

Αντιμετώπιση Ασθενών με Σοβαρή Στένωση Αορτικής Βαλβίδας και Στεφανιαία Νόσο

ΑΧΙΛΛΕΑΣ Α. ΖΑΧΑΡΟΥΛΗΣ¹
ΣΠΥΡΙΔΩΝ Γ. ΔΕΥΤΕΡΑΙΟΣ²

¹ Επιμελητής Α', Β' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

² Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Λέξεις Ευρετηρίου:

Στένωση Αορτικής Βαλβίδας, Στεφανιαία νόσος, Κλασματική Εφεδρεία Ροής, Διαδερμική Αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας

Αχιλλέας Α. Ζαχαρούλης

Επιμελητής Α' ΕΣΥ

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Ρίμινι 1, Τ.Κ. 124 62, Χαϊδάρι, Αθήνα
Τηλ: +306932904846
E-mail: aazacha@gmail.com

Η Σοβαρή Στένωση της Αορτικής Βαλβίδας (ΣΑοΒ) και η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό, ενώ με την πάροδο της ηλικίας πολύ συχνά συνυπάρχουν. Η συνύπαρξη αυτή μπορεί να φτάνει το 60% στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση της ΣΑοΒ και λίγο περισσότερο (65%) στους πιο ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΤΑΜΙ.¹ Η συμπίεση των δύο αυτών κλινικών καταστάσεων οφείλεται σε πολύ μεγάλο βαθμό στον κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό τους με κεντρικό πρωταγωνιστή την φλεγμονή, οφειλόμενη στην οξειδωμένη LDL αλλά και στους γνωστούς-κοινούς παράγοντες κινδύνου.² Η παρουσία κωλύματος εξώθησης αίματος από την αριστερή κοιλία (ΑΚ) αλλά και υπερτροφία αυτής, πολύ συχνά προκαλούν συμπτώματα σπληθάγχης λόγω αδυναμίας αύξησης της στεφανιαίας ροής αλλά και βράχυσης της διαστολικής περιόδου όταν αυξάνονται οι ανάγκες Ο₂ στους ασθενείς με ΣΑοΒ ακόμα και όταν δεν συνυπάρχει ΣΝ.^{3,4} Αντιθέτως πολύ συχνά ασθενείς με ΣΑοΒ έχουν σημαντικές αγγειογραφικά στενώσεις χωρίς να εμφανίζουν σπληθάγχη, κατά συνέπεια οι στενώσεις αυτές είναι λειτουργικά μη σημαντικές. Θα μπορούσαμε λοιπόν να ισχυριστούμε ότι η ΣΑοΒ συνήθως δεσπόζει της ΣΝ όποτε αυτές οι δυο οντότητες συνυπάρχουν.

Η εκτίμηση των στεφανιαίων βλαβών επί ΣΑοΒ παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες δεδομένου ότι η αγγειογραφία με τους γνωστούς περιορισμούς δεν αποτελεί πάντα αξιόπιστη μέθοδο ενώ η QCA λόγω της συχνής παρουσίας ασβέστωσης και ελίκωσης των στεφανιαίων αρτηριών επί ΣΑοΒ καθίσταται συχνά δυσχερής. Η σύγκριση FFR με αγγειογραφία αναδεικνύουν τη μέθοδο ως μια καλή εναλλακτική. Η συσχέτιση όμως των τιμών του FFR<80 με τη σοβαρότητα της ΣΝ σε ασθενείς με ΣΑοΒ, όπως ορίζεται αγγειογραφικά (στένωση >50%), είναι τουλάχιστον χαλαρή ($\rho=0,63$) καλύτερη όμως από αυτή της ομάδας ελέγχου ασθενών μόνο με ΣΝ ($\rho=0,44$).⁵ Η χαλαρή αλλά καλύτερη συσχέτιση του FFR με την αγγειογραφική εικόνα, σε ασθενείς με ΣΑοΒ και ΣΝ, οφείλεται πρωτίστως στην συγκέντρωση των τιμών FFR στην περιοχή >60. Επειδή οι ασθενείς αυτοί δεν υποβάλλονται σε αγγειογραφία λόγω σπληθάγχης αλλά στα πλαίσια θεραπευτικού πρωτοκόλλου, που επιβάλλει την αγγειογραφία πριν την χειρουργική αντιμετώπιση της ΣΑοΒ, η ΣΝ δεν απαντάται τόσο συχνά όσο στην ομάδα ελέγχου. Δευτερευόντως η ΣΑοΒ προκαλεί συχνά σημαντική μείωση της κεντρικής αορτικής πίεσης (Pa) και παράλληλα η συνυπάρχουσα υπερτροφία της ΑΚ προκαλεί διαταραχές στην μικροκυκλοφορία επηρεάζοντας την αγγειοδιασταλτική απάντηση στην αδενοσίνη, καθιστώντας αμφίβολη την επίτευξη μέγιστης αγγειοδιαστολής και την τιμή της πίεσης περιφερικά της στεφανιαίας στένωσης (Pd) αμφισβητήσιμη. Έτσι συχνά ο λόγος Pd/Pa επί ΣΑοΒ μπορεί να μην είναι πραγματικός. Παρόλα αυτά, έχοντας τιμές FFR<80 ως κανόνα σοβαρότητας της ΣΝ η αγγειογραφία επί ΣΑοΒ με όριο στένωσης 50%, έχει διαγνωστική ακρίβεια μόνο 70% και σχεδόν 1 στις 4 βλάβες θα εκτιμηθεί λανθασμένα.

Οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας επί ΣΑοΒ μπορεί να οδηγήσουν σε υποεκτίμηση της ΣΝ με χρήση FFR, ενδεχομένως η χρήση iFR που δεν απαιτεί την επίτευξη μέγιστης αγγειοδιαστολής να είναι πιο αξιόπιστη.⁶ Η σύγκριση του iFR με το FFR και την QCA σε ασθενείς με ΣΑοΒ επιβεβαίωσε την χαλαρή συσχέτιση τους. Έτσι λοιπόν οι τιμές FFR<80 είχαν μέτρια συσχέτιση με στένωση >50% (ρ=0,64) σε συμφωνία με την προαναφερόμενη μελέτη. Παρομοίως και οι τιμές iFR είχαν χαλαρή συσχέτιση με την % στένωση στην αγγειογραφία (ρ=0,61). Συμπληρωματικά οι τιμές FFR και iFR παρουσίαζαν χαλαρή συσχέτιση και στην ομάδα ελέγχου ασθενών με ΣΝ μόνο, όπως παραπάνω. Τέλος οι τιμές FFR και iFR και στις δυο ομάδες παρουσίαζαν υψηλή συσχέτιση (ρ=0,82 και ρ=0,85).⁷ Θέτοντας ως παθολογικό όριο τιμές iFR<0,89 (παθολογικό όριο επί ΣΝ) στην ομάδα με ΣΑοΒ η διαγνωστική συμφωνία του iFR με FFR<80 ήταν σημαντικά μικρότερη (76,3%) και η θετική προγνωστική αξία του iFR ήταν μόνο 48% αναδεικνύοντας σημαντική ασυμφωνία μεταξύ iFR και FFR, εάν χρησιμοποιήσουμε το κλασικό όριο 0,89 για εκτίμηση ΣΝ σε ασθενείς με ΣΑοΒ. Μετακίνηση του παθολογικού ορίου iFR επί ΣΑοΒ σε τιμές <0,83 βελτίωσε τη συμφωνία με τιμές FFR<80 σε 91,3% δίνοντας θετική προγνωστική αξία για το iFR 78%.

Είναι προφανές ότι η ΣΑοΣ και η ΣΝ είναι διαφορετικές κλινικές καταστάσεις. Αντιμετωπίζονται όμως σαν μία γιατί έτσι απαιτεί η χειρουργική θεραπεία της ΣΑοΒ αφού η αορτοστεφανιαία παράκαμψη βοηθά στην έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία και μια χειρουργική επέμβαση πρέπει να γίνεται άπαξ. Η τακτική αυτή αμφισβητείται μερικώς δεδομένου ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες 2014 των ACC/AHA για την βαλβιδική νόσο δίνουν ένδειξη IIa στην ταυτόχρονη χειρουργική διόρθωση ΣΝ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διόρθωση βαλβιδοπάθειας.⁸ Υπάρχουν μάλιστα νεότερα δεδομένα από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI που δείχνουν ότι η ταυτόχρονη διόρθωση ΣΑοΒ και ΣΝ δεν παρουσιάζει σημαντικά οφέλη ενώ όταν επιλέγεται διαδερμική θεραπεία δεν είναι απαραίτη η αντιμετώπιση της σε ένα χρόνο.

