

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zvonimir Ostojić

**Vrijednost testova agregacije
trombocita u procjeni paravalvularne
regurgitacije nakon transkateterske
ugradnje aortnog zaliska**

DISERTACIJA



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zvonimir Ostojić

**Vrijednost testova agregacije
trombocita u procjeni paravalvularne
regurgitacije nakon transkateterske
ugradnje aortnog zaliska**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: doc. dr. sc. **Joško Bulum**, dr. med.

Ponajprije zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Jošku Bulumu. Jednako kao što je bio velika pomoć prilikom izrade diplomskog rada i dosadašnje edukacije iz kardiologije, pružao je mi stručnu, znanstvenu i logističku pomoć u osmišljavanju istraživanja, u njegovoj provedbi te, konačno, u pisanju disertacije.

Hvala akademiku Davoru Miličiću na potpori i poticanju moga znanstvenog i stručnog usavršavanja. Nadalje, hvala svim djelatnicama i djelatnicima Klinike za bolesti srca i krvnih žila koji su na bilo koji način doprinijeli ovom istraživanju.

Na kraju zahvaljujem svojoj obitelji, ponajprije supruzi Ani, na razumijevanju i bezuvjetnoj podršci koju mi kontinuirano pružaju.

Sadržaj

Popis oznaka i kratica.....	III
Popis slika.....	IV
Popis tablica	V
1. UVOD I SVRHA RADA.....	1
1.1. Aortna stenoza	1
1.2. Transkateterska ugradnja aortnog zaliska	3
1.2.1. Klinička ispitivanja i važeće preporuke	4
1.2.2. Odabir kandidata	5
1.2.3. Tehnika implantacije i periprocedularni tijek.....	8
1.2.4. Komplikacije.....	10
1.3. Paravalvularna regurgitacija.....	12
1.4. Agregacija trombocita – fiziološki procesi i mjerenje	17
2. HIPOTEZA	21
3. CILJEVI RADA.....	22
4. ISPITANICI I METODE	23
4.1. Ispitanici	23
4.2. Izvođenje TAVI zahvata i poslije-operacijski tijek	24
4.3. Određivanje paravalvularne regurgitacije	25
4.4. Uzorkovanje krvi za određivanje agregacije trombocita	25
4.5. Testovi agregacije trombocita.....	26

4.6.	Statistička obrada.....	27
5.	REZULTATI	29
5.1.	Prikaz demografskih, kliničkih i ispitivanih parametara TAVI i kontrolne skupine	29
5.2.	Karakteristike i klinički ishodi TAVI zahvata	33
5.3.	Paravalvularna regurgitacija.....	37
5.4.	Agregacija trombocita	39
5.5.	Testovi agregacije trombocita nakon podjele u skupine ovisno o stupnju PVR nakon ugradnje prve valvule.....	41
5.6.	Testovi agregacije trombocita nakon podjele u podskupine ovisno o stupnju PVR nakon dodatnog TAVI zahvata	46
5.7.	Modeli višestruke linearne regresije.....	50
5.8.	Promjene vrijednosti agregacije trombocita ovisno o vrsti valvule i korištenom TAVI pristupu.....	51
5.9.	Povezanost vrijednosti agregacije trombocita s krvarećim i tromboembolijskim događajima	53
6.	RASPRAVA	55
7.	ZAKLJUČAK	64
8.	SAŽETAK	65
9.	SUMMARY	66
10.	POPIS LITERATURE	67
11.	BIOGRAFIJA	86

Popis oznaka i kratica

ACT	<i>Activated clotting time</i>
ADP	Adenozin-difosfat
AS	Aortna stenoza
ASK	Acetilsalicilna kiselina
AT	Agregacija trombocita
AV	Aortna valvula
AVA	<i>Aortic valve area</i>
AVAi	<i>Aortic valve area indexed</i>
BAV	<i>Balloon aortic valvuloplasty</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BSA	<i>Body surface area</i>
CABG	<i>Coronary artery bypass graft</i>
CVI	Cerebrovaskularni inzult
DAPT	<i>Dual antiplatelet therapy</i>
EF	Ejekcijska frakcija
IM	Infarkt miokarda
LK	Lijeva klijetka
LVOT	<i>Left ventricle outflow tract</i>
MSCT	<i>Multi slice computed tomography</i>
MVMT	Multimeri visoke molekularne težine
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAD	<i>Peripheral artery disease</i>
PAPs	<i>Pulmonary artery pressure systolic</i>
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i>
PFT	<i>Platelet function testing</i>
PGmax	<i>Pressure gradient maximal</i>
PGmean	<i>Pressure gradient mean</i>
PVR	Paravalvularna regurgitacija
RWT	<i>Relative wall thicknes</i>
SAVR	<i>Surgical aortic valve replacement</i>
SD	Standardna devijacija
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TAVI	<i>Transcatheter aortic valve implantation</i>
TEE	Transezofagusna ehokardiografija
TTE	Transtorakalna ehokardiografija
VWF	Von Willebrandov faktor

Popis slika

Slika 1. Shematski prikaz protokola istraživanja.....	26
Slika 2. Prikaz promjena vrijednosti AT koristeći 3 testa (ASPI, ADP i TRAP) kroz 5 vremenskih točki praćenja u cjelokupnoj populaciji	40
Slika 3. Prikaz vrijednosti ASPI testa kroz 5 vremenskih točki praćenja nakon raspodjele ispitanika u 2 grupe ovisno o stupnju PVR.....	44
Slika 4. Prikaz vrijednosti ADP testa kroz 5 vremenskih točki praćenja nakon raspodjele ispitanika u 2 grupe ovisno o stupnju PVR.....	44
Slika 5. Prikaz vrijednosti TRAP testa kroz 5 vremenskih točki praćenja nakon raspodjele ispitanika u 2 grupe ovisno o stupnju PVR.....	45
Slika 6. Prikaz vrijednosti ASPI testa kroz 5 vremenskih točki praćenja nakon raspodjele ispitanika u 3 grupe ovisno o stupnju PVR.....	48
Slika 7. Prikaz vrijednosti ADP testa kroz 5 vremenskih točki praćenja nakon raspodjele ispitanika u 3 grupe ovisno o stupnju PVR.....	48
Slika 8. Prikaz vrijednosti TRAP testa kroz 5 vremenskih točki praćenja nakon raspodjele ispitanika u 3 grupe ovisno o stupnju PVR.....	49
Slika 9. Prikaz vrijednosti ASPI testa kroz 5 vremenskih točki praćenja nakon raspodjele ispitanika ovisno o vrsti valvule	52
Slika 10. Prikaz vrijednosti ADP testa kroz 5 vremenskih točki praćenja nakon raspodjele ispitanika ovisno o vrsti valvule	52
Slika 11. Prikaz vrijednosti TRAP testa kroz 5 vremenskih točki praćenja nakon raspodjele ispitanika ovisno o vrsti valvule	53

Popis tablica

Tablica 1. Pregled kliničkih i anatomskih kriterija relevantnih za donošenje odluke o načinu zamjene aortne valvule u bolesnika s teškom aortnom stenozom	7
Tablica 2. Komparativni prikaz različitih načina klasifikacije PVR	16
Tablica 3. Prikaz dosadašnjih istraživanja AT u bolesnika podvrgnutih TAVI zahvatu	20
Tablica 4. Demografske osobitosti TAVI i kontrolne skupine.....	30
Tablica 5. Ehokardiografski parametri TAVI i kontrolne skupine	32
Tablica 6. Usporedba ASPI, ADP i TRAP testova u TAVI i kontrolnoj skupini	33
Tablica 7. Karakteristike TAVI zahvata.....	34
Tablica 8. Klinički ishodi nakon TAVI zahvata	35
Tablica 9. TTE parametri prije i nakon TAVI zahvata	36
Tablica 10. Dijagnostički parametri korišteni za procjenu i stupnjevanje PVR prije i nakon dodatnih TAVI zahvata	37
Tablica 11. Prikaz TEE parametara u bolesnika podvrgnutih dodatnim TAVI zahvatima	38
Tablica 12. Vrijednosti 3 ispitivana testa agregacije trombocita (ASPI, ADP i TRAP) kroz 5 vremenskih točki.....	39
Tablica 13. Prikaz karakteristika TAVI zahvata ovisno o PVR nakon ugradnje prve valvule	42
Tablica 14. Prikaz TEE parametara u bolesnika razvrstanih u skupine ovisno o uspjehu postavljanja prve valvule	43
Tablica 15. Prikaz značajnih razlika u karakteristikama TAVI procedure ovisno o stupnju PVR nakon dodatnog zahvata	46
Tablica 16. Prikaz značajnih razlika TEE parametara nakon dodatnog TAVI zahvata	47
Tablica 17. Model višestruke linearne regresije za vrijednost ASPI testa	50
Tablica 18. Model višestruke linearne regresije za vrijednost ADP testa	50
Tablica 19. Model višestruke linearne regresije za vrijednost TRAP testa.....	50

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Aortna stenoza

Aortna stenoza (AS) najčešća je valvularna bolest odraslih. Procjenjuje se da 26% populacije starije od 65 godina ima razvijenu aortosklerozu, od kojih dva posto ima određeni stupanj stenoze aortnog zaliska (1). Osnovna karakteristika AS-a jest fiksno sužen otvor aortne valvule (AV) koji posljedično ograničava protok krvi tijekom sistole (2). Točan patogenetski proces kojim bi se u potpunosti objasnio početak i napredovanje AS-a još nije poznat (3). Smatra se da je proces sličan onome u aterosklerozi te da je u podlozi oštećenje i aktivacija endotelnih stanica s posljedičnim kroničnim upalnim odgovorom (4). Neovisno o inicijalnom procesu upalna reakcija na razini endotelnih stanica dovodi do infiltracije upalnih stanica, lokalne sinteze proteina, aktivacije angiotenzina II i adhezivnih proteina, što sve skupa pridonosi pojačanoj fibrozi i kalcifikacijama zaliska (5-13).

Tri su tipična simptoma teškog AS-a (1) zaduha, (2) bol u prsima i (3) sinkopa. Zaduha se javlja u više od 70% simptomatskih bolesnika. Inicijalno bolesnici osjećaju tegobe pri težem fizičkom naporu. Kako se s vremenom povećava stupanj AS-a, i/ili uslijed slabljenja sistoličke funkcije miokarda, zaduha se javlja pri sve manjim fizičkim naporima. Prognoza bolesnika s neliječenim teškim simptomatskom AS-om iznimno je loša s prosječnim preživljenjem od dvije do tri godine nakon pojave prvih simptoma (14). Ako je prema anamnestičkim podacima bolesnik s teškim AS-om asimptomatičan, potrebno je učiniti stres-testiranje (primjerice, ergometriju i/ili stres-ehokardiografski pregled) kako bi se objektiviziralo njegov funkcionalni status i promjene pri fizičkom naporu. Ako se utvrdi da se radi o asimptomatskom bolesniku, moguć je nastavak farmakološke terapije uz redovite liječničke kontrole. S druge strane, u simptomatskih bolesnika zlatni standard liječenja AS-a jest ugradnja mehaničke ili biološke aortne valvule (15).

Za dijagnostiku AS-a osnovna je pretraga transtorakalni ehokardiografski pregled (TTE - engl. *transthoracic echocardiography*). Njime se na jednostavan način dobivaju informacije o

morfološkim i funkcionalnim značajkama aortnog zaliska iz kojih se opisuje postojanje eventualne skleroze odnosno stupanj AS-a. Osim za karakterizaciju aortne valvule, transtorakalnim ehokardiografskim pregledom dobivaju se važne kliničke i prognostičke informacije o morfologiji i funkciji lijeve klijetke, pridruženim greškama drugih srčanih zalistaka i patološkim promjenama aorte. Dopplerske metode osnovna su tehnika za procjenu stupnja težine AS-a, a služe za izravno mjerenje brzina toka krvi na AV-u, preko kojih se izračunava transvalvularni gradijent. One su također osnova za izračun površine preostalog otvora zaliska (AVA - engl. *aortic valve area*). Sljedeća tri parametra:

1. maksimalna brzina toka krvi preko aortnog zaliska (oznaka V_{max} , mjerna jedinica m/s),
2. srednji gradijent preko aortnog zaliska (oznaka PG_{mean} - engl. *mean pressure gradient*, mjerna jedinica mmHg) i
3. AVA (mjerna jedinica cm^2)

osnovne su mjere za određivanje težine AS-a (16). Na temelju njih i sistoličke funkcije lijeve klijetke razlikujemo četiri tipa AS-a: AS visokog gradijenta, AS niskog gradijenta i niskog protoka s narušenom funkcijom lijeve klijetke, AS niskog gradijenta i niskog protoka s očuvanom funkcijom lijeve klijetke te AS niskog gradijenta i normalnog protoka (smjernice za valvule). Najčešće se radi o prvom tipu AS-a, koji karakterizira maksimalna brzina toka krvi preko aortnog zaliska $\geq 4m/s$, srednji gradijent preko aortnog zaliska ≥ 40 mmHg i AVA ≤ 1 cm^2 (15).

Zlatni standard liječenja bolesnika s teškim AS-om godinama je bila kardiokirurška zamjena aortne valvule (SAVR - engl. *surgical aortic valve replacement*) mehaničkom ili biološkom protezom. Radi se o ekstenzivnom zahvatu pri kojem se izravnim pristupom na valvulu učini ekscizija nativnog stenotičnog zaliska te ugradnja umjetne valvule. Za pristupanje srcu potrebno je učiniti kompletnu ili parcijalnu sternotomiju. Budući da se zamjena valvule ne može učiniti na kucajućem srcu, za vrijeme operacije cirkulacija se održava izvantjelesnim krvotokom. S obzirom na opisanu invazivnost i kompleksnost zahvata bolnička smrtnost iznosi od 2% do 12%. Smrtnost se povećava sa životnom dobi bolesnika i pridruženim bolestima (17-19). Tako bolesnici stariji od 80 godina imaju značajno veću smrtnost nego oni u dobnoj skupini od 65 do 75 godina (14% naprema 4%) (17). Ipak, ako je operacijski zahvat uspješan, kod

bolesnika se može očekivati odličan funkcijski oporavak i značajno poboljšanje kvalitete života (20).

Zbog visoke smrtnosti i pridruženih morbiditeta mnogi su bolesnici proglašavani neoperabilnima te se krajem 1980-ih godina počela koristiti perkutana balonska valvuloplastika aortne valvule (BAV - engl. *balloon aortic valvuloplasty*). Perkutanom pristupom kateter s balonom postavlja se kroz suženi AV te se napuhavanjem balona valvula doslovno rastrga. Uspješnost zahvata definirana je trenutnim padom gradijenta preko AV-a s posljedičnim smanjenjem simptoma bolesnika. Ipak, čak i ako je BAV-zahvat uspješan, AVA rijetko prelazi 1 cm² čime se, u konačnici, sama aortna stenoza terapijski ne rješava (21). Nadalje, smrtnost za vrijeme BAV-zahvata visoka je te iznosi 8,8%, (22). Dodatno, rana restenoza, definirana kao porast srednjega gradijenta preko AV-a u tri mjeseca nakon BAV-procedure, opisuje se u 26% bolesnika (23). Zbog svega navedenog BAV se danas preporuča samo u slučaju premoštenja do definitivne zamjene aortnog zaliska ili kao palijativni postupak. Zaključno, i SAVR i BAV imaju visoku smrtnost i mnoge komplikacije te je 2002. godine prvi put učinjena transkateterska ugradnja aortnog zaliska (TAVI - engl. *transcatheter aortic valve implantation*) kao nova metoda liječenja teškog AS-a (24).

