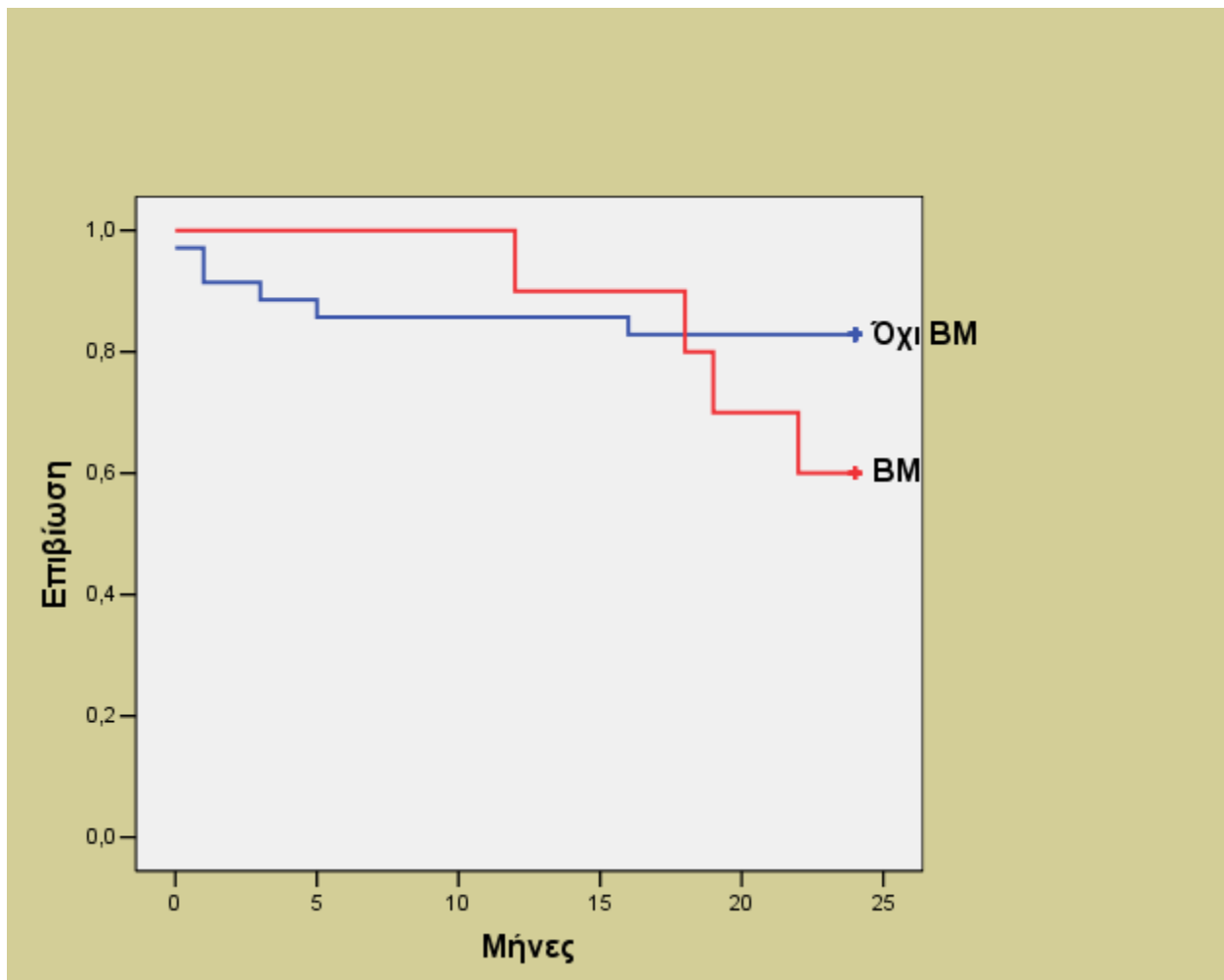
Δύο από τους τρεις ασθενείς με βεβαιωμένη καθυστέρηση αγωγής υπό το His (δύο ασθενείς, Πίνακας 9) που στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είχαν $HV \geq 70$ msec, υποβλήθηκαν σε εμφύτευση βηματοδότη και παρέμειναν βηματοδοτοεξαρτώμενοι καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Σε περιπτώσεις $HV > 50$ msec και < 70 msec, η πιθανότητα εμφύτευσης βηματοδότη ήταν αυξημένη (Εικόνα 11).

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 10 ασθενείς απεβίωσαν, οι 5 κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και οι υπόλοιποι 5 κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους (Πίνακας 10). Τέσσερις θάνατοι θεωρήθηκαν ως καρδιακής αιτιολογίας, μεταξύ των οποίων ένας αιφνίδιος θάνατος. Επρόκειτο για μία γυναίκα 74 ετών η οποία δεν ανήκε στην ομάδα των ασθενών που τοποθετήθηκε βηματοδότης. Είχε προεπεμβατικά στο ΗΚΓ 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και φυσιολογικό QRS (PR 220 msec, QRS 95 msec). Εμφάνισε αμέσως μετά την TAVI νέο LBBB (QRS 172 msec) που σχεδόν αποκαταστάθηκε λίγες ημέρες αργότερα σε 122 msec. Η ασθενής απεβίωσε αιφνίδια κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της παρακολούθησης, χωρίς να υποβληθεί σε νεκροτομή. Η επιβίωση για τις ομάδες των ασθενών με και χωρίς εμφύτευση βηματοδότη μετά την TAVI φαίνεται στην Εικόνα 13.

