

5. Streszczenie

Wstęp

Przecewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI) jest alternatywnym sposobem leczenia dla niepoprawiającej rokowania farmakoterapii u pacjentów z ciężką stenozą aortalną, którzy zostali zdyskwalifikowani z klasycznej operacji. Jednym ze zjawisk obserwowanych po zabiegach TAVI jest małopłytkowość, która może dotyczyć aż 70% pacjentów. W większości przypadków trombocytopenia jest bezobjawowa i ustępuje samoistnie, jednak u części chorych wiąże się ze zwiększoną ilością powikłań i gorszym rokowaniem. Pomimo częstego występowania omawianego zjawiska, odpowiedzialne za nie mechanizmy nie zostały poznane w sposób wystarczający.

Material i metody

Prospektywne badanie przeprowadzono na grupie 32 pacjentów (62% kobiet, średnia wieku $78,5 \pm 7,9$ lat, przewidywana śmiertelność: wg EuroSCORE II- 5,2% [3,6-7], wg STS 4,79% [3,35-6,6]) z ciężką, objawową stenozą aortalną (AVA $0,66 \pm 0,1$ cm², średni gradient $54,6 \pm 16,9$ mmHg), u których wykonywano zabiegi TAVI. Do zabiegów używano protez Edwards Sapien XT, które implantowano wykorzystując dostęp przez tętnicę udową (19 pacjentów, 59,4%) lub w przypadku niekorzystnych warunków przez koniuszek lewej komory (13 pacjentów, 40,6%). Z badania wyłączono pacjentów, u których stosowano podwójną terapię przeciwplatekową.

Badania przeprowadzono w oparciu o seryjne oznaczanie następujących parametrów: morfologia krwi obwodowej, stężenie selektyny P (PS) oraz czynnika płytkowego 4 (PF-4) – wskaźniki aktywacji płytek krwi, a także stężenie fragmentów protrombiny 1+2 (F1+2) – marker aktywacji procesu krzepnięcia. Analizie poddano również czas trwania zabiegu, dawkę i czas promieniowania, ilość podanego środka kontrastowego, dawkę heparyny oraz siarczanu

protaminy, bilans płynowy we wczesnym okresie pooperacyjnym, ilość przetoczeń preparatów krwiopochodnych, czas wentylacji mechanicznej oraz długość hospitalizacji. Powikłania naczyniowe i krwawienia oceniano w oparciu o protokół VARC-2.

Celem pierwszej pracy oryginalnej było określenie mechanizmów prowadzących do wczesnej (tj. występującej do 3 doby) trombocytopenii po wykonanym zabiegu TAVI, ze szczególnym uwzględnieniem aktywacji płytek krwi oraz układu krzepnięcia. W drugiej pracy oryginalnej określano dokładny punkt czasowy, w którym małopłytkowość wpływa na gorsze rokowanie, ze szczególnym uwzględnieniem okołooperacyjnej aktywacji płytek oraz krzepnięcia jako potencjalnych przyczyn małopłytkowości. Średni czas obserwacji wynosił $14,1 \pm 6,7$ miesiąca, zaś złożony punkt końcowy (CEP) stanowiły hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki

Istotny spadek liczby płytek krwi ($< 100\ 000/\mu\text{l}$ – małopłytkowość stopnia umiarkowanego i ciężkiego) stwierdzono u 53,1% badanych pacjentów. Największy spadek ilości płytek rejestrowano w dniu zabiegu, natomiast najniższy poziom w drugiej dobie pooperacyjnej. Czynniki wpływającymi na zmniejszenie ilości płytek krwi były: wyjściowo niska wartość średniej objętości płytek krwi (MPV) oraz zwiększona ilość użytego kontrastu radiologicznego. Wieloczynnikowa analiza regresji krokowej wykazała, że spośród wszystkich parametrów klinicznych, okołozabiegowych oraz biochemicznych posiadających potencjalny wpływ na wystąpienie trombocytopenii, jedynie ilość użytego środka kontrastowego odgrywała istotne znaczenie.

W trakcie badania obserwowano istotną zmianę stężenia PF-4 oraz F1+2. W oparciu o analizę zmian ilości płytek krwi, stężeń powyższych markerów oraz ich wzajemne korelacje

wykazano, że trombocytopenia związana z zabiegami TAVI może być wynikiem wzmożonej aktywacji układu krzepnięcia oraz płytek krwi.

Złożony punkt końcowy wystąpił u 16 pacjentów (połowa badanej grupy). U pacjentów, u których wystąpił CEP, małopłytkowość była bardziej nasiloną i częstsza. Co więcej zmiany ilości płytek krwi w kolejnych dniach były mniej istotne niż wyjściowa małopłytkowość, jeżeli chodzi o wpływ na częstość wystąpienia CEP. W analizie jednoczynnikowej zmiennymi mającymi wpływ na wystąpienie złożonego punktu końcowego były: wyjściowe obniżenie liczby płytek, erytrocytów i stężenia hemoglobiny, wysokie stężenie kreatyniny, a także przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych oraz wyższe gradienty przez zastawkowe. Nie wykazano wpływu zmian stężenia PS, PF-4 oraz F1+2 na wystąpienie złożonego punktu końcowego.