1.2. Transkateterska ugradnja aortnog zaliska

TAVI je danas globalno priznata metoda za liječenje teškog AS-a kod bolesnika čiji je kardiokirurški rizik prohibitivan, visok ili umjereno visok, ili kod onih bolesnika koji su iz kojeg drugog razloga proglašeni neoperabilnima (15, 24). Tom se metodom na kucajućem srcu, bez uporabe stroja za izvantjelesni krvotok, pomoću katetera postavlja umjetna biološka valvula na mjesto degenerirane nativne valvule bez njezina odstranjivanja. Dvije su osnovne vrste perkutanih zalistaka u uporabi: samošireći i balonom šireći. Do sada je u svijetu učinjeno više od 300.000 TAVI-zahvata, a prosječan broj zahvata varira od 60 na milijun stanovnika godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama do više od 100 zahvata na milijun stanovnika godišnje u Saveznoj Republici Njemačkoj (25). U potonjoj je od 2014. godine TAVI sveukupno češće izvođen zahvat od SAVR-a (26).

1.2.1. Klinička ispitivanja i važeće preporuke

Strelovit uspjeh i brzu implementaciju u svakodnevnu kliničku praksu TAVI je doživio nakon objavljivanja rezultata PARTNER-studije (engl. *Placement of Aortic Transcatheter Valves*) u kojoj se TAVI pokazao kao superiorna metoda za liječenje bolesnika s teškim AS-om u odnosu na konzervativnu terapiju (uključujući BAV). Nadalje, rezultati iste studije pokazali su da TAVI nije inferiorna metoda u usporedbi sa SAVR-om u bolesnika s vrlo visokim kardiokirurškim rizikom (27, 28). Uspoređujući komplikacije između TAVI-skupine i SAVR-skupine, bolesnici nakon TAVI-zahvata imali su veću incidenciju moždanog udara, češće vaskularne komplikacije i paravalvularnu regurgitaciju. S druge strane, skupina bolesnika podvrgnuta SAVR-u imala je češća životno ugrožavajuća krvarenja i novonastalu fibrilaciju atriya (28-30). Bitno je istaknuti da su rezultati tog istraživanja potvrđeni naknadno objavljenim podacima iz američkog, njemačkog i engleskog TAVI-registra (31-33).

Uspješni rezultati potaknuli su primjenjivanje TAVI-zahvata primjenjivati i u bolesnika srednje visokog rizika (STS score između 4% i 8%). Rezultati studija PARTNER 2A i SURTAVI u koje su bili uključeni bolesnici s teškim AS-om i srednje visokim rizikom kardiokirurške operacije randomizirani na TAVI ili SAVR ukazali su na nepostojanje razlike u smrtnosti i incidenciji moždanog udara s teškim posljedicama tijekom dvije godine kliničkog praćenja nakon učinjenog zahvata (34, 35). U studiji PARTNER 2A testirana je balonom šireća valvula (Sapein XT, Edwards Lifesciences, Sjedinjene Američke Države), a u studiji SURTAVI ispitivane su samošireće valvule (Corevale 84% i Evolut R 16%, Medtronic, Sjedinjene Američke Države). Važno je istaknuti da je u naknadno objavljenoj opservacijskoj studiji i registru dokazano da TAVI ima manju smrtnost od kirurškog zahvata kod iste skupine bolesnika (36, 37). Upravo su navedene studije bile prekretnica za promjenu kliničkih smjernica koje danas s razinom preporuke I B preporučuju TAVI-zahvat i u bolesnika sa srednje visokim rizikom za SAVR (15). Ipak, potrebno je istaknuti da se sve navedene kliničke smjernice odnose na TAVI-zahvat transfemoralnim pristupom.

Dodatno, prema rezultatima randomiziranih studija PARTNER 3 i EVOLUT LR, objavljenih 2019. godine, u budućnosti se može očekivati širenje preporuka za TAVI-proceduru i na skupinu bolesnika s niskim rizikom kardiokirurške operacije (38, 39). U studiji PARTNER 3 testirana je

balonom šireća valvula (Sapein 3, Edwards Lifesciences, Sjedinjene Američke Države), a istraživanje je pokazalo nižu razinu zbirnog ishoda sastavljenog od jednogodišnje smrtnosti, moždanog udara i rehospitalizacije nakon TAVI-zahvata u usporedbi sa SAVR-om (38). U studiji EVOLUT LR ispitivana je samošireća valvula (Evolut R, Medtronic, Sjedinjene Američke Države). Rezultati potonjeg istraživanja pokazali su da TAVI nije inferioran u usporedbi sa SAVR-om kad se gleda zbirni ishod sastavljen od smrtnosti i incidencije teškog moždanog udara u periodu kliničkog praćenja od dvije godine nakon učinjenog zahvata (39).

1.2.2. Odabir kandidata

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva odluku o tome je li bolesnik kandidat za TAVI-zahvat treba donijeti „srčani tim“ (engl. *heart team*) sastavljen od najmanje dvaju kardiologa (jedog invazivnog i jednog ehokardiografičara) i kardijalnog kirurga te po potrebi drugih specijalista poput primjerice anesteziologa. Ključni su pokazatelji životna dob bolesnika i 30-dnevni rizik smrtnosti poslije kardiokirurške operacije (15). Potonji bi se prema smjernicama trebao odrediti pomoću javno dostupnog STS-kalkulatora (STS - engl. *Society of Thoracic Surgeons*) ili bodovnog sustava EuroSCORE II. Prema njima bolesnici se razvrstavaju u one niskog, srednjeg ili visokog rizika. Bolesnici niskog rizika oni su kojima je procijenjen 30-dnevni mortalitet < 4 %, srednjeg oni između 4% i 8%, a bolesnici visokog rizika oni su kojima je procijenjen 30-dnevni mortalitet > 8% (24, 40).

Nadalje, osim navedenih parametara u obzir se moraju uzeti i druge pridružene bolesti te morfološke karakteristike koje nisu uračunate u navedene kalkulatore. Neki su od njih: teško oštećenje jetrene funkcije (ciroza jetre), opsežni kalcifikati aorte, odnosno tzv. porculanska aorta, ekstenzivna zračenja toraksa, prijašnje kardiokirurške operacije (što je osobito važno u slučaju funkcionalnih prenosnica), kifoze, dijometri arterija koje se koriste za TAVI-zahvat, prisutnost endokarditisa AV-a ili tromba u lijevom ventrikulu i drugo (15). Također, sve se više ističe krhkost bolesnika prije planiranog zahvata. Ona se procjenjuje funkcionalnom sposobnošću bolesnika procjenom općeg stanja i uhranjenosti, ali i objektivnim pokazateljima kao što su snaga stiskanja ruke, opća pokretljivost (koja nije limitirana teškim AS-om), razina albumina u krvi i drugo (41-43). Svaki od navedenih kriterija daje prednost ili TAVI-zahvatu ili

SAVR-u (Tablica 1.) te se ovisno o svemu navedenom donosi odluka o konačnom modalitetu liječenja (15).

Važno je istaknuti da se prema kliničkim smjernicama TAVI ne bi trebao provoditi u kardiološkim centrima koji nemaju dostupnu kardijalnu kirurgiju unutar iste zdravstvene ustanove. Ipak, u zadnje vrijeme pojedini kardiološki centri u Njemačkoj počeli su ugrađivati TAVI bez obzira na to što u tim centrima nije ustrojena kardijalna kirurgija (44). Rezultati TAVI-zahvata u tim kardiološkim centrima još nisu istraženi. Budući da se zna da je unutarbolnički mortalitet nakon TAVI-zahvata izravno povezan s brojem godišnje izvedenih intervencija, takva bi se praksa mogla provoditi samo u centrima s velikim godišnjim brojem zahvata (engl. *high volume center*) (45, 46). Prema podacima iz Njemačke potrebno je 157 TAVI-zahvata godišnje kako bi se mortalitet smanjio ispod 6,6%, što predstavlja njemački prosjek (25). Upravo bi taj broj TAVI-zahvata mogao biti spomenuta granica.

Pri obradi za TAVI-zahvat potrebno je učiniti klasičnu koronarografiju. Ako se ustanovi značajna koronarna bolest, preporuča se učiniti perkutanu koronarnu intervenciju (PCI - engl. *percutaneous coronary intervention*) prije izvođenja TAVI-procedure. Osim koronarografije potrebno je učiniti i višeslojnu kompjutoriziranu tomografiju (MSCT - engl. *multi slice computed tomography*) aorte s prikazom ilijačno-femoralnih arterija. MSCT-aortografija nužna je zbog morfološkog prikaza aorte i perifernih arterija kako bi se odredila anatomska prikladnost za transfemoralni TAVI odnosno kako bi se odabrao drugi način ugradnje u slučaju nemogućnosti transfemoralnog pristupa (47, 48). MSCT-aortografija služi i preciznom mjerenju dimenzija anulusa aorte, Valsavinih sinusa, sinotubularnog spoja i ascendentne aorte te udaljenosti ušća koronarnih arterija od anulusa AV-a, što je nužno za donošenje kliničke odluke o vrsti i veličini valvule za implantaciju (49-51). U slučaju kontraindikacije za MSCT-aortografiju potrebne dimenzije moguće je izmjeriti koristeći trodimenzionalnu transezofagusnu ehokardiografiju (TEE) (52-53).

Tablica 1. Pregled kliničkih i anatomskih kriterija relevantnih za donošenje odluke o načinu zamjene aortne valvule u bolesnika s teškom aortnom stenozom

	Prednost TAVI-ja	Prednost SAVR-a
Kliničke karakteristike		
STS/Euroscore < 4%		+
STS/Euroscore ≥ 4%	+	
Prisutnost teških komorbiditeta nezahvaćenih u procjeni rizika koristeći STS/Euroscore	+	
Životna dob < 75 godina		+
Životna dob ≥ 75 godina	+	
Prijašnja kardiokirurška operacija	+	
Krhkost bolesnika	+	
Ograničena pokretljivost koja potencijalno utječe na rehabilitaciju nakon zahvata	+	
Sumnja na endokarditis		+
Anatomski i tehnički kriteriji		
Pogodnost za TAVI transfemoralnim putem	+	
Nepogodnost za TAVI bilo kojim pristupom		+
Komplikacije radioterapije toraksa	+	
Prisutnost aortokoronarne prenosnice	+	
Očekivan nesklad veličine umjetnog zaliska i površine tijela bolesnika	+	
Teški deformitet toraksa ili skolioza	+	
Mala udaljenost ušća koronarnih arterija i anulusa aortne valvule		+
Veličina anulusa aortne valvule nepogodna za TAVI		+
Anatomija korijena aorte nepogodna za TAVI		+
Morfologija valvule (bikuspidna, stupanj i pozicija kalcifikata)		+
Prisutnost tromba u aorti ili lijevom ventrikulu		+
Pridružene kardiološke bolesti, uz aortnu stenozu, koje zahtijevaju intervenciju		
Teška koronarna bolest koja zahtijeva aortokoronarne prenosnice		+
Teška primarna bolest mitralne valvule koja zahtijeva kirurško liječenje		+
Teška primarna bolest trikuspidne valvule		+
Aneurizma ascedentne aorte		+
Hipertrofija septuma koja zahtijeva miektomiju		+

TAVI – transkateterska ugradnja aortne valvule; SAVR – kardiokirurška zamjena aortne valvule

1.2.3. Tehnika implantacije i periprocedularni tijek

TAVI se najčešće, u više od 90% slučajeva, izvodi retrogradnim (u odnosu na smjer krvi) transfemoralnim pristupom, što zahtijeva minimalni promjer lumena arterija od 5 mm bez značajnih tortuoziteta arterija. Ako transfemoralni pristup nije moguć, odabire se jedan od alternativnih pristupa: putem potključne ili karotidne arterije te izravni aortni pristup, koji zahtijeva ministernotomiju ili prednju desnu torakotomiju (54, 55). Jedini anterogradni pristup jest transapikalni, koji također zahtijeva kirurški pristup na srčani vršak. Poznat je i transkavalni pristup putem femoralne vene pri kojem je potrebno napraviti privremenu arteriovensku fistulu na razini donje šuplje vene i aorte (56). Uspoređujući sve navedene pristupe, rezultati nakon transfemoralne ugradnje aortne valvule pokazuju najveću kliničku prednost (34). Osim opisanog krvožilnog pristupa za aortnu valvulu, u većini slučajeva potrebni su i venski pristupi za postavljanje privremenog elektrostimulatora srca i dodatni arterijski pristup za pozicioniranje *pig tail* katetera u nekoronarni kuspis nativne aortne valvule.

TAVI-zahvat izvodi se u općoj anesteziji ili u dubokoj sedaciji, a potonji samo u slučaju transfemoralnog pristupa. Naime, u centrima s velikim brojem godišnje učinjenih TAV-zahvata danas se oni sve češće izvode u dubokoj sedaciji uz lokalnu anesteziju ingvinalne regije i TTE-kontrolu nakon implantacije aortnog zaliska (57). Takav pristup značajno smanjuje kako trajanje TAVI-zahvata tako i njegovu ukupnu cijenu te, s druge strane, ubrzava klinički oporavak bolesnika. Međutim, kao najveći nedostatak pristupa u dubokoj sedaciji navodi se nemogućnost korištenja TEE-a pri pozicioniranju aortne valvule. Naime, prednost korištenja TEE-a jest u izvrsnoj prostornoj razlučivosti zaliska i okolnih struktura, što omogućava ispravno pozicioniranje valvule prije samog otpuštanja (58 - 60). Nadalje, TEE pruža mogućnost određivanja funkcionalnosti valvule i hemodinamske procjene bolesnika neposredno nakon samog zahvata, što doprinosi bržoj dijagnostici i rješavanju mogućih komplikacija kao primjerice tamponade srca. Dodatno, TEE smanjuje dozu ordiniranog zračenja i kontrasta što je osobito važno u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom (57, 60, 61).

Ako bolesnik nema otprije ugrađen elektrostimulator srca, potrebno je, kao što je navedeno, uvesti desnostranu elektrodu pomoću koje se provodi kratkotrajna ventrikulska

tahikardija za vrijeme balonske dilatacije i otpuštanja valvule s katetera. Nakon postavljanja svih arterijskih i venskih uvodnica bolesniku se ordinira bolus doza nefrakcioniranog heparina (70-80 IU/kg) uz naknadne pojedinačne doze radi održavanja aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT - engl. *activated clotting time*) duljim od 250 sekundi. Prije implantacije perkutanog zaliska nativni je zalistak u slučaju masivnih kalcifikata potrebno proširiti balonom (balonska valvuloplastika). Ipak, u zadnje vrijeme sve se češće aortni zalistak ugrađuje bez prethodne balonske dilatacije (62).

