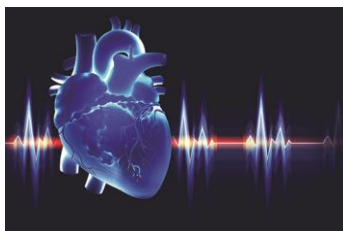




**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

« Η θέση του MitraClip σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια »

υπό

Νικολαΐδη Αρσενίου

Ειδικευόμενου Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

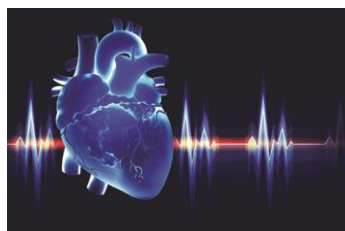
Λάρισα, Ιανουάριος 2025



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**



« The role of MitraClip in patients with chronic Heart Failure »

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΑΡΣΕΝΙΟΣ ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Ανυφαντάκης Αλέξανδρος, Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
3. Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Παπαμιχάλης Μιχαήλ, Επιμελητής Α Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: The role of MitraClip in patients with chronic Heart Failure

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Καρδιακή Ανεπάρκεια - Καρδιο-ογκολογία - Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση» του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Σκουλαρίγκη Ιωάννη, επιστημονικό υπεύθυνο της παρούσας εργασίας, για την καθοδήγησή του, την εμπιστοσύνη του και τη στήριξή του κατά τη διάρκεια της ενασχόλησής μου με το συγκεκριμένο θέμα.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω στον συνεπιβλέποντα ιατρό κ. Ανυφαντάκη Αλέξανδρο για τη βοήθεια, τις συμβουλές και την υποστήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής της εργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά όλους τους διδάσκοντες και καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, οι οποίοι συνέβαλαν με τις γνώσεις και την καθοδήγησή τους στη διεύρυνση των επιστημονικών μου οριζόντων.

Νικολαΐδης Αρσένιος

Περίληψη

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με συνοδό δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας συνδέεται με υψηλή θνησιμότητα και νοσηρότητα, ενώ η θεραπευτική της διαχείριση παραμένει πρόκληση. Το MitraClip, μια ελάχιστα επεμβατική τεχνική επιδιόρθωσης της μιτροειδούς βαλβίδας, έχει καθιερωθεί ως σημαντική επιλογή θεραπείας για ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στα κλινικά οφέλη, την ασφάλεια και τις ενδείξεις της θεραπείας με MitraClip, λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα κλινικών μελετών, όπως οι COAPT, MITRA-FR και η πρόσφατη RESHAPE-HF2. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι το MitraClip μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα και τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Παρά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα, εξακολουθούν να υπάρχουν ανοιχτά ερωτήματα, κυρίως σχετικά με την επέκταση της θεραπείας σε ευρύτερο πληθυσμό ασθενών καθώς και την πλήρη κατανόηση των μηχανισμών δράσης της θεραπείας με MitraClip. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να εστιάζουν στην καταγραφή δεδομένων της πραγματικής κλινικής πρακτικής, δημιουργώντας εκτεταμένες βάσεις δεδομένων που να περιλαμβάνουν λεπτομερή στοιχεία για τη διαχείριση και τα αποτελέσματα της θεραπείας. Νέες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που θα συγκρίνουν τη διακαθετηριακή επιδιόρθωση με άλλες θεραπευτικές επιλογές, όπως η χειρουργική επέμβαση ή καινοτόμες φαρμακευτικές θεραπείες, θα προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες.

Συνοψίζοντας, η χρήση του MitraClip αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση, ενισχύοντας την προοπτική βελτιστοποίησης της διαχείρισης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Παράλληλα, θέτει τα θεμέλια για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της πρόγνωσης των ασθενών αυτών.

Λέξεις - κλειδιά: Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, Δευτεροπαθής ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, MitraClip, Διακαθετηριακή επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας, Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας

Abstract

Chronic heart failure with secondary mitral valve regurgitation is associated with high mortality and morbidity, and its therapeutic management remains challenging. MitraClip, a minimally invasive mitral valve repair technique, has been established as an important treatment option for patients at high surgical risk. This review focuses on the clinical benefits, safety, and indications of MitraClip therapy, based on findings from clinical trials such as COAPT, MITRA-FR, and the recent RESHAPE-HF2. The results demonstrate that MitraClip significantly reduces mortality and hospitalizations due to heart failure, while improving patients' quality of life.

Despite the impressive results, several open questions remain, especially regarding the extension of the treatment to a wider patient population and the complete understanding of its working mechanisms. Future studies should focus on real-world clinical data collection, creating extensive databases that include detailed information on management and treatment outcomes. New randomized clinical trials comparing transcatheter repair with other therapeutic options, such as surgery or innovative medical therapies, will provide valuable information.

In summary, the use of MitraClip is a promising therapeutic approach, strengthening the prospect of optimizing the management of chronic heart failure with secondary mitral valve regurgitation. At the same time, it lays the foundation for improving the quality of life and prognosis of these patients.

Key words: Chronic heart failure, secondary mitral regurgitation, MitraClip, transcatheter mitral valve repair, heart failure management

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	1
Περίληψη.....	2
Abstract.....	3
Εισαγωγή.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 1 – Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	8
1.1 Ορισμός.....	8
1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία.....	8
1.3 Παθοφυσιολογία.....	9
1.4 Ταξινόμηση.....	11
1.5 Αιτιολογία.....	12
1.6 Θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	13
1.7 Ανεπάρκεια μιτροειδούς: Κατηγοριοποίηση και σημασία στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	15
Κεφάλαιο 2 – MitraClip.....	18
2.1 Περιγραφή και τεχνική τοποθέτησης.....	18
2.2 Ενδείξεις χρήσης, κατηγορίες ασθενών και πλεονεκτήματα.....	20
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 3. Μεθοδολογία.....	22
Κεφάλαιο 4. Βιβλιογραφική ανασκόπηση - Αποτελέσματα.....	23
Κεφάλαιο 4.1 Ευρήματα από τις κλινικές μελέτες.....	23
Κεφάλαιο 4.2 Αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής.....	30

Κεφάλαιο 4.3 Επιδράσεις σε θνησιμότητα και εισαγωγές στο νοσοκομείο.....	31
Κεφάλαιο 4.4 Ασφάλεια και πιθανές επιπλοκές.....	33
Κεφάλαιο 5. Συζήτηση.....	35
Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα.....	37
Βιβλιογραφία.....	39

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι ένα πολύπλοκο και απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, μειωμένη λειτουργική ικανότητα και ποιότητα ζωής, καθώς και υψηλό κόστος. Η ΚΑ επηρεάζει περισσότερους από 64 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Συνεπώς, οι προσπάθειες μείωσης του κοινωνικού και οικονομικού της βάρους έχουν γίνει κύρια προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο. Ενώ η επίπτωση της ΚΑ έχει σταθεροποιηθεί και φαίνεται να μειώνεται στις βιομηχανοποιημένες χώρες, ο επιπολασμός αυξάνεται λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, της βελτιωμένης θεραπείας και της επιβίωσης από ισχαιμική καρδιοπάθεια, καθώς και της διαθεσιμότητας αποτελεσματικών και τεκμηριωμένων θεραπειών, που παρατείνουν τη ζωή των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. (1)

Πολλές σημαντικές κλινικές δοκιμές έχουν συμβάλει σημαντικά στην πρόοδο της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) την τελευταία δεκαετία. Αυτές οι μελέτες οδήγησαν στην εισαγωγή τεσσάρων κύριων κατηγοριών φαρμάκων στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2021, και συγκεκριμένα στους αναστολείς του υποδοχέα αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης/αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (ARNIs/ACEIs), στους Β-αναστολείς (b-blockers), στους ανταγωνιστές των υποδοχέων των μεταλλοκορτικοειδών (MRAs) καθώς και στους αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (SGLT2). (2)

Επίσης σε περιπτώσεις όπου υπάρχει προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία είναι απαραίτητη και η περαιτέρω θεραπεία με συσκευές (θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού - CRT, εμφύτευση καρδιακού απινιδωτή - ICD) όπως και η θεραπεία συνυπάρχουσων βαλβιδοπαθειών (αορτικής, μιτροειδούς). Παρόλα αυτά εξακολουθεί να υπάρχει υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με την καρδιακή ανεπάρκεια κάτι που υπογραμμίζει την ανάγκη για την ανάπτυξη όλο και περισσότερων θεραπευτικών επιλογών.

Η παρούσα εργασία στοχεύει στην αξιολόγηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης του MitraClip σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ).

Το MitraClip αποτελεί μια καινοτόμο διαδερμική μέθοδο επιδιόρθωσης της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας, που μιμείται τη χειρουργική τεχνική "edge-to-edge" Alfieri μέσω μηχανικής σύμπτυξης των φύλλων της μιτροειδούς βαλβίδας. Η διαδερμική εμφύτευση MitraClip μπορεί να θεωρηθεί ως βιώσιμη επιλογή σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου. (3)

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του MitraClip στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει τη διερεύνηση των κλινικών αποτελεσμάτων, όπως η βελτίωση της ποιότητας ζωής, η μείωση των συμπτωμάτων και η αποτροπή των επανεισαγωγών στο νοσοκομείο. Παράλληλα, εξετάζονται δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της μεθόδου, όπως η συχνότητα επιπλοκών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Στόχος είναι να αναδειχθεί η θέση του MitraClip ως σύγχρονης θεραπευτικής επιλογής για ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, προσδιορίζοντας τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς του.

Για την επίτευξη του στόχου αυτού πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση της υπάρχουσας επιστημονικής βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PubMed, η οποία είναι διεθνώς αναγνωρισμένη για την παροχή υψηλής ποιότητας επιστημονικών άρθρων. Συμπεριλήφθηκαν άρθρα που δημοσιεύθηκαν την τελευταία δεκαετία, για να διασφαλιστεί η επικαιρότητα των δεδομένων. Επίσης συμπεριλήφθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και κλινικές μελέτες, που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τα κλινικά αποτελέσματα της θεραπείας μέσω του MitraClip.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Καρδιακή Ανεπάρκεια

1.1 Ορισμός

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο με συμπτώματα και/ή σημεία που προκαλούνται από μια δομική και/ή λειτουργική καρδιακή ανωμαλία και επιβεβαιώνονται από αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και/ή αντικειμενικές ενδείξεις πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης. (4)

Η καρδιακή ανεπάρκεια δεν αποτελεί μια συγκεκριμένη παθολογική διάγνωση, αλλά ένα κλινικό σύνδρομο που περιλαμβάνει συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, οίδημα στους αστραγάλους και κόπωση) τα οποία μπορεί να συνοδεύονται από σημεία (π.χ. αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, πνευμονικούς ρόγχους και περιφερικά οιδήματα). Προκαλείται από μια δομική και/ή λειτουργική ανωμαλία της καρδιάς, η οποία οδηγεί σε αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις και/ή ανεπαρκή καρδιακή παροχή, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια άσκησης. (5)

1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) έχει χαρακτηριστεί ως μια παγκόσμια πανδημία, με εκτιμήσεις που αναφέρουν ότι το 2017 περίπου 64,3 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έπασχαν από ΚΑ. Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας κυμαίνεται μεταξύ 1% και 3% στον γενικό ενήλικο πληθυσμό στις βιομηχανικές χώρες και προβλέπεται να αυξηθεί

σημαντικά λόγω της διαθεσιμότητας καλύτερων διαγνωστικών εργαλείων που εξασφαλίζουν ακριβή διάγνωση καθώς και σωτήριων ιατρικών θεραπειών που παρατείνουν τη ζωή μετά τη διάγνωση της ΚΑ.

