

2 Streszczenie

2.1 Wstęp

Zwężenie ujścia zastawki aortalnej stanowi coraz częstszą przyczynę niewydolności serca w starzejącej się populacji krajów wysokorozwiniętych. Dostępność metod przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej początkowo umożliwiła kwalifikację do leczenia zabiegowego u pacjentów z wysokim ryzykiem operacji klasycznej, stopniowo rozszerzono grupę docelową na pacjentów z pośrednim i niskim ryzykiem chirurgicznym. Według największych dostępnych rejestrów liczba zabiegów przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej przekroczyła na przełomie 2018 roku i 2019 roku niemal dwukrotnie liczbę zabiegów klasycznej wymiany zastawki oraz liczbę wymian zastawki aortalnej powiązanych z innymi zabiegami kardiochirurgicznymi razem wziętych. Przed echokardiografią stanowiącą podstawową metodę kwalifikacji oraz oceny skuteczności leczenia metodą przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej stawiane są coraz wyższe wymagania. Metoda ta ma na celu określenie optymalnej grupy pacjentów odnoszących długotrwałą korzyść z zabiegu, identyfikację zmian strukturalnych i funkcjonalnych zachodzących w układzie krążenia po zabiegu oraz identyfikację potencjalnych powikłań. Ciągła ewolucja w zakresie grup pacjentów odnoszących korzyści z tej formy leczenia interwencyjnego oraz udoskonalanie jego technik niesie konieczność nieustannego poszukiwania nowych kierunków rozwoju, wydawałoby się klasycznej już metody diagnostycznej jaką jest echokardiografia.

2.2 Cele pracy

1. Charakterystyka echokardiograficzna pacjentów poddawanych TAVI.
2. Ocena różnic pomiędzy populacjami pacjentów z wysokogradentową oraz niskogradentową stenozą aortalną.
3. Ocena wpływu leczenia metodą TAVI na zmiany strukturalne oraz funkcjonalne serca oceniane przy pomocy echokardiografii.
4. Identyfikacja wskaźników wpływających na rokowanie po TAVI.

2.3 Materiał i metodyka

Badanie miało charakter prospektywny, obejmując 68 kolejnych pacjentów z ciężką, objawową stenozą aortalną, którzy decyzją *Heart Team* Centralnego Szpitala Klinicznego

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zostali zakwalifikowani do zabiegu przezskórnej implantacji zastawki aortalnej przeprowadzonego w Klinice Kardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w okresie od stycznia 2020 roku do października 2020 roku. Każdy pacjent wyraził pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu. W badaniu nie zaplanowano grupy kontrolnej. Pacjenci zostali ocenieni pod kątem: danych demograficznych i antropometrycznych, objawów klinicznych, chorób towarzyszących, farmakoterapii przed zabiegiem. Badaniem objęto ponadto analizę parametrów laboratoryjnych oraz wyników badań echokardiograficznych wykonywanych w 4 punktach czasowych: przed zabiegiem, przed wypisem ze szpitala, w okresie pierwszego roku po zabiegu oraz w drugim roku po zabiegu.

2.4 Wyniki

2.4.1 Charakterystyka ogólna grupy badanej

Do badania włączonych zostało 68 osób z czego: 60 % (n = 41) stanowiły kobiety a 40 % (n = 27) mężczyźni. Średni wiek osób biorących w badaniu wynosił 76 lat (Q1 - Q3: 71 - 83). Większość pacjentów znajdowała się w grupie niskiego bądź pośredniego ryzyka chirurgicznego. Pacjenci zostali ocenieni przy użyciu konwencjonalnych skal ryzyka operacji kardiologicznych: mediana wartości dla skali STS wynosiła 2,9 % (Q1 - Q3: 2,02 - 4,13), dla skali Euroscore II natomiast 3,28 % (Q1 - Q3: 2,16 - 5,74). Wśród wszystkich pacjentów chorzy z niskim średnim gradientem przezzastawkowym (< 40 mmHg) stanowili 38 % (n = 26), natomiast chorzy z wysokim średnim gradientem przezzastawkowym (≥ 40 mmHg) aż 62 % (n = 42). Grupa niskogradientowej stenozы aortalnej charakteryzowała się istotnymi wyjściowymi różnicami w zakresie: średniego stężenia hemoglobiny w krwinkach czerwonych, współczynnika zmienności rozkładu objętości krwinek czerwonych, poziomu glikemii na czczo oraz wartości hormonu tyreotropowego w stosunku do grupy z wysokogradientową stenozą aortalną. Preferowanym dostępem zabiegowym w całej grupie badanej był dostęp udowy i został zastosowany u 87 % (n = 59) pacjentów.