Pri pozicioniranju i implantaciji perkutanih zalistaka ključnu ulogu imaju fluoroskopija i angiografija, neovisno o tome radi li se o balonom širećem zalisku ili samoširećem zalisku. Kao osnovni orijentir za pozicioniranje valvule služi *pig tail* kateter postavljen u nekoronarni kuspis nativnog AV-a. Nakon otpuštanja valvule provodi se angiografska i ehokardiografska kontrola pozicije i funkcije zaliska. Ako nema potrebe za dodatnim intervencijama, zahvat se završava. Ubodno mjesto, odnosno operacijsko polje, zatvara se kirurškim putem, a u slučaju femoralnog pristupa moguće je koristiti neki od posebno dizajniranih sustava za perkutano zatvaranje. Tijekom TAVI-zahvata preporučuje se profilaktička uporaba antibiotika.

Poslije TAVI-zahvata bolesnici se najčešće hospitaliziraju u jedinici intenzivnog liječenja i skrbi do razbuđivanja i hemodinamske stabilizacije nakon čega se premještaju na elektivni odjel. Napredak u tehnici implantacije umjetnih bioloških valvula te iskustvu operatera doveo je do značajnog skraćivanja ukupnog trajanja hospitalizacije s prosječno 130 sati 2013. godine na 64 sata 2016. godine (25).

Budući da je kod svih vrsta valvula nosač zaliska izgrađen od legure metala, bolesnici moraju uzimati antiagregacijsku terapiju. Trajanje i vrsta dvojne antitrombocitne terapije (DAPT - engl. *dual antiplatelet therapy*) još se uvijek istražuje. Trenutačno se najviše koristi acetilsalicilna kiselina (ASK) u dozi od 100 mg doživotno, uz klopidogrel 75 mg u trajanju od tri do šest mjeseci (ovisno o vrsti implantirane valvule). U slučaju visokog rizika krvarenja određena istraživanja opisala su korištenje antiagregacijske terapije samo jednim antiagregacijskim lijekom (63, 64). U slučaju da bolesnik ima indikaciju za antikoagulantnu terapiju, u većini slučajeva dodaje se jedan antiagregacijski lijek tijekom tri mjeseca (65).

1.2.4. Komplikacije

Komplikacije nakon TAVI-zahvata najčešće se određuju prema globalno priznatoj klasifikaciji VARC-2 (VARC 2). Radi se o preporukama multidisciplinarnog tima sastavljenog od kardiologa, kardijalnih kirurga, neurologa, nefrologa i drugih specijalista koje točno definiraju brzinu i težinu razvoja komplikacija nakon TAVI-zahvata (66).

Najozbiljnije su komplikacije smrtni ishod i moždani udar. Prema podacima iz randomiziranih studija u skupinama bolesnika različitog prijeoperacijskog rizika smrtnost se kreće u rasponu od 2% do 4,2% (28, 34, 35, 38, 39). Prema podacima iz TAVI-registra Ujedinjene Kraljevine zamjetan je pad intrahospitalne smrtnosti s 9,09% 2008. godine na 1,84% 2016. godine (25). Isti trend zamijećen je i u drugim svjetskim TAVI-registrima (32, 67 - 69). Naime, jasan i kontinuiran trend smanjivanja mortaliteta vidljiv je tijekom duljeg praćenja. U inicijalnim studijama koje su uključivale bolesnike visokog rizika jednogodišnji mortalitet iznosio je između 21,4% i 23,7% (28-32). Prema TAVI-registru Ujedinjene Kraljevine dvogodišnja, trogodišnja i petogodišnja smrtnost iznosi 26,3%, 38,8% i 54,5% (33). S druge strane, prema recentnim randomiziranim studijama jednogodišnji mortalitet nakon TAVI-zahvata iznosio je od 1% do 2,4% (38, 39). Navedeni pad u mortalitetu posljedica je nekoliko čimbenika od kojih se izdvajaju unapređenje dizajna valvule i sustava za ugradnju, veće iskustvo operatera i širenje indikacije na bolesnike manjeg rizika.

Iako je u inicijalnim istraživanjima incidencija moždanog udara nakon TAVI-zahvata bila viša u usporedbi sa SAVR-om, razvojem tehnologije i širenjem indikacija ona je danas jednaka ili čak niža u odnosu na SAVR. Tako se tridesetodnevna incidencija moždanog udara nakon TAVI-ja danas kreće između 2% i 5%, dok godišnja incidencija iznosi 8,7% (33, 36, 70-72). Prema recentnim randomiziranim studijama jednogodišnja incidencija moždanog udara kreće se oko 4%, što je slično u usporedbi sa SAVR-om (38, 39). Međutim, nakon TAVI-zahvata zabilježena je značajno niža incidencija teškog moždanog udara s trajnim posljedicama (engl. *disabling stroke*) i to 0,8% - 1,2% spram 2,4% - 3,1% (38, 39).

Paravalvularna regurgitacija najčešća je komplikacija TAVI-zahvata koja se u određenom stupnju javlja u do 85% slučajeva (27, 73). Ipak, u većini slučajeva paravalvularna regurgitacija

nije značajnog stupnja. S druge strane, značajna paravalvularna regurgitacija, odnosno ona umjerenog ili višeg stupnja, opisana je u do 20% slučajeva te je izravno povezana s dugoročno lošijim kliničkim ishodom (74).

Nadalje, relativno česte komplikacije vezane su uz krvarenja, prvenstveno ona povezana s ubodnim mjestom. Klinički značajna krvarenja javljaju se u 7% do 10% slučajeva, što je manje nego prilikom kardiokirurških zahvata (75 - 77). Većina je krvarenja mehaničke naravi te se relativno lako saniraju. Unapređivanjem tehnologije, prvenstveno smanjivanjem promjera katetera preko kojih se implantira valvula, bilježi se i smanjivanje teških krvarećih komplikacija (od 4,6% do 7%) (31, 77). Uz krvarenja relativno česte su i komplikacije povezane s vaskularnim pristupom. Najčešće se radi o komplikacijama i posljedicama „zatajivanja“, kako perkutanih metoda šivanja tako i same punkcije arterije, s posljedičnim razvojem disekcije, pseudoaneurizme i/ili arteriovenske fistule (78). Incidencija vaskularnih komplikacija TAVI-zahvata s prvom generacijom umjetnih bioloških valvula iznosila je oko 14%. Međutim, uvođenjem novih katetera (užeg promjera) incidencija vaskularnih komplikacija smanjila se na 5% do 8% (31, 37, 72, 78). Ovisno o vrsti i ozbiljnosti vaskularnih komplikacija liječenje je konzervativno, perkutanim ili kirurškim putem (79).

Česta su komplikacija TAVI-zahvata postproceduralni razvoji blokova provođenja, bilo da su oni atrijsko-ventrikularni ili intraventrikularni. Za razvoj značajnih blokova provođenja, koji zahtijevaju ugradnju elektrostimulatora srca, kao najveći rizični čimbenici utvrđeni su prijeimplantacijski blok desne grane, uski promjer izgonskog trakta lijeve klijetke, opsežne kalcifikacije aortnog i mitralnog prstena te implantacija samoširećeg zaliska starije generacije (80, 81). Prema randomiziranim studijama ugradnja elektrostimulatora srca bila je potrebna u 3,8% slučajeva kad se koristi valvula koja se otpušta balonom odnosno u 20% do 40% slučajeva kad se koristi samošireći zalistak (18, 28, 77, 82). Prema sjevernoameričkom TAVI-registru s uključenih više od 25.000 bolesnika incidencija ugradnje novih elektrostimulatora iznosi 8,8% (72). Potreba za ugradnjom trajnog elektrostimulatora nakon TAVI-zahvata vjerojatno je jedina komplikacija koja se nije značajnije smanjila s drugom generacijom valvula. Upravo suprotno, u slučaju balonom ekspandirajuće valvule druge generacije (Sapien 3) zabilježen je porast

ugradnje elektrostimulatora na 10,2% (83). Dakle, potreba za ugradnjom trajnog elektrostimulatora još uvijek je veća nakon TAVI-zahvata u odnosu na SAVR (38, 39).

Prolazno povišenje kreatinina za manje od 50% uz održanu diurezu relativno je često nakon TAVI-zahvata. Ipak, akutna bubrežna insuficijencija trećeg stupnja javlja se u 1% do 6% slučajeva te je povezana s lošijim preživljenjem (77, 84). Postoje naznake da se incidencija bubrežne insuficijencije može smanjiti obilnom hidracijom uz poticanje diureze korištenjem furosemida (85).

U gotovo svih bolesnika (od 95% do 100%) nakon TAVI-zahvata bilježi se porast razine troponina u krvi, što ukazuje na supkliničku ozljedu miokarda (86, 87). Usprkos tomu kriteriji za postavljanje dijagnoze akutnog infarkta miokarda zadovoljeni su u tek 0,3% do 1% slučajeva (38, 39, 88).

Ostale su potencijalne komplikacije koje se javljaju u manje od 1% slučajeva endokarditis, ruptura anulusa, mehaničke ozljede miokarda, tromboza valvule i opstrukcija koronarnih ušća (89 - 92).

1.3. Paravalvularna regurgitacija

Paravalvularna regurgitacija (PVR) najčešća je komplikacija TAVI-zahvata koja se javlja u do 85% slučajeva neposredno poslije implantacije zaliska (27, 73). Glavni su rizični čimbenici za razvoj PVR-a nepravilna morfologija anulusa, masivne kalcifikacije (osobito u izgonском traktu lijeve klijetke), neadekvatan odabir veličine valvule i previsoka ili preniska pozicija ugrađene valvule (93 - 96).

Rezultati gore navedenih istraživanja ukazuju na to da učestalost PVR-a nakon TAVI-zahvata varira u širokom rasponu. Blagi PVR opisan je u 7% do 70% slučajeva, a srednje teški ili teški u 0% do 24% (74) slučajeva. Klasifikacija VARC-2 preporuča rangiranje PVR-a u tri skupine: blagi, umjereni i teški (66). S druge strane, mnogi se autori koriste klasičnom raspodjelom regurgitacije u četiri stupnja, koja se koristi u određivanju aortne regurgitacije kod nativnih valvula ili nakon kardiokirurške zamjene. Ipak, s obzirom na potrebu egzaktnijeg definiranja PVR-a 2015. godine izdane su preporuke koje precizno opisuju način određivanja PVR-a

(korištenjem više dijagnostičkih parametara) te preporučuju klasifikaciju u sljedećih pet skupina: blagi, blagi do umjereni, umjereni, srednje teški i teški PVR (74).

Neovisno o kriterijima koji se koriste dokazano je da PVR umjerenog ili težeg stupnja negativno utječe na funkcionalni status i preživljenje bolesnika (18, 97 - 103). U toj skupini bolesnika tridesetodnevni je mortalitet tri puta veći, a jednogodišnji mortalitet 2,3 puta veći u odnosu na bolesnike s blagim PVR-om i/ili bez PVR-a (101). S druge strane, rezultati za blagi PVR još su uvijek oprečni (30, 98, 104 - 106). Uzrok različitih rezultata možda je upravo kako u nejedinstvenoj klasifikaciji PVR-a tako i u načinu procjene PVR-a (98, 107 - 9). Slijedom navedenoga moguće je da je PVR podcijenjen ako se za njegovu procjenu koristi TTE u odnosu na TEE. Nadalje, moguće je da su određeni regurgitirajući mlazovi nestali ako se TTE-kontrola provodi nekoliko dana poslije TAVI-zahvata. Naime, dokazano je da određeni mali mlazovi regurgitacije nestaju s protokom vremena nakon TAVI-zahvata (98, 107, 110). Dodatno, nedovoljno precizni kriteriji mogli su dovesti do toga da su granične slučajeve blage do umjerene regurgitacije (prema PVR-klasifikaciji u pet skupina) u različitim studijama autori razvrstavali ili u blagi ili u umjereni PVR ako su koristili klasifikaciju u tri stupnja. Također je moguće da određena skupina bolesnika funkcionalno klinički slabije tolerira i blagi PVR, odnosno i najmanji stupanj volumnog opterećenja (primjerice skupina s izrazitom hipertrofijom lijeve klijetke, malim kavumom i teško narušenom relaksacijom – dijastoličkom funkcijom višeg stupnja) (105, 109). Konačno, kako je za razvoj PVR-a rizični čimbenik kalcifikacija native valvule (istodobno i neovisni rizični čimbenik za negativni kardiovaskularni događaj), moguće je da su bolesnici s blagim PVR-om i zbog te činjenice u višoj rizičnoj skupini za lošiji klinički ishod neovisno o samom PVR-u (104, 108).

Važnost PVR-a prepoznali su i proizvođači medicinske opreme, pa svaka nova generacija valvula ima određeni mehanizam smanjivanja PVR-a. Tako balonom šireća valvula nove generacije (Sapien 3, Edwards Lifesciences, Sjedinjene Američke Države) ima posebno dizajnirano proširenje, tzv. suknju (engl. *skirt*) na bazalnom djelu valvule koja onemogućava regurgitirajuće mlazove. S druge strane, samošireću valvulu nove generacije (Evolut R, Medtronic, Sjedinjene Američke Države) moguće je repositionirati do tri puta prije završnog otpuštanja kako bi se učinila optimalna implantacija sa što manje komplikacija, uključujući PVR.

Nadalje, kod novog tipa valvule (Evolut PRO, Medtronic, Sjedinjene Američke Države) bazalni dio posebno je dizajniran da dodatno smanji PVR (slično kao i kod balonom širećeg zaliska). Opisani tehnološki napreci doveli su do smanjenja PVR-a u obje vrste valvula. Naime, u istraživanjima koja su koristila starije generacije valvula PVR umjerenog ili višeg stupnja javljao se u 6% do 13,9% slučajeva nakon ugradnje balonom šireće valvule te između 9% i 21% slučajeva nakon ugradnje samošireće valvule (111 - 113). Danas u slučaju balonom širećeg zaliska nove generacije (Sapien 3, Edwards Lifesciences, Sjedinjene Američke Države) umjereni ili teži PVR javlja se između 1,5% i 3,5% slučajeva (36, 38). Također, kod samoširećeg zaliska incidencija umjerenog ili težeg PVR-a smanjila se na 3,5% do 7,7 % (36, 39, 77, 114). Dodatno, u jednom istraživanju s najnovijom vrstom samoširećeg zaliska (Evolute PRO, Medtronic, Sjedinjene Američke Države) nije utvrđen nijedan slučaj umjerenog ili težeg PVR-a (115).

Pravovremena dijagnostika, neposredno nakon implantacije valvule, te precizno određivanje stupnja PVR-a izuzetno su klinički važni. Naime, u gotovo 50% slučajeva kad je prisutan značajni PVR, moguće ga je smanjiti dodatnom inflacijom balona i širenjem valvule (116). Ako i nakon postdilatacije perzistira značajan PVR, moguće je ugraditi dodatnu valvulu. Potonje je najuspješnije u slučaju da inicijalna valvula nije ugrađena u odgovarajuću poziciju, već da je postavljena ili previsoko ili prenisko.

Za neposrednu dijagnostiku PVR-a nakon TAVI-zahvata koriste se invazivno mjerenje tlaka, angiografske i ehokardiografske metode. Invazivnim mjerenjem tlaka moguće je izračunati indeks aortne regurgitacije, što je omjer razlike endijastoličkog tlaka u aorti i lijevom ventriklu s arterijskim sistoličkim tlakom. Dobivena vrijednost obrnuto je povezana sa stupnjem težine PVR-a, odnosno ako je indeks iznad 25, smatra se da regurgitacija nije značajna (117). Nedostatak je navedene metode što zahtijeva prolaz katetera preko valvule, čime se riskiraju oštećenja. Nadalje, česte su lažno pozitivne vrijednosti jer je metoda ovisna o popustljivosti i rastezljivosti aorte i lijeve klijetke te srčanoj frekvenciji (74).