Σήμερα, η ΚΑ είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων. Ενώ ο επιπολασμός δείχνει το ποσοστό του γενικού πληθυσμού που επηρεάζεται από καρδιακή ανεπάρκεια σε ένα καθορισμένο χρονικό σημείο, η επίπτωση αντικατοπτρίζει τον αριθμό των νέων διαγνώσεων καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου.

Παρά τα περιορισμένα δεδομένα σε σύγκριση με εκείνα που αφορούν τον επιπολασμό, η επίπτωση της ΚΑ εκτιμάται γενικά σε 1–20 περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωποέτη ή πληθυσμό 1000 ατόμων, με διακυμάνσεις ανάλογα με τις γεωγραφικές περιοχές και τους πληθυσμούς που μελετώνται. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, όπου η επίπτωση φαίνεται να είναι συνολικά 2–3 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα. Τα δεδομένα για την επίπτωση είναι περιορισμένα στη Νότια Αμερική και απουσιάζουν εντελώς στην Αφρική. Τα ποσοστά επίπτωσης της ΚΑ έχουν δείξει τάσεις σταθεροποίησης ή ακόμα και μείωσης με την πάροδο του χρόνου. Αρκετές μελέτες, αν και με ορισμένες διαφοροποιήσεις, αναφέρουν ότι η επίπτωση της ΚΑ αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία. Παράλληλα, μία χαμηλότερη κοινωνικο-οικονομική κατάσταση σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ. (1)

1.3. Παθοφυσιολογία

Η καρδιακή ανεπάρκεια και συνολικά οι καρδιαγγειακές παθήσεις αντιπροσωπεύουν την κύρια αιτία θανάτων παγκοσμίως. Θεμελιώδης για τη διάγνωση και τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η αναγνώριση της υποκείμενης καρδιακής δυσλειτουργίας. Συνηθέστερα η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί από συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία, ή και από τα δύο. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις η ύπαρξη παθολογίας

των βαλβίδων, του περικαρδίου, του ενδοκαρδίου ή ανωμαλιών του καρδιακού ρυθμού μπορεί επίσης να συμβάλει στην εμφάνιση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα νευροορμονικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένου του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (SNS), του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (RAAS) και του συστήματος Νατριουρητικών Πεπτιδίων (NPs) συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτά τα συστήματα ενεργοποιούνται στην πρώιμη φάση για να αυξήσουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, την κοιλιακή πλήρωση και την περιφερική αγγειοσύσπαση, τα οποία έχουν τελικό στόχο τη διατήρηση της αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων. Ωστόσο, η παρατεταμένη ενεργοποίηση αυτών των συστημάτων είναι επίσης υπεύθυνη για την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας και τη δυσμενή πρόγνωση.

Πιο συγκεκριμένα, το SNS και το RAAS μπορούν να προκαλέσουν καρδιακή βλάβη μέσω της αύξησης του μεταφορτίου και του προφορτίου της αριστερής κοιλίας, της αύξησης του καρδιακού ρυθμού, της υπερτροφίας του μυοκαρδίου, της ίνωσης και της απόπτωσης. Η υπερενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οδηγεί σε καρδιακή δυσλειτουργία μέσω της ενεργοποίησης των β_1 και β_2 αδρενεργικών υποδοχέων. Οι υποδοχείς αυτοί συμμετέχουν, με αντίθετους μηχανισμούς, στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας: υπάρχουν ενδείξεις ότι ο υποδοχέας β_1 συμμετέχει σε αποπτωτικά σήματα, ενώ ο β_2 φαίνεται να διεγείρει τόσο αυτοφαγικές όσο και αντι-αποπτωτικές αντιδράσεις. Επιπλέον, η διέγερση του β_1 υποδοχέα του νεφρικού παρασπειραματικού συστήματος συμβάλλει στην ενεργοποίηση του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης, που οδηγεί σε καρδιακή αναδιαμόρφωση και απόπτωση. Ο κύριος μεσολαβητής του RAAS είναι η αγγειοτενσίνη II (AII), η οποία προάγει την ανάπτυξη αρτηριακής αγγειοσύσπασης, αγγειακής αναδιαμόρφωσης, κατακράτησης υγρών και αλάτων, οξειδωτικού στρες, ίνωσης του μυοκαρδίου και αύξησης των επιπέδων αλδοστερόνης στο πλάσμα. Αυτές οι επιδράσεις οφείλονται κυρίως στη δράση της AII στον υποδοχέα AT1, ενώ αντίθετα αποτελέσματα παρατηρούνται μέσω του υποδοχέα AT2.

Το σύστημα των νατριουρητικών πεπτιδίων (NP) παίζει επίσης ζωτικό ρόλο στη διατήρηση της καρδιαγγειακής ομοιόστασης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι ένα ενδοκρινικό, αυτοκρινές και παρακρινές σύστημα που αποτελείται από το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο (Atrial natriuretic peptide), το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου B ή

«εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο» (Brain natriuretic peptide) και το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C (CNP). Τα νατριουρητικά πεπτίδια ασκούν τη βιολογική τους δράση μέσω των υποδοχέων NPR-A, NPR-B και NPR-C. Ενώ οι υποδοχείς NPR-A και NPR-B είναι υποδοχείς γουανυλικής κυκλάσης, οι υποδοχείς NPR-C δρουν ως «υποδοχείς κάθαρσης» και απομακρύνουν τα νατριουρητικά πεπτίδια από τη συστηματική κυκλοφορία. Επιπλέον, η κάθαρση των NPs μεσολαβείται από διαφορετικά ένζυμα. Το πιο σημαντικό είναι η νεπριλυσίνη (NEP), η οποία μεταβολίζει επίσης άλλα πεπτίδια, όπως την ουσία P, τη βραδυκινίνη, την ενδοθηλίνη-1 (ET-1) και την ΑΙΙ και μετατρέπει την ΑΙ σε ΑΙ-7.

Οι κύριες βιολογικές επιδράσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι η διούρηση και η νατριούρηση, η αναστολή της έκκρισης και παραγωγής νευροορμονικών παραγόντων (αλδοστερόνη, ΑΙΙ, ενδοθηλίνη, ρενίνη, βαζοπρεσίνη), η μείωση της αρτηριακής πίεσης και η αναστολή της καρδιακής και αγγειακής αναδιαμόρφωσης. Λαμβάνοντας υπόψη τις θετικές επιδράσεις που καθορίζονται από τα NP, πιθανότατα αποτελούν έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό για την άμβλυνση της επιβλαβούς επίδρασης που προκαλείται από το RAAS. Ωστόσο, παρά τα θετικά αποτελέσματα των NPs, τα αυξημένα επίπεδα τους συχνά δεν επαρκούν για να αντισταθμίσουν την υπερενεργοποίηση του RAAS και του SNS, πιθανώς λόγω μηχανισμών αντίστασης που εγκαθίστανται. (6)

1.4. Ταξινόμηση

Η καρδιακή ανεπάρκεια ταξινομήθηκε με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (Left ventricular ejection fraction - LVEF) σε τρεις κατηγορίες : στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο (HFrEF), ήπια μειωμένο (HFmrEF) και διατηρημένο (HFpEF) κλάσμα εξώθησης, σύμφωνα με το εύρος LVEF $\leq 40\%$, 41– 49% και $\geq 50\%$, αντίστοιχα.

Επιπλέον, με βάση την μεταβολή του κλάσματος εξώθησης με την πάροδο του χρόνου, εισήχθη μια νέα κατηγορία, δηλαδή η ΚΑ με βελτιωμένο κλάσμα εξώθησης (HFimpEF), η οποία ορίστηκε ως ΚΑ με αρχικό LVEF $\leq 40\%$, με αύξηση του LVEF κατά ≥ 10 ποσοστιαίες μονάδες από την αρχική τιμή και δεύτερη μέτρηση LVEF $> 40\%$. (1,4)

Τέλος η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να ταξινομηθεί με βάση τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών σύμφωνα με το σύστημα της New York Heart Association (NYHA), σε 4 κατηγορίες :

Η λειτουργική κατηγορία I κατά NYHA περιλαμβάνει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων (δηλαδή δεν έχουν περιορισμούς με τις συνηθισμένες σωματικές δραστηριότητες). Η λειτουργική κατηγορία II κατά NYHA περιλαμβάνει ασθενείς με ελαφρούς περιορισμούς της σωματικής δραστηριότητας· οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά οι συνηθισμένες σωματικές δραστηριότητες προκαλούν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Η κατηγορία NYHA III περιλαμβάνει ασθενείς με σημαντικούς περιορισμούς της σωματικής δραστηριότητας· οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά σε λιγότερο από τις συνηθισμένες δραστηριότητες προκαλούνται συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Τέλος οι ασθενείς της κατηγορίας IV κατά NYHA δεν μπορούν να εκτελέσουν καμία σωματική δραστηριότητα χωρίς συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ή εμφανίζουν συμπτώματα ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας. (7)

1.5 Αιτιολογία

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από πολλαπλούς παράγοντες, με κοινά συμπτώματα αλλά ποικίλες πιθανές αιτίες. Επιπλέον, η ανάπτυξη του συνδρόμου μπορεί να οφείλεται σε περισσότερους από έναν υποκείμενους παθολογικούς μηχανισμούς.

Στις πιο συχνές αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας ανήκουν η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, οι βαλβιδοπάθειες, οι καρδιακές αρρυθμίες και οι καρδιομυοπάθειες. Η ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί την αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) στο 40% του πληθυσμού παγκοσμίως, αν και υπάρχουν σημαντικές γεωγραφικές διακυμάνσεις, με πολύ υψηλά ποσοστά στην Ανατολική Ευρώπη, τη Μέση Ανατολή και τη Νοτιοανατολική Ασία (60%) και πολύ χαμηλή εκπροσώπηση της συγκεκριμένης αιτιολογίας στην Αφρική

(<15%), εκεί όπου η ρευματική καρδιοπάθεια παραμένει σημαντική αιτία καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον, η υπέρταση ευθύνεται για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας σε περίπου 15% του πληθυσμού. (1)

Στις λιγότερο συχνές αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας συγκαταλέγονται οι συγγενείς καρδιοπάθειες, λοιμώξεις όπως η ιογενής μυοκαρδίτιδα, η νόσος Chagas και ο HIV, καθώς και η καρδιοτοξικότητα από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Παθήσεις όπως η αμυλοείδωση, η σαρκοείδωση και η αιμοχρωμάτωση μπορούν επίσης να επηρεάσουν το μυοκάρδιο. Ενδομυοκαρδιακές βλάβες, όπως αυτές από ακτινοθεραπεία, και περικαρδιακές παθήσεις που περιορίζουν την καρδιακή λειτουργία ανήκουν επίσης στα αίτια της καρδιακής ανεπάρκειας. (5)

1.6 Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνει τόσο αλλαγές στον τρόπο ζωής όσο και εξειδικευμένη φαρμακευτική και επεμβατική αγωγή. Οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής παίζουν κρίσιμο ρόλο: περιλαμβάνουν τη υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση, με μείωση του σωματικού βάρους και υιοθέτηση υγιεινής διατροφής χαμηλή σε λιπαρά, τη διακοπή του καπνίσματος, καθώς και τη συστηματική σωματική άσκηση. Επιπλέον η φαρμακευτική θεραπεία στοχεύει στη ρύθμιση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Η φαρμακευτική αγωγή στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2021 και του 2023 τις εξής κατηγορίες φαρμάκων:

Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης: Περιορίζουν τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II, μειώνοντας την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Ακόμα οι Αναστολείς Νεπρίλυσίνης σε συνδυασμό με βαλσαρτάνη, είναι μια νεότερη κατηγορία φαρμάκων, η οποία μπορεί να επιλεγεί στην

θέση των AMEA και δρουν ενισχύοντας την επίδραση των νατριουρητικών πεπτιδίων. Σε ασθενείς όπου αντενδείκνυνται ή που δεν μπορούν να ανεχθούν τους AMEA λόγω σοβαρών παρενεργειών, εναλλακτική λύση αποτελούν οι Αναστολείς Υποδοχέων Αγγειοτενσίνης, με άμεση δράση στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης.