2.4.2 Charakterystyka echokardiograficzna przed zabiegiem

W grupie pacjentów generujących wysoki gradient przezzastawkowy pole powierzchni otwarcia zastawki aortalnej wyniosło średnio $0,68 \pm 0,19 \text{ cm}^2$ (indeksowana AVA: $0,37 \pm 0,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) a u pacjentów z niskim gradientem średnią wartość wyniosła odpowiednio $0,82 \pm 0,15 \text{ cm}^2$ (indeksowana AVA: $0,48 \pm 0,09 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) i różnice te były istotne statystycznie ($p = 0,036$ dla wartości bezwzględnych; $p < 0,001$ dla wartości indeksowanych). Wymiary lewej komory dla całej objętej badaniem populacji oceniane w projekcji przymostkowej w osi długiej

wynosiły średnio 48 ± 7 mm dla wymiaru końcoworozkurczowego, 32 ± 9 mm dla wymiaru końcowoskurczowego. Niskogradientowa stenoza aortalna była związana z częstszym występowaniem powiększenia wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory (23 % vs. 5 %, $p = 0,019$). Oprócz różnic dotyczących wielkości komory rozbieżności dotyczyły również grubości samych jej ścian. Oceniane w standardowych projekcjach przymostkowych grubości przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej w rozkurczu były większe w grupie osób z wyższym gradientem (odpowiednio: 13 ± 2 mm vs. 12 ± 2 mm, $p = 0,011$ oraz 12 ± 1 mm vs. 11 ± 1 mm, $p = 0,039$). Analogiczne, istotne statystycznie zależności występowały w przypadku wielkości przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej mierzonych w trakcie skurczu (odpowiednio: 17 ± 2 mm vs. 15 ± 2 mm, $p = 0,017$ oraz 16 ± 2 mm vs. 15 ± 2 mm, $p = 0,049$). Przerost koncentryczny był najczęściej występującym typem geometrii lewej komory u osób biorących udział w badaniu, a jego występowanie stwierdzono u 53 % ($n = 36$) chorych. Dystrybucja typów geometrii nie różniła się istotnie w grupach wysokogradientowej oraz niskogradientowej stenozy aortalnej. Wśród badanych zdecydowaną większość (70 %, $n = 47$) pacjentów stanowiły osoby z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, kolejnymi pod względem częstości były grupy pacjentów z obniżoną (16 %, $n = 11$) oraz łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (12 %, $n = 8$). Nie notowano przy tym istotnych statystycznie różnic częstości występowania tych form w podgrupach utworzonych w oparciu o przezrastawkowy gradient średni. Średnia objętość lewego przedsionka wynosiła 65 ± 18 ml. Indeksowana wartość wyniosła średnio 35 ± 9 ml/m² powierzchni ciała a stosunek osób z powiększonym vs. niepowiększonym lewym przedsionkiem oszacowany przy użyciu tej metody w całej badanej populacji był zbliżony do 1:1. Pole przedsionka prawego wyniosło średnio 17 ± 4 cm² a jego powiększenie występowało u 37 % ($n = 25$) badanych. W całej badanej populacji nie występowały istotne hemodynamicznie zmiany zastawkowe poza zwężeniem zastawki aortalnej, jedynie u jednego pacjenta ($n = 1$) notowano istotną hemodynamicznie niedomykalność zastawki trójdzielnej. Prawidłową funkcję skurczową prawej komory notowano u 65 % ($n = 44$) chorych. Częstość występowania echokardiograficznego podejrzenia nadciśnienia płucnego wyniosła 19 % ($n = 13$), ze średnią estymowaną wartością skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej na poziomie 46 ± 14 mmHg.

