

Τι νεώτερο στις βαλβιδοπάθειες;

✦ Κωνσταντίνος Π. Τούτουζας

Καθηγητής Καρδιολογίας, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

Οι βαλβιδοπάθειες είναι ένα από τα γρηγορότερα αναπτυσσόμενα πεδία στην καρδιαγγειακή ιατρική. Το τελευταίο διάστημα έχουν γίνει πολύ σημαντικές εξελίξεις στη βασική έρευνα, με στόχο να αναγνωρισθούν κάποιες παθοφυσιολογικές οδοί για την ανάπτυξη ειδικών φαρμακευτικών μορίων. Βέβαια, δημοσιεύθηκαν και σημαντικές μελέτες για τη διαδερμική αντιμετώπιση των βαλβιδοπαθειών που αλλάζουν το πεδίο, ανοίγοντας νέες προοπτικές στη θεραπευτική προσέγγιση. Αναφέρουμε τις κυριότερες εξελίξεις στις βαλβιδοπάθειες τα τελευταία 2 έτη.

Επιδημιολογικά δεδομένα.

Ο ρευματικός πυρετός παραμένει η πρώτη αιτία βαλβιδοπαθειών παγκοσμίως. Παρατηρήθηκε μια αύξηση του ρευματικού πυρετού στην Ήπειρο της Αμερικής, μεταξύ 1990-2017, και η θνητότητα έχει μειωθεί σημαντικά. Στις αναπτυγμένες κοινωνίες η εκφυλιστική – ασβεστοποιός βαλβιδοπάθεια είναι η πρώτη αιτία βαλβιδοπαθειών. Πρόσφατα η μελέτη MESA (Multi-ethnic study of atherosclerosis) έδειξε ότι υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ ασβέστωσης του μιτροειδικού δακτυλίου (MAC) με την περιφερική αγγειοπάθεια και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Μάλιστα, σε μια σειρά 200 ασθενών με MAC και συμπτωματική στένωση μιτροειδούς φάνηκε ότι έχουν μειωμένη επιβίωση, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Σε μια πρόσφατη μελέτη από την Αυστραλία διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με μετρίου βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας (με μέση κλίσης πίεσης > 20 mmHg) είναι σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια, αλλά και θνησιμότητα. Για τη διαστρωμάτωση κινδύνου αυτών των ασθενών προτείνεται η χρήση του BNP. Ασθενείς με παθολογικά επίπεδα

BNP έχουν 2,3-4,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακούς θανάτους.

Όσον αφορά στην ανεπάρκεια τριγλώχινας στην κοινότητα, δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Μια μελέτη από τη Μιννεσότα των ΗΠΑ έδειξε, ότι η επίπτωση της μέτριας ή σοβαρής ανεπάρκειας είναι 0,55%. Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια τριγλώχινας ανευρίσκεται στο 8,1% των πασχόντων, ενώ στη συντριπτική πλειοψηφία οφείλεται σε πάθηση των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων. Οι ασθενείς που έχουν και επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως, έχουν συχνά και ανεπάρκεια τριγλώχινας, ενώ προφανώς σε ασθενείς με εκφυλιστική ανεπάρκεια μιτροειδούς η ανεπάρκεια τριγλώχινας προβλέπει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Είναι πολύ ενδιαφέρουσα η παρατήρηση, ότι η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί αναδιαμόρφωση του κολποκοιλιακών δακτυλίων, ανεξάρτητα από την ύπαρξη νόσου της αριστερής κοιλίας.

Όσον αφορά στο βακτηριολογικό προφίλ της ενδοκαρδίτιδας, αλλάζει συνεχώς λόγω της αύξησης της ηλικίας και των ενδοκαρδιακών συσκευών. Πλέον, στην Ευρώπη, το 40% των περιστατικών προκαλούνται από λοιμώξεις των ενδοκαρδιακών συσκευών, με υψηλή μάλιστα ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, που φθάνει το 17%. Η εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα είναι η πρώτη αιτία, καθώς ευθύνεται για το 50% περίπου των περιστατικών, ειδικά σε ηλικιωμένους με υποκείμενη βαλβιδοπάθεια και συννοσηρότητες, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονοπάθεια. Ο εντερόκοκκος επίσης είναι ο πιο συχνός μικροοργανισμός που προκαλεί ενδοκαρδίτιδα μετά από TAVI.