Ιστορικά η ταυτόχρονη χειρουργική διόρθωση ΣΑοΒ και ΣΝ σε ηλικιωμένους επιφέρει συνολική θνησιμότητα 10-11%⁹ ενώ η ταυτόχρονη διόρθωση με TAVI και PCI επιφέρει μικρότερη θνησιμότητα 2-4,3%.¹⁰ Παρά την μικρότερη θνησιμότητα των διαδερμικών μεθόδων ακολούθησαν αρκετές μελέτες που έδειξαν ότι δεν υπάρχει όφελος από την ταυτόχρονη διόρθωση ΣΑοΒ και ΣΝ.^{11,12} Ακόμα περισσότε-

ρο δείχθηκε ότι ασθενείς με υπολειπόμενο χαμηλό SYNTAX score (0-14) μετά από TAVI είχαν την ίδια πρόγνωση με όσους δεν είχαν ΣΝ.¹³ Τέλος, σε μεγάλη μετανάλυση 3858 ασθενών δεν αποδείχθηκε κλινικό όφελος από την διόρθωση της ΣΝ προ της TAVI, ενώ φάνηκε ότι συνοδεύεται από αύξηση των αγγειακών επιπλοκών και της θνησιμότητας 30 ημερών.¹⁴ Τα παραπάνω δεδομένα εάν επιβεβαιωθούν από τυχαίοποιημένες μελέτες ενδεχομένως προσφέρουν μια εναλλακτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΑοΒ και ΣΝ διαδερμικά με TAVI αρχικά της ΣΑοΒ και εν συνεχεία PCI της ΣΝ εφόσον απαιτείται. Αυτή η εναλλακτική θα αφορά φυσικά όσους ασθενείς είναι υψηλού ή ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου, για όσους είναι χαμηλού κινδύνου η κλασική χειρουργική αντιμετώπιση διαφαίνεται προκρινόμενη.

Ιστορικά η ταυτόχρονη χειρουργική διόρθωση ΣΑοΒ και ΣΝ σε ηλικιωμένους επιφέρει συνολική θνησιμότητα 10-11% ενώ η ταυτόχρονη διόρθωση με TAVI και PCI επιφέρει μικρότερη θνησιμότητα 2-4,3%. Παρά την μικρότερη θνησιμότητα των διαδερμικών μεθόδων ακολούθησαν αρκετές μελέτες που έδειξαν ότι δεν υπάρχει όφελος από την ταυτόχρονη διόρθωση ΣΑοΒ και ΣΝ. Ακόμα περισσότερο δείχθηκε ότι ασθενείς με υπολειπόμενο χαμηλό SYNTAX score (0-14) μετά από TAVI είχαν την ίδια πρόγνωση με όσους δεν είχαν ΣΝ.

Βιβλιογραφία

1. D'Ascenzo F, Conrotto F, Giordana F, Moretti C, D'Amico M, Salizzoni S, Omede P, La Torre M, Thomas M, Khawaja Z, Hildick-Smith D, Ussia G, Barbanti M, Tamburino C, Webb J, Schnabel RB, Seiffert M, Wilde S, Treede H, Gasparetto V, Napodano M, Tarantini G, Presbitero P, Mennuni M, Rossi ML, Gasparini M, Biondi Zoccai G, Lupo M, Rinaldi M, Gaita F, Marra S. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of adjusted observational results. *Int J*