Angiografija je semikvantitativna metoda kojom se PVR dijeli u četiri stupnja, ovisno o subjektivnoj procjeni operatera o tome koliko se kontrasta ordiniranog u aortu „vraća“ u lijevu klijetku (117, 118). Metoda je neprecizna i nepouzdana jer ovisi o količini ordiniranog kontrasta, visini katetera kojim se ordinira kontrast u odnosu na valvulu, projekciji snimanja i subjektivnoj

procjeni operatera. U pokušaju objektiviziranja te metode dizajnirana je kvantitativna videodenzitometrija (119). Tom se metodom određuje stupanj PVR-a računalnom analizom i usporedbom gustoće kontrasta u aorti i lijevoj klijetki. Međutim, kvantitativna videodenzitometrija još uvijek nije zaživjela u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

TEE se smatra najpreciznijom metodom za određivanje PVR-a tijekom TAVI-zahvata, uz nedostatak što zahtjeva opću anesteziju bolesnika. Njime je moguće kombinirati više kvalitativnih, semikvantitativnih i kvantitativnih parametara kako bi se precizno odredilo stupanj i poziciju PVR-a. Najčešće se opisuje morfološki izgled i pozicija valvule, pozicija i broj povratnog mlaza, postotak cirkumferencije valvule i postotak veličine povratnog mlaza u izgonskom traktu lijeve klijetke (LVOT - engl. *left ventricle outflow tract*) vidljivi uz pomoć obojenog Dopplera (Tablica 2.) (74). Posljednja dva parametra smatraju se ključnima za procjenu težine PVR-a. Glavni je nedostatak svih ehokardiografskih metoda previd mlaza regurgitacije uslijed akustične sjene, ponajprije uzrokovane kalcificiranom nativnom valvulom ili metalnim nosačem ugrađene valvule. Inače, kod svake od navedenih metoda moguće je podcjenjivanje ili precjenjivanje težine PVR-a ako nepravilno „presječe“ regurgitirajući mlaz ili ga odredi na neadekvatnoj poziciji. Primjerice, ako se previsoko (na razini Valsalvinih sinusa) odredi postotak cirkumferencije valvule koji zauzima PVR, dobit će se precijenjena vrijednost. Gotovo sve navedene nedostatke moguće je izbjeći preciznim prikazom implantirane valvule iz svih dostupnih projekcija ili korištenjem trodimenzionalne ehokardiografije (120).

Kvantitativne mjere kao što su volumen ili udio regurgitacije ili efektivni otvor regurgitacije rjeđe se koriste zbog kompleksnosti izračuna. Sve opisane parametre moguće je odrediti i uporabom TTE-a, ali uz veću šansu za neadekvatan prikaz te posljedičnu pogrešku uslijed više izražene akustične sjene i smanjene prostorne razlučivosti (121). Nadalje, bolesnikov položaj za vrijeme zahvata (bolesnik leži na leđima) kod većine osoba onemogućuje adekvatan prikaz srca iz duge i kratke parasternalne osi, koje su osnovne za određivanje dvaju najvažnijih parametara (74). Komparativni prikaz različitih načina klasifikacije PVR-a i referentnih vrijednosti po kojim se PVR rangira prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Komparativni prikaz različitih načina klasifikacije PVR-a

Način klasifikacije PVR-a						
3 stupnja:	Trag	Blagi	Blagi	Umjereni	Umjereni	Teški
4 stupnja:	1+	1+	2+	2+	3+	4+
5 stupnjeva:	Trag	Blagi	Blagi do umjereni	Umjereni	Umjereno teški	Teški
Strukturalni parametri						
Izgled nosača valvule	Obično normalan - okrugao	Obično normalan - okrugao	Normalan ili deformiran	Normalan ili deformiran	Obično deformiran	Obično deformiran
Doplerski parametri						
Više mlazova regurgitacije	Moguće	Moguće	Često prisutno	Često prisutno	Obično prisutno	Obično prisutno
Put povratnog mlaza vidljiv uz metalni nosač	Nije vidljiv	Nije vidljiv	Moguće vidljiv	Često vidljiv	Obično vidljiv	Vidljiv
% LVOT-a koji zauzima povratni mlaz	<5	5-15	15-30	30-45	45-60	>60
% opsega valvule koji zauzima povratni mlaz	<10	<10	10-20	20-30	>30	>30

LVOT – izgonski trak lijeve klijetke

S obzirom na današnju tendenciju ugradnje TAVI-ja minimalno invazivnim pristupom, u dubokoj sedaciji (što onemogućuje korištenje TEE-a), istraživani su drugi biomarkeri kao surogati težine PVR-a.

Poznato je da turbulentni tok krvi preko stenoziranog zaliska uzrokuje znatno povećanje stresa na stijenk u aorte, što dovodi do konformacijskih promjena multimerne visoke molekularne težine (MVMT). Tim se procesom pojačava njihova razgradnja putem proteolitičkih enzima s posljedičnim padom udjela MVMT-a. Navedeni proces povećava sklonost krvarenju odnosno uzrokuje Von Willebrandov (VW) sindrom tipa IIa (122). Također, dokazano je da se opisani poremećaj korigira ako se ukloni uzrok turbulentnog krvotoka, odnosno u ovom slučaju teški AS (123). Navedeno se događa i nakon TAVI-zahvata, kako su dokazali Van Belle i suradnici (124). Oni su određivali udio MVMT-a neposredno prije i u petominutnim intervalima poslije TAVI-zahvata. Osim udjela MVMT-a određivali su i brzinu agregacije trombocita (AT) preko VW-

faktora koristeći uređaj *Platelet Function Analyzer 100 (PFA-100, Siemens Healthcare Diagnostics)*. Rezultati su pokazali da udio MVMT-a značajno raste pet minuta poslije uspješne ugradnje valvule s posljedičnim padom vremena AT-a. Ipak, ako je perzistirao značajni PVR, koji također dovodi do turbulentnog toka krvi u retrogradnom smjeru, do opisane normalizacije udjela MVMT-a i vremena AT-a nije došlo. U toj su skupini provedeni dodatni intervencijski zahvati radi korekcije PVR-a nakon kojih su ponavljana mjerenja. Pokazalo se da je u podskupini kojoj je uspješno korigiran PVR došlo do oporavka udjela MVMT-a i AT-a na istu razinu, kao i u skupini u kojoj je zalistak inicijalno uspješno ugrađen. S druge strane, poremećaj AT-a perzistirao je u podskupini bolesnika s i dalje prisutnim značajnim PVR-om. Stoga su autori utvrdili da se AT može koristiti kao dodatni parametar za procjenu PVR-a. Nadalje, utvrdili su da je AT dulji od 180 sekundi u kombinaciji s TEE-om ustanovljenim PVR-om precizniji prediktor jednogodišnjeg mortaliteta nego TEE (124). Međutim, naknadna istraživanja koja su koristila opisanu granicu od 180 sekundi nisu potvrdila jednaku specifičnost za PVR (125, 126).

1.4. Agregacija trombocita – fiziološki procesi i mjerenje

Agregacija trombocita kompleksan je proces u kojem sudjeluje više agonista agregacije utječući jedni na druge. Najpotentniji su pokretači aktivacije kolagen i trombin, dok se manje potentnima smatraju adenzin-difosfat (ADP) i adrenalin (127).

Početni je korak u aktivaciji trombocita vezanje kolagena (u slučaju oštećenja endotela) ili cirkulacijskih agonista agregacije (trombin ili ADP) na odgovarajući receptor eksprimiran na trombocitima (128). U slučaju oštećenja endotela dolazi i do otpuštanja tkivnog faktora, koji aktivira koagulacijsku kaskadu, što u konačnici dovodi do proizvodnje trombina (kao aktivatora agregacije) i fibrina koji je potreban za konačnu stabilizaciju ugruška (129).

Receptori većine agonista agregacije su heteromerički G-proteini. Vezanjem liganda na vanjsku stranu receptora dolazi do konformacijskih promjena receptora s posljedičnom aktivacijom sekundarnih glasnika unutar trombocita (130). Dva su osnovna unutarstanična puta sekundarnih glasnika: fosfoinozimid hidrosilaze i eikozanoidni put. Prvi se većinom aktivira snažnim agonistima agregacije (trombinom i kolagenom) te preko unutarstaničnih kinaza dovodi do aktivacije trombocita. Aktivacija drugog puta dovodi do oslobađanja arahidonske

kiseline i njene pretvorbe putem ciklooksigenaze 1 (COX 1) u tromboksan A2 koji jednostavnom difuzijom izlazi iz trombocita te aktivira okolne trombocite vezući se na vlastiti receptor (131). Na sličan način djeluje i ADP vezući se na receptore P2Y₁ i P2Y₁₂.

U aktiviranom trombocitu dolazi do niza unutarstaničnih promjena koje u konačnici dovode do konformacijskih promjena trombocita, otpuštanja sekretornih granula te ekspresije receptora GPIIb/IIIa. Tri su vrste sekretornih granula: 1) guste granule koje sadrže ADP i serotonin te primarno dovode do amplifikacije signala na okolne trombocite, 2) alfa granule koje sadrže adhezivne proteine (fibrinogen fibronektin, VWf) potrebne za međusobno povezivanje trombocita te 3) lizosomske granule čija točna funkcija nije poznata (132).

Ekspresija receptora GPIIb/IIIa završni je korak većine puteva aktivacije. Jednom ekspimirani GPIIb/IIIa veže VWF i fibrinogen, te na taj način dovodi do međusobne agregacije trombocita kao i pričvršćivanja za endotel (133 - 135).

Stupanj aktivacije nekih od opisanih puteva AT-a može se pojedinačno ispitati pomoću uređaja Multiplate® *function analyzer* (Roche Diagnostic, München, Njemačka) i specifičnih reagensa (ASPI-test, ADP-test i TRAP-test). Uređaj testira funkciju trombocita (PFT - engl. *platelet function testing*) mjereći promjene otpora na elektrodama uronjenim u otopinu pune krvi, fiziološke otopine i odgovarajućeg agonista agregacije, po načelu „veći stupanj aktivacije odnosno agregacije, veća impedancija“. Opisani uređaj spada u takozvane POC-instrumente (engl. *point of care*) kojima se na jednostavan i relativno brz način („uz krevet bolesnika“) može odrediti funkcija trombocita. Upravo zbog navedenih karakteristika taj uređaj odobrila je i radna skupina za trombozu Europskog kardiološkog društva (136).

Pri izvođenju ADP-testa otopini se dodaje reagens (ADP) koji potiče agregaciju putem receptora P2Y₁ i P2Y₁₂. Simultana stimulacija obaju receptora vezivanjem ADP-a potrebna je za potpunu ekspresiju učinka (137). Klopido­gre­l ireverzibilno veže P2Y₁₂ deaktivirajući ga za cijelo vrijeme života trombocita. Blokadom receptora P2Y₁₂ postiže se gotovo potpuna blokada AT-a aktivirana ADP-om (138). Budući da je klopido­gre­l predlijek, potrebna je njegova aktivacija u jetri putem citokroma P450. Upravo su mutacije citokroma jedan od mogućih razloga zbog čega je dio populacije „rezistentan“ na terapiju klopido­gre­lom (139). ADP-test jedan je od valjanih

testova za određivanje rezistentosti na klopidogrel koji se koristi u kliničkoj praksi s obzirom na to da su rezultati testa izravno povezani sa stupnjem zasićenja receptora klopidogrelom (140).

ASPI-test služi za ispitivanje puta ciklooksigenaze odnosno tromboksana A₂. Kao reaktant služi arahidonska kiselina, koja se u fiziološkim uvjetima preko COX1 pretvara u tromboksan A₂ (141). S obzirom na to da ASK ireverzibilno inhibira učinak COX1, bolesnici koji u terapiji uzimaju ASK, imat će niže vrijednosti navedenog testa.

Pri izvođenju TRAP-testa kao agonist agregacije dodaje se trombin receptor aktivirajući peptid 6 (TRAP-6) koji se veže na receptore za trombin. Kao što je prije navedeno, trombin svojim učinkom na receptore izravno potiče aktivaciju trombocita te ekspresiju receptora GPIIb/IIIa. Zbog toga je njegov učinak neovisan o terapiji inhibitorima COX1 ili receptora P2Y₁₂, te navedena terapija ne utječe na vrijednosti TRAP-testa (ispituje se „nativni” stupanj agregacije).

Opisani testovi AT-a (ASPI, ADP i TRAP) u svakodnevnoj se kliničkoj praksi koriste za dijagnostiku poremećaja krvarenja, procjenu rizika krvarenja te, u određenim slučajevima, za optimiziranje antiagregacijske terapije nakon perkutanih koronarnih intervencija (142 - 144). S druge strane, njihova uloga tijekom TAVI-zahvata nije opsežno istraživana. Osim navedenog istraživanja Van Belle i suradnika koji su mjereći AT procjenjivali aktivnost VWF-a i PVR-a, još su četiri istraživanja sustavno proučavala odnos AT-a nakon TAVI-zahvata kao i dinamiku njegovih promjena. Nadalje, nešto je veći broj studija koja su mjereći agregaciju u jednoj vremenskoj točki istraživala povezanost AT-a kako s krvarećim tako i s tromboembolijskim komplikacijama. Nijedno istraživanje nije ustanovilo povezanost tromboembolijskih komplikacija s AT-om, dok su za krvareće komplikacije rezultati različiti. Sva dostupna istraživanja ukratko su prikazana u Tablici 3. (145 - 152).