B-Αναστολείς: Συμβάλλουν στη μείωση του καρδιακού ρυθμού και παρέχουν προστασία από τις αρνητικές επιπτώσεις της ενεργοποίησης του νευροορμονικού συστήματος.

Ανταγωνιστές Αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη ή επλερερόνη): Δρουν μειώνοντας άμεσα τη δραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Αναστολείς συμμεταφοράς γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2I): Δρουν αυξάνοντας την αποβολή της γλυκόζης μέσω των ούρων και αποτελώντας μάλιστα φαρμακευτική επιλογή με ένδειξη I και για τους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης

Διουρητικά: Ανακουφίζουν από τα συμπτώματα της κατακράτησης υγρών και ενδείκνυνται επίσης μαζί με τους SGLT2I για τους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης.

Άλλα φάρμακα που ενδείκνυνται για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνουν τη διγοξίνη, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής, την ιβαμπραδίνη για ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και καρδιακή συχνότητα άνω των 70 σφύξεων ανά λεπτό, καθώς και την υδραλαζίνη και τα νιτρώδη, ειδικά σε ασθενείς μαύρης φυλής. Επιπλέον, η σιδηροθεραπεία κατέχει σημαντική θέση στη διαχείριση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που παρουσιάζουν σιδηροπενία

Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας επικεντρώνεται στη διαχείριση του υποκείμενου αιτίου. Για παράδειγμα, σε περιπτώσεις ισχαιμικής καρδιοπάθειας, είναι απαραίτητη η διενέργεια στεφανιογραφίας, η οποία μπορεί να ακολουθηθεί από αγγειοπλαστική ή επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μέσω αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης (LVEF) $\leq 35\%$, παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, συνιστάται η εφαρμογή θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT-P/D) για όσους έχουν φλεβοκομβικό ρυθμό και QRS ≥ 130 ms ή η τοποθέτηση

εμφυτεύσιμου καρδιακού απινιδωτή για ασθενείς με QRS <130 ms. Σε περιπτώσεις βαλβιδοπαθειών, όπως η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας ή η στένωση της αορτικής βαλβίδας, η επεμβατική θεραπεία αποτελεί βασική επιλογή. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει είτε χειρουργική επέμβαση είτε διακαθετηριακές τεχνικές, όπως το MitraClip για την επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας ή το TAVI για τη διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, οι εμφυτεύσιμες συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας αποτελούν μια σημαντική θεραπευτική επιλογή, προσφέροντας ουσιαστική υποστήριξη της καρδιακής λειτουργίας και ενισχύοντας την καρδιακή παροχή σε κρίσιμες καταστάσεις. Επιπλέον, η μεταμόσχευση καρδιάς παραμένει η τελική θεραπευτική λύση, προσφέροντας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου τη δυνατότητα για μια νέα, πλήρως λειτουργική καρδιά. (5,8)

1.7 Ανεπάρκεια μιτροειδούς: Κατηγοριοποίηση και σημασία στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (Mitral regurgitation - MR) κατηγοριοποιείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή (λειτουργική) ανεπάρκεια.

Η πιο συχνή αιτία πρωτοπαθούς ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας είναι ο μυξωματώδης εκφυλισμός των γλωχίνων της, που οδηγεί σε πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Η σοβαρότητα του μυξωματώδους εκφυλισμού κυμαίνεται από την ινωελαστική ανεπάρκεια, με λεπτές γλωχίνες και εστιακή πρόπτωση, έως τη νόσο του Barlow, που χαρακτηρίζεται από διάχυτα πεπαχυσμένες γλωχίνες. Άλλες αιτίες αποτελούν η διάτρηση των γλωχίνων και οι σχισμές των γλωχίνων, οι οποίες είναι βαθιές εσοχές που εκτείνονται μέχρι τον δακτύλιο. Λοιμώξεις, φάρμακα, ακτινοβολία, νόσοι συνδετικού ιστού καθώς και η ασβεστοποιός προσβολή της βαλβίδας μπορούν επίσης να προκαλέσουν περιορισμένη κινητικότητα των γλωχίνων και πρωτοπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Carpentier στον τύπο I οι γλωχίνες διατηρούν φυσιολογικό

μέγεθος και κίνηση, ενώ η ανεπάρκεια προκαλείται από δομικές αλλοιώσεις, όπως διάτρηση ή συγγενείς σχισμές. Ο τύπος II χαρακτηρίζεται από υπερβολική κίνηση των γλωχίνων, με την πρόπτωση ή την ρήξη (flail) τους να αποτελούν τα συχνότερα αίτια. Τέλος, στον τύπο IIIa, η κίνηση των γλωχίνων περιορίζεται κατά τη διαστολή, ένα φαινόμενο που παρατηρείται κυρίως σε περιπτώσεις ρευματικής νόσου. (9)

Σε αντίθεση με την πρωτοπαθή ανεπάρκεια της μιτροειδούς, η δευτεροπαθής MR δεν αποτελεί νόσο της ίδιας της μιτροειδούς βαλβίδας αλλά μάλλον νόσο του κόλπου ή της κοιλίας. Η MR που οφείλεται σε νόσο της κοιλίας μπορεί να προκύψει είτε από μη ισχαιμική είτε από ισχαιμική αναδιαμόρφωση. Και στις δύο μορφές δευτεροπαθούς ανεπάρκειας της μιτροειδούς, η διαστολή της κοιλίας προκαλεί πλάγια μετατόπιση των θηλοειδών μυών, οδηγώντας σε ανώμαλες δυνάμεις έλξης στις γλωχίνες. Φυσιολογικά, το υπογλωχινικό σύστημα ασκεί κάθετη τάση για να αποτρέψει την πρόπτωση κατά τη συστολή, όμως αυτό διαταράσσεται με την αναδιαμόρφωση της κοιλίας. Επιπλέον, η διαστολή της κοιλίας και του κόλπου οδηγεί σε διαστολή του δακτυλίου, γεγονός που προάγει περαιτέρω την κακή εφαρμογή των γλωχίνων της μιτροειδούς. Οι μειωμένες δυνάμεις σύμπτυξης λόγω της μειωμένης συστολικής τάσης συμβάλλουν επίσης στην ανεπάρκεια της μιτροειδούς.

Η αιτιολογία της MR στη μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια είναι πολυπαραγοντική, με συμβολή από όλες τις προαναφερθείσες ανωμαλίες. Ωστόσο, ο κυρίαρχος μηχανισμός είναι η διαστολή και η απώλεια της σύσπασης του δακτυλίου. Οι γλωχίνες της μιτροειδούς είναι φυσιολογικές, με φυσιολογική κινητικότητα (τύπος Carpentier I MR), αλλά υπάρχει απώλεια της επαφής λόγω της δυσαναλογίας μεταξύ του διατεταμένου δακτυλίου και του μήκους των γλωχίνων. Η σοβαρή διαστολή του αριστερού κόλπου (συνήθως λόγω εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε MR. Αντίθετα, η ισχαιμική δευτεροπαθής MR σχετίζεται με τοπικές ανωμαλίες κινητικότητας του κατώτερου τοιχώματος, οι οποίες οδηγούν σε έλξη της οπίσθιας γλωχίνας (Carpentier τύπου IIIb). Η προεξοχή της πρόσθιας γλωχίνας που σχετίζεται με ισχαιμική MR δεν πρέπει να συγχέεται με πρόπτωση, καθώς δεν διασχίζει το επίπεδο του δακτυλίου. (9)

CENTRAL ILLUSTRATION Classification of the Etiology of MR

	Carpentier Type I (normal leaflet motion and position)	Carpentier Type II (excess leaflet motion)	Carpentier Type IIIa (restricted leaflet motion in systole and diastole)	Carpentier Type IIIb (restricted leaflet motion in systole)
PRIMARY MR	 Leaflet Perforation Cleft	 Mitral Valve Prolapse	 Rheumatic Valve Disease Mitral Annular Calcification Drug Induced MR	
SECONDARY MR	 Atrial MR	 Nonischemic Cardiomyopathy		 Ischemic Cardiomyopathy

El Sabbagh, A. et al. J Am Coll Cardiol Img. 2018;11(4):628-43.

Primary and secondary mitral valve regurgitation (MR) groupings with their respective Carpentier's functional classification. Carpentier type I represents normal leaflet motion and position. Carpentier type II represents excess leaflet motion. Carpentier type IIIa represents restricted leaflet motion in systole and diastole. Carpentier type IIIb represents restricted leaflet motion in systole.

Εικόνα 1. Ομάδες πρωτοπαθούς και δευτερογενούς ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας (με την αντίστοιχη λειτουργική τους ταξινόμηση Carpentier.

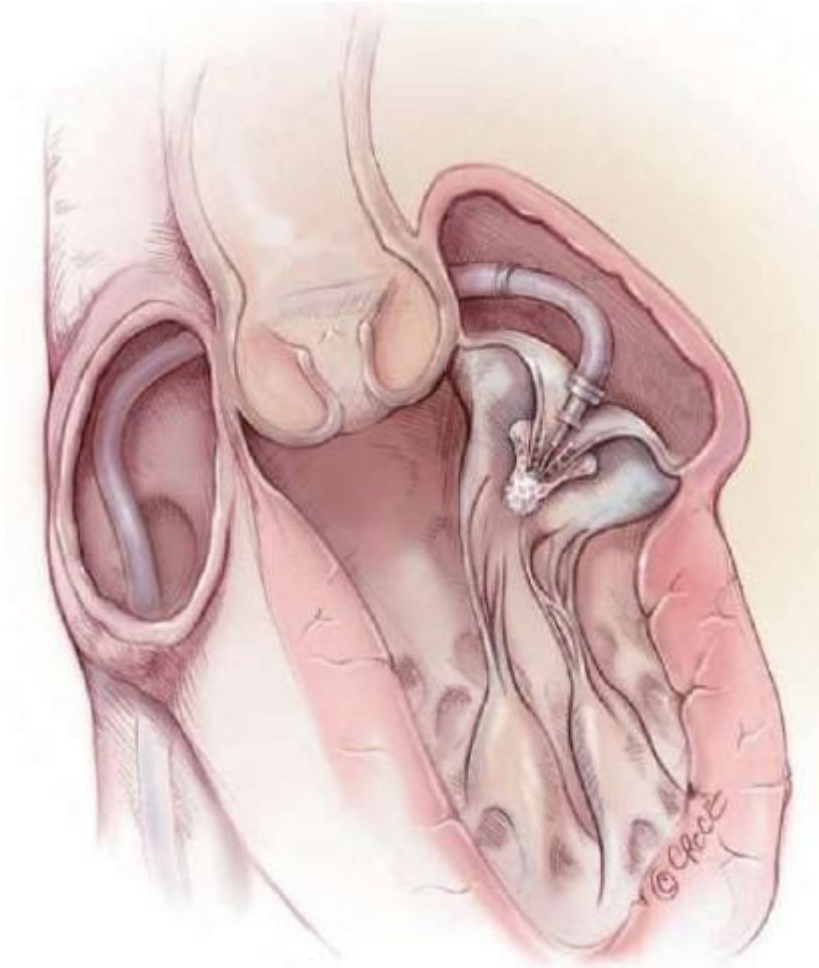
(Ανατύπωση από: El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. Vol. 11, JACC: Cardiovascular Imaging. Elsevier Inc.; 2018. p. 628-43)