- Cardiol. 2013;168:2528–2532.
2. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:630–634.
 3. Lumley M, Williams R, Asrress KN, Arri S, Briceno N, Ellis H, Rajani R, Siebes M, Piek JJ, Clapp B, Redwood SR, Marber MS, Chambers JB, Perera D. Coronary Physiology During Exercise and Vasodilation in the Healthy Heart and in Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Aug 16;68(7):688-97
 4. Skaliadis EI, Vardas PE. Coronary blood flow and flow reserve in aortic stenosis: effect of aortic valve therapy. *Hellenic J Cardiol.* 2008 Nov-Dec;49(6):379-81.
 5. Di Gioia G, Scarsini R, Strisciuglio T, De Biase C, Zivelonghi C, Franco D, De Bruyne B, Ribichini F, Barbato E. Correlation between Angiographic and Physiologic Evaluation of Coronary Artery Narrowings in Patients With Aortic Valve Stenosis. *Am J Cardiol.* 2017 Jul 1;120(1):106-110
 6. E. Danson, P. Hansen, S. Sen, J. Davies, I. Meredith, R. Bhindi, Assessment, treatment, and prognostic implications of CAD in patients undergoing TAVI, *Nat. Rev. Cardiol.* 13 (2016) 276–285.
 7. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, Piccoli A, Ferrero V, Lunardi M, Barbierato M, Caprioglio F, Vassanelli C, Ribichini F. Coronary physiology in patients with severe aortic stenosis: Comparison between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Int J Cardiol.* 2017 Sep 15;243:40-46.
 8. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Nishimura RA et al. *J Am Coll Cardiol.* (2017)
 9. Roberts WC, Ko JM, Garner WL, Filardo G, Henry AC, Hebel RF Jr, Matter GJ, Hamman BL. Am J Cardiol. 2007 Aug 1;100(3):489-95. Valve structure and survival in octogenarians having aortic valve replacement for aortic stenosis (+/- aortic regurgitation) with versus without coronary artery bypass grafting at a single US medical center (1993 to 2005) *Am J Cardiol.* 2007 Aug 1;100(3):489-95.
 10. Abdel-Wahab M, Mostafa AE, Geist V, Stöcker B, Gordian K, Merten C, Richardt D, Toelg R, Richardt G. Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation versus combined with preprocedural percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012 Feb 15;109(4):581-6.
 11. Ussia GP, Barbanti M, Colombo A, Tarantini G, Petronio AS, Etori F, Ramondo A, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Antoniucci D, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, De Carlo M, Fiorina C, De Marco F, Napodano M, Violini R, Bortone AS, Tamburino C; CoreValve Italian Registry Investigators. Impact of coronary artery disease in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insight from the Italian CoreValve Registry. *Int J Cardiol.* 2013;167:943-50.
 12. Masson J, Lee M, Boone RH, Al Ali A, Al Bugami S, Hamburger J, John Mancini GB, Ye J, Cheung A, Humphries KH, Wood D, Nietlispach F, Webb JG. Impact of coronary artery disease on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76:165-73.
 13. Stefanini GG, Stortecky S, Cao D, Rat-Wirtzler J, O'Sullivan CJ, Gloekler S, Buellesfeld L, Khattab AA, Nietlispach F, Pilgrim T, Huber C, Carrel T, Meier B, Jüni P, Wenaweser P, Windecker S. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2014 Mar 28
 14. Rafail A. Kotronias, MBChB, MSc; Chun Shing Kwok, MBBS, MSc; Sudhakar George, MBChB; Davide Capodanno, MD, PhD; Peter F. Ludman, MD, FRCP, FESC; Jonathan N. Townend, MD, FRCP; Sagar N. Doshi, MBChB, MD, FRCP; Saib S. Khogali, MBChB, MD, FRCP; Philippe Genereux, MD; Howard C. Herrmann, MD, FACC, MSCAI; Mamas A. Mamas, BMBCh, DPhil; Rodrigo Bagur, MD, PhD, FAHA Transcatheter Aortic Valve Implantation With or Without Percutaneous Coronary Artery Revascularization Strategy: A Systematic Review and Meta-Analysis *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005960.

Treatment of Severe Aortic Valve Stenosis and Coronary Artery Disease

Achilles A. Zacharoulis MD, Spyridon G. Deftereos MD

2nd Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens, General Hospital Attikon

Severe Aortic Valve Stenosis (AoVS) and Coronary Artery Disease (CAD) present with increased incidence and very often coexist with the progression of age in up to 65% of patients undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). This is mainly due to a common pathophysiological mechanism with oxidized LDL having a central role and to the clustering of risk factors common for AoVS and CAD. The presence of Left Ventricle (LV) obstruction and LV Hypertrophy in AoVS patients very often cause angina as a result of diastolic period shortening and inability to increase coronary blood flow when O₂ demands are increased even in the absence of CAD. On the other hand it is often the case that AoVS patients present with severe coronary stenosis on angiography but do not report angina symptoms, therefore these lesions are functionally non-significant. One could argue that the clinical significance of AoVS often trumps that of CAD whenever these two coexist.

Assessment of CAD in AoVS patients is problematic, as angiography and QCA have specific limitations, FFR presents as an acceptable alternative. However the correlation of FFR values <80 with angiographic evaluation of lesions >50% is relatively loose ($r=-0.63$). Several factors such as LVH causing microvascular dysfunction rendering adenosine response uncertain and the drop of central aortic pressure due to AoVS could influence Pd and Pa values and thus FFR measurements. iFR although it leaves central aortic pressure out of the equation, presents the same loose correlation with angiographic severity of >50% ($r=0.61$). This implies that microcirculation abnormalities existing in AoVS patients play a central role in coronary flow irregularities.

Historically CAD was corrected simultaneously with AoVS when surgery was undertaken. This is because correction of CAD helps weaning these patients from circulatory bypass and because it is reasonable not to perform sternotomy twice. Simultaneous surgical correction in octogenarians of CAD and AoVS confers 10-11% mortality; on the other hand simultaneous percutaneous correction confers a significantly lower mortality of 2-4.3%. Furthermore it was shown that simultaneous percutaneous approach had no mortality benefit over a staged percutaneous approach or even omitting CAD treatment and on the contrary was associated with increased vascular complications. The above mentioned data if confirmed by randomized trials could offer an alternative for patients with AoVS and CAD with intermediate or high surgical risk. Initial percutaneous correction by TAVI of AoVS and if needed followed by correction of CAD post TAVI. For those patients with low surgical risk surgical correction seems still to be the gold standard therapy.

Key words: Aortic Stenosis, Coronary Artery Disease, Fractional Flow Reserve, Transcatheter Aortic Valve Implantation