Tablica 3. Prikaz dosadašnjih istraživanja AT-a u bolesnika podvrgnutih TAVI-zahvatu

Autor istraživanja	Tousek i sur.	Polzin i sur.	Orvin i sur.	Watanabe i sur.	Czerwińska-Jelonkiewicz i sur.	Gross i sur.	Nührenberg i sur.	Jimenez i sur.
Godina publikacije	2013.	2015.	2016.	2016.	2018.	2018.	2019.	2019.
Broj ispitanika	52	140	39	32	100	146	200	59
Metoda korištena za AT	<i>Verify Now</i>	VASP, LTA	<i>VerifyNow, Multiplate analyzer</i>	<i>VerifyNow</i>	<i>Verify Now</i>	<i>Multiplate analyzer</i>	<i>Multiplate analyzer</i>	<i>Verify Now</i>
Vrijeme određivanja AT-a	Neposredno prije i 30 dana nakon TAVI-ja	1x tijekom hospitalizacije	1-3 dana prije TAVI-ja; 3-5 dana nakon TAVI-ja; 30 dana nakon TAVI-ja	7 i 30 dana nakon TAVI-ja	24 sata prije i 6 dana nakon TAVI-ja	Tijekom TAVI-zahvata	Tijekom TAVI-zahvata (prije heparina)	6 vremena: prije TAVI-ja; 6 i 24 sata nakon; 5, 30 i 90 dana nakon TAVI-ja
Primarni cilj	Odrediti reaktivnost trombocita	Ishemijske i krvareće komplikacije	Odrediti reaktivnost trombocita	Odrediti reaktivnost trombocita	Ishemijske i krvareće komplikacije	Krvareće komplikacije	CT-om dijagnosticirano zadebljanje zaliska	Postići jači oblik inhibicije trombocita s potentnijim inhibitorom P2Y ₁₂
Antiagregacijska terapija	ASK + klopidogrel	ASK + klopidogrel	ASK + klopidogrel ili OAK	ASK +/- klopidogrel	ASK + klopidogrel ili OAK + ASK ili klopidogrel	ASK +/- inhibitor P2Y ₁₂	ASK + klopidogrel ili OAK + ASK	ASK + klopidogrel ili ASK + tikagrelor
Zaključak	TAVI-ispitanici imaju visok udio zaostale reaktivnosti trombocita	Nema povezanosti AT-a s ishemijskim ili krvarećim komplikacijama	TAVI-ispitanici imaju visok udio zaostale reaktivnosti trombocita	Bolesnici koji pojačano reagiraju na klopidogrel imaju veći rizik krvarenja	Stupanj AT-a na klopidogrel može predvidjeti krvarenje	Niska aktivnost trombocita povezana je s krvarenjem	Nema povezanosti AT-a sa zadebljanjima zaliska	Bolesnici na tikagrelolu postižu potpunu inhibiciju trombocita

AT – agregacija trombocita; TAVI – transkateterska ugradnja aortne valvule; CT – kompjuterizirana tomografija; ASK – acetilsalicilna kiselina; OAK – oralna antikoagulantna terapija

2. HIPOTEZA

Hipoteza disertacije jest da će kod bolesnika s teškom aortnom stenozom kojima se uspješno ugradi TAVI bez značajne paravalvularne regurgitacije doći do promjene vrijednosti agregacije trombocita.

Hipoteza se zasniva na pretpostavci da turbulentni tok krvi preko suženog aortnog zaliska dovodi do pojačane aktivacije trombocita. Uspješan TAVI zahvat otklanja uzrok turbulentnog toka krvi, odnosno stenozu aortnog zaliska, što potencijalno dovodi do promjene vrijednosti agregacije trombocita.

Hipoteza pretpostavlja da ako nakon TAVI zahvata zaostane značajna paravalvularna regurgitacija, koja uzrokuje turbulentni tok krvi u retrogradnom smjeru, neće doći do promjene agregacije trombocita.

3. CILJEVI RADA

Opći cilj istraživanja jest odrediti dinamiku promjena agregacije trombocita koristeći testove ASPI, ADP i TRAP na Multiplate® uređaju u bolesnika s teškom aortnom stenozom podvrgnutih TAVI-proceduri, ovisno o uspjehu zahvata.

Nadalje, specifični su ciljevi istraživanja:

1. usporediti agregaciju trombocita bolesnika s teškom aortnom stenozom predviđenih za TAVI zahvat i kontrolne skupine bez aortne stenoze;
2. odrediti promjene agregacije trombocita nakon TAVI-zahvata ovisno o vrsti valvule i korištenom krvožilnom pristupu;
3. odrediti incidenciju ranih krvarećih i tromboembolijskih komplikacija nakon TAVI-zahvata;
4. odrediti povezanost ranih krvarećih i tromboembolijskih komplikacija s agregacijom trombocita prije i nakon TAVI-zahvata.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 40 punoljetnih bolesnika s teškim AS-om koji su podvrgnuti transkateterskoj ugradnji aortne valvule u Kliničkom bolničkom centru Zagreb od studenog 2016. do veljače 2019. godine. Osim navedenih bolesnika uključeno je i 10 prema općim karakteristikama uparenih ispitanika koji nisu imali AS te koji nisu uzimali antiagregacijsku terapiju. Svim ispitanicima predstavljeno je i objašnjeno istraživanje te su imali priliku postaviti pitanja istraživaču o predmetnoj studiji. Nakon što su pristali sudjelovati u istraživanju, potpisali su informirani pristanak. Istraživanje je provedeno u suglasnosti s Etičkim povjerenstvom Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Etičkim povjerenstvom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Sudjelovanje u istraživanju ni na koji način nije utjecalo na liječenje bolesnika, već su se rezultati koristili isključivo u znanstveno-istraživačke svrhe.

Odabir kandidata za TAVI-zahvat vršio se prema važećim preporukama Europskog kardiološkog društva (15). Ukratko, svi bolesnici s teškim AS-om i indikacijom za zamjenu valvule prikazani su na kardiološko-kardiokirurškom konziliju na kojem je „srčani tim“ sastavljen od najmanje dvaju kardiologa (jednog invazivnog i jednog ehokardiografičara) i kardijalnog kirurga te po potrebi drugih specijalista (primjerice anesteziologa), donio odluku o metodi liječenja. Bolesnicima određenima za TAVI-zahvat uz koronarografiju i transtorakalnu ehokardiografiju učinjena je transezofagusna ehokardiografija i MSCT-aortografija, nakon čega je donesena konačna odluka o mogućnosti izvođenja TAVI-zahvata, vrsti valvule koja će se ugraditi i krvožilnom pristupu koji će se primijeniti.

Bolesnici su hospitalizirani najkasnije jedan dan prije TAVI-zahvata. Učinjen je klinički pregled te ponovljena laboratorijska obrada kako bi se isključile eventualne akutne kontraindikacije za opću anesteziju i TAVI-zahvat. Ako bolesnici nisu bili na kroničnoj antiagregacijskoj terapiji, u terapiju im je uvedena doza zasićenja ASK-a od 300 mg i klopidogetrom od 300 mg. Ako su bolesnici uzimali kroničnu terapiju, nastavljena je uobičajena doza održavanja u dozi ASK 100 mg i klopidogetrom 75 mg. Kroničnom antiagregacijskom terapijom

smatrala se ona koju je bolesnik uzimao najmanje sedam uzastopnih dana prije TAVI-zahvata. Bolesnici koji su imali apsolutnu ili relativnu kontraindikaciju za dvojni antiagregacijsku terapiju nisu bili uključeni u ovo istraživanje. Nadalje, u istraživanje nisu bili uključeni bolesnici s hematološkim bolestima, kao što su sklonosti krvarenju, trombofilije, trombocitopenije, trombocitoze i maligne bolesti. Također, nisu uključeni bolesnici s poznatom malignom bolesti solidnog organa u aktivnom liječenju. Bolesnici koji su uzimali angikoagulantnu terapiju uključeni su istraživanje ako je vodeći liječnik procijenio da će prvih mjesec dana nakon TAVI-zahvata uzimati i dvojni antiagregacijsku terapiju.

4.2. Izvođenje TAVI-zahvata i poslijeoperacijski tijek

TAVI-zahvat kod se svih bolesnika uključenih u predmetno istraživanje izvodio u općoj anesteziji s kirurškim pristupom na femoralnu arteriju. Osim punkcije femoralne arterije bolesnicima je postavljen desnostrani privremeni elektrostimulator srca i *pig tail* kateter transradijalnim ili kontralateralnim transfemoralnim pristupom. Za vrijeme TAVI-procedure bolesnicima je prema standardnom protokolu ordinirana bolus doza nefrakcioniranog heparina (70-80 IU/kg) uz naknadne pojedinačne doze u cilju održavanja vrijednosti aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT) duljim od 250 sekundi. Odluka o balonskoj predilataciji native aortne valvule ostavljena je na odabir operateru. Nadalje, odluka o eventualnoj postdilataciji i/ili ugradnji dodatne valvule donesena je uzimajući u obzir flouroskopske, angiografske i TEE-karakteristike novoimplantiranog zaliska.

Kao pokazatelj kompleksnosti intervencije pratilo se trajanje procedure, volumen utrošenog kontrasta i doza ordiniranog zračenja. Periproceduralno je korištena antibiotska profilaksa. Nakon intervencije bolesnici su premješteni u jedinicu intenzivnog liječenja i skrbi do „odvajanja“ od invazivne ventilacije, hemodinamske stabilizacije i kliničke procjene da se mogu ponovno premjestiti na elektivni odjel. Tijekom hospitalizacije bolesnicima se svakodnevno, uz kliničke preglede, kontrolirala kompletna krvna slika, upalni parametri i bubrežna funkcija te u slučaju indikacije i druge pretrage. Također, svim se bolesnicima prije otpusta iz bolnice napravio kontrolni TTE-pregled. Uspješnost TAVI-zahvata i potencijalne komplikacije određivale

su se koristeći klasifikaciju VARC 2 (66). Klinički ishodi pratili su se tijekom 30 dana nakon TAVI-zahvata.

4.3. Određivanje paravalvularne regurgitacije

Pozicija otpuštanja zaliska te inicijalna uspješnost TAVI-zahvata procijenjivala se fluoroskopskim i angiografskim metodama uz TEE u realnom vremenu. Sve navedene metode i pretrage pohranjene su u elektroničkoj bazi podataka.

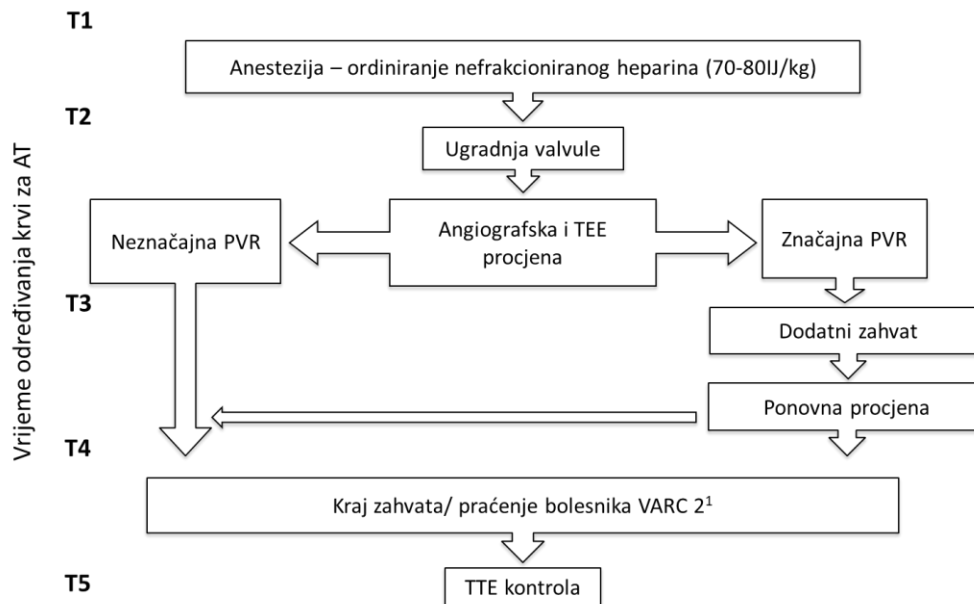
Naknadno se provelo reočitanje nalaza i precizno rangiranje stupnja PVR-a koristeći prije navedene parametre te referentne vrijednosti (Tablica 2.). Stupanj PVR-a odredio se po svim trima prethodno opisanim klasifikacijama. Međutim, za konačni klinički ishod uzimala se vrijednost dobivena prema klasifikaciji PVR-a u pet stupnjeva jer se ta klasifikacija smatra najpreciznijom.

4.4. Uzorkovanje krvi za određivanje agregacije trombocita

Za potrebe ovog istraživanja bolesnicima se izvadilo pet epruveta krvi za određivanje AT-a (svaka po 3 ml) prema protokolu opisanom u nastavku.

Prvo (T1) uzimanje krvi za određivanje AT-a učinjeno je na dan zahvata, prije indukcije u anesteziju; drugo (T2) u anesteziji, nakon uvođenja žica vodilica i ordiniranja nefrakcioniranog heparina; treće (T3) 10 minuta nakon otpuštanja inicijalne valvule. Ako se angiografski i TEE-om ustanovila adekvatna pozicija i funkcija zaliska, četvrto (T4) mjerenje uzimalo se 20 minuta nakon ugradnje. Ako se pak ustanovila neadekvatna funkcija valvule, koja je zahtijevala dodatnu intervenciju (dilataciju balonom i/ili ugradnju druge valvule), četvrti (T4) uzorak krvi uzeo se 10 minuta nakon završenih dodatnih intervencija. Posljednje vađenje (T5) učinjeno je treći dan nakon TAVI-zahvata, kad se radila i TTE-kontrola.

Shematski prikaz protokola predmetnog istraživanja prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Shematski prikaz protokola istraživanja

U 10 ispitanika koji su prema općim karakteristikama jednaki ispitivanoj TAVI-skupini bolesnika, osim što nisu imali AS i nisu uzimali antiagregacijsku terapiju, odredio se AT u jednom navratu radi određivanja „referentne“ vrijednosti AT-a. Vrijednosti AT-a kontrolne skupine ispitanika uspoređivala se s prvom vrijednošću AT-a bolesnika podvrgnutih TAVI-zahvatu kako bi se odredile razlike.

4.5. Testovi agregacije trombocita

Za mjerenje agregacije trombocita korišten je uređaj Multiplate® analyzer, koji mjeri reaktivnost trombocita na temelju promjene impedancije elektroda uronjenih u otopinu fiziološke otopine, pune krvi i specifičnog agonista agregacije. Naime, uređaj mjeri promjenu otpora na svakoj od dviju elektroda koje su tvornički ugrađene u kivetu u koju se pipetom doziraju tri prije opisane komponente. Promjena otpora bilježi se tijekom šest minuta te se rezultat prikazuje u obliku krivulje porasta otpora i kao brojčana vrijednost. Postoje dvije mjerne jedinice kojima se rezultat može izraziti: U (engl. *units*) ili AU x min (AU - engl. *arbitrary aggregation unit*). Promjena otpora od jednog Ω (Ohma) odgovara 8 AU x min, dok 10 AU

odgovaraju 1 U. U predmetnom istraživanju sve vrijednosti iskazane su u U. Što je agregabilnost veća, raste otpor na elektrodama. Kako uređaj paralelno provodi mjerenja na dvjema elektrodama, rezultate automatski uspoređuje Pearsonovim koeficijentom korelacije te površinom ispod svake krivulje. Ako je koeficijent manji od 0,98 ili se površine ne poklapaju za više od 20%, uređaj javlja grešku u mjerenju. U tim slučajevima test se ponavlja. Konačni je rezultat srednja vrijednost obaju mjerenja.

Bolesnicima su za svako mjerenje uzeta 3 ml krvi. Za vrijeme samog zahvata uzorci su se uzimali iz centralnog venskog puta, a prije i nakon TAVI-ja iz periferne vene. Uzorci su se vadili u certificiranu službenu epruvetu proizvođača. Nakon vađenja epruveta se lagano izvrtjela nekoliko puta te ostavila na sobnoj temperaturi između 30 i 180 minuta prije testiranja. Na početku mjerenja u kivetu se pomoću pipete stavlja 300 μL fiziološke otopine zagrijane na 37 $^{\circ}\text{C}$. Pipeta i grijač sastavni su dijelovi uređaja. Potom se fiziološkoj otopini dodaje 300 μL pune krvi. Nakon tri minute inkubacije dodaje se 20 μL određenog agonista agregacije. Od tada uređaj automatski započinje mjerenje koje se, također automatski, zaustavlja po isteku šeste minute. Reagensi su do korištenja skladišteni prema uputama proizvođača.

U ovom istraživanju provodila su se tri testa agregacije trombocita: ASPI-test, ADP-test i TRAP-test.