Πίνακας 10. Αιτίες και χρόνος θανάτου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

A/A	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ΧΡΟΝΟΣ ΘΑΝΑΤΟΥ (ΗΜΕΡΕΣ)	ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ	ΕΜΦ. ΒΜ
1	Θήλυ	74	80	Αιφνίδιος θάνατος	Όχι
2	Άρρεν	78	499	Σηπτικό shock	Όχι
3	Θήλυ	82	28	Καρδιακός θάνατος	Όχι
4	Άρρεν	90	26	Λοίμωξη αναπνευστικού	Όχι
5	Άρρεν	76	9	Καρδιακός θάνατος	Όχι
6	Άρρεν	79	150	Σηπτικό shock	Όχι
7	Άρρεν	78	523	Πνευμονικό οίδημα	Ναι
8	Άρρεν	79	365	Σηπτικό shock	Ναι
9	Θήλυ	76	501	Λοίμωξη αναπνευστικού	Ναι
10	Άρρεν	72	677	Εγκεφαλικό	Ναι

Εικόνα 13. Η επιβίωση των ασθενών με ή χωρίς ανάγκη για εμφύτευση βηματοδότη μετά την ΤΑΒΙ δε διέφερε σημαντικά στα δύο χρόνια παρακολούθησης ($p= 0.196$)



3.5 Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (N=30) διαπιστώθηκε πως η μικρότερη ηλικία, το βραχύτερο αρχικό ΑΗ διάστημα και το μεγαλύτερο ΗV διάστημα πριν και μετά την TAVI ήταν παράγοντες που σχετίστηκαν με εμφύτευση βηματοδότη μετά την TAVI (Πίνακας 8). Για το σύνολο των ασθενών, μόνο το βάθος εμφύτευσης > 8mm ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου που σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση εμφύτευσης βηματοδότη, ενώ δε διαπιστώθηκε κάποια ιδιαίτερη συσχέτιση με τα ΗΚΓγραφικά βασικά χαρακτηριστικά (Πίνακας 11). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, το παρατεταμένο ΑΗ διάστημα είχε αρνητική προγνωστική αξία (HR 0.951, 95% CI 0.908-0.995, P=0.031), ενώ το βάθος εμφύτευσης > 8mm, η ηλικία και το διάστημα ΗV δεν είχαν σημαντική επίδραση. Η Cox regression ανάλυση για τους 6, 12 και 24 μήνες της παρακολούθησης, δεν έδειξε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ εμφύτευσης βηματοδότη και του εύρους του QRS (πριν και μετά την TAVI) ή της μεταβολής του, καθώς και του LBBB, νέου ή προϋπάρχοντος. Πάντως υπήρξε τάση για αυξημένη επίπτωση εμφύτευσης βηματοδότη στους πρώτους 6 μήνες σε σχέση με τη μεταβολή του QRS (Δ QRS) (HR 1.032, 95% CI 0.996-1.069, p= 0.082), που πιθανόν να έφτανε σε στατιστική σημαντικότητα σε μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών.

Πίνακας 11. Μονοπαραγοντική ανάλυση παραγόντων για εμφύτευση βηματοδότη

Παράμετρος	Σύνολο	Όχι ΒΜ	ΒΜ	HR (95% CI)	p- value
N	45	35 (78%)	10 (22%)		
Ηλικία, έτη	81±5	82±5	78±4	0.890(0.784-1.011)	0.072
Άνδρες	27 (60%)	23 (66%)	4 (40%)	2.467(0.695-8.761)	0.162
ΚΕ, %	49±11	49±11	51±12	1.022(0.958-1.090)	0.511
AVA/BMI	0.74±0.13	0.74±0.12	0.74±0.15	0.793(0.006-9.207)	0.925
Ρίζα, mm	33.4± 3.5	33.4± 3.8	33.3± 2.2	0.992(0.831-1.183)	0.929
Δακτύλιος, mm	23.2± 2.3	23.1± 2.3	23.3 ±2.0	1.023(0.778-1.343)	0.873
ΧΕΑΚ, mm	20.4± 2.6	20.3±2.7	20.5± 1.9	1.024(0.791-1.325)	0.857
Μέγεθος βαλ. 29	30 (66.7%)	22(63%)	8(80)	2.050(0.435-9.656)	0.364
Βάθος εμφ., mm	8.07±3.05	7.57±3.08	9.48±2.57	1.189(0.959-1.475)	0.114
Βάθος εμφ.>8 mm	17 (38%)	10(27%)	7(70%)	4.395(1.132-17.068)	0.032
ΚΜ, n	7(16%)	6(17%)	1(10%)	0.595(0.075-4.695)	0.622
PR, msec	171±33	168±32	179±35	1.008(0.988-1.029)	0.424
QRS, msec	110±21	110±20	108±23	0.995(0.965-1.026)	0.756
BCL, msec	861± 160	850±132	898± 237	1.002(0.998-1.006)	0.449

ΚΕ= κλάσμα εξώθησης, AVA= επιφάνεια αορτικής βαλβίδας, BMI= δείκτης μάζας σώματος, ΧΕΑΚ= χώρος εξόδου αριστερής κοιλίας, ΚΜ= κολπική μαρμαρυγή, BCL= βασικό μήκος κύκλου, ΒΜ= βηματοδότης,

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4.1 Συζήτηση

Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε προκειμένου να ανιχνευθούν πιθανοί ηλεκτροκαρδιογραφικοί ή/και ηλεκτροφυσιολογικοί προβλεπτικοί παράγοντες σοβαρών διαταραχών αγωγής στους ασθενείς που υποβάλλονται σε διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας. Το βασικό εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι η αγωγή στο σύνολο του πληθυσμού επηρεάστηκε. Το PR επιμηκύνθηκε συγκριτικά με την προεπεμβατική τιμή του, αν και δεν πέρασε το φυσιολογικό όριο των 200 msec, και το QRS διευρύνθηκε, βασικά λόγω των νεοεμφανιζόμενων LBBBs. Πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός παρατηρήθηκε περιεπεμβατικά στο 20% των ασθενών, ενώ νεοεμφανιζόμενοι σκελικοί αποκλεισμοί στο 33%. Τα νέα LBBBs ήταν πιο συχνά (14 στα 15), κάτι που συμβαδίζει με προηγούμενες μελέτες που έχουν δείξει πως το ποσοστό των νεοεμφανιζόμενων LBBBs κυμαίνεται στο 29-65%.⁷⁴

Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας όπως επίσης και η στένωση αυτής έχουν ενοχοποιηθεί για παρατεταμένους χρόνους κολποκοιλιακής αγωγής όπως επίσης και για υψηλού βαθμού διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής.^{77,78} Η ανατομική σχέση της αορτικής βαλβίδας και του κολποκοιλιακού κόμβου, όπως επίσης και του δεματίου του His θα οδηγήσει σε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό στο 5.7% και σε νέο LBBB στο 18% των περιπτώσεων μετά από χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας.^{79,80} Τέτοιες επιπλοκές προκαλούνται από το χειρουργικό τραύμα στο σύστημα της καρδιακής αγωγής κατά τη στιγμή της παρασκευής του επασβεστωμένου δακτυλίου. Ως προδιαθεσικοί παράγοντες για πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό μετά από συμβατική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας έχουν αναγνωριστεί η προηγούμενη ανεπάρκεια της βαλβίδας, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η πνευμονική υπέρταση και οι μετεγχειρητικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές.^{80,81} Μεταξύ των ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων, η παρουσία RBBB αποτελεί τον ισχυρότερο προδιαθεσικό παράγοντα για ανάγκη εμφύτευσης βηματοδότη.^{80,81}

Οι διαφορές που παρατηρούνται με τη χειρουργική τεχνική μπορεί να εξηγηθούν από την έκταση του χειρουργικού τραύματος. Στη χειρουργική προσέγγιση, το μέγεθος της βλάβης στο

σύστημα αγωγής είναι προβλέψιμο διότι το τοπικό τραύμα είναι σχεδόν το ίδιο για όλους τους ασθενείς.

Στη διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας όμως, όπου παρεκτοπίζονται οι ανατομικές δομές, το μέγεθος της τοπικής βλάβης επηρεάζεται από την τοπική αβέστωση, το ύψος της εμφύτευσης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, και την έκταση του τραύματος κατά την επέμβαση (π.χ βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι, σχέση μπαλονιού-αορτικού δακτυλίου, και μεταδιαστολή). Επιπλέον, η αβέστωση του αορτικού και μιτροειδικού δακτυλίου προφανώς δεν περιορίζεται στις βαλβίδες αλλά επιδρά και στο μεμβρανώδες διάφραγμα.

Η σημασία των νεοεμφανιζόμενων σκελικών αποκλεισμών ως προς την πρόγνωση δεν είναι ξεκάθαρη στη βιβλιογραφία. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως προϋπάρχοντες ή νέοι σκελικοί αποκλεισμοί ήταν σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες για εμφύτευση βηματοδότη, ενώ άλλες έχουν δείξει αντίθετα αποτελέσματα.^{74,82} Επίσης, δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί πλήρως η συσχέτιση του εύρους του QRS με τον πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό.^{83,84} Στην παρούσα μελέτη πάντως, δε διαπιστώθηκε να αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες εμφύτευσης βηματοδότη ο προϋπάρχων σκελικός αποκλεισμός ή το εύρος του QRS. Επιπλέον, δεν υπήρξε κάποια συσχέτιση μεταξύ νεοεμφανιζόμενων σκελικών αποκλεισμών και του εύρους του QRS μετά την επέμβαση, με την εμφύτευση βηματοδότη. Το διάστημα QRS διευρύνθηκε σε σημαντικό βαθμό κυρίως λόγω των νεοεμφανιζόμενων σκελικών αποκλεισμών, αλλά επίσης σημαντική διεύρυνση παρατηρήθηκε και σε αυτούς τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν νέο σκελικό αποκλεισμό. Για τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν νέο σκελικό αποκλεισμό η διεύρυνση του QRS αποκαταστάθηκε στους πρώτους 6 μήνες. Πάντως, σε αντίθεση με άλλες μελέτες,⁸³ το εύρος του QRS κατά το εξιτήριο μετά από διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας, δεν είχε κάποια προγνωστική αξία ως προς τη μακροχρόνια επιβίωση, ανεξάρτητα μάλιστα και από το βαθμό διεύρυνσής του.

Ένα από τα βασικά και σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης είναι ότι μια βασική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη θα μπορούσε να προβλέψει ένα πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό μετά από TAVI, καθώς ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές αγωγής βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Η μονοπαραγοντική ανάλυση στην υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη έδειξε πως ο βασικός προβλεπτικός παράγοντας για εμφύτευση βηματοδότη μετά την TAVI ήταν το

HV διάστημα αναφοράς. Ενδιαφέρον επίσης είναι το γεγονός πως στους 2 ασθενείς που εμφάνισαν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό σχετικά αργά, μετά τη δεύτερη ημέρα, και υποβλήθηκαν σε δεύτερη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, το διάστημα HV αυξήθηκε σημαντικά >60 msec, ενδεικτικό επιδείνωσης της αγωγής. Η υπό του His βλάβη, είτε προϋπάρχουσα είτε εμφανιζόμενη μετεπεμβατικά, δεν ήταν αναστρέψιμη, κάτι που συμβαδίζει με άλλες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες.⁸⁵⁻⁸⁹