Παρότι πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η δευτεροπαθής ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (MR) συνδέεται με δυσμενή πρόγνωση, παραμένει ασαφές αν η δευτεροπαθής MR αποτελεί απλώς δείκτη πιο προχωρημένης μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης ή αν συμβάλλει άμεσα στην επιδείνωση της πρόγνωσης, προκαλώντας πρόσθετη φόρτιση όγκου στην αριστερή κοιλία. Ενισχύοντας τη διαφορά με την πρωτοπαθή MR, η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στη δευτεροπαθή MR δεν αποτελεί συνέπεια αλλά αιτία της MR. Επιπλέον, τόσο στην ισχαιμική όσο και στη μη ισχαιμική δευτεροπαθή MR, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμα και ήπιοι βαθμοί MR αποτελούν ανεξάρτητους δείκτες κακής πρόγνωσης. (9)

2. MitraClip

2.1 Περιγραφή και τεχνική τοποθέτησης

Το MitraClip είναι μια διαδερμική μέθοδος επιδιόρθωσης της μιτροειδούς βαλβίδας, η οποία μιμείται τη χειρουργική τεχνική "edge-to-edge" Alfieri μέσω μηχανικής σύμπτυξης των γλωχίνων της μιτροειδούς βαλβίδας. Η διαδερμική προσπέλαση πραγματοποιείται μέσω της μηριαίας φλέβας και διαμέσου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τον αριστερό κόλπο, κάτω από γενική αναισθησία και συνεχές διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Έτσι, το κλιπ εισάγεται μέσω του στομίου της μιτροειδούς βαλβίδας στην αριστερή κοιλία, όπου εφαρμόζεται ώστε να συγκρατήσει τις άκρες των γλωχίνων, επιτυγχάνοντας την κάθετη σύγκλιση τους και τη βελτίωση της λειτουργίας της βαλβίδας. (3)



Εικόνα 2. Τοποθέτηση του MitraClip

(Ανατύπωση από: Wan B, Rahnavardi M, Tian DH, Phan K, Munkholm-Larsen S, Bannon PG, et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. Ann Cardiothorac Surg [Internet]. 2013 Nov;2(6):683–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24349969>)

2.2 Ενδείξεις χρήσης, κατηγορίες ασθενών και πλεονεκτήματα

Η διακαθετηριακή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας αποτελεί πλέον καθιερωμένη θεραπεία για ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας στο πλαίσιο της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας ή για ασθενείς με εκφυλιστική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας και υψηλό χειρουργικό κίνδυνο.

Τα αποτελέσματα σημαντικών κλινικών δοκιμών ανέδειξαν ένα εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας για την θεραπεία της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας μέσω Mitral-Clip, καθιστώντας την μια σημαντική εναλλακτική θεραπευτική επιλογή σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς. (10)

Τα υπερηχογραφικά κριτήρια για την σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων:

Μεγάλο κεντρικό jet ($>50\%$ του αριστερού κόλπου) ή εκκεντρικό jet με μεγάλη σύγκλιση ροής ολοσυστολικά, δραστική επιφάνεια στομίου παλινδρόμησης (EROA effective regurgitant orifice area) $\geq 40 \text{ mm}^2$ (στην δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς μπορεί να είναι $\geq 30 \text{ mm}^2$ σε περιπτώσεις ελλειπτικής επιφάνειας), πλάτος Vena Contracta $\geq 7 \text{ mm}$ ($\geq 8 \text{ mm}$ για biplane), όγκο παλινδρόμησης $\geq 60 \text{ ml}$ και κλάσμα παλινδρόμησης $\geq 50\%$ ($\geq 45 \text{ ml}$, στην δευτεροπαθή MR σε συνθήκες χαμηλής καρδιακής παροχής). Επιπλέον στα υπερηχογραφικά κριτήρια συγκαταλέγονται η διατεταταμένη αριστερή κοιλία (τελοσυστολική διάμετρος ESD $\geq 40 \text{ mm}$ στην πρωτοπαθή MR) και διατεταμένος αριστερός κόλπος (διάμετρος $\geq 55 \text{ mm}$ ή όγκος $\geq 60 \text{ ml/m}^2$ στην πρωτοπαθή MR). (11)

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση της βαλβιδικής καρδιακής ανεπάρκειας, η διαδερμική επιδιόρθωση της πρωτοπαθούς ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας μπορεί να εξεταστεί ως επιλογή σε συμπτωματικούς ασθενείς που πληρούν τα ηχωκαρδιογραφικά κριτήρια καταλληλότητας. Η μέθοδος ενδείκνυται για ασθενείς που έχουν κριθεί ακατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση ή θεωρούνται υψηλού χειρουργικού κινδύνου από τη διεπιστημονική καρδιολογική/καρδιοχειρουργική ομάδα (Heart Team), υπό την προϋπόθεση ότι η παρέμβαση θεωρείται κλινικά ωφέλιμη και όχι άσκοπη (ένδειξη IIb). (11)

Όσο αναφορά την δευτεροπαθή ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, η χειρουργική επέμβαση ή η διαδερμική επιδιόρθωση συνιστάται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς, οι οποίοι παραμένουν συμπτωματικοί παρά την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης και της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT), εάν ενδείκνυται. Η απόφαση πρέπει να λαμβάνεται από μια δομημένη καρδιολογική/καρδιοχειρουργική ομάδα (Heart Team) - ένδειξη Ι. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με συνοδό στεφανιαία νόσο που κρίνονται ακατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση, η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και/ή η διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVI) θα πρέπει ενδεχομένως να προηγούνται της διαδερμικής επιδιόρθωσης της μιτροειδούς βαλβίδας (TEER), σε περίπτωση εμμένουσας σοβαρής δευτεροπαθούς ανεπάρκειας μιτροειδούς - ένδειξη Ια. Για ασθενείς χωρίς συνοδές στεφανιαίες ή άλλες καρδιακές παθήσεις που απαιτούν θεραπεία, η διαδερμική επιδιόρθωση συνιστάται να εξετάζεται σε επιλεγμένους συμπτωματικούς ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση και οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια COAPT. Τα κριτήρια αυτά υποδεικνύουν αυξημένη πιθανότητα θετικής ανταπόκρισης στη θεραπεία - ένδειξη Ια. (11)

Τα πλεονεκτήματα του MitraClip ως διαδερμικής μεθόδου επιδιόρθωσης της μιτροειδικής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν την πραγματοποίηση της διαδικασίας μέσω της μηριαίας φλέβας, αποφεύγοντας την ανάγκη για ανοιχτή χειρουργική επέμβαση και τη χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Η μέθοδος θεωρείται ιδιαίτερα κατάλληλη για ασθενείς με υψηλό ή απαγορευτικό χειρουργικό κίνδυνο, λόγω προχωρημένης ηλικίας, πολλαπλών συννοσηροτήτων ή μειωμένης λειτουργικής ικανότητας, σύμφωνα με τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Ακόμα, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το MitraClip θα μπορούσε να προσφέρει ιατροοικονομικό πλεονέκτημα, στις κατηγορίες ασθενών, οι οποίοι δεν είναι χειρουργήσιμοι, και στους οποίους η φαρμακευτική αγωγή θα αποτελούσε τη μοναδική θεραπευτική εναλλακτική. (12)

Επιπλέον, σε μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε απ' τον Nicholas A Oh και τους συνεργάτες του φάνηκε πως σε σύγκριση με τη χειρουργική επέμβαση, το MitraClip

παρουσιάζει παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με το μειονέκτημα βέβαια της αυξημένης υπολειπόμενης ανεπάρκειας μιτροειδούς και του υψηλότερου ποσοστού επανεπεμβάσεων. (13)

Τέλος, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy), η οποία θα αναλυθεί εκτενέστερα στην συνέχεια, η χρήση του MitraClip μειώνει τόσο τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας όσο και τη θνησιμότητα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς. (14)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία βασίστηκε στη ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του MitraClip σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η αναζήτηση διεξήχθη στη βάση δεδομένων PubMed, η οποία αποτελεί αναγνωρισμένη πηγή επιστημονικών άρθρων υψηλής ποιότητας. Για να διασφαλιστεί η επικαιρότητα και η ακρίβεια των δεδομένων, συμπεριλήφθηκαν άρθρα που δημοσιεύθηκαν κατά την τελευταία δεκαετία.

Η αναζήτηση έγινε χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες λέξεις-κλειδιά, όπως “MitraClip AND heart failure”, “Chronic heart failure AND MitraClip outcomes”, και “Functional mitral regurgitation AND MitraClip”.

Επίσης συμπεριλήφθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και κλινικές μελέτες, που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τα κλινικά αποτελέσματα του MitraClip.

Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν μελέτες που εξετάζουν:

- Την αποτελεσματικότητα του MitraClip στη μείωση της θνησιμότητας και των νοσηλειών.
- Την επίδρασή του στην ποιότητα ζωής των ασθενών με λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας.
- Τη συχνότητα επιπλοκών και την ασφάλεια της μεθόδου, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα.

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν:

- Δημοσιεύσεις χωρίς πλήρη κείμενα ή μη διαθέσιμες στα Αγγλικά.
- Έρευνες που αφορούν αποκλειστικά σε πειραματικά δεδομένα.

4. Βιβλιογραφική ανασκόπηση-Αποτελέσματα

4.1 Ευρήματα από τις κλινικές μελέτες

Η μελέτη COAPT ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, που αξιολόγησε το 2018 τη διαδερμική επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας με τη συσκευή MitraClip σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μέτρια έως σοβαρή ή σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς. Σε 78 κέντρα στις ΗΠΑ και τον Καναδά, 614 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική επιδιόρθωση συν φαρμακευτική θεραπεία (302 ασθενείς) και σε αυτούς που έλαβαν μόνο

φαρμακευτική θεραπεία (312 ασθενείς). Το ετήσιο ποσοστό νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 35,8% ανά έτος ασθενούς στην ομάδα του MitraClip έναντι 67,9% στην ομάδα ελέγχου (HR: 0,53; $P<0,001$). Ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία εντός 24 μηνών μειώθηκε στο 29,1% στην ομάδα του MitraClip έναντι 46,1% στην ομάδα ελέγχου (HR: 0,62; $P<0,001$). Η απαλλαγή από επιπλοκές που σχετίζονται με τη συσκευή ήταν 96,6%, υπερβαίνοντας τον προκαθορισμένο στόχο του 88%.