4.6. Statistička obrada

Statistička obrada podataka izvršena je postupcima ispitivanja razlika i povezanosti. Za kontinuirane varijable određena je normalnost raspodjele pomoću Shapiro-Wilksova test. U slučaju normalne raspodjele podaci su izraženi kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. Za usporedbu numeričkih podataka između grupa koristili su se parametrijski testovi kod normalne raspodjele (t-test i ANOVA s *post hoc* Bonferronijevim testom), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele neparametrijski testovi (Mann-Whitney U test ili Kruskal-Walisov test). Korelacije između varijabli testirane su Pearsonovim testom (kod normalne raspodjele), odnosno Spearmanovim rank testom (kod odstupanja od normalne raspodjele). Kategorijske varijable uspoređivane su koristeći hi-kvadrat test odnosno Kendallov tau test za procjenu korelacija.

Statističkom obradom definirala su se dva odnosno tri nezavisna uzorka (ispitanici sa zaostalim PVR-om i bez njega nakon inicijalnog postavljanja valvule i nakon dodatnih zahvata) na temelju zaostalog PVR-a (parametar). Potom su se neparametrijskim statističkim testovima ispitivale razlike testova AT-a među definiranim uzorcima. Za potvrdu (ne)povezanosti učinjen je Wilcoxonov test korelacije. Kao zavisne varijable korištene su numeričke (kontinuirane) varijable koje najpreciznije opisuju PVR. Kao nezavisne varijable korištene su apsolutne vrijednosti triju ispitivanih testova AT-a (svaka zasebno i zbirno). Nadalje, istim testom testirane su i apsolutne razlike svakog testa u odnosu na inicijalnu vrijednost (Tx-T1) te postotak promjene svakog od testova u odnosu na inicijalnu vrijednost (Tx/T1).

Za određivanje parametara koji utječu na vrijednosti AT-a definirana su tri modela višestruke linearne regresije (za svaki ispitivani test AT-a po jedan). Osim PVR-a testovi su uključivali i druge varijable (dob, spol i zaostali gradijent preko zaliska) koje mogu korelirati s razlikama u AT-u. Kao metoda procjene parametara (procjenitelj) u modelima višestruke linearne regresije korištena je metoda najmanjih kvadrata za koju se smatra da je najbolji linearni nepristrani procjenitelj (BLUE - engl. *Best Linear Unbiased Estimator*). Budući da navedena metoda zahtijeva 10 uzoraka po ispitivanoj varijabli, ukupni je uzorak od 40 ispitanika adekvatan. Statistički značajnom razlikom smatrala se vrijednost manja od 5% ($p < 0,05$). Za usporedbu kontinuiranih i kategorijskih varijabli korišten je program IBM SPSS, dok se za izračune Wilcoxonovog testa i višestruke linearne regresije koristio *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, verzija 3.4.0.

5. REZULTATI

5.1. Prikaz demografskih, kliničkih i drugih ispitivanih parametara TAVI-skupine i kontrolne skupine

U istraživanje je uključeno 40 punoljetnih bolesnika s teškim AS-om prosječne starosti 82,7 godina. Od ukupnog broja bolesnika 60% bili su muškarci. Prosječni EuroScore II iznosio je 7,78, dok je STS iznosio 4,93. Više od 75% bolesnika imalo je simptome zaduhe u minimalnom naporu (NYHA funkcionalni status ≥ 3). Gotovo svi bolesnici imali su arterijsku hipertenziju (92,5%), većina hiperlipidemiju (57,5%) i gotovo polovina koronarnu bolest (45%). Od ostalih pridruženih bolesti izdvaja se visoka učestalost šećerne bolesti (25%), fibrilacije atrijske (27,5%) i kronične bubrežne bolesti (47,5%). Kontrolna skupina sastavljena od 10 ispitanika bez AS-a i antiagregacijske terapije nije se po demografskim osobitostima značajno razlikovala od TAVI-skupine, osim što je imala značajno niži STS te češću fibrilaciju atrijsku (granična značajnost).

Detaljne demografske osobitosti bolesnika TAVI-skupine i kontrolne skupine prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4. Demografske osobitosti TAVI-skupine i kontrolne skupine

	TAVI-skupina (n=40)	Kontrolna skupina (n=10)	p vrijednost
Spol muški – n (%)	24 (60)	4 (40)	0,25
Prosječna dob ± SD	82,10±4,30	82,77±4,40	0,68
Prosječni BMI ± SD	28,45±15,5	26,12±3,87	0,11
Prosječni BSA ± SD	1,94±0,22	1,85±0,29	0,97
Prosječni EuroScore II ± SD	7,78±4,98	6,11±2,23	0,004
Prosječni STS ± SD	4,93±2,03	4,55±1,98	0,37
NYHA status – n (%)			0,21
• 2	9 (22,5)	1 (10)	
• 3	23 (57,5)	6 (60)	
• 4	8 (20)	3 (30)	
Arterijska hipertenzija – n (%)	37 (92,5)	9 (90)	0,79
Hiperlipidemija – n (%)	23 (57,5)	6 (60)	0,89
Koronarna bolest – n (%)	18 (45)	3 (30)	0,39
Raniji IM – n (%)	8 (20)	1 (10)	0,46
Raniji PCI – n (%)	13 (32,5)	1 (10)	0,16
Raniji CABG – n (%)	6 (15)	1 (10)	0,68
Raniji CVI – n (%)	4 (10)	3 (30)	0,10
Fibrilacija atrija – n (%)	11 (27,5)	6 (60)	0,052
• Paroksizmalna FA – n (%)	5 (12,5)	3 (30)	0,18
Šećerna bolest – n (%)	10 (25)	2 (20)	0,74
Šećerna bolest ovisna o inzulinu – n (%)	3 (7,5)	0 (0)	0,37
Kronična bubrežna bolest – n (%)	19 (47,5)	3 (30)	0,32
Kronična opstruktivna bolest pluća – n (%)	4 (10)	2 (20)	0,38
PAD – n (%)	4 (10)	0 (0)	0,30
Povijest gastrointestinalnog krvarenja – n (%)	3 (7,5)	1 (10)	0,79
Ranije ugrađen elektrostimulator srca – n (%)	7 (17,5)	1 (10)	0,56
Ciroza jetre – n (%)	1 (2,5)	0 (0)	0,61
Preboljela maligna bolest – n (%)	7 (17,5)	1 (10)	0,56
Aktivni pušači – n (%)	5 (12,5)	1 (10)	0,83
Konzumacija alkohola – n (%)	2 (5)	0 (0)	0,47

SD - standardna devijacija; BMI - indeks tjelesne mase; BSA - površina tijela; STS – sustav bodovanja kardiokirurškog rizika; NYHA – klasifikacija zatajivanja srca; IM – infarkt miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija; CABG – aortokoronarno premoštenje; CVI – cerebrovaskularni inzult; PAD – periferna arterijska bolest

Prema nalazu TTE-a većina je bolesnika TAVI-skupine imala očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke – prosječna ejekcijska frakcija bila je > 50%. S druge strane, 22,5% bolesnika imalo je EF ispod 40%. Prosječna maksimalna brzina preko AV-a iznosila je 4,31 m/s, uz srednji gradijent od 48,14 mmHg i prosječnu AVA-u 0,725 cm². Osim teškog AS-a bolesnici nisu imali značajne greške drugih zalistaka. Kontrolna skupina ispitanika nije se značajnije razlikovala po ehokardiografskim parametrima osim nepostojanja aortne stenoze.

Detaljan prikaz svih analiziranih ehokardiografskih parametara i usporedba između TAVI-skupine i kontrolne skupine nalazi se u Tablici 5.

Tablica 5. Ehokardiografski parametri TAVI-skupine i kontrolne skupine

	TAVI-skupina (n=40)	Kontrolna skupina (n=10)	P vrijednost
Prosječna EF ± SD	52,83±9,82	53,33±9,35	0,89
EF ≤ 40 % -n (%)	9 (22,5)	2 (20)	0,86
IVSd ± SD	1,42±0,37	1,25±0,21	0,08
LVIDd ± SD	4,99±1,02	4,66±0,91	0,36
LVPd ± SD	1,20±0,25	1,21±0,38	0,98
IVSs ± SD	1,91±0,38	1,61±0,31	0,02
LVIDs ± SD	4,10±0,78	3,15±0,84	0,23
LVPs ± SD	1,76±0,58	1,75±0,45	0,98
Indeksirana masa LK (gm/m ²)	138,62±47,98	131,57±49,45	0,05
RWT	0,51±0,16	0,56±0,26	0,58
E/E ± SD	22,85±7,63	19,22±10,83	0,37
Stupanj dijastoličke disfunkcije – n (%)			0,88
• 1	21 (52,5)	6 (60)	
• 2	14 (35)	1 (10)	
• 3	4 (10)	3 (30)	
• 4	1 (2,5)	0 (0)	
Prosječna V max (m/s)	4,31±0,72	1,74±0,45	<0,001
Prosječna V mean (m/s)	3,18±0,52	1,052±0,31	<0,001
Prosječni PG max (mmHg)	78,15±20,02	9,32±5,46	<0,001
Prosječni PG mean (mmHg)	48,14±18,59	5,17±3,02	<0,001
Prosječna AVA (cm ²)	0,725±0,20	2,63±0,49	0,004
Prosječna AVA (cm ² /m ²)	0,374±0,10	1,49±0,25	0,001
Aortna regurgitacija - n (%)			0,56
• 1+	26 (65)	5 (50)	
• 2+	4 (10)	1 (10)	
• 3+	1 (2,5)	0 (0)	
Mitralna insuficijencija - n (%)			0,37
• 1+	26 (65)	7 (70)	
• 2+	7 (17,5)	2 (20)	
• 3+	2 (5)	1 (10)	
Trikuspidna insuficijencija - n (%)			0,91
• 1+	23 (57,5)	7 (70)	
• 2+	4 (10)	1 (10)	
• 3+	3 (7,5)	0 (0)	
Prosječni PAPs (mmHg)	41,97±15,11	41,88±19,30	0,99

EF – ejekcijska frakcija; SD – standardna devijacija; LK – lijeva klijetka; RWT – relativna debljina stijenki; V max – najveća brzina; V mean – srednja brzina; PG max – najveći gradijent; PG mean – srednji gradijent; AVA – površina aortnog zaliska; AVAi – indeksirana površina aortnog zaliska; PAPs – sistolički tlak u plućnoj arteriji

U Tablici 6. prikazani su rezultati triju ispitivanih testova agregacije trombocita (ASPI, ADP i TRAP) kod bolesnika TAVI-skupine i kontrolne skupine. Kontrolna skupina imala je statistički značajno niže vrijednosti ASPI-testa i ADP-testa u odnosu na TAVI-skupinu, dok se vrijednosti TRAP-testa nisu značajno razlikovale.

Tablica 6. Usporedba testova ASPI, ADP i TRAP u TAVI-skupini i kontrolnoj skupini

	TAVI-skupina (n=40)	Kontrolna skupina (n=10)	p vrijednost
Prosječna vrijednost ASPI-ja (U)	22,97±23,01	99,88±21,03	<0,001
Prosječna vrijednost ADP-a (U)	40,46±23,68	69,66±23,31	0,005
Prosječna vrijednost TRAP-a (U)	91,69±32,50	111,22±21,91	0,094

5.2. Karakteristike i klinički ishodi TAVI-zahvata

Svi bolesnici u ovom istraživanju bili su podvrgnuti TAVI-zahvatu transfemoralnim pristupom. U nešto manje od 2/3 slučajeva ugrađene su samošireće valvule, dok su otprilike u trećini slučajeva implantirane balonom šireće valvule. U 55% slučajeva ugrađena je valvula nove generacije (Evolut R ili Sapien 3). Predilatacija učinjena je u 50% slučajeva, a postdilatacija u 35% slučajeva.

U tri navrata učinjena je implantacija dodatnog zaliska zbog previsoke pozicije inicijalno postavljenog zaliska i posljedične masivne aortne regurgitacije. U svim trima slučajevima radilo se o samoširećoj valvuli. Identični tip valvule ugrađen je i pri dodatnom TAVI-zahvatu kod ove podskupine bolesnika. Kod njih se zbog hemodinamske nestabilnosti, uzrokovane angiografskom masivnom regurgitacijom, te potrebe za što hitnijom ugradnjom dodatne valvule nije učinio TEE-pregled nakon postavljanja prve valvule.

Tablica 7. Karakteristike TAVI-zahvata

	Učestalost (n=40)
Transfemoralni pristup – n (%)	40 (100)
Vrsta ugrađene valvule – n (%)	
• Samošireća	25 (62,5)
○ Corevalve	9 (22,5)
○ Evolut R	16 (40)
• Balonom šireća	15 (37,5)
○ Sapien XT	9 (22,5)
○ Sapien 3	6 (15)
Veličina valvule – n (%)	
• 23	2 (5)
• 26	15 (37,5)
• 29	17 (42,5)
• 31	1 (2,5)
• 34	5 (12,5)
Predilatacija – n (%)	20 (50)
Postdilatacija – n (%)	14 (35)
Implantacija dodatne valvule – n (%)	3 (7,5)
Prosječno ukupno trajanje procedure (minute)	150,62±29,5
Prosječna doza ordiniranog zračenja (Grey)	1,51±1,06
Prosječni volumen kontrasta (mililitri)	347,9±117,8

Klinički ishodi pratili su se u 30 dana od TAVI-zahvata. U navedenom periodu zabilježena su dva smrtna ishoda, dva ishemijska moždana udara te po jedno životno ugrožavajuće krvarenje (tamponada srca), infarkt miokarda i akutna bubrežna insuficijencija 3. stupnja. Svi navedeni klinički ishodi zabilježeni su kod triju bolesnika.

Kod prvog bolesnika TAVI se komplicirao razvojem infarkta miokarda s kardiogenim šokom te akutnom bubrežnom insuficijencijom 3. stupnja i smrtnim ishodom petog dana nakon zahvata. Drugi se slučaj komplicirao masivnim moždanim udarom, bez oporavka svijesti nakon TAVI-zahvata, te smrtnim ishodom 15. dana nakon zahvata. U trećem se slučaju radilo o razvoju tamponade srca tijekom postavljanja valvule (vjerojatni uzrok perforacija desne klijetke pri manipulaciji privremenim elektrostimulatorom) koja je uspješno sanirana perkutanom drenažom. Kod tog se bolesnika po razbuđivanju iz opće anestezije dijagnosticirao neurološki

deficit te se utvrdio ishemijski moždani udar. Taj bolesnik je 17. dana nakon TAVI-zahvata otpušten kući.

Paravalvularna regurgitacija procijenjena je koristeći i PVR-klasifikaciju u tri stupnja i PVR-klasifikaciju u pet stupnjeva. PVR veći od blagog, prema klasifikaciji u tri stupnja, utvrđen je kod dvaju (5%) bolesnika. S druge strane, koristeći klasifikaciju od pet stupnjeva, PVR veći od blagog utvrđena je kod 12 (30%) bolesnika (Tablica 8.).