Σχετικά με τη βασική έρευνα στη στένωση αορτικής βαλβίδας, δύο νέες μεταβολικές οδοί, που εμπλέκονται στη στένωση αορτικής βαλβίδας, αναφέρθηκαν

πρόσφατα. Πρώτον, η αναστολή συγκεκριμένων microRNA, που σχετίζονται με τα Zinc μόρια σε πειραματικό μοντέλο μείωσε την ασβέσωση, καθώς και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Ο μηχανισμός της ασβέσωσης γίνεται μέσω του ελέγχου των διάμεσων βαλβιδικών κυττάρων, τουλάχιστον in vitro. Μια άλλη οδός σχετίζεται τα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα, τα οποία αυξάνονται σε χρόνιες παθολογικές καταστάσεις. Στη στένωση αορτικής βαλβίδας, φαίνεται ότι υπάρχει μια ηλικιοεξαρτώμενη αυξημένη επίπτωση επίκτητης σωματικής μετάλλαξης των αιμοποιητικών σειρών με προ-φλεγμονώδη λευκά κύτταρα, που παρατηρείται σε >50% των υπερηλικών ασθενών με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας. Μάλιστα οι σωματικές μεταλλάξεις προβλέπουν την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ανεξάρτητα με την παρέμβαση, συνήθως TAVI, που θα υποβληθούν.

Στο θέμα της απεικόνισης, το υπερηχογράφημα παραμένει η σημαντικότερη απεικονιστική μέθοδος για την εκτίμηση της στένωσης αορτικής βαλβίδας με τη μέτρηση 3 παραμέτρων: τη μέγιστη διαορτική ταχύτητα, τη μέση κλίση πίεσης και την αορτική βαλβιδική επιφάνεια (AVA). Όλες αυτές οι παράμετροι είναι αξιόπιστες, αν έχουμε φυσιολογική διαορτική ροή με τα όρια στο δείκτη όγκου παλμού (stroke volume index) να είναι 40 mL/m² για τους άνδρες και 32 mL/m² για τις γυναίκες. Ένας ακόμα δείκτης, που βοηθάει στην εκτίμηση του βαθμού της στένωσης αορτικής βαλβίδας, είναι και η πρώτη φάση του κλάσματος εξωθήσεως, που αναφέρεται στο ποσοστό του όγκου παλμού που εξωθείται πριν τη μέγιστη ταχύτητα, όπως εκτιμάται με το συνεχές Doppler. Επίσης, είναι πλέον αποδεδειγμένο, ότι στο 13% περίπου των ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας συνυπάρχει και αμυλοείδωση. Ακόμη και αυτοί οι ασθενείς όμως ωφελούνται από την αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είτε χειρουργικά ή διακαθετηριακά.

Για τη θεραπεία της στένωσης αορτικής βαλβίδας, η πολυκεντρική Κορεάτικη μελέτη RECOVERY έδειξε, ότι η πρώιμη χειρουργική αντικατάσταση, έναντι της συντηρητικής αντιμετώπισης σε 145 ασυμπτωματικούς ασθενείς με πολύ σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας (AVA ≤ 0,75 cm² με ταχύτητα ≥ 4,5 m/sec ή μέση κλίση πίεσης ≥ 50 mmHg). Η εν-

δοноσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 0% και η μελέτη έδειξε 91% μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων σε διάστημα 6,2 ετών. Η διαφορά βέβαια αυτή ήταν αποτέλεσμα μείωσης των αιφνιδίων θανάτων (1% έναντι 0%). Βέβαια πρέπει να αναφέρουμε ότι:

- 1) οι αυξημένοι θάνατοι ήταν αυξημένοι στην ομάδα ελέγχου, συγκριτικά με άλλες σειρές ασθενών και
- 2) κάποιοι ασθενείς έγιναν συμπτωματικοί και δεν αντιμετωπίστηκαν άμεσα. Έτσι περιμένουμε με μεγάλο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα της μελέτης EARLY-TAVI, που ερευνά την ίδια υπόθεση της αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Μια μεγάλη καταγραφή ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας, περιλαμβάνοντας 867.000 ασθενείς στις ΗΠΑ, που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση, είτε χειρουργικά ή διακαθετηριακά, από το 2003 μέχρι το 2016, έδειξε ότι με TAVI αντιμετωπίστηκε >40% των ασθενών το 2016, και το 2019 ήταν η πρώτη χρονιά που ο αριθμός των TAVI πέρασε τις χειρουργικές αντικαταστάσεις. Στην Ευρώπη η χρήση της TAVI έχει μεγάλη ετερογένεια, που οφείλεται σε οικονομικά δεδομένα.