Συμπερασματικά το MitraClip μείωσε τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και τη θνησιμότητα, ενώ διατήρησε υψηλή ασφάλεια, αποτελώντας μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για συμπτωματικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία. (14)

Το ίδιο έτος δημοσιεύθηκε η μελέτη MITRA-FR, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη που διεξήχθη στη Γαλλία, με στόχο την αξιολόγηση της διαδερμικής επιδιόρθωσης της μιτροειδούς βαλβίδας σε ασθενείς με σοβαρή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς και καρδιακή ανεπάρκεια. Στη μελέτη συμμετείχαν 304 ασθενείς από 37 κέντρα, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε θεραπεία με διαδερμική επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή (ομάδα παρέμβασης) είτε μόνο φαρμακευτική θεραπεία (ομάδα ελέγχου). Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή μη προγραμματισμένης νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στους 12 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό του κύριου τελικού σημείου ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων: 54,6% στην ομάδα παρέμβασης και 51,3% στην ομάδα ελέγχου ($P=0,53$). Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό θανάτου (24,3% vs 22,4%) ή στις μη προγραμματισμένες νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (48,7% vs 47,4%).

Έτσι η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε πως η διαδερμική επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας, σε συνδυασμό με φαρμακευτική θεραπεία, δεν παρουσίασε σημαντικό όφελος όσον αφορά τη θνησιμότητα ή τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στον έναν χρόνο, σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία μόνο. (15)

Το 2024 ανακοινώθηκαν τα πρώτα αποτελέσματα της προοπτικής, τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής μελέτης RESHAPE-HF2, που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας με MitraClip σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (HF) και μέτρια έως σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (FMR). Στη μελέτη συμμετείχαν 506 ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) 20%-50%, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με MitraClip και φαρμακευτική αγωγή ή μόνο φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς της RESHAPE-HF2 είχαν γενικά χαμηλότερο μέσο EROA και NT-proBNP από αυτούς των μελετών COAPT και MITRA-FR, αλλά παρόμοια ηλικία, συννοσηρότητες και παρόμοιο ποσοστό ασθενών με χρήση συσκευών CRT. Από την μελέτη αποδείχτηκε ότι η θεραπεία μέσω MitraClip μείωσε σημαντικά τόσο τις υποτροπιάζόμενες νοσηλείες λόγω HF, όσο και τον καρδιαγγειακό θάνατο και βελτίωσε επίσης την ποιότητα ζωής.

Έτσι, οι ασθενείς της ομάδας όπου διενεργήθει το MitraClip είχαν λιγότερες ημέρες νοσηλείας, ενώ παρουσίασαν καλύτερη λειτουργική κλάση NYHA σε όλα τα σημεία παρακολούθησης (30 ημέρες, 6, 12 και 24 μήνες). Επιπλέον, ένα ιστορικό νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας πριν την τυχαιοποίηση των ασθενών συνδέθηκε με χειρότερη πρόγνωση, αλλά και με μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία με MitraClip όσον αφορά τον συνδυασμό επαναλαμβανόμενων νοσηλειών και καρδιαγγειακού θανάτου. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μια ευρύτερη εφαρμογή του MitraClip, εκτός από τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια και μέτρια έως σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς, και ιδιαίτερα σε αυτούς με ιστορικό πρόσφατης νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια. (16)

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι ασθενείς της RESHAPE-HF2 είχαν παρόμοια βασικά χαρακτηριστικά με εκείνους στις μελέτες COAPT και MITRA-FR (μέση ηλικία 70 έτη, LVEF ~31%), αλλά ήταν ασθενείς με λιγότερο σοβαρή λειτουργική MR. Το ποσοστό των ασθενών με λειτουργική MR 4+(σοβαρή) και EROA >0.40 cm² ήταν χαμηλότερο στη RESHAPE-HF2, ενώ η COAPT περιλάμβανε κυρίως ασθενείς με σοβαρή FMR (μέσος EROA 0.41 ± 0.15 cm²). Επιπλέον οι ασθενείς της μελέτης RESHAPE-HF2 παρουσίαζαν

χαμηλότερες συγκεντρώσεις NT-proBNP και είχαν καλύτερη νεφρική λειτουργία (eGFR). Ακόμα, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών λάμβανε βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία, γεγονός που μπορεί να εξηγεί τη λιγότερο επιβαρυσμένη κλινική τους εικόνα. Έτσι οι ασθενείς της RESHAPE-HF2 αντιπροσωπεύουν έναν διαφορετικό πληθυσμό, με κυρίως μέτρια έως σοβαρή λειτουργική MR, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για ευρύτερη εφαρμογή του MitraClip για ασθενείς πέρα από εκείνους με μόνο σοβαρή λειτουργική MR. (17)

Τα επόμενα χρόνια μετά την δημοσίευση της μελέτης COAPT ακολούθησαν πολλές δημοσιεύσεις, οι οποίες ανέλυσαν επιπλέον την θέση του MitraClip στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας.

Έτσι σε άρθρο που δημοσιεύθηκε το 2019 αποδείχθηκε ότι μπορούν να ωφεληθούν από το MitraClip όλες οι υπερηχοκαρδιογραφικές υποομάδες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς, βαθμού 3+(μέτρια έως σοβαρή) ή 4+(σοβαρή), που παρέμεναν συμπτωματικοί παρά τη μέγιστη ανεκτή φαρμακευτική θεραπεία, ανεξαρτήτως του βαθμού δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, της διάτασης της αριστερής κοιλίας, της πνευμονικής υπέρτασης, του βαθμού σοβαρότητας της ανεπάρκειας τριγλώχινας ή των χαρακτηριστικών της ανεπάρκειας μιτροειδούς, με μειωμένα ποσοστά θανάτου και νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε διάστημα 2 ετών. (18)

Στην βιβλιογραφία προέκυψε επίσης η επίδραση της μέσης διαβαλβιδικής πίεσης της μιτροειδούς (MVG) στην κλινική έκβαση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MitraClip στην κλινική μελέτη COAPT. Η ανάλυση περιέλαβε 250 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες με βάση τις τιμές MVG κατά την έξοδο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι υψηλότερες τιμές MVG δεν επηρέασαν δυσμενώς την 2ετή έκβαση, συμπεριλαμβανομένων της θνησιμότητας και των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, η βελτίωση στη λειτουργική κλάση κατά NYHA και στην 6λεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWD) ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων, ανεξάρτητα από τη MVG. Έτσι, η μείωση της ανεπάρκειας μιτροειδούς που επιτυγχάνεται με τη θεραπεία MitraClip φαίνεται να υπερτερεί των επιπτώσεων της ήπιας έως μέτριας στένωσης της

μιτροειδούς, καθιστώντας τη θεραπεία ασφαλή και αποτελεσματική σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της μελέτης COAPT. (19)

Η αρχική λειτουργική ικανότητα των ασθενών, όπως αξιολογήθηκε μέσω της 6λεπτης δοκιμασίας βάδισης (6MWD), αποδείχθηκε επίσης σημαντικός προγνωστικός δείκτης στην μελέτη COAPT. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με 6MWD <240 m είχαν υψηλότερα ποσοστά θανάτου ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας εντός 2 ετών σε σύγκριση με εκείνους που είχαν 6MWD $\geq$ 240 m (64,4% έναντι 48,6%). Παρά τη μειωμένη αρχική λειτουργική ικανότητα, δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με MitraClip έναντι της βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας, υποδεικνύοντας ότι το MitraClip προσέφερε σημαντικά οφέλη ανεξαρτήτως της αρχικής λειτουργικής κατάστασης. Συνεπώς, η χαμηλή 6λεπτη δοκιμασία βάδισης δεν πρέπει να αποτελεί αποκλειστικό κριτήριο αποκλεισμού ενός ασθενούς από τη θεραπεία με MitraClip. (20)

Στη μελέτη COAPT, εξετάστηκε και η επίδραση της ηλικίας στα αποτελέσματα της θεραπείας με MitraClip και αποδείχθηκε πως η θεραπεία με MitraClip σε συνδυασμό με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή μείωσε σημαντικά το ποσοστό θανάτου και νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HF) σε διάστημα 2 ετών, τόσο σε νεότερους όσο και σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, στους ηλικιωμένους ασθενείς παρατηρήθηκε μικρότερη μείωση των νοσηλειών σε σύγκριση με τους νεότερους, ενώ η βελτίωση της ποιότητας ζωής ήταν παρόμοια για όλες τις ηλικιακές ομάδες. Συμπερασματικά, το MitraClip παρέχει σημαντικά κλινικά οφέλη ανεξαρτήτως ηλικίας, αν και η ηλικία μπορεί να επηρεάσει τον βαθμό της μείωσης των νοσηλειών λόγω HF. (21)

Σχετικά με την επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) στα αποτελέσματα της διακαθετηριακής επιδιόρθωσης μιτροειδούς βαλβίδας (TMVr) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) προκύπτει επίσης από την μελέτη COAPT, στην οποία το 37,3% των ασθενών είχε ΣΔ, πως οι διαβητικοί ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά θανάτου εντός 2 ετών (40,8% έναντι 32,3%) και είχαν τάση για περισσότερες νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HFH) σε σύγκριση με μη διαβητικούς. Η θεραπεία με TMVr μείωσε σημαντικά τα ποσοστά θανάτου και HFH εντός 2 ετών τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς, ενώ τα οφέλη στην ποιότητα ζωής (QOL) και στη λειτουργική ικανότητα ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως της ύπαρξης διαβήτη.

Συμπερασματικά, αν και οι διαβητικοί ασθενείς είχαν χειρότερη πρόγνωση, η θεραπεία με MitraClip προσέφερε σημαντικά οφέλη στην επιβίωση, τη μείωση νοσηλείων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ, συγκριτικά με τη συντηρητική θεραπεία. (22)

Στη βιβλιογραφία αξιολογήθηκε η επίδραση της πνευμονικής υπέρτασης (PASP) και της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας στην έκβαση της διακαθετηριακής επιδιόρθωσης μιτροειδούς βαλβίδας (TMVr) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς. Διαπιστώθηκε ότι υψηλές τιμές PASP (≥ 50 mm Hg) συσχετίστηκαν με χειρότερη πρόγνωση, αλλά η TMVr μείωσε αποτελεσματικά την PASP και τον κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείων λόγω HF σε διάστημα 2 ετών, ανεξαρτήτως αρχικής PASP. Επίσης, η προχωρημένη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, όπως αποτυπώνεται από τη σχέση δεξιάς κοιλίας–πνευμονικής αρτηρίας (RV-PA), συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείων, ενώ η TMVr βελτίωσε τα κλινικά αποτελέσματα ανεξαρτήτως της αρχικής RV-PA σχέσης. (23,24)

Ακόμα μελετήθηκε ο υποπληθυσμός των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς (SMR) που υποβάλλονται σε διακαθετηριακή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας (TMVr) με τη συσκευή MitraClip. Συγκεκριμένα, όπως αποδείχθηκε, η θεραπεία με MitraClip μείωσε σαφέστατα τη θνησιμότητα στους ασθενείς χωρίς ΧΑΠ, αλλά τα οφέλη επιβίωσης ήταν λιγότερο έντονα σε ασθενείς με ΧΑΠ. Παρά ταύτα, η θεραπεία με MitraClip μείωσε τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και βελτίωσε την κατάσταση υγείας, ανεξαρτήτως της παρουσίας ΧΑΠ. Συνεπώς, η TMVr παραμένει αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς, αν και η συνύπαρξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας μπορεί να μετριάσει το όφελος επιβίωσης. (25)