Στους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε εμφύτευση βηματοδότη, η δεύτερη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη έδειξε σχετικά σταθερά διαστήματα AH και HV. Δεν υπήρξε ασθενής με φυσιολογική τη δεύτερη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη που να υποβλήθηκε σε εμφύτευση βηματοδότη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Γι αυτό, ενδεχομένως μια προγραμματισμένη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη πριν από επέμβαση TAVI θα μπορούσε να καθοδηγήσει την ανάγκη για εμφύτευση βηματοδότη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, προσδίδοντας ασφάλεια κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Επιπλέον, η αναγνώριση των ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για εμφύτευση βηματοδότη μετά από επέμβαση TAVI είναι ιδιαίτερης κλινικής σημασίας προκειμένου να προληφθούν οι σχετιζόμενες με κολποκοιλιακό αποκλεισμό επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων της συγκοπής, καρδιακής ανεπάρκειας και αιφνιδίου θανάτου. Επιπροσθέτως, υπάρχουν ανησυχίες πως οι ασθενείς στους οποίους απαιτείται εμφύτευση βηματοδότη, δεν έχουν το ίδιο όφελος όπως αυτοί χωρίς εμφύτευση βηματοδότη, εξαιτίας της απώλειας του κολποκοιλιακού συγχρονισμού, της έλλειψης της φυσιολογικής ρύθμισης της συχνότητας και της διέγερσης της δεξιάς κοιλίας.^{90,91}

Η υψηλότερη επίπτωση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού μετά από επέμβαση TAVI που παρατηρείται με τη χρήση του συστήματος CoreValve φαίνεται να σχετίζεται με τη σχεδίαση της βαλβίδας σε σχέση και με προϋπάρχουσες διαταραχές στον κολποκοιλιακό κόμβο, καθώς και τη μηχανική συμπίεση που προκύπτει κατά την έκπτυξη της βαλβίδας.^{92,93} Λόγω του σχεδιασμού της, απαιτείται βαθύτερη τοποθέτηση στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το μεγαλύτερο τραυματισμό του κολποκοιλιακού κόμβου και του αριστερού σκέλους, με συνέπεια την καθυστέρηση της αγωγής, εξαιτίας της αυτοεκτεινόμενης φύσης της βαλβίδας και του περιοχικού ιστικού οιδήματος.⁹⁴ Υποθέτουμε πως η γρήγορη έκπτυξη της βαλβίδας καθώς απελευθερώνεται και η επακόλουθη αργή έκπτυξη για μερικές ημέρες αργότερα μπορεί να οδηγήσει σε παροδική μηχανική συμπίεση του

περιβάλλοντος ιστού και διαταραχές αγωγής που μπορούν να αποκατασταθούν με το πέρασμα των ημερών. Διάφορες μελέτες^{92,93} έχουν δείξει πως η περιοχή του His, που βρίσκεται αμέσως κάτω από την αορτική βαλβίδα, θα μπορούσε να συμπιεστεί από το stent της προσθετικής βαλβίδας. Παράγοντες που σχετίζονται με το σχεδιασμό της βαλβίδας, όπως ο μεγαλύτερος σκελετός του stent και η αυτοεκτεινόμενη φύση, ή το ωοειδές σχήμα, ανατομικοί παράγοντες του δακτυλίου και το βάθος εμφύτευσης, θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις διαφορές που παρατηρούνται ως προς τα ποσοστά εμφύτευσης βηματοδότη με τη χρήση των άλλων τύπων εγκεκριμένων διαδερμικών βαλβίδων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, τα οποία είναι χαμηλότερα και πλησιέστερα με αυτά που παρατηρούνται στη χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας.^{93,95}

Γενικά πάντως, αν και τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών δε συμφωνούν, στη βιβλιογραφία ως παράγοντες που προδιαθέτουν σε εμφύτευση βηματοδότη μετά από TAVI αναγνωρίζονται βασικά η ύπαρξη προϋπαρχόντων σκελικών αποκλεισμών ή διαταραχών αγωγής. Τέτοιες βασικές μελέτες με τους αντίστοιχους προδιαθεσικούς παράγοντες που ανιχνεύθηκαν σε αυτές παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12. Η επίπτωση εμφύτευσης βηματοδότη μετά από TAVI και προδιαθεσικοί παράγοντες

Συγγραφέας, αριθμός ασθενών	Τύπος βαλβίδας	Επίπτωση στις 30 ημέρες n(%)	Προδιαθεσικοί παράγοντες
D' Ancona et al,⁹⁶ n=322	Edwards SAPIEN	20 (6.2)	Ηλικία
Bagur et al,⁷³ n=411	Edwards SAPIEN	30 (7.3)	Προϋπάρχον RBBB
Ledwoch et al,⁹⁷ n=1147	Edwards SAPIEN (n=232) CoreValve (n=912)	33(14.2) 352 (38.6)	Απουσία προηγούμενου χειρουργείου για βαλβίδα Πορσελανοειδής αορτή CoreValve
Khawaja et al,⁹⁴ n=243	CoreValve	82 (33.3)	Περιεπεμβατικός πλήρης ΚΚΑ Προδιαστολή με μπαλόνι Παρατεταμένο βασικό QRS Πρόθεση 29 mm
De Carlo et al,⁹⁸ n=275	CoreValve	66 (24)	Βάθος εμφύτευσης Προϋπάρχον RBBB Προϋπάρχον LAH Μεγαλύτερο βασικό PR διάστημα
Chorianopoulos et al,⁹⁹ n=130	CoreValve	46 (35.4)	Προϋπάρχον RBBB
Munoz-Garcia et al,¹⁰⁰ n=174	CoreValve	48 (27.6)	Βάθος εμφύτευσης Προϋπάρχον RBBB
Calvi et al,¹⁰¹ n=162	CoreValve	52 (32.1)	Προϋπάρχον RBBB
Siontis et al,¹⁰² n=11210	Edwards SAPIEN CoreValve	Median 6% Median 28%	Άρρεν φύλο Προϋπάρχον RBBB Προϋπάρχον LAH Προϋπάρχον 1 ^{ου} βαθμού ΚΚΑ Ενδοεπεμβατικός ΚΚΑ