Σε μετα-ανάλυση 4 μελετών, που συμπεριέλαβαν ασθενείς χαμηλού εγχειρητικού κινδύνου, με μέση ηλικία 75 έτη και mean STS score 2,3%, που υπεβλήθησαν σε TAVI ή χειρουργική αντικατάσταση, τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά υπέρ της TAVI. Συγκεκριμένα, η διακαθετηριακή αντιμετώπιση είχε μειωμένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, επίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής, λιγότερες απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ενώ η χειρουργική αντικατάσταση είχε μικρότερη επίπτωση παραβαλβιδικής διαφυγής και ανάγκη για νέα βηματοδότηση. Βέβαια αυτά είναι αποτελέσματα βραχυπρόθεσμα και θα πρέπει να αναμένουμε μακροχρόνια αποτελέσματα. Από τη δική μας εμπειρία παρουσιάσαμε τα αποτελέσματα 273 ασθενών (μ.ο. 80 ετών) από 3 κέντρα, και στα 5 περίπου έτη παρακολούθησης η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν μόλις 8% και η επιβίωση των ασθενών ήταν 89%, 61% και 56% στα 1, 5 και 8 έτη, αντίστοιχα.

Για την αντιμετώπιση της λειτουργικής ανεπάρκειας μιτροειδούς γνωρίζουμε ότι υπάρχουν δύο μελέτες, με αντικρουόμενα αποτελέσματα για την αξία της

διακαθετηριακής από γλωχίνα σε γλωχίνα επιδιόρθωσης (edge to edge treatment). Οι μελέτες COAPT και MITRA-FR είχαν διαφορετικά αποτελέσματα και από την ανάλυση των δύο πληθυσμών προτάθηκαν κριτήρια καταλληλότητας για τη συγκεκριμένη θεραπεία. Έτσι, το καλύτερο κριτήριο θεωρείται ο λόγος ανεπαρκών στόμιο/τελοδιαστολικό όγκο 0,13-0,14 mm²/mL, και θεωρείται κατάλληλος για τη θεραπεία κάποιος ασθενής με μικρότερη τιμή από το αναφερθέν όριο.

Για τη διακαθετηριακή αντιμετώπιση της ανεπάρκειας τριγλώχινας παρουσιάστηκε η μελέτη TriValve 472 ασθενών, που έγινε σε 22 κέντρα. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν διάφορες συσκευές για τη μείωση της ανεπάρκειας και φάνηκε καλύτερη επιβίωση και μειωμένη ανάγκη νοσηλείας στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κάποια θεραπεία, συγκριτικά με ομάδα ελέγχου. Χρειάζονται όμως και

τυχαιοποιημένες μελέτες, που να αποδεικνύουν την υπεροχή της διακαθετηριακής επέμβασης. Ο μόνος προγνωστικός δείκτης για πτωχά αποτελέσματα των επεμβάσεων φαίνεται ότι είναι η πνευμονική υπέρταση, με όριο την τιμή των 50 mmHg (από αιματηρή μέτρηση της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας).

Τέλος, μεγάλη ερευνητική δραστηριότητα υπάρχει στη διακαθετηριακή αντικατάσταση της μιτροειδούς και της τριγλώχινας βαλβίδας. Οι νέες βαλβίδες είναι υποσχόμενες, αν και υπάρχουν αυστηρά κριτήρια επιλογής ασθενών ακόμα. Οι διακαθετηριακές όμως εμφυτεύσεις βαλβίδων εντός δακτυλίων – βιοπροσθετικών βαλβίδων (valve in ring και valve in valve) σε όλες τις βαλβίδες είναι πλέον καθημερινή κλινική πράξη. Μάλιστα πλέον γίνεται και δια της μηριαίας φλέβας εμφύτευση βαλβίδας διακαθετηριακά σε δακτυλίους ή βιοπροσθετικές βαλβίδες μιτροειδούς. ■

