

Streszczenie w języku polskim

Przecewnikowa implantacja zastawki aortalnej jest alternatywą dla chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej u chorych z ciasną, objawową stenozą aortalną pośredniego i wysokiego ryzyka operacyjnego oraz nieoperacyjnych. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące leczenia wad zastawkowych serca z 2021 roku zalecają TAVI u pacjentów starszych (powyżej 75 roku życia) oraz obarczonych wysokim ryzykiem operacyjnym lub nieoperacyjnym (klasa wskazań: I, poziom dowodu: A), natomiast u wszystkich pozostałych chorych (za wyjątkiem pacjentów niskiego ryzyka operacyjnego i poniżej 75 roku życia) zalecają indywidualny wybór metody leczenia przez zespół wielospecjalistyczny w oparciu o indywidualną charakterystykę kliniczną i anatomiczną pacjenta, jak również techniczną wykonalność zabiegu (klasa wskazań: I, poziom dowodu: B).

Powikłania krwotoczne, dzielone według grupy Valve Academic Research Consortium na zagrażające życiu, duże i małe, łącznie występują nawet u 40% pacjentów poddawanych zabiegowi TAVI i istotnie (w przypadku LTB i MB) pogarszają ich krótko- i długoterminowe rokowanie.

Przyczyny występowania powikłań krwotocznych oraz metody zmniejszenia ich częstości pozostają obiektem rozległych badań naukowych. W poniższej rozprawie analizie poddano dwa potencjalnie istotne czynniki związane z krwawieniami: kwestię stosowania siarczanu protaminy do odwracania działania heparyny niefrakcjonowanej podawanej podczas zabiegu oraz wpływ aktywności czynnika von Willebranda na występowanie powikłań krwotocznych.

Zgodnie z nadal obowiązującym konsensusem ekspertów z 2012 r. w okresie okołozabiegowym zalecane jest stosowanie heparyny niefrakcjonowanej, natomiast podanie siarczanu protaminy w celu odwrócenia działania UFH jest zalecane w przypadku dostępu przezkoniuszkowego oraz udowego u chorych obarczonych wysokim ryzykiem krwawienia. W praktyce, niektóre ośrodki stosują siarczan protaminy rutynowo u wszystkich chorych, inne jedynie w wybranych przypadkach, jeszcze inne – wcale. Nie ma w literaturze badań randomizowanych dotyczących wpływu rutynowego stosowania siarczanu protaminy na częstość występowania powikłań krwotocznych po TAVI, potencjalnych działań niepożądanych takiego postępowania ani wpływu na śmiertelność całkowitą pacjentów.

W ramach pierwszego badania retrospektywnie zanalizowano 186 pacjentów poddanych TF-TAVI w jednym ośrodku akademickim pod kątem częstości podawania siarczanu protaminy do odwrócenia UFH oraz wpływu podania PS na powikłania krwotoczne. Łącznie siarczan protaminy otrzymało 39 pacjentów (21%, średnia dawka 0.5 mg PS / 100 IU UFH), a pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako duże krwawienie wg VARC wystąpił u 24.7% chorych. Nie było różnic w zakresie wystąpienia dużych krwawień pomiędzy pacjentami otrzymującymi PS i pozostałymi (25.6% w grupie PS, 24.7% w grupie bez PS, $P = 0.9$). W wieloczynnikowej analizie płeć żeńska istotnie zwiększała częstość występowania MB, a płeć żeńska, zabieg w znieczuleniu ogólnym oraz dawka UFH na kilogram masy ciała pacjenta zwiększały częstość występowania LTB i MB łącznie.