2.4.3 Charakterystyka echokardiograficzna po zabiegu

Bezpośredni efekt zabiegu był bardzo dobrze widoczny w oparciu o prędkości maksymalne przepływu prze zastawkę aortalną. W całej populacji prędkość z przedzabiegowej wartości $4,26 \pm 0,78$ m/s spadła do $1,88 \pm 0,37$ m/s i zmiana ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Opisana zależność utrzymywała się również po ocenie w podgrupach. Ponadto notowano istotny statystycznie spadek wartości gradientu średniego z 44 ± 16 mmHg do 8 ± 3 mmHg po zabiegu ($p < 0,001$). W echokardiograficznych badaniach kontrolnych, zarówno w pierwszym jak i drugim roku po zabiegu uzyskana po implantacji wartość nie zmieniała się w

sposób istotny hemodynamicznie. U 74 % pacjentów (n = 46) przed wypisem ze szpitala rejestrowano co najwyżej śladową falę niedomykalności przez zastawkowej a u żadnego z pacjentów nie osiągnęła nasilenia większego niż łagodne. Fala zwrotna okołozastawkowa występowała łącznie u 60 % (n = 40), przy czym zdecydowaną większość stanowiła fala łagodna, jedynie u 4% (n = 3) pacjentów można ją było określić jako umiarkowaną, nie notowano zmienności rozkładu tej cechy w okresie obserwacji. Zabieg nie wpłynął w sposób istotny statystycznie w okresie przeprowadzonych kontroli na funkcję oraz wymiary i geometrię lewej komory, nasilenie obserwowanych przed zabiegiem towarzyszących wad zastawkowych, wielkość lewego przedsionka oraz funkcjonowanie i wymiary prawej komory. Notowano natomiast wzrost pola powierzchni prawego przedsionka po zabiegu: w kontroli w pierwszym roku po zabiegu było ono znacząco wyższe niż w okresie przedzabiegowym ($19 \pm 3 \text{ cm}^2$ vs. $17 \pm 4 \text{ cm}^2$, $p = 0,035$).

2.4.4 Analiza przeżycia

Dla całej populacji 2 - letnie przeżycie po zabiegu TAVI wyniosło 88 % a w czasie tym zmarło 8 z 68 poddanych zabiegowi chorych. W pozostałych przyjętych punktach czasowych przeżycie wynosiło: 94 % w 6 - miesięcznej obserwacji oraz 93 % w okresie 12 miesięcy po zabiegu. Przeżycie w podgrupach wysokogradentowej oraz niskogradentowej stenozы aortalnej nie różniło się w sposób istotny statystycznie w przyjętym okresie obserwacji. Należy jednak zauważyć, że istniał wyraźny trend w rozejściu się krzywych przeżycia począwszy od 12 miesięcy po zabiegu utrzymujący i pogłębiający się w trakcie obserwacji a większe bezwzględne współczynniki przeżycia były obserwowane po 24 miesiącach w grupie wysokogradentowej stenozы aortalnej (93 % vs. 71 %, $p = 0,242$).