Muillet et al,⁸⁴ n=79	CoreValve	21(26)	Διάρκεια QRS μετεπεμβατικά Βάθος εμφύτευσης
Urena et al,¹⁰³ n=1556	Edwards (n=858)	61 (7.1)	CoreValve
	CoreValve (n=698)	178 (25.5)	
Erkopic et al,⁸⁵ n=5258	Edwards (n=2887)	189 (6.5)	Προϋπάρχον RBBB
	CoreValve (n=2371)	614 (25.8)	CoreValve
Gensas et al,¹⁰⁴ n=353	Edwards		Προϋπάρχον RBBB
		25.2 %	CoreValve
Nazif et al,¹⁰⁵ n=1973	CoreValve		Προδιαστολή με μπαλόνι
	Edwards	173 (8.8)	Προϋπάρχον RBBB Πρόθεση/διάμετρος LVOT LVEDD

Η επίπτωση του περιεπεμβατικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού στην παρούσα μελέτη είναι συγκρίσιμη με αυτήν άλλων κέντρων. Σε όλες τις μελέτες υπήρχε τάση για πρώιμη εμφύτευση βηματοδότη, συνήθως κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η ημέρα εμφύτευσης ήταν εξατομικευμένη καθώς δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για αυτή τη διαδικασία. Ο πρώτος μήνας παρακολούθησης των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση βηματοδότη έδειξε πως μόνο το 8% των ασθενών είχε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και επίσης ότι ο ενδογενής ρυθμός είχε αποκατασταθεί στην πλειονότητα των ασθενών. Στη βιβλιογραφία, τα ευρήματα σε αυτό το πεδίο είναι αντικρουόμενα. Για παράδειγμα, οι Piazza και συν⁹⁵ ανέφεραν πως στο πρώτο έτος, οι περισσότεροι εκ των ασθενών βηματοδοτούνταν για >10% του χρόνου, αλλά οι van der Boon και συν¹⁰⁶ έδειξαν μερική ή πλήρη επανάκτηση του ρυθμού. Η ερμηνεία πάντως των στατιστικών βηματοδότησης από τις συσκευές κατά τον πρώτο έλεγχο μπορεί να είναι παραπλανητική, διότι για περιπτώσεις πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού οι συσκευές προγραμματίζονται σε επιλογή βηματοδότησης με σχετικά βραχεία κολποκοιλιακή καθυστέρηση. Στατιστικά για τις ανάγκες βηματοδότησης πρέπει να χρησιμοποιούνται εάν η συσκευή έχει προγραμματισθεί σε επιλογή λειτουργίας με προτίμηση στον ενδογενή ρυθμό. Γι' αυτό, σε όλες τις προηγούμενες μελέτες, ακόμα και εάν η μερική αποκατάσταση του

υποκείμενου ρυθμού ήταν εμφανής, είναι πιθανό ότι δε μπορούσε να αναδειχθεί στο ΗΚΓ, και μπορούσε μόνο να παρατηρηθεί κατά τον έλεγχο του βηματοδότη. Στους ασθενείς με ρυθμό κατά τον έλεγχο του βηματοδότη, δε θα μπορούσαμε να προσδιορίσουμε τον ακριβή χρόνο αποκατάστασης του ρυθμού, καθώς τα χρονικά σημεία του ελέγχου των βηματοδοτών είχαν οριστεί στην 1^η ημέρα μετά την εμφύτευση και στον πρώτο μήνα, χωρίς ενδιάμεσο έλεγχο. Η πλειονότητα των ασθενών είχε βηματοδότηση <5%. Το τελικό ποσοστό βηματοδοτικής εξάρτησης στην παρούσα μελέτη ήταν συγκρίσιμο με αυτό από τη χειρουργική διόρθωση της αορτικής στένωσης. Υποθέτουμε, ότι στους περισσότερους ασθενείς η μηχανική συμπίεση αναστρέφεται κατά κάποιο τρόπο, οδηγώντας μεν σε επιμήκυνση του PR και διεύρυνση του QRS, αλλά σταθεροποιείται, και η εμφύτευση βηματοδότη μπορεί τελικά να αποφευχθεί καθώς υπάρχει υψηλό ποσοστό επανάκτησης του ρυθμού.

Από τις διάφορες μελέτες πάνω στο θέμα εμφύτευσης βηματοδότη μετά από TAVI, δεν υπάρχουν σταθερές ενδείξεις για πρώιμη τοποθέτηση βηματοδότη. Μολονότι η εμφύτευση βηματοδότη ενδείκνυται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με επίκτητο τρίτου ή δεύτερου βαθμού τύπου 2 κολποκοιλιακό αποκλεισμό,¹⁰⁷ δεν υπάρχουν εδραιωμένες οδηγίες για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Στους ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας και σοβαρές συνοσηρότητες που υποβάλλονται σε αυτήν την επέμβαση, μπορεί να έχει υιοθετηθεί μια κάπως πιο επιθετική προσέγγιση, μολονότι ένα ποσοστό διαταραχών κολποκοιλιακής αγωγής μετά την επέμβαση φαίνεται να αποκαθίσταται με το πέρασμα του χρόνου.^{39,108,109} Ως αποτέλεσμα, ένα ποσοστό ασθενών μπορεί να έχουν υποβληθεί σε μία όχι απαραίτητη, προφυλακτική εμφύτευση βηματοδότη, επί απουσίας απόλυτης ένδειξης.