Tablica 8. Klinički ishodi nakon TAVI-zahvata

Mortalitet – n (%)	2 (5)
CVI – n (%)	2 (5)
PVR (veći od blagog)[†] – n (%)	2 (5)
PVR (veći od blagog)[‡] – n (%)	12 (30)
Krvarenje (ukupno) – n (%)	16 (40)
Krvarenje (jako) – n (%)	7 (17,5)
Životno ugrožavajuće krvarenje – n (%)	1 (2,5)
Transfuzija – n (%)	4 (10)
Ugradnja elektrostimulatora – n (%)	3 (9,1)
AKI 3. stupnja – n (%)	1 (2,5)
IM 3d – n (%)	1 (2,5)

CVI – cerebrovaskularni incident; AKI – akutna renalna insuficijencija; IM – infarkt miokarda

[†] procijenjen koristeći klasifikaciju u tri stupnja PVR-a

[‡] procijenjen koristeći klasifikaciju u pet stupnjeva PVR-a

Kontrolnim TTE-pregledom kod 38 bolesnika nakon TAVI-zahvata ustanovljena je normalna funkcija novoimplantiranog zaliska (PG_{mean} $9,97 \pm 4,44$ mmHg). Također, utvrđen je statistički značajan pad tlaka punjenja lijeve klijetke mjeren kao E/E' s $22,85 \pm 7,63$ na $20,47 \pm 8,12$ ($p=0,016$) te neznačajni pad u vrijednosti sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji. Detaljni prikaz i usporedba svih TTE-parametara prije i nakon TAVI-zahvata prikazani su Tablicom 9.

Tablica 9. TTE-parametri prije i nakon TAVI-zahvata

	Prije zahvata (n=40)	Nakon zahvata (n=38)	p vrijednost
Prosječni EF ± SD	52,83±9,82	54,18±9,83	0,058
E/E ± SD	22,85±7,63	20,47±8,12	0,016
Stupanj dijastoličke disfunkcije – n (%)			0,405
• 1	21 (52,5)	23 (60,5)	
• 2	14 (35)	11 (28,9)	
• 3	4 (10)	3 (7,9)	
• 4	1 (2,5)	1 (2,6)	
Prosječna V max	4,31±0,72	2,14±0,46	<0,001
Prosječna V mean	3,18±0,52	1,42±0,27	<0,001
Prosječni PG max (mmHg)	78,15±20,02	19,07±7,84	<0,001
Prosječni PG mean (mmHg)	48,14±18,59	9,97±4,44	<0,001
Prosječna AVA (cm ²)	0,725±0,20	2,01±0,43	<0,001
Prosječna AVAi (cm ²)	0,374±0,10	1,03±0,23	<0,001
Mitralna insuficijencija – n (%)			0,830
• 1+	26 (65)	23 (60,5)	
• 2+	7 (17,5)	8 (21,1)	
• 3+	2 (5)	2 (5,3)	
Trikuspidna insuficijencija – n (%)			0,166
• 1+	23 (57,5)	28 (73,7)	
• 2+	4 (10)	4 (10,5)	
• 3+	3 (7,5)	1 (2,6)	
Prosječni PAPs (mmHg)	41,97±15,11	37,78±12,30	0,063

EF- ejectiveska frakcija; V max – najveća brzina; V mean– srednja brzina; PG max – najveći gradijent; PG mean – srednji gradijent; AVA – površina aortnog zalistka; AVAi – indeksirana površina aortnog zalistka; PAPs – sistolički tlak u plućnoj arteriji

5.3. Paravalvularna regurgitacija

U pet (12,5%) bolesnika nije ustanovljen ni trag PVR-a nakon ugradnje inicijalne valvule. S druge strane, značajna paravalvularna regurgitacija (definirana kao blaga do umjerena ili višeg stupnja prema PVR-klasifikaciji u pet stupnjeva) prema TEE-u zaostala je kod 19 (47,5%) bolesnika nakon ugradnje prve valvule.

Od njih 19, u 14 slučajeva učinjena je postdilatacija (od čega je kod triju bolesnika ugrađena dodatna valvula), dok kod pet bolesnika nije učinjen dodatni zahvat. Nakon dodatnih zahvata PVR zaostaje u ukupno 12 bolesnika od čega je u 10 slučajeva blag do umjeren, a kod dvaju bolesnika PVR je umjeren. Dijagnostički parametri korišteni za procjenu i stupnjevanje PVR-a prije i nakon dodatnih TAVI-zahvata prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10. Dijagnostički parametri korišteni za procjenu i stupnjevanje PVR-a prije i nakon dodatnih TAVI-zahvata

	Inicijalno (N=37)	Nakon postdilatacije (N=40)
Pozicija valvule - n (%)		
Niska	7 (18,9)	7 (17,5)
Adekvatna	20 (54,1)	24 (60,0)
Visoka	10 (27,0)	9 (22,5)
Oblik valvule - n (%)		
Kružni	27 (73,0)	33 (82,5)
Eliptični	10 (27,0)	7 (17,5)
Prosječni % opsega valvule ± SD	17,27±19,74	10,67±9,53
Prosječni % LVOT ± SD	25,47±29,39	14,39±9,7
Broj regurgitirajućih mlazova – n (%)		
n = 1	21 (56,8)	23 (57,5)
n = 2	9 (8,1)	12 (30,0)
n = 3	2 (5,4)	0 (0)
Vidljiv put regurgitirajućeg mlaza – n (%)	16 (43,2)	14 (35,0)
Procjena težine PVR-a prema klasifikaciji u pet stupnjeva – n (%)		
Trag + blaga	16 (43,2)	23 (57,5)
Blagi do umjereni	9 (8,1)	10 (25,0)
Umjereni	1 (2,7)	2 (5,0)
Umjereni do teški	2 (5,4)	0 (0)
Teški	4 (10,8)	0 (0)

SD – standardna devijacija; LVOT – izgonski trakt lijeve klijetke; PVR – paravalvularna regurgitacija

Uspješnom postdilatacijom smatrao se pad stupnja PVR-a na blagi ili u tragu, a prema PVR-klasifikaciji u pet stupnjeva. Od 14 bolesnika podvrgnutih dodatnim zahvatima kod njih sedam (50%) došlo je do snižavanja PVR-a na razinu blagog i/ili PVR-a u tragu.

S druge strane, kod pet bolesnika zaostao je blagia do umjereni PVR, a u dva bolesnika umjereni PVR (Tablica 11.).

Tablica 11. Prikaz TEE-parametara u bolesnika podvrgnutih dodatnim TAVI-zahvatima

	Prije postdilatacije (N=11)	Nakon postdilatacije (N=14)
Pozicija valvule – n (%)		
Niska	4 (36,4)	4 (28,6)
Adekvatna	3 (27,2)	6 (42,8)
Visoka	4 (36,4)	4 (28,6)
Oblik valvule - n (%)		
Kružni	2 (18,2)	8 (57,1)
Eliptični	9 (81,8)	6 (42,9)
Prosječni % opsega valvule ± SD	39,74±23,22	15,64±9,25
Prosječni % LVOT ± SD	59,63±36,22	18,5±9,88
Broj regurgitirajućih mlazova – n (%)		
n = 1	6 (54,5)	7 (50,0)
n = 2	3 (27,2)	7 (50,0)
n = 3	2 (18,2)	0 (0)
Vidljiv put regurgitirajućeg mlaza – n (%)	9 (81,8)	7 (50,)
Procjena težine PVR-a prema klasifikaciji u pet stupnjeva – n (%)		
Trag + blagi	0 (0)	7 (50,0)
Blagi do umjereni	4 (36,4)	5 (35,7)
Umjereni	1 (9,1)	2 (14,3)
Umjereno teški	2 (18,2)	0 (0)
Teški	4 (36,4)	0 (0)

SD – standardna devijacija; LVOT – izgoni trakt lijeve klijetke; PVR – paravalvularna regurgitacija

5.4. Agregacija trombocita

Kod svih bolesnika s teškim AS-om podvrgnutih TAVI-zahvatu u cjelokupnom praćenju (T1-T5) zabilježen je statistički značajan pad vrijednosti AT-a u svim trima promatranim testovima (ASPI, ADP i TRAP).

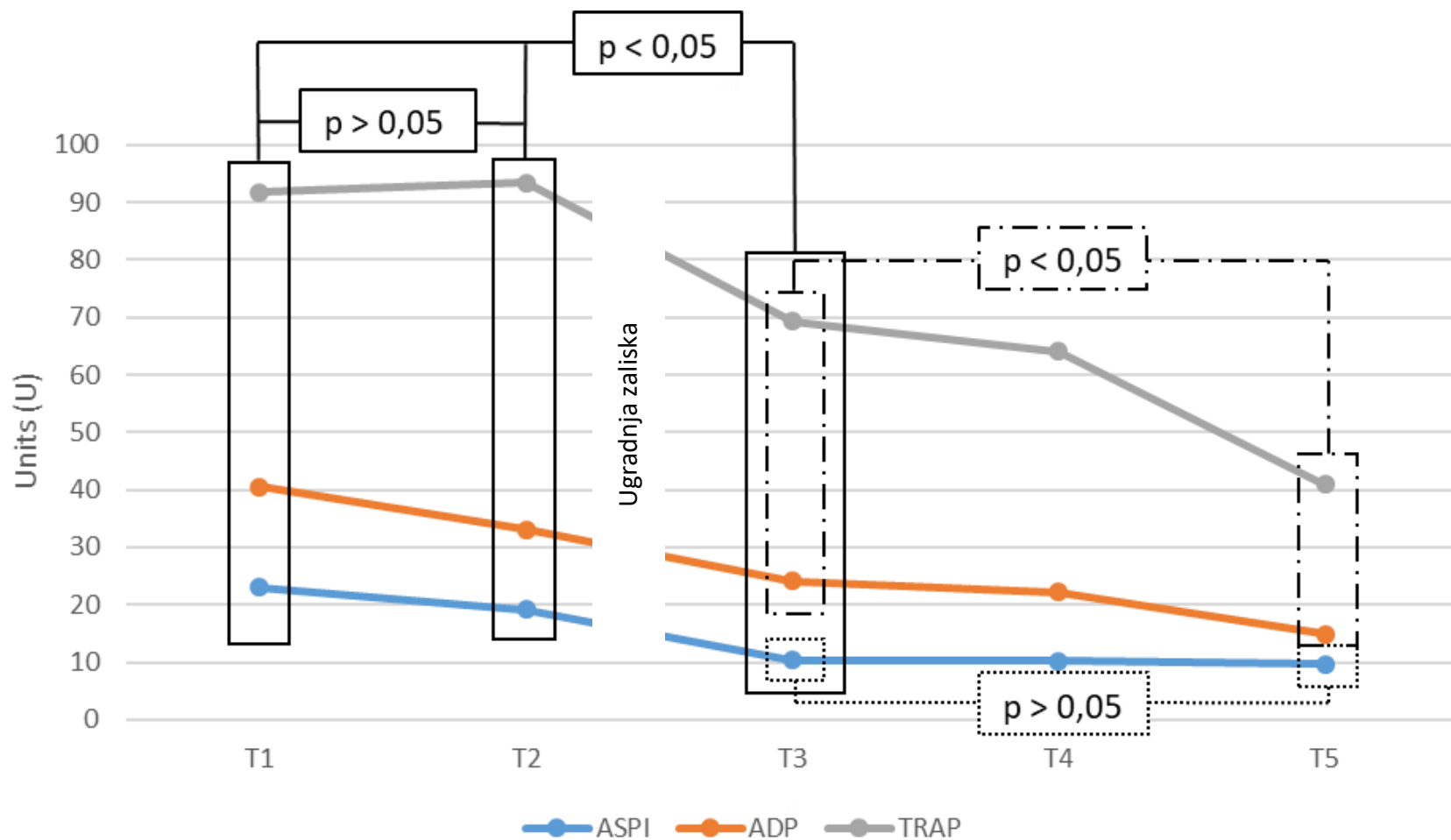
Između vremenskih točaka T1 i T2 nisu zabilježene značajne razlike ni u jednom testu.

Nakon postavljanja valvule (T3) dolazi do značajnog pada u svim trima ispitivanim testovima. Tijekom narednih mjerenja dolazi do daljnjeg pada vrijednosti AT-a koja je statistički značajna u slučaju testova ADP i TRAP (T3 vs T5; ADP test - $p=0,012$; TRAP test - $p<0,001$), dok u ASPI-testu nije značajna ($p=0,636$). Vrijednosti ispitivanih testova agregacije trombocita u mjernim vremenskim točkama te grafički prikaz PFT-a prikazani su u Tablici 12. i na Slici 2.

Tablica 12. Vrijednosti triju ispitivanih testova agregacije trombocita (ASPI, ADP i TRAP) upet vremenskih točaka

	T1	T2	T3	T4	T5	P vrijednost
ASPI	22,97±23,01	19,17±19,61	10,36±11,60	10,23±11,38	9,71±10,68	< 0,001
ADP	40,46±23,68	33,11±20,45	24,15±14,07	22,18±12,63	14,95±8,59	< 0,001
TRAP	91,69±32,50	93,42±27,71	69,31±26,57	64,05±24,20	40,97±17,71	< 0,001

Vrijednosti su izražene u Units (U)



Slika 2. Prikaz promjena vrijednosti AT-a koristeći tri testa (ASPI, ADP i TRAP) u pet vremenskih točaka praćenja u cjelokupnoj populaciji

5.5. Testovi agregacije trombocita nakon podjele u skupine ovisno o stupnju PVR-a nakon ugradnje prve valvule

Prema planu istraživanja ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o stupnju PVR-a nakon ugradnje prve valvule, a prije dodatnih zahvata. U skupini 1 bio je 21 bolesnik koji je nakon inicijalne ugradnje valvule imao samo blagi PVR prema klasifikaciji u pet stupnjeva. U skupini 2 bilo je 19 bolesnika sa značajnim PVR-om, definiranim kao blagim do umjerenim ili višeg stupnja u skladu s klasifikacijom u pet stupnjeva.

Između tih skupina nije bilo značajnih razlika u demografskim osobitostima, osim češće fibrilacije atrijske u skupini 1 (38,1% vs 15,8%; $p=0,040$). Ehokardiografski parametri prije TAVI-zahvata također se nisu značajno razlikovali, osim što su ispitanici u skupini 2 imali više brzine (V_{\max} $4,55\pm 0,72$ vs $4,09\pm 0,66$, $p=0,032$; V_{mean} $3,39\pm 0,54$ vs $2,93\pm 0,38$, $p=0,019$) i gradijente (PG_{\max} $87,68\pm 21,21$ vs $69,54\pm 14,59$ mmHg, $p=0,005$; PG_{mean} $55,53\pm 22,69$ vs $41,47\pm 10,59$ mmHg, $p=0,017$) preko nativnog AV-a, bez razlike u površini otvora zaliska.

Bolesnici u skupini 2 imali su značajno češće ugrađene samošireće valvule ($p=0,032$). Detaljan prikaz svih karakteristika TAVI-zahvata i razlika između navedenih skupina prikazan je u Tablici 13.

Nadalje, između tih skupina nije bilo razlika kako u kliničkim ishodima tako ni u kontrolnim laboratorijskim nalazima, uključujući broj i volumen trombocita (podaci nisu tablično prikazani).