2.4.4.1 Rokowanie w całej populacji

Dla całej populacji do czynników ryzyka związanych z większą śmiertelnością po zabiegu należały: wyższa wartość ryzyka oceniana w skali STS score (HR 1,305 dla każdego [%], 95 % CI: 1,06 - 1,606; $p = 0,012$); przynależność do grupy wysokiego vs. niskiego lub pośredniego ryzyka chirurgicznego określonego wg skali STS (24 - miesięczne przeżycie: 74 % vs. 94 %, $p = 0,034$); przewlekłe zapalne choroby płuc (24 - miesięczne przeżycie: 43 % vs. 93 %, $p < 0,001$); choroba wrzodowa żołądka (24 - miesięczne przeżycie: 50 % vs. 91 %, $p = 0,007$); powiększenie opuszki aorty (24 - miesięczne przeżycie 74 % vs. 95 %, $p = 0,016$); większy wymiar połączenia opuszkowo - aortalnego (HR 1,183 dla każdego [mm], 95 % CI: 1,019 - 1,374; $p = 0,027$); wyższy poziom mocznika (HR 1,202 dla każdego [mmol/l], 95 % CI: 1,067 - 1,255; $p = 0,003$); dłuższy czas trombinowy (HR 1,1 dla każdej [sek.], 95 % CI: 1,025 - 1,18; $p = 0,008$).

Do czynników związanych z niższą śmiertelnością należały: stosowanie kwasu acetylosalicylowego w okresie przedzabiegowym (24 - miesięczne przeżycie: 95 % vs. 78 %, $p = 0,015$) oraz większy wymiar pierścienia aortalnego (HR 0,606 dla każdego [mm], 95 % CI: 0,388 - 0,948; $p = 0,028$).

2.4.4.2 Wysoki gradient

W podgrupie pacjentów z wysokim średnim gradientem przez zastawkowym do czynników związanych z wyższą śmiertelnością pozabiegową należały: choroba wrzodowa żołądka (24 - miesięczne przeżycie: 50 % vs. 95 %, $p = 0,011$); przewlekłe zapalne choroby płuc (24-miesięczne przeżycie 60 % vs. 97 %, $p < 0,001$); wyższe średnie komórkowe stężenie hemoglobiny (HR 5.31 dla każdego [g/dl], 95 % CI: 1,094 - 25,785; $p = 0,038$); wyższe stężenie TSH (HR 3,191 dla każdego [μ U/mL], 95 % CI: 1,09 - 9,339; $p = 0,034$); powiększony indeksowany wymiar opuszki aorty (24 - miesięczne przeżycie: 80 % vs. 100 %, $p = 0,031$).

Niższa śmiertelność związana było natomiast z: wyższym poziomem sodu (HR 0,731 dla każdego [mmol/l], 95 % CI: 0,558 - 0,959; $p = 0,024$); większym polem otwarcia zastawki aortalnej w pomiarze planimetrycznym (HR 0,155 dla każdego [cm^2], 95 % CI: 0,00 - 0,969; $p = 0,049$); większym polem otwarcia zastawki aortalnej mierzonym przy pomocy równania ciągłości (HR 0 dla każdego [cm^2], 95 % CI: 0,00 - 0,614; $p = 0,039$); większym indeksowanym polem otwarcia zastawki aortalnej mierzonym przy pomocy równania ciągłości (HR $< 0,001$ dla każdego [cm^2/m^2], 95 % CI: $< 0,001$ - 0,146, $p = 0,028$); większą średnią objętością płytki krwi (HR 0,456 dla każdego [fl], 95 % CI: 0,214 - 0,971, $p = 0,005$).

2.4.4.3 Niski gradient

W podgrupie pacjentów z niskim średnim gradientem przez zastawkowym do czynników związanych z większą śmiertelnością pozabiegową należały: wyższa wartość ryzyka oceniana w skali STS (HR 1,308 dla każdego [%], 95 % CI: 1,013 - 1,689; $p = 0,039$); przynależność do grupy wysokiego vs. niskiego lub pośredniego ryzyka chirurgicznego wg skali STS (24 - miesięczne przeżycie: 50 % vs. 94 %, $p = 0,034$); występowanie migotania przedsionków (24 - miesięczne przeżycie: 50 % vs. 94 % dla formy napadowej oraz 67 % vs. 94 % dla formy przetrwałej/utrwalonej, $p = 0,025$); przewlekłe zapalne choroby płuc (12 - miesięczne przeżycie: 50 % vs 96 %, $p < 0,001$); wyższy poziom mocznika (HR 1,284 dla każdego [mmol/l], 95 % CI: 1,06 - 1,556, $p = 0,011$); dłuższy czas trombinowy (HR 1,117 dla każdej [sek.], 95 % CI: 1,015 - 1,229, $p = 0,024$); ekscentryczny vs. koncentryczny typ przerostu lewej komory (24 - miesięczne przeżycie: 75 % vs. 83 %, $p < 0,001$).