Στη μελέτη COAPT αξιολογήθηκε επίσης η επίδραση του φύλου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) και δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς. Από τους 614 ασθενείς, οι 221 (36,0%) ήταν γυναίκες, οι οποίες, ήταν νεότερες απ' τους άνδρες και παρά τις λιγότερες

συνοσηρότητες, είχαν χειρότερη ποιότητα ζωής και λειτουργική ικανότητα στην έναρξη της μελέτης. Η διακαθετηριακή επιδιόρθωση με MitraClip βελτίωσε τα κλινικά αποτελέσματα συγκριτικά με τη φαρμακευτική θεραπεία, ανεξαρτήτως φύλου. Παρότι οι γυναίκες είχαν μικρότερο κίνδυνο θανάτου, οι άνδρες παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στις νοσηλείες λόγω HF, κυρίως μετά τον πρώτο χρόνο θεραπείας. (26)

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2022 τους από τους Chiarito και συν. αξιολογήθηκε εάν τα αποτελέσματα της διακαθετηριακής επιδιόρθωσης με εμφύτευση MitraClip μπορεί να διαφέρουν σε ασθενείς με ισχαιμική (I-MR) και μη ισχαιμική δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς (NI-MR). Αναζητήθηκαν δεδομένα όλων των μελετών που περιλάμβαναν ασθενείς με δευτεροπαθή MR που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MitraClip και συμπεριλήφθηκαν συνολικά επτά μελέτες και 2.501 ασθενείς. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου από κάθε αιτία και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Συμπερασματικά αποδείχθηκε πως ο κίνδυνος θνησιμότητας μετά την εμφύτευση MitraClip είναι χαμηλότερος σε ασθενείς με μη ισχαιμική ανεπάρκεια μιτροειδούς σε σύγκριση με ισχαιμική ανεπάρκεια, ενώ ο κίνδυνος νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας παραμένει παρόμοιος και στις δύο ομάδες. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η υποκείμενη αιτιολογία της MR μπορεί να επηρεάζει και τα αποτελέσματα της θεραπείας με MitraClip. (27)

Τέλος, σε μετα-ανάλυση 23 μελετών από τους De Rosa και συν. που περιλάμβανε συνολικά 3.253 ασθενείς με σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς, διερευνήθηκε η μακροχρόνια επιβίωση, η λειτουργική κατάσταση και τα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα μετά τη θεραπεία με MitraClip, καθώς και ο ρόλος των αρχικών χαρακτηριστικών των ασθενών στην έκβαση της θεραπείας. Αποδείχθηκε έτσι, πως η θεραπεία με MitraClip οδηγεί σε διαρκή μείωση της μιτροειδικής ανεπάρκειας, συνοδευόμενη από σημαντικές κλινικές και ηχοκαρδιογραφικές βελτιώσεις, όπως βελτίωση στον όγκο της αριστερής κοιλίας, το κλάσμα εξώθησης και την πίεση της πνευμονικής αρτηρίας. Ωστόσο φάνηκε όμως, πως η κολπική μαρμαρυγή επηρεάζει αρνητικά την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και μειώνει την επιβίωση στον πρώτο χρόνο μετά τη θεραπεία με MitraClip. (28)

4.2 Αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής

Η ταξινόμηση κατά NYHA αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) και μέτρια έως σοβαρή ή σοβαρή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς, καθώς τα ποσοστά θανάτου και νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνονται προοδευτικά με την επιδείνωση της λειτουργικής τάξης NYHA στους ασθενείς της μελέτης COAPT. Όπως παρατηρήθηκε κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η θεραπεία με MitraClip μείωσε με συνέπεια τα ποσοστά θανάτου και νοσηλειών σε διάστημα 2 ετών, ανεξαρτήτως της αρχικής κατηγορίας NYHA στους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, καταγράφηκαν βελτιώσεις και στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών, ανεξάρτητα από την αρχική λειτουργική τους κατάσταση. (7)

Μελέτες αναδεικνύουν επίσης ότι σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία, η θεραπεία μέσω MitraClip οδηγεί σε βελτίωση της φυσικής και ψυχικής υγείας, όπως αξιολογείται μέσω ερωτηματολογίων όπως το Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) και το SF-36. Ειδικότερα, οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν αξιοσημείωτη αύξηση στην συνολική βαθμολογία KCCQ-OS κατά τον πρώτο μήνα μετά τη θεραπεία, με την βελτίωση αυτή να παραμένει σχεδόν αμετάβλητη στους 24 μήνες. Επιπλέον, ένα ποσοστό 36.4% των ασθενών εμφάνισε μέτρια έως μεγάλη βελτίωση στην κατάσταση υγείας τους, συγκριτικά με μόλις 16.6% όσων λάμβαναν μόνο φαρμακευτική αγωγή, κάτι που υπογραμμίζει τη σημασία του MitraClip στη διαχείριση ασθενών με σοβαρή SMR και επιβαρυσμένη ποιότητα ζωής. (29)

Τέλος, σε δημοσίευση που εξέτασε τη συσχέτιση πρώιμων αλλαγών στην κατάσταση υγείας με τα μακροχρόνια κλινικά αποτελέσματα, διαπιστώθηκε ότι η πρώιμη βελτίωση στη συνολική βαθμολογία KCCQ-OS συσχετίστηκε αντίστροφα με τον κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά την περίοδο από τον πρώτο μήνα έως τα δύο έτη ($p < 0.001$). Η θεραπεία με MitraClip οδήγησε σε μεγαλύτερη βελτίωση στη βαθμολογία KCCQ-OS κατά τον πρώτο μήνα, σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία (GDMT), ενώ κάθε αύξηση 10 μονάδων στη βαθμολογία KCCQ-OS συνδέθηκε με 14% χαμηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων στα επόμενα δύο χρόνια. Τα ευρήματα αυτά

αναδεικνύουν τη σημασία της αξιολόγησης της KCCQ-OS ως εργαλείου πρόγνωσης και παρακολούθησης της θεραπευτικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς.(30)

4.3 Επιδράσεις σε θνησιμότητα και εισαγωγές στο νοσοκομείο

Σε μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2018 από τους Giannini και συν. συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα επιβίωσης και επανεισαγωγών σε ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς που λαμβάνουν θεραπεία μέσω διαδερμικής επιδιόρθωσης της μιτροειδούς βαλβίδας και σε αυτούς που λαμβάνουν μόνο την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία. Η ανάλυση περιέλαβε έξι παρατηρητικές μελέτες, με συνολικό πληθυσμό 2.121 ασθενών, εκ των οποίων οι 833 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MitraClip, ενώ 1.288 έλαβαν συντηρητική θεραπεία. Με μέση διάρκεια παρακολούθησης τις 400 ημέρες, η μετα-ανάλυση ανέδειξε σημαντικό όφελος επιβίωσης και μείωση των επανεισαγωγών για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με MitraClip, σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία. Το θεραπευτικό όφελος ήταν ιδιαίτερα εμφανές τόσο συνολικά όσο και σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών, όπως σε εκείνους με ισχαιμική καρδιοπάθεια, εμφυτευσιμο απινιδωτή ή διαφορετικά επίπεδα κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. (31)

Επιπλέον, σε άρθρο που δημοσιεύθηκε το 2021 εξετάστηκε η θνησιμότητα και το ποσοστό των νοσηλειών στα 3 έτη μετά την τοποθέτηση MitraClip και αποδείχθηκε ότι βελτιώθηκε σημαντικά η πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μέτρια έως σοβαρή ή σοβαρή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς, μειώνοντας τις νοσηλείες λόγω HF και τη θνησιμότητα, ενώ βελτίωσε την ποιότητα ζωής και τη λειτουργική ικανότητα έως τους 36 μήνες. Επιπλέον οι ασθενείς που μετακινήθηκαν από την ομάδα της συντηρητικής θεραπείας στην ομάδα του MitraClip στους 24 μήνες παρουσίασαν ανάλογα οφέλη με εκείνους που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία με MitraClip, κάτι που υπογραμμίζει τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της MitraClip στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων. (32) Επιπλέον το MitraClip μειώνει σημαντικά τα ποσοστά τόσο των θανατηφόρων αλλά όσο και των μη θανατηφόρων νοσηλειών αυξάνοντας τον χρόνο ζωής

εκτός νοσοκομείου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς. (33)

Αντίθετα αποτελέσματα αποδείχθηκαν σε μετα-ανάλυση του 2022 από τους Nappi και συν. που περιλάμβανε 12 μελέτες και 2.121 ασθενείς με ισχαιμική ανεπάρκεια μιτροειδούς (IMR), και στην οποία αξιολογήθηκαν η μακροχρόνια θνησιμότητα (κύριο τελικό σημείο), καθώς και η περιεγχειρητική θνησιμότητα, οι μη προγραμματισμένες επανεισαγωγές και οι επανεπεμβάσεις (δευτερεύοντα τελικά σημεία). Τα ευρήματα έδειξαν ότι η διαδικασία MitraClip δεν προσέφερε σημαντικό όφελος στη θνησιμότητα ή τις επανεισαγωγές σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία. Ακόμα φάνηκε πως η αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας είχε υψηλότερη πρώιμη θνησιμότητα αλλά χαμηλότερα ποσοστά επανεπέμβασης και επανεισαγωγής συγκριτικά με την επιδιόρθωση μέσω δακτυλιοπλαστικής. (34)

Στην μετα-ανάλυση 14 μελετών των Kaddoura και συν. σε σύνολο 2.593 ασθενών, συγκρίθηκε η έκβαση της διαδερμικής επιδιόρθωσης μιτροειδούς βαλβίδας (PMVr) με τη χρήση MitraClip έναντι της χειρουργικής επέμβασης και της φαρμακευτικής θεραπείας σε ασθενείς με λειτουργική ή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η PMVr προσφέρει συγκρίσιμα ποσοστά θνησιμότητας με τη χειρουργική επέμβαση στους 12 και 24 μήνες παρακολούθησης, αλλά η αντοχή της επιδιόρθωσης της μιτροειδούς βαλβίδας ήταν κατώτερη καθώς οι ασθενείς αυτοί είχαν λιγότερες πιθανότητες να διατηρήσουν βαθμό ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας 2+ ή να είναι απαλλαγμένοι από συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Συγκριτικά με τη αμιγώς φαρμακευτική θεραπεία, η PMVr μείωσε σημαντικά τη θνησιμότητα τόσο στους 12 μήνες όσο και σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. (35)

Τέλος, στην μελέτη MATTERHORN, μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη μη κατωτερότητας που διεξήχθη στη Γερμανία και τα αποτελέσματα της οποίας ανακοινώθηκαν το 2024, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της διακαθετηριακής επιδιόρθωσης της μιτροειδούς βαλβίδας (TMVr) σε σύγκριση με τη χειρουργική επιδιόρθωση ή αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας. Η μελέτη περιέλαβε 210 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς (SMR) υψηλού χειρουργικού κινδύνου, μέσης ηλικίας 70,5 ετών και μέσου

κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) 43%. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ήταν συνδυαστικό και περιλάμβανε θάνατο, νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, επανεπέμβαση στη μιτροειδή βαλβίδα, εγκεφαλικό επεισόδιο ή εμφύτευση συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας εντός 1 έτους. Το κύριο σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων εντός 30 ημερών από τη διαδικασία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θεραπεία με MitraClip ήταν μη κατώτερη της χειρουργικής επέμβασης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, με ποσοστά συμβάντων 16,7% στην ομάδα του MitraClip και 22,5% στην ομάδα της χειρουργικής θεραπείας. Επιπλέον, η ομάδα που υποβλήθηκε σε TMVr παρουσίασε 60% χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων εντός 30 ημερών σε σύγκριση με την ομάδα της χειρουργικής επέμβασης. Αυτή η μειωμένη επικινδυνότητα διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια του πρώτου έτους παρακολούθησης, με κύριους παράγοντες τη σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση αιμορραγιών και την εμφάνιση νέας κολπικής μαρμαρυγής στην ομάδα του MitraClip. Συμπερασματικά, η μελέτη κατέδειξε ότι η διακαθετηριακή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας (TMVr) παρέχει αποτελέσματα ισοδύναμα με τη χειρουργική θεραπεία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, ενώ προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα ως προς την ασφάλεια, καθιστώντας την μια ιδιαίτερα ελκυστική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς υψηλού κινδύνου. (36)

4.4 Ασφάλεια και πιθανές επιπλοκές

Η διακαθετηριακή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας μέσω MitraClip αναδύεται ως κρίσιμη επιλογή για ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου με λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς (FMR), ιδιαίτερα για όσους δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Το 2019 διενεργήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση 28 μελετών, όπου εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συσκευής MitraClip σε 2.383 ασθενείς με σοβαρή FMR (NYHA III-IV: 91%, MR 3+: 98%) και υψηλό χειρουργικό κίνδυνο (μέσο Euroscore: 24,6%). Τα αποτελέσματα περιλάμβαναν τη θνησιμότητα στις 30 ημέρες και στους 12 μήνες μετά την εμφύτευση της συσκευής MitraClip. Η συσκευή

εμφυτεύθηκε με επιτυχία στο 95,8% των περιπτώσεων, επιτυγχάνοντας σημαντική μείωση της ανεπάρκειας μιτροειδούς κατά δύο ή περισσότερους βαθμούς σοβαρότητας. Τα ποσοστά θνησιμότητας στις 30 ημέρες και στους 12 μήνες υπολογίστηκαν σε 2,3% και 18,9%, αντίστοιχα. Συμπερασματικά αποδείχθηκε πως η θεραπεία με MitraClip αποτελεί ασφαλή επιλογή για ασθενείς με σοβαρή FMR που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. (37)

Η θεραπεία με MitraClip έχει καθιερωθεί ως ασφαλής μέθοδος, με πολύ χαμηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκριτικά με τη χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου, καθώς και σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς MR. Παρόλο που οι επιπλοκές είναι σπάνιες, σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση, αναλύθηκαν οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη θεραπεία μέσω MitraClip, η οποία αποτελεί την κύρια διακαθετηριακή τεχνική για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας (MR). Οι πιο συχνές περιλαμβάνουν αιμορραγία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και ιατρογενές έλλειμμα του κοιλιακού διαφράγματος. Επιπλέον, έχουν καταγραφεί λιγότερο συχνές επιπλοκές, όπως αγγειακές βλάβες (ανεύρυσμα ή διάτρηση αγγείου), εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής, επίμονη ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, καρδιαγγειακά συμβάματα (όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στεφανιαίο επεισόδιο) και λοιμώξεις (ενδοκαρδίτιδα). (38)

Μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε διακαθετηριακή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας με MitraClip, το 2-6% χρειάζεται ανοικτή χειρουργική επέμβαση εντός 1 έτους λόγω αποτυχημένης εμφύτευσης. Σύμφωνα με τους Melillo και συν. σε μετα-ανάλυση 20 μελετών με 172 ασθενείς (μέση ηλικία 70,5 έτη), εξετάστηκαν η νοσοκομειακή και μακροχρόνια θνησιμότητα καθώς και οι ενδονοσοκομειακές επιπλοκές λόγω της χειρουργικής επέμβασης. Το 93% των ασθενών με ένδειξη για χειρουργική επέμβαση μετά από αποτυχημένη εμφύτευση MitraClip είχε επίμονη ή υποτροπιάζουσα ανεπάρκεια μιτροειδούς και το 80% σοβαρό λειτουργικό περιορισμό (NYHA III-IV). Παρά τα θετικά ενδοεγχειρητικά αποτελέσματα, η νοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 15%, ενώ στο 12μηνο έφτασε το 26,5%. Συνολικά, η χειρουργική επέμβαση μετά από αποτυχημένη παρέμβαση με MitraClip συνδέεται με υψηλή θνησιμότητα, κυρίως λόγω του υψηλού κινδύνου προφίλ

των ασθενών. Επιπλέον, η αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας είναι συχνά απαραίτητη λόγω τραυματισμών στις γλωχίνες. (39)

Τέλος, σε άρθρο που δημοσιεύθηκε το 2023 εξετάστηκε ο κίνδυνος αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς που υποβάλλονται σε διακαθετηριακή επιδιόρθωση μιτροειδούς. Στα 4 έτη παρακολούθησης, η επίπτωση των εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν 7,8%, με παρόμοια ποσοστά μεταξύ θεραπείας με MitraClip και μόνο βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής. Η νεφρική δυσλειτουργία και ο διαβήτης αποτελούσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου, ενώ η αντιπηκτική αγωγή μείωσε τον κίνδυνο σε σύγκριση με τον αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς χωρίς αντιπηκτική αγωγή που έλαβαν MitraClip. Τα εγκεφαλικά επεισόδια συνδέθηκαν με υψηλή θνησιμότητα εντός 30 ημερών, αναδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της πιθανής προστατευτικής δράσης της αντιπηκτικής αγωγής μετά από TEER. (40)

5. Συζήτηση

Η λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (FMR) αποτελεί συχνό πρόβλημα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF), συνδέεται με δυσμενή πρόγνωση, και παραμένει ασαφές αν είναι απλώς συνέπεια της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας ή αν αποτελεί παράγοντα που επιδεινώνει την πρόοδο της καρδιομυοπάθειας. Η διαδερμική επιδιόρθωση με τη χρήση του MitraClip, η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική για την αντιμετώπιση της FMR, έχει αποδείξει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών. Δύο πρόσφατες μεγάλες κλινικές δοκιμές, MITRA-FR και COAPT, συνέκριναν τα οφέλη της MitraClip με την σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες φαρμακευτική θεραπεία (GDMT). Η MITRA-FR δεν έδειξε μείωση στη θνησιμότητα ή τις νοσηλείες, ενώ η COAPT κατέγραψε σημαντική μείωση και στα δύο. Σύμφωνα με άρθρο βιβλιογραφικής ανασκόπησης οι καλύτεροι υποψήφιοι για θεραπεία με MitraClip είναι ασθενείς με σοβαρή FMR (EROA >30 mm²), παρά τη μέγιστη ανεκτή GDMT (συμπεριλαμβανομένου του καρδιακού επανασυγχρονισμού), και χωρίς

προχωρημένη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Τα κλινικά οφέλη που παρατηρήθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς υποδηλώνουν ότι η έγκαιρη και στοχευμένη αντιμετώπιση της FMR μπορεί να συμβάλει στη μείωση της θνησιμότητας και των νοσηλειών λόγω HF. Έτσι, οι δύο αυτές μελέτες πρέπει να θεωρούνται συμπληρωματικές και όχι αντιφατικές, αποδεικνύοντας ταυτόχρονα ότι η λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας μπορεί να θεωρηθεί ως κύριος παράγοντας στην εξέλιξη της μυοκαρδιοπάθειας παρά ως απλός δείκτης βαρύτητας. (41)

Αναλυτικότερα, σε άρθρο ανασκόπησης του 2019 προτάθηκε ότι οι ασθενείς με δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς (MR) μπορούν να διαχωριστούν σε υποομάδες με βάση τη σχέση της δραστηκής επιφάνειας στομίου παλινδρόμησης (EROA) με τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας (LVEDV) σε «ανάλογη» και «δυσανάλογη» λειτουργική ανεπάρκεια, μια διαφοροποίηση που επηρεάζει την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Σύμφωνα με την εξίσωση του Gorlin, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κλάσμα εξώθησης LV 30%, LVEDV 220-250 ml και κλάσμα παλινδρόμησης 50% αναμένεται να έχουν EROA περίπου 0,3 cm². Σε αυτούς τους ασθενείς, η MR είναι ανάλογη του βαθμού διάτασης της LV και φαίνεται να ανταποκρίνεται καλύτερα σε φάρμακα ή συσκευές που μειώνουν τον LVEDV. Αντίθετα, ασθενείς με δυσανάλογα υψηλή EROA σε σχέση με τον LVEDV φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο από επεμβάσεις στη μιτροειδή βαλβίδα. Η μελέτη MITRA-FR περιέλαβε ασθενείς με MR που ήταν ανάλογη της διάτασης της αριστερής κοιλίας και δεν ανέδειξε διαφορές στα μακροχρόνια αποτελέσματα μεταξύ αυτών που έλαβαν βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία. Αντίθετα, στη δοκιμή COAPT, οι ασθενείς παρουσίασαν μεγαλύτερη EROA και μικρότερο LVEDV, υποδεικνύοντας «δυσανάλογη» MR, με αποτέλεσμα την βελτίωση στην επιβίωση καθώς και μειωμένες νοσηλείες μετά από διακαθετηριακή επιδιόρθωση. Έτσι, ο διαχωρισμός της MR σε «ανάλογη» ή «δυσανάλογη» προς τον LVEDV αποδεικνύεται κρίσιμος για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία. (42)

Η πρόσφατη μελέτη RESHAPE-HF2 (2024) προσφέρει μια νέα προοπτική, καθώς ανέδειξε τη σημαντική μείωση της θνησιμότητας και των νοσηλειών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MitraClip. Συμπληρώνοντας τα παραπάνω ευρήματα, η μελέτη αυτή

περιέλαβε ασθενείς με ενδιαμέσο προφίλ κινδύνου και έδειξε ότι η θεραπεία μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική σε ένα ευρύτερο φάσμα πληθυσμών, υποστηρίζοντας την επέκταση της χρήσης της.

Αξίζει βέβαια να τονιστεί πως για την πλήρη αξιοποίηση των πλεονεκτημάτων της διακαθετηριακής επιδιόρθωσης της λειτουργικής ανεπάρκειας μιτροειδούς (TMVr) απαιτείται περαιτέρω έρευνα καθώς και δημιουργία μιας ισχυρής και ολοκληρωμένης βάσης δεδομένων, που θα επιτρέψει την ακριβέστερη επιλογή των κατάλληλων ασθενών και τη βέλτιστη διαχείρισή τους. Επιπλέον, η αποτελεσματική υλοποίηση της θεραπείας στην κλινική πρακτική προϋποθέτει στενή συνεργασία μεταξύ ερευνητικών, ρυθμιστικών και κλινικών φορέων, εξασφαλίζοντας τη συνεχή βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης και την προσαρμογή στις ανάγκες της κλινικής πραγματικότητας. (43)

Οι περιορισμοί στη βιβλιογραφία για τη διακαθετηριακή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας (MitraClip) επικεντρώνονται κυρίως στην έλλειψη δεδομένων για μακροχρόνια αποτελέσματα. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, γεγονός που περιορίζει την εφαρμογή των συμπερασμάτων σε ευρύτερους πληθυσμούς ασθενών. Επίσης, η διαφοροποίηση στην τεχνική εκπαίδευση και εμπειρία των ιατρών μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα.