4.2 Συμπέρασμα

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας επηρεάζεται η ενδοκοιλιακή αγωγή κυρίως λόγω των νεοεμφανιζόμενων LBBBs, αλλά σοβαρές επιπλοκές που να απαιτούν εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη παρουσιάστηκαν γενικά στους ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές αγωγής. Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάγκη εμφύτευσης βηματοδότη μετά από TAVI, και η μελλοντική έρευνα πρέπει να εστιάσει σε αυτούς ή να διερευνήσει το ρόλο άλλων. Η αναγνώριση και επιβεβαίωση του ρόλου

τέτοιων παραγόντων μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο για την καθοδήγηση κλινικών αποφάσεων πριν και μετά την TAVI που θα έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της έκβασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

Βιβλιογραφία

1. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart*. 2000 Dec. 84(6):670-3
2. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart: (3) formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks. *Heart*. 2003 Sep. 89(9):1110-8.
3. Hurwitz LE, Roberts WC. Quadricuspid semilunar valve. *Am J Cardiol*. 1973 May. 31(5):623-6.
4. Restivo A, Piacentini G, Placidi S, Saffirio C, Marino B. Cardiac outflow tract: a review of some embryogenetic aspects of the conotruncal region of the heart. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2006 Sep. 288(9):936-43.
5. Hamdan A, Guetta V, Konen E, Goitein O, Segev A, Raanani E, et al. Deformation dynamics and mechanical properties of the aortic annulus by 4-dimensional computed tomography: insights into the functional anatomy of the aortic valve complex and implications for transcatheter aortic valve therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 10. 59(2):119-27.
6. Malouf JF, Edwards WD, Tajik AJ, Seward J. Functional anatomy of the heart. Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P, eds. *Hurst's The Heart*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008.
7. Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007 Aug 29. 362(1484):1421-36.
8. Iskandar A, Thompson PD. A meta-analysis of aortic root size in elite athletes. *Circulation*. 2013 Feb 19. 127(7):791-8.
9. T. Thom, N. Haase, W. Rosamond, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 113 (2006), pp. e85–e151

10. B. Iung, A. Vahanian. Valvular heart diseases in elderly people. *Lancet*, 368 (2006), pp. 969–971
11. C.M. Otto, K.D. O'Brien. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart*, 85 (2001), pp. 601–602
12. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*.1997;95:2262-2270.
13. Frank S, Johnson A, Ross J, Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*.1973;35:41-46.
14. Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am J Cardiol*. 1996;78:97-101
15. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111:3290-5
16. Rick A. Nishimura, Catherine M. Otto, Robert O. Bonow, Blase A. Carabello, John P. Erwin III, Robert A. Guyton, Patrick T. O'Gara, Carlos E. Ruiz, Nikolaos J. Skubas, Paul Sorajja, Thoralf M. Sundt III, James D. Thomas. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*.2014; 129: 2440-2492
17. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi Ph, Chambers JB, Egstrup K, et al; the SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
18. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;121:306-14.
19. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart

- Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:S1-44
20. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Ba'rwolf C, Levang AW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the EuroHeart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231 – 1243.
 21. Kolh P, Kerzmann A, Honore C, Comte L, Limet R. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:600 – 624.
 22. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:180 – 187
 23. Kvidal P, Bergstro'm R, Ho'rte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:747 – 756.
 24. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand ST, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2—isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:S23 – S42
 25. Roques F, Nashef SAM, Michel P, the Euroscore Study Group. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: Lessons from the Euro-score pilot program. *J Heart Valve Dis* 2001;10:572 – 578.
 26. Eichstaedt HC, Easo J, Harle T, Dapunt OE. Early single-center experience in sutureless aortic valve implantation in 120 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013
 27. Bouchard D, Perrault LP, Carrier M, et al. Ministernotomy for aortic valve replacement. A study of the preliminary experience. *Can J surg* 43:39-42,2000
 28. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet.* 1986;1:63-67
 29. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the nhlbi balloon valvuloplasty registry. *Circulation.* 1991;84:2383-2397

30. McKay RG. The mansfield scientific aortic valvuloplasty registry: Overview of acute hemodynamic results and procedural complications. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:485-491
31. O'Keefe JH, Jr., Vlietstra RE, Bailey KR, Holmes DR, Jr. Natural history of candidates for balloon aortic valvuloplasty. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:986-991
32. Eltchaninoff H, Cribier A, Tron C, Anselme F, Koning R, Soyer R, Letac B. Balloon aortic valvuloplasty in elderly patients at high risk for surgery, or inoperable. Immediate and mid-term results. *Eur Heart J.* 1995;16:1079-1084
33. Shareghi S, Rasouli L, Shavelle DM, Burstein S, Matthews RV. Current results of balloon aortic valvuloplasty in high-risk patients. *J Invasive Cardiol.* 2007; 19:1-5
34. Jabbour RJ, Dick R, Walton AS. Aortic balloon valvuloplasty--review and case series. *Heart Lung Circ.* 2008;17 Suppl 4:S73-81
35. Saia F, Marrozzini C, Ciuca C, Guastaroba P, Taglieri N, Palmerini T, Bordoni B, Moretti C, Dall'ara G, Branzi A, Marzocchi A. Emerging indications, in-hospital and long-term outcome of balloon aortic valvuloplasty in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention.* 2013; 8:1388-1397
36. Pedersen WR, Klaassen PJ, Pedersen CW, Wilson JA, Harris KM, Goldenberg IF, Poulouse AK, Mooney MR, Henry TD, Schwartz RS. Comparison of outcomes in high-risk patients >70 years of age with aortic valvuloplasty and percutaneous coronary intervention versus aortic valvuloplasty alone. *Am J Cardiol.* 2008;101:1309-1314
37. Hamid T, Eichhofer J, Clarke B, Mahadevan VS. Aortic balloon valvuloplasty: Is there still a role in high-risk patients in the era of percutaneous aortic valve replacement? *J Interv Cardiol.* 2010;23:358-361
38. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005;26:2714-2720.
39. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-1607.

40. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, Tapiero S, Litzler PY, Bessou JP, Babaliaros V. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1214-1223.
41. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, Sauren B, Mohr FW, Walther T, Zickmann B, Iversen S, Felderhoff T, Cartier R, Bonan R. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:69-76.
42. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007;116:755-763.
43. Anselmi A, Abbate A, Girola F, Nasso G, Biondi-Zoccai GG, Possati G, Gaudino M. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:304-311.
44. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation.* 2002;106:3006-3008
45. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr F, Nataf P, Pierard L, Pomar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van Hout B, Von Segesser LK, Walther T. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardio-vascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008;29:1463 – 1470.
46. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, Lee M, Masson JB, Thompson C, Moss R, Carere R, Munt B, Nietlispach F, Humphries K. Transcatheter

aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009;119:3009 – 3016.

47. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, Doss M, Borger MA, Schuler G, Glogar D, Fehske W, Wolner E, Mohr FW, Mack M. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation* 2007;116 (Suppl. 11):I240 – I245.
48. Leon MB, Piazza N, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: A consensus report from the valve academic research consortium. *Eur Heart J.* 2011;32:205-217
49. Lancellotti P, Rosenhek R, et al. Esc working group on valvular heart disease position paper--heart valve clinics: Organization, structure, and experiences. *Eur Heart J.* 2013; 34:1597-1606
50. Leontyev S, Walther T, Borger MA et al. Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;87:1440–1445.
51. Florath I, Albert A, Boening A, Ennker IC, Ennker J. Aortic valve replacement in octogenarians: identification of high-risk patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010;37: 1304–1310.
52. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (euroscore). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 16:9-13
53. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. Euroscore: A systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 25:695-700
54. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic euroscore. *Eur Heart J.* 2003; 24:881-882
55. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk acute and late outcomes of the multicenter canadian experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:1080–1090.

56. Jilaihawi H, Bonan R, Asgar A et al. Anatomic suitability for present and next generation transcatheter aortic valve prostheses: evidence for a complementary multidevice approach to treatment. *JACC Cardiovasc. Interv.* 3(8), 859–866 (2010).
57. Eltchaninoff H, Kerkeni M, Zajarias A et al. Aorto-iliac angiography as a screening tool in selecting patients for transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien bioprosthesis. *EuroIntervention.* 2009;5:438–442.
58. Chin D. Echocardiography for transcatheter aortic valve implantation. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009;10:i21–i29.
59. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:186–194.
60. Nietlispach F, Leipsic J, Al-Bugami S, Masson JB, Carere RG, Webb JG. CT of the ilio-femoral arteries using direct aortic contrast injection: proof of feasibility in patients screened towards percutaneous aortic valve replacement. *Swiss Med. Wkly* 139(31–32), 458–462 (2009).
61. Tops LF, Wood DA, Delgado V et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2008;1:321–330.
62. Wood DA, Tops LF, Mayo JR et al. Role of multislice computed tomography in transcatheter aortic valve replacement. *Am. J. Cardiol.* 2009;103:1295–1301.
63. Piazza N, De Jaegere P, et al. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2008;1:74–81.
64. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(3), 186–194 (2010).
65. Chin D. Echocardiography for transcatheter aortic valve implantation. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009;10:i21–i29.
66. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Stocker B et al. Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic CoreValve bioprosthesis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:1623–1629.

67. Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M et al. Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. *Am. Heart J.* 2009;157:860–866.
68. Eltchaninoff H, Kerkeni M, Zajarias A et al. Aorto-iliac angiography as a screening tool in selecting patients for transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien bioprosthesis. *EuroIntervention.* 2009;5:438–442.
69. Delgado V, Ng AC, Shanks M et al. Transcatheter aortic valve implantation: role of multimodality cardiac imaging. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010;8:113–123.
70. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2011;124:425-33.
71. Houthuizen P, van der Boon RM, Urena M, Van Mieghem N, Brueren GB, Poels TT, Van Garsse LA, Rodés-Cabau J, Prinzen FW, de Jaegere P. Occurrence, fate and consequences of ventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2014;9:1142-50
72. Roten L, Stortecky S, Scarcia F, Kadner A, Tanner H, Delacrétaz E, Meier B, Windecker S, Carrel T, Wenaweser P. Atrioventricular Conduction After Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:1115-1122
73. Bagur R, Rodés-Cabau J, Gurvitch R, Dumont É, Velianou JL, Manazzoni J, Toggweiler S, Cheung A, Ye J, Natarajan MK, Bainey KR, DeLarochelière R, Doyle D, Pibarot P, Voisine P, Côté M, Philippon F, Webb JG. Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:540-51
74. Colombo A, Latib A. Left Bundle Branch Block After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Inconsequential or a Clinically Important Endpoint? *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1753-1755

75. Issa Z, Miller J, Zipes D. Electrophysiological testing. In: Issa Z, Miller J, eds. *Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: WB Saunders;2009.p27-56
76. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tzikas A, Otten A, Nuis R, Onuma Y, Cheng JM, Kappetein AP, Boersma E, Juni P, de Jaegere P, Windecker S, Serruys PW. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system--a Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J*. 2010;159:323-9
77. Ablaza SG, Blanco G, Maranhao V, Morse DP, Nichols HT. Calcific aortic valvular disease associated with complete heart block. Case reports of successful correction. *Dis Chest*. 1968;54:457-60.
78. Schwartz LS, Goldfischer J, Sprague GJ, Schwartz SP. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1969;23:647-58.
79. El-Khally Z, Thibault B, Staniloae C, Theroux P, Dubuc M, Roy D, et al. Prognostic significance of newly acquired bundle branch block after aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2004;94:1008-11.
80. Marchenese K, Schenk EA. Atrioventricular conduction system lesion following cardiac valve replacement. *Circulation*. 1972;45(Suppl.II):II 188.
81. Copeland JG, Griep RB, Stinson EB, Shumway NE. Long-term follow-up after isolated aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;74:875-89.
82. Franzoni I, Latib A, Maisano F, Costopoulos C, Testa L, Figini F, Giannini F, Basavarajiah S, Mussardo M, Slavich M, Taramasso M, Cioni M, Longoni M, Ferrarello S, Radinovic A, Sala S, Ajello S, Sticchi A, Giglio M, Agricola E, Chieffo A, Montorfano M, Alfieri O, Colombo A. Comparison of incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve versus the Edwards valve. *Am J Cardiol*. 2013;112:554-9.
83. Meguro K, Lellouche N, Yamamoto M, Fougères E, Monin JL, Lim P et al. Prognostic value of QRS duration after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis using the CoreValve. *Am J Cardiol* 2013;111:1778-83.