Niższa śmiertelność związana było natomiast z: stosowaniem kwasu acetylosalicylowego w okresie przedzabiegowym (24 - miesięczne przeżycie: 100 % vs. 60 %, $p = 0,003$); większą

średnią objętością krwinki czerwonej (HR 0,75 dla każdego [fl], 95 % CI: 0,594 - 0,948; p = 0,0016); większym średnim komórkowym poziomem hemoglobiny (HR 0,602 dla każdego [pg], 95 % CI: 0,382 - 0,948; p = 0,029); większą średnią objętością płytki krwi (HR 0,177 dla każdego [fl], 95 % CI: 0,037 - 0,851, p = 0,031); wyższą prędkością maksymalną przepływu przez zastawkę aortalną (HR 0,001 dla każdego [m/s], 95 % CI: 0,00-0,356, p = 0,02).

2.4.5 Współczynniki zgodności metod pomiarowych

W zakresie zebranych danych dotyczących obrazowania przed zabiegiem porównano wyniki uzyskane z użyciem kilku metod pomiarowych. Analizę objęto: pomiary wielkości pierścienia aortalnego przy użyciu tomografii komputerowej oraz echokardiografii przezklatkowej, pole otwarcia zastawki aortalnej przy użyciu metody planimetrycznej oraz równania ciągłości z użyciem echokardiografii przezklatkowej, wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory z użyciem metody sumacji dysków oraz metody Teicholza w echokardiografii 2D a także objętości lewego przedsionka z użyciem metody równania elipsy oraz metody Simpsona. Dla całej badanej populacji zgodność wyników w zakresie wymienionych metod w ocenie wielkości pierścienia aortalnego oraz pola otwarcia zastawki aortalnej była określana jako słaba bądź średnia, natomiast w przypadku frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objętości lewego przedsionka zgodność przyjmowała wartości od dużej do doskonałej (interpretacja wg Cicchetti), mimo rejestrowanych różnic w bezwzględnych wartościach uzyskanych pomiarów.

2.5 Ograniczenia

Badanie zostało przeprowadzone jednośrodkowo na ograniczonej grupie pacjentów. W analizie czynników wpływających na rokowanie po zabiegu nie dopasowywano podgrup HG - AS oraz LG - AS względem wyjściowego profilu ryzyka a liczebność tych grup nie była tożsama. Na ocenę wpływu interwencji zastawkowej na zmiany parametrów echokardiograficznych w okresie obserwacji po wypisie ze szpitala negatywnie wpływał ponadto wysoki odsetek pacjentów utraconych z obserwacji w późnym okresie kontroli po zabiegu.

2.6 Wnioski

Zabieg przeszkronej implantacji zastawki aortalnej wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem w 2 - letnim okresie obserwacji wśród pacjentów z istotnym zwężeniem zastawki aortalnej poddawanych takiej formie leczenia. Otrzymane wyniki obrazują zróżnicowanie grup pacjentów z wysokogradentową i niskogradentową stenozą aortalną i wskazują na potencjalne kierunki optymalizacji procesu diagnostycznego i indywidualizacji kwalifikacji do zabiegu w zależności od wyjściowego średniego gradientu przez zastawkę aortalną.

Wykorzystywanie echokardiografii wraz z pozostałymi metodami obrazowania z uwzględnieniem ich zalet i świadomością ograniczeń stanowi kluczowe narzędzie w zapewnieniu skutecznego i bezpiecznego leczenia wśród pacjentów z istotnym zwężeniem lewego ujścia tętniczego kwalifikowanych do leczenia interwencyjnego metodą przezskórną.