6. Συμπεράσματα

Η θεραπεία με MitraClip έχει καθιερωθεί ως μια καινοτόμος και αποτελεσματική προσέγγιση για την αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) και σοβαρή δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Κλινικές μελέτες όπως η COAPT και η πρόσφατη RESHAPE-HF2 έχουν εδραιώσει τη θέση της θεραπείας στη μείωση της θνησιμότητας και των νοσηλειών, αναδεικνύοντας παράλληλα σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι περαιτέρω αναλύσεις της μελέτης COAPT ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα του MitraClip σε διάφορες υποομάδες ασθενών, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, τη λειτουργική

κλάση κατά NYHA και συνοσηρότητες, υπογραμμίζοντας τη δυνατότητα της θεραπείας να προσφέρει κλινικά οφέλη σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών. Επιπλέον, η μελέτη RESHAPE-HF2 εξέτασε έναν διαφορετικό πληθυσμό ασθενών, διευρύνοντας τις ενδείξεις χρήσης του MitraClip και αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητά του ακόμη και σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς(FMR), πέρα από τις περιπτώσεις με αποκλειστικά σοβαρή FMR.

Η διακαθετηριακή επιδιόρθωση με MitraClip ενισχύει τη θέση της ως θεραπευτική επιλογή στη ΧΚΑ, παρέχοντας ουσιαστικά κλινικά οφέλη σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη φαρμακευτική θεραπεία. Ωστόσο, η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται από την προσεκτική επιλογή των ασθενών και την εξατομικευμένη προσέγγιση. Η κατανόηση κρίσιμων παραμέτρων, όπως η διάκριση μεταξύ «ανάλογης» ή «δυσανάλογης» μιτροειδικής ανεπάρκειας είναι καθοριστικής σημασίας για τη βέλτιστη διαχείριση. Παράλληλα, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των μηχανισμών μέσω των οποίων η θεραπεία επηρεάζει τη δομική και λειτουργική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.

Για τη βελτίωση της κατανόησης και της εφαρμογής της θεραπείας, οι μελλοντικές κλινικές μελέτες πρέπει να εστιάσουν στη συλλογή δεδομένων από την καθημερινή κλινική πρακτική, δημιουργώντας εκτεταμένες βάσεις δεδομένων που θα περιλαμβάνουν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τις θεραπευτικές παρεμβάσεις και τα αποτελέσματα της θεραπείας. Επιπλέον, η διεξαγωγή νέων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που θα συγκρίνουν τη διακαθετηριακή επιδιόρθωση με άλλες θεραπευτικές επιλογές, όπως η χειρουργική επέμβαση ή καινοτόμες φαρμακευτικές θεραπείες, θα προσφέρει πολύτιμα συμπεράσματα.

Η συνεχής έρευνα θα συμβάλει στην περαιτέρω βελτιστοποίηση της θεραπείας με MitraClip και στην επέκτασή της σε έναν ευρύτερο πληθυσμό ασθενών. Με την εδραίωσή της ως βασική θεραπευτική επιλογή, δημιουργούνται νέες προοπτικές για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της πρόγνωσης των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και δευτεροπαθή ανεπάρκεια μιτροειδούς.

Βιβλιογραφία:

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Vol. 118, Cardiovascular Research. Oxford University Press; 2022. p. 3272–87.
2. Malgie J, Clephas PRD, Brunner-La Rocca HP, de Boer RA, Brugts JJ. Guideline-directed medical therapy for HFrEF: sequencing strategies and barriers for life-saving drug therapy. Vol. 28, Heart Failure Reviews. Springer; 2023. p. 1221–34.
3. Wan B, Rahnavardi M, Tian DH, Phan K, Munkholm-Larsen S, Bannon PG, et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2013 Nov;2(6):683–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24349969>
4. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021 Apr 1;27(4):387–413.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 3599–726.
6. Mascolo A, di Mauro G, Cappetta D, De Angelis A, Torella D, Urbanek K, et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. Vol. 175, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2022.
7. Giustino G, Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Grayburn PA, et al. NYHA Functional Classification and Outcomes After Transcatheter Mitral Valve Repair in Heart Failure: The COAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Oct 26;13(20):2317–28.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
9. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. Vol. 11, *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier Inc.; 2018. p. 628–43.
10. Jung RG, Simard T, Kovach C, Flint K, Don C, Di Santo P, et al. Transcatheter Mitral Valve Repair in Cardiogenic Shock and Mitral Regurgitation: A Patient-Level, Multicenter Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Jan 11;14(1):1–11.
11. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 14;43(7):561–632.
12. Guerin P, Bourguignon S, Jamet N, Marque S. MitraClip therapy in mitral regurgitation: a Markov model for the cost-effectiveness of a new therapeutic option. *J Med Econ*. 2016 Jul 2;19(7):696–701.
13. Oh NA, Kampaktsis PN, Gallo M, Guariento A, Weixler V, Staffa SJ, et al. An updated meta-analysis of MitraClip versus surgery for mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2021 Jan 1;10(1):1–14.
14. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 13;379(24):2307–18.

15. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 13;379(24):2297–306.
16. Ponikowski P, Friede T, von Bardeleben RS, Butler J, Shahzeb Khan M, Diek M, et al. Hospitalization of Symptomatic Patients With Heart Failure and Moderate to Severe Functional Mitral Regurgitation Treated With MitraClip: Insights From RESHAPE-HF2. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Dec 10;
17. Anker SD, Friede T, von Bardeleben RS, Butler J, Khan MS, Diek M, et al. Percutaneous repair of moderate-to-severe or severe functional mitral regurgitation in patients with symptomatic heart failure: Baseline characteristics of patients in the RESHAPE-HF2 trial and comparison to COAPT and MITRA-FR trials. *Eur J Heart Fail*. 2024 Jul 1;26(7):1608–15.
18. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, Kar S, Lim DS, Zaroff JG, et al. Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients With Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 17;74(24):2969–79.
19. Halaby R, Herrmann HC, Gertz ZM, Lim S, Kar S, Lindenfeld JA, et al. Effect of Mitral Valve Gradient After MitraClip on Outcomes in Secondary Mitral Regurgitation: Results From the COAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Apr 26;14(8):879–89.
20. Malik UI, Ambrosy AP, Ku IA, Mishell JM, Kar S, Lim DS, et al. Baseline Functional Capacity and Transcatheter Mitral Valve Repair in Heart Failure With Secondary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Oct 26;13(20):2331–41.
21. Song C, Madhavan M V., Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Lim DS, et al. Age-Related Outcomes After Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Heart Failure: Analysis From COAPT. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Feb 28;15(4):397–407.
22. Shahim B, Ben-Yehuda O, Chen S, Redfors B, Madhavan M V., Kar S, et al. Impact of Diabetes on Outcomes After Transcatheter Mitral Valve Repair in Heart Failure: COAPT Trial. *JACC Heart Fail*. 2021 Aug 1;9(8):559–67.
23. Ben-Yehuda O, Shahim B, Chen S, Liu M, Redfors B, Hahn RT, et al. Pulmonary Hypertension in Transcatheter Mitral Valve Repair for Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 1;76(22):2595–606.
24. Brener MI, Grayburn P, Lindenfeld JA, Burkhoff D, Liu M, Zhou Z, et al. Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling in Patients With HF Secondary MR: Analysis From the COAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Oct 25;14(20):2231–42.
25. Saxon JT, Cohen DJ, Chhatrwalla AK, Kotinkaduwa LN, Kar S, Lim DS, et al. Impact of COPD on Outcomes After MitraClip for Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Dec 14;13(23):2795–803.
26. Kosmidou I, Lindenfeld JA, Abraham WT, Rinaldi MJ, Kapadia SR, Rajagopal V, et al. Sex-Specific Outcomes of Transcatheter Mitral-Valve Repair and Medical Therapy for Mitral Regurgitation in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2021 Sep 1;9(9):674–83.
27. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Pighi M, Cannata F, Rubbio AP, Munafò A, et al. Edge-to-edge percutaneous mitral repair for functional ischaemic and non-ischaemic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022 Oct 1;9(5):3177–87.
28. De Rosa R, Silverio A, Baldi C, Di Maio M, Prota C, Radano I, et al. Transcatheter repair of functional mitral regurgitation in heart failure patients: A meta-analysis of 23 studies on mitraclip implantation. *Circulation Journal*. 2018;82(11):2800–10.
29. Arnold S V., Chinnakondepalli KM, Spertus JA, Magnuson EA, Baron SJ, Kar S, et al. Health Status After Transcatheter Mitral-Valve Repair in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 7;73(17):2123–32.
30. Arnold S V., Stone GW, Mack MJ, Chhatrwalla AK, Austin BA, Zhang Z, et al. Health Status Changes and Outcomes in Patients With Heart Failure and Mitral Regurgitation: COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 5;75(17):2099–106.

31. Giannini C, D'ascenzo F, Fiorelli F, Spontoni P, Swaans MJ, Velazquez EJ, et al. A meta-analysis of MitraClip combined with medical therapy vs. medical therapy alone for treatment of mitral regurgitation in heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2018 Dec 1;5(6):1150–8.
32. Mack MJ, Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. 3-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Mar 2;77(8):1029–40.
33. Giustino G, Camaj A, Kapadia SR, Kar S, Abraham WT, Lindenfeld JA, et al. Hospitalizations and Mortality in Patients With Secondary Mitral Regurgitation and Heart Failure: The COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Nov 15;80(20):1857–68.
34. Nappi F, Antoniou GA, Nenna A, Michler R, Benedetto U, Avtaar Singh SS, et al. Treatment options for ischemic mitral regurgitation: A meta-analysis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2022 Feb 1;163(2):607-622.e14.
35. Kaddoura R, Bhattarai S, Abushanab D, Al-Hijji M. Percutaneous Mitral Valve Repair for Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 207, *American Journal of Cardiology.* Elsevier Inc.; 2023. p. 159–69.
36. Baldus S, Doenst T, Pfister R, Gummert J, Kessler M, Boekstegers P, et al. Transcatheter Repair versus Mitral-Valve Surgery for Secondary Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine.* 2024 Nov 14;
37. Chatzistergiou KT, Papanastasiou CA, Kokkinidis DG, Ziakas AG, Karvounis HI, Karamitsos TD. MitraClip device for patients with functional mitral valve regurgitation: A systematic review. Vol. 60, *Hellenic Journal of Cardiology.* Hellenic Cardiological Society; 2019. p. 101–7.
38. Schnitzler K, Hell M, Geyer M, Kreidel F, Münzel T, Stephan Von Bardeleben R. Complications Following MitraClip Implantation. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01553-9>
39. Melillo F, Baldetti L, Beneduce A, Agricola E, Margonato A, Godino C. Mitral valve surgery after a failed MitraClip procedure. Vol. 32, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* Oxford University Press; 2021. p. 380–5.
40. Vincent F, Redfors B, Kotinkaduwa LN, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Cerebrovascular Events After Transcatheter Edge-to-Edge Repair and Guideline-Directed Medical Therapy in the COAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023 Jun 26;16(12):1448–59.
41. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a ‘proof of concept’ from the MITRA-FR and COAPT trials? Vol. 21, *European Journal of Heart Failure.* John Wiley and Sons Ltd; 2019. p. 852–61.
42. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. Vol. 12, *JACC: Cardiovascular Imaging.* Elsevier Inc.; 2019. p. 353–62.
43. Gelijns AC, Moskowitz AJ, O’Gara PT, Giustino G, Mack MJ, Mancini DM, et al. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation: Evaluating the evidence. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2021 Nov 1;162(5):1504–11.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>