Wnioski

Małopłytkowość związana z zabiegami TAVI jest zjawiskiem częstym, także u chorych niestosujących podwójnej terapii przeciwplatekowej. Nowatorsko przeprowadzone badania wykazały, że trombocytopenia może wynikać z aktywacji płytek krwi i układu krzepnięcia, co jest istotne z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej, ponieważ uzasadnia potrzebę stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w tej grupie pacjentów. Wczesna trombocytopenia po zabiegach TAVI może także wynikać z upośledzonej odnowy płytek krwi (niska wartość MPV). Wykazanie związku pomiędzy zmniejszeniem liczby płytek i objętością użytego kontrastu radiologicznego, powinno skutkować dążeniem do maksymalnego ograniczenia jego podawania w trakcie zabiegu. W obserwacji odległej wykazano, że wczesna, jeszcze przedoperacyjna trombocytopenia, będąca często wyrazem wyjściowo gorszego stanu ogólnego pacjenta, istotnie wpływa na rokowanie i dlatego powinno się ją uwzględniać kwalifikując pacjentów do zabiegów TAVI.

6. Summary

Introduction

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an alternative treatment for non-prognostic pharmacotherapy in patients with severe aortic valve stenosis who were disqualified from classical surgery. One of the phenomena observed after TAVI procedures is thrombocytopenia, which may affect up to 70% of patients. In most cases, thrombocytopenia is asymptomatic and disappears spontaneously, but in some patients, it is associated with an increased number of complications and worse prognosis. Despite the frequent occurrence of thrombocytopenia after TAVI procedures, the mechanisms responsible for this phenomenon have not been sufficiently understood yet.

Material and methods

A prospective study was conducted on the group of 32 patients (mean age 78.5 ± 7.9 years, 62% women, predicted mortality: according to EuroSCORE II 5.2% [3.6-7], STS 4.79% [3.35-6.6]), with severe symptomatic aortic stenosis (AVA 0.66 ± 0.1 cm², mean gradient 54.6 ± 16.9 mmHg), who underwent TAVI procedures. Edwards Sapien XT prostheses were implanted using transfemoral access (19 patients, 59.4%) or, in the case of severe conditions, using transapical access (13 patients 40.6%). Patients with dual antiplatelet therapy were excluded from the study.

The tests were carried out on the basis of serial determination of the following parameters: peripheral blood counts, P-selectin (PS) and platelet factor 4 (PF-4) – markers of platelet activation as well as prothrombin 1+2 (F1+2) – a marker of coagulation activation. The analysis also included the duration of the procedure, the dose and time of radiation, the amount of contrast agent administered, the dose of heparin and protamine, fluid balance in the early postoperative period, the amount of transfusions, the duration of mechanical ventilation and the

length of hospitalization. Vascular and bleeding complications were assessed based on the VARC-2 protocol.

The aim of the first study was to determine the mechanisms leading to early (i.e. up to day 3) thrombocytopenia after TAVI, with particular emphasis on platelet activation and coagulation. In the second original work, the exact time point was determined in which thrombocytopenia affects a worse prognosis, with particular emphasis on perioperative platelet activation and coagulation as potential causes of thrombocytopenia. The average follow-up time was 14.1 ± 6.7 months, and the composite endpoint (CEP) was hospitalization for cardiovascular reasons and death for any reason.

Results

A significant decrease in the number of platelets ($<100\ 000\ /\mu\text{l}$ – moderate-to-severe thrombocytopenia) was found in 53.1% of the examined patients. The largest decrease in the number of platelets was recorded on the day of surgery, while the lowest level in the second postoperative day. Factors affecting the reduction of platelet count were baseline low platelet volume (MPV) and increased amount of radiological contrast. Multivariate stepwise regression analysis showed that of all the clinical, periprocedural and biochemical parameters having a potential effect on the occurrence of thrombocytopenia, only the amount of contrast agent played a significant role. During the study, a significant change in PF-4 and F1+2 concentrations was observed. Based on the analysis of the changes in the number of platelets, concentrations of the above markers and their correlations, it has been shown that thrombocytopenia associated with TAVI procedures may be the result of increased activation of the coagulation system as well as platelets.

A composite endpoint occurred in 16 patients (half of the study group). In patients with CEP, thrombocytopenia was more severe and more frequent. Moreover, changes in the number

of platelets on the following days were less important than the baseline thrombocytopenia in terms of the impact on the incidence of CEP. In the univariate analysis, variables affecting the occurrence of the composite endpoint were: baseline reduction in platelet count, erythrocytes and hemoglobin, high creatinine concentration as well as transfusions of red blood cell concentrates and higher transvalvular gradients. The effect of changes in PS, PF-4 and F1+2 concentrations on the occurrence of a composite endpoint was not shown.

Conclusions

Thrombocytopenia associated with TAVI procedures is a frequent phenomenon, also in patients who do not use dual antiplatelet therapy. This innovative research has shown that it may be the result of platelet and coagulation system activation. This might be important from the clinical point of view because it may justify the need for dual antiplatelet therapy in this group of patients. Early thrombocytopenia after TAVI procedures may also result from impaired platelet renewal (low MPV). Demonstration of the relationship between the reduction in the number of platelets and the volume of radiological contrast used should result in efforts to minimize its administration during the procedure. In long-term follow-up, early, pre-operative thrombocytopenia, often the initial worsening of the patient's general condition, has been shown to significantly affect prognosis and therefore should be considered when qualifying patients for TAVI.