84. Mouillet G, Lellouche N, Lim P, Meguro K, Yamamoto M, Deux JF et al. Patients without prolonged QRS after TAVI with CoreValve device do not experience high-degree atrio-ventricular block. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:882–7.
85. Erkapic D, Kim WK, Weber M, Mollmann H, Berkowitsch A, Zaltsberg S et al. Electrocardiographic and further predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *Europace* 2010;12:1188–90.
86. Akin I, Kische S, Paranskaya L, Schneider H, Rehders TC, Trautwein U et al. Predictive factors for pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:87.
87. Eksik A, Gul M, Uyarel H, Surgit O, Yildirim A, Uslu N et al. Electrophysiological evaluation of atrioventricular conduction disturbances in transcatheter aortic valve implantation with Edwards SAPIEN prosthesis. *J Invasive Cardiol* 2013;25:305–9.
88. Egger F, Nurnberg M, Rohla M, Weiss TW, Unger G, Smetana P et al. High-degree atrioventricular block in patients with preexisting bundle branch block or bundle branch block occurring during transcatheter aortic valve implantation. *Heart Rhythm* 2014;11:2176–82.
89. Rubin JM, Avanzas P, Calvo D, Moris C. IntraHisian block during transcatheter aortic valve implantation with the corevalve prosthesis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2011;64:168–9.
90. A.B. Curtis, S.J. Worley, P.B. Adamson, for the Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular block (BLOCK HF) Trial Investigators, *et al.* Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*, 2013;368:1585–1593
91. L.F. Tops, M.J. SchaliJ, J.J. Bax. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:764–776
92. Kawashima T, Sato F. Visualizing anatomical evidences on atrioventricular conduction system for TAVI. *Int J Cardiol* 2014;174:1–6.

93. Jilaihawi H, Chin D, Spyt T, Jeilan M, Vasa-Nicotera M, Bence J et al. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the MedtronicCorevalve bioprosthesis. *Eur Heart J* 2010;31:857–64.
94. Khawaja M.Z., Rajani R., Cook A., et al; Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation*. 2011;123:951-960
95. Piazza N, Nuis RJ, Tzikas A, Otten A, Onuma Y, Garcia-Garcia H, et al. Persistent conduction abnormalities and requirements for pacemaking six months after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2010;6:475–84
96. D’Ancona G, Pasic M, Unbehaun A, Hetzer R. Permanent pacemaker implantation after transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:373–6.
97. Ledwoch J, Franke J, Gerckens U, Kuck KH, Linke A, Nickenig G, Krulls-Munch J, Vohringer M, Hambrecht R, Erbel R, Richardt G, Horack M, Zahn R, Senges J, Sievert H. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: analysis from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E569–E577.
98. De Carlo M, Giannini C, Bedogni F, Klugmann S, Brambilla N, De Marco F, et al. Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. *Am Heart J* 2012;163:492–9.
99. Chorianopoulos E, Krumdorf U, Pleger ST, Katus HA, Bekeredjian R. Incidence of late occurring bradyarrhythmias afterTAVI with the self-expandingCoreValve((R)) aortic bioprosthesis. *Clin Res Cardiol* 2012;101:349–55.
100. Munoz-Garcia AJ, Hernandez-Garcia JM, Jimenez-Navarro MF, Alonso-Briales JH, Dominguez-Franco AJ, Fernandez-Pastor J, et al. Factors predicting and having an impact on the need for a permanent pacemakerafterCoreValve prosthesis implantation using thenewAccutrak delivery catheter system. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:533–9.
101. Calvi V, Conti S, Pruiti GP, Capodanno D, Puzzangara E, Tempio D, et al. Incidence rate and predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter

- aortic valve implantation with self-expanding Core-Valve prosthesis. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;34:189–95.
102. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):129-40.
103. Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE, et al. Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Impact on Late Clinical Outcomes and Left Ventricular Function. *Circulation* (2014) 129 (11): 1233-43.
104. Gensas CS, Caixeta A, Siqueira D, Carvalho LA, Mangione JA, et al, on behalf of the Brazilian Registry in Transcatheter Aortic Valve Implantation Investigators. Predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation: Insights from a Brazilian Registry. *International Journal of Cardiology*. 2014;175:248-52.
105. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, et al. Predictors and Clinical Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement : The PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) Trial and Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8:60-9.
106. van der Boon RM, Van Mieghem NM, Theuns DA, Nuis RJ, Nauta ST, Serruys PW et al. Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation with the self-expanding Medtronic CoreValve System. *Int J Cardiol* 2013;168:1269–73.
107. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al; 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15:1070-1118.
108. Guetta V., Goldenberg G., Segev A., et al; Predictors and course of high-degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve Revalving System. *Am J Cardiol*. 2011;108:1600-1605.

109. M. Gutiérrez, J. Rodés-Cabau, R. Bagur, *et al.* Electrocardiographic changes and clinical outcomes after transapical aortic valve implantation. *Am Heart J*, 158 (2009), pp. 302–308