Celem drugiej analizy była ocena wpływu PS na krwawienia po TAVI w kontrolowanym placebo, pojedynczo zaślepionym badaniu randomizowanym. Do badania włączono 100 pacjentów zakwalifikowanych do TF-TAVI z wykorzystaniem zamykaczy naczyniowych, których poddano randomizacji w stosunku 1:1 do otrzymania PS lub placebo w momencie skutecznej implantacji bioprotezy aortalnej. Łącznie 47 osób zrandomizowano do PS, a pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako wystąpienie LTB i/lub MB w przeciągu 48 godzin od zabiegu wystąpił u 29% pacjentów. Pomimo procentowo mniejszego odsetka krwawień w grupie pacjentów otrzymujących siarczan protaminy, wpływ PS nie osiągnął istotności statystycznej (21% w grupie PS, 36% w grupie placebo, $P = 0.11$). Nie obserwowano także różnic w zakresie drugorzędowych punktów końcowych obejmujących krwawienia małe, epizody zakrzepowo-zatorowe oraz śmiertelność całkowitą.

Czynnik von Willebranda to glikoproteina niezbędna do prawidłowego funkcjonowania hemostazy opartej na płytkach krwi. W warunkach zwiększonych sił ścinających oddziałujących na składniki krwi, np. w stenozie lub niedomykalności zastawki aortalnej, dochodzi do zmian w konformacji multimerów czynnika von Willebranda, co w efekcie zwiększa ich podatność na rozkład i prowadzi do ich dysfunkcji, tym samym upośledzając prawidłową hemostazę i zwiększając ryzyko krwawienia. Nawet u 20% pacjentów z ciasną stenozą aortalną występuje zwiększona tendencja do krwawień, najczęściej skórnych, śluzówkowych i pokarmowych (tzw. zespół Heyde'a). Metodą przywrócenia prawidłowej konformacji i funkcji multimerów vWF jest leczenie wady aortalnej dostępnymi metodami – TAVI lub SAVR. Literatura dotycząca zmian oraz wpływu funkcji vWF na powikłania krwotoczne po leczeniu ciasnej stenozy aortalnej jest ograniczona.

Celem trzeciej pracy w niniejszym cyklu była ocena wpływu stężenia antygenu vWF, aktywności vWF oraz ich stosunku na pozabiegowe powikłania krwotoczne oraz różnice w zmianach funkcji vWF w zależności od wybranej metody leczenia – SAVR lub TAVI. Analizie poddano 100 pacjentów z ciasną stenozą aortalną z dwóch ośrodków akademickich, z których 52 było leczonych TAVI, a 48 – SAVR. Nie obserwowano różnic w wyjściowych parametrach funkcji vWF pomiędzy grupą TAVI i SAVR ani w odsetku pacjentów, u których wyjściowo obniżona funkcja vWF uległa normalizacji po zabiegu (95% w grupie TAVI oraz 87% w grupie SAVR, $P = 0.4$). Nie było także różnic w zakresie częstości występowania MB i LTB (19% w grupie TAVI oraz 23% w grupie SAVR, $P = 0.7$). Wyjściowo nieprawidłowa funkcja vWF istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia MB i LTB w grupie chorych poddanych SAVR, ale pozostawała bez wpływu na krwawienia po TAVI.

Podsumowując, w cyklu publikacji stanowiących poniższą rozprawę, wbrew powszechnie stosowanej praktyce, ani w analizie retrospektywnej, ani w badaniu randomizowanym, nie wykazano wpływu stosowania siarczanu protaminy do odwracania działania heparyny niefrakcjonowanej na zmniejszenie odsetka dużych i zagrażających życiu krwawień w okresie pozabiegowym w populacji chorych leczonych TAVI z dostępu udowego. Większe, wieloośrodkowe badania randomizowane są potrzebne w celu potwierdzenia tych wyników. Ponadto, wykazano podobny odsetek występowania nieprawidłowej funkcji czynnika von Willebranda w populacjach chorych z ciasną stenozą aortalną poddawanych TAVI i SAVR, jednak wyjściowo nieprawidłowa funkcja vWF przewidywała krwawienia jedynie w populacji chorych leczonych SAVR.