Tablica 13. Prikaz karakteristika TAVI-zahvata ovisno o PVR-u nakon ugradnje prve valvule

	Skupina 1 (n=21)	Skupina 2 (N=19)	P vrijednost
Transfemoralni pristup – n (%)	21 (100)	19 (100)	NS
Vrsta ugrađene valvule – n (%)			0,032
• Samošireća	10 (47,6)	15 (78,9)	
○ Corevalve	2 (9,5)	7 (36,8)	
○ Evolut R	8 (38,1)	8 (42,1)	
• Balonom šireća	11 (52,4)	4 (21,1)	
○ Sapien XT	5 (23,8)	4 (21,1)	
○ Sapien 3	6 (28,6)	0 (0)	
Veličina valvule – n (%)			0,977
• 23	1 (4,8)	1 (5,3)	
• 26	8 (38,1)	7 (36,8)	
• 29	9 (42,8)	8 (42,1)	
• 31	0 (0)	1 (5,3)	
• 34	3 (14,3)	2 (10,5)	
Predilatacija – n (%)	12 (57,1)	8 (42,1)	0,264
Postdilatacija – n (%)	0 (0)	14 (66,7)	< 0,001
Implantacija dodatne valvule – n (%)	0 (0)	3 (15,8)	0,058
Prosječno ukupno trajanje procedure (minute)	152,0±28,7	149,1±31,2	0,946
Prosječna doza ordiniranog zračenja (Grey)	1,31±0,95	1,73±1,15	0,113
Prosječni volumen kontrasta (mililitri)	308,9±95,2	391,1±127,6	0,042

Bolesnici koji su imali značajni PVR nakon implantacije prve valvule (skupina 2) imali su statistički značajno češću neadekvatnu poziciju implantiranog zaliska, eliptični oblik zaliska, veći prosječni opseg valvule i izgonskog trakta lijeve klijetke koji zauzima mlaz regurgitacije te češće vidljiv put regurgitirajućeg mlaza (Tablica 14.).

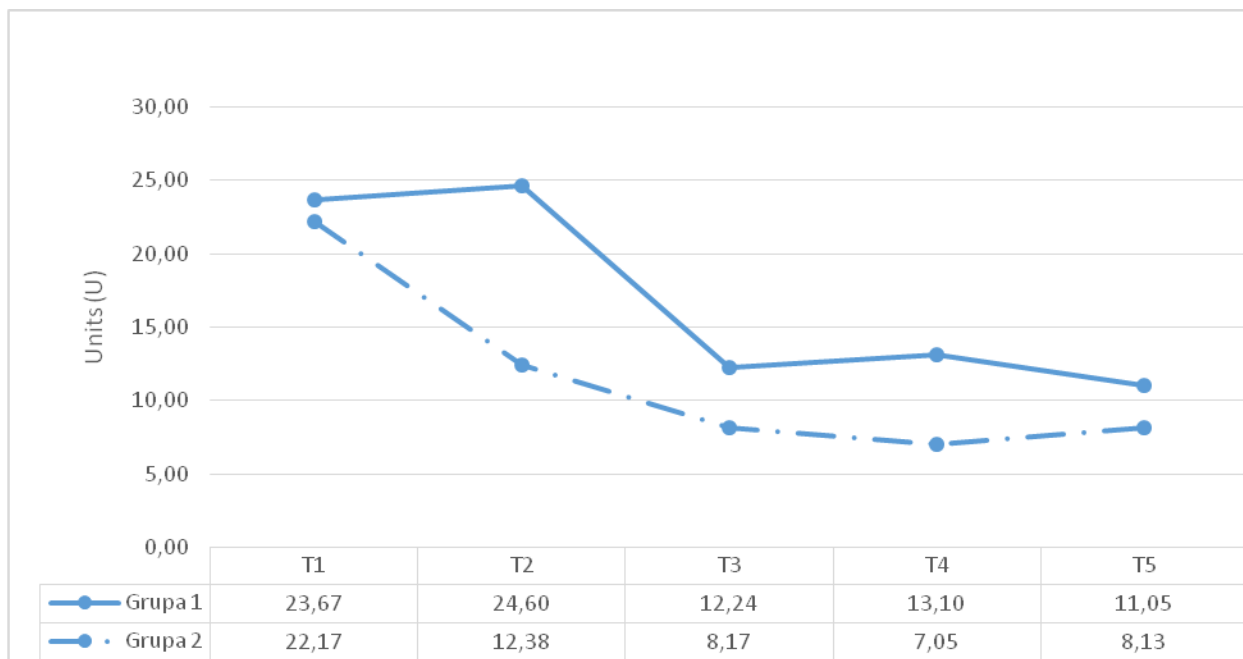
Tablica 14. Prikaz TEE-parametara u bolesnika razvrstanih u skupine ovisno o uspjehu postavljanja prve valvule

	Skupina 1 (n=21)	Skupina 2 (N=16)	P vrijednost
Pozicija valvule - n (%)			
Niska	1 (4,8)	6 (37,5)	0,031
Adekvatna	14 (66,7)	6 (37,5)	
Visoka	6 (28,5)	4 (25,0)	
Oblik valvule - n (%)			
Kružni	20 (95,2)	7 (43,8)	0,001
Eliptični	1 (4,8)	9 (56,3)	
Prosječni % opsega valvule ± SD	5,74±4,16	33,41±21,87	0,002
Prosječni % LVOT ± SD	9,73±8,28	47,51±34,45	< 0,001
Broj regurgitirajućih mlazova – n (%)			
n = 1	12 (57,1)	9 (56,3)	0,069
n = 2	4 (19,4)	5 (31,3)	
n = 3	0 (0)	2 (12,5)	
Vidljiv put regurgitirajućeg mlaza – n (%)	2 (9,5)	14 (87,5)	<0,001

SD – standardna devijacija; LVOT – izgonski trakt lijeve klijetke; PVR – paravalvularna regurgitacija

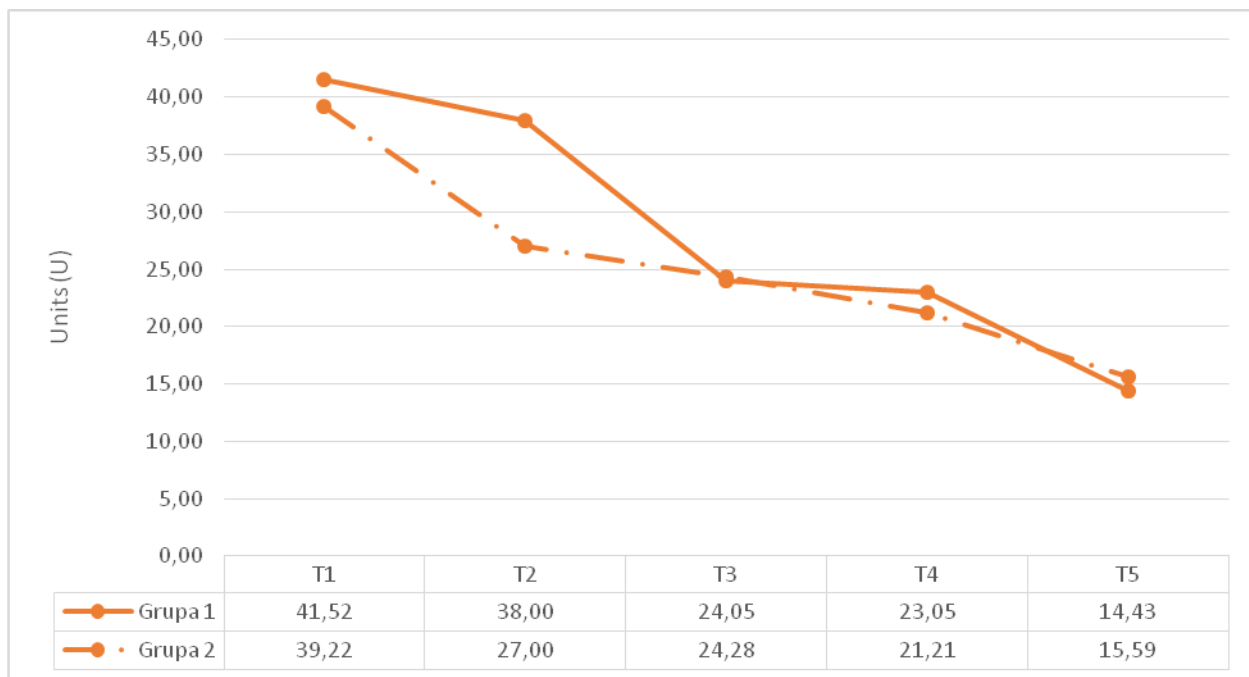
Između skupine 1 i skupine 2 testirane su razlike PFT-a. Testirajući AT koristeći ASPI-test utvrđena je statistički značajna razlika u vremenskim točkama T2 ($p=0,006$) i T4 ($p=0,02$), dok se u ostalim vremenima vrijednosti nisu značajno razlikovale. Ipak, u svim vremenskim točkama zabilježene su niže vrijednosti ASPI-testa u grupi 2 (Slika 3.).

Testirajući PFT koristeći ADP-test i TRAP-test nisu zabilježene statistički značajne razlike između tih skupina ni u jednoj vremenskoj točki praćenja (Slike 4. i 5.). Kao i u ukupnoj populaciji, zabilježen je značajan pad PFT-a za oba testa nakon ugradnje valvule.



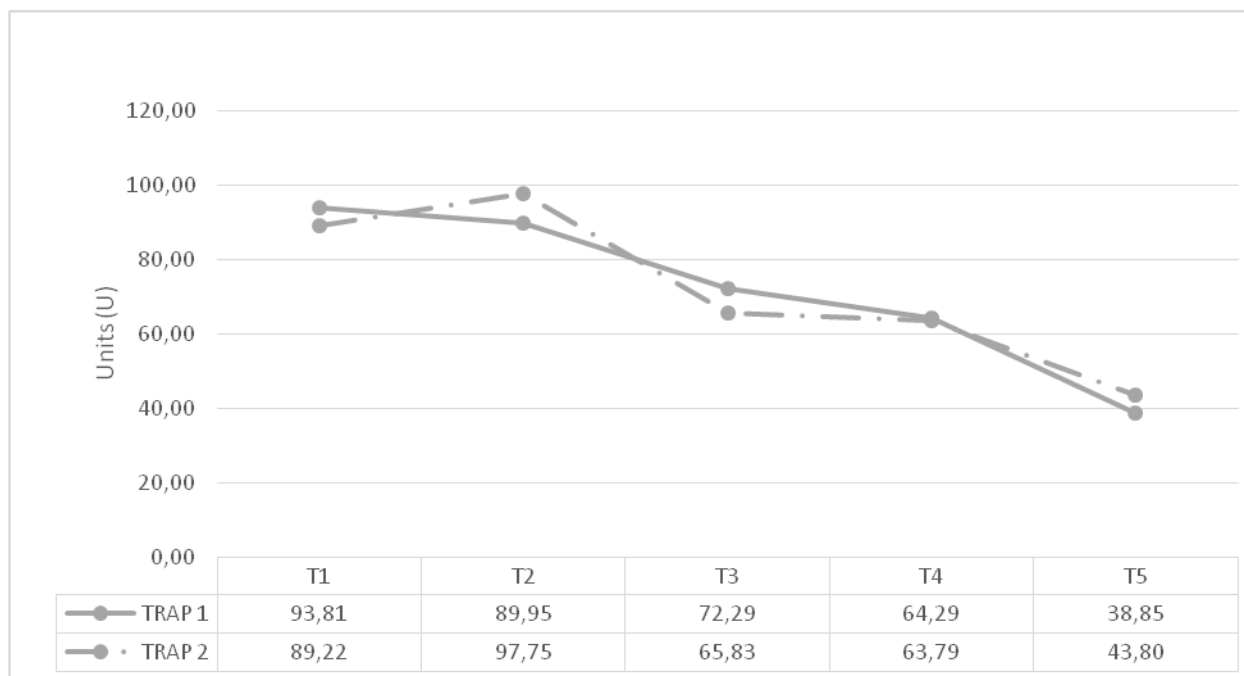
Slika 3. Prikaz vrijednosti ASPI-testa u pet vremenskih točaka praćenja nakon raspodjele ispitanika u dvije grupe ovisno o stupnju PVR-a

Grupa 1 su ispitanici bez značajnog PVR-a nakon ugradnje prve valvule; grupa 2 su ispitanici sa značajnim PVR-om nakon ugradnje prve valvule



Slika 4. Prikaz vrijednosti ADP-testa u pet vremenskih točaka praćenja nakon raspodjele ispitanika u dvije grupe ovisno o stupnju PVR-a

Grupa 1 su ispitanici bez značajnog PVR-a nakon ugradnje prve valvule; grupa 2 su ispitanici sa značajnim PVR-om nakon ugradnje prve valvule



Slika 5. Prikaz vrijednosti TRAP-testa u pet vremenskih točaka praćenja nakon raspodjele ispitanika u dvije grupe ovisno o stupnju PVR-a

Grupa 1 su ispitanici bez značajnog PVR-a nakon ugradnje prve valvule; grupa 2 su ispitanici sa značajnim PVR-om nakon ugradnje prve valvule

Kako bi se sa sigurnošću utvrdilo jesu li vrijednosti agregacije trombocita povezane sa stupnjem PVR-a, proveden je Wilcoxonov test korelacije. Kao zavisne varijable korišteni su postotak (%) opsega cirkumferencije i izgonskog trakta lijeve klijetke koji zauzima regurgitirajući mlaz nakon inicijalne implantacije valvule. Navedene su varijable najpreciznija numerička varijabla kojom se opisuje PVR. Kao nezavisne varijable korištene su apsolutne vrijednost testova ASPI, ADP i TRAP u vremenu T3, kako svaka zasebno, tako i u kombinaciji. Nadalje, testirane su i apsolutne razlike svakog testa u odnosu na T1 ($T3-T1$) te postotak promjene svakog testa u odnosu na T1 ($T3/T1$). Ni u jednoj od gore opisanih kombinacija nije utvrđena statistički značajna korelacija između PVR-a i PFT-a (podaci nisu tablično prikazani).

5.6. Testovi agregacije trombocita nakon podjele u podskupine ovisno o stupnju PVR-a nakon dodatnog TAVI-zahvata

Prema planu istraživanja ispitanici su podijeljeni u tri podskupine ovisno o stupnju PVR-a nakon dodatnih TAVI-zahvata. U podskupini 1 bio je 21 bolesnik koji je nakon inicijalne ugradnje valvule imao samo blagi PVR prema klasifikaciji u pet stupnjeva. Podskupinu 2 činili su bolesnici kojima je nakon dodatnog TAVI-zahvata PVR smanjen iz značajnog u neznačajni. Podskupinu 3 činili su bolesnici kod kojih i nakon pokušaja korektivnih zahvata perzistira značajni PVR u skladu s klasifikacijom u pet stupnjeva.

Usporedbom demografskih osobitosti nisu ustanovljene značajne razlike među navedenim podskupinama, s izuzetkom fibrilacije atriya koja je najčešća u podskupini 1 ($p=0,014$). Ehokardiografski parametri prije TAVI-zahvata također se nisu značajno razlikovali, osim što su ispitanici u podskupinama 2 i 3 imali više gradijente preko nativnog AV-a u odnosu na podskupinu 1 (PG_{max} 95,71±21,68 vs 83±20,36 vs 69,54±14,69 mmHg, $p=0,014$; PG_{mean} 66,29±31,09 vs 49,25±14,10 vs 41,47±10,59 mmHg, $p=0,035$), bez razlike u površini otvora zaliska.

Bolesnici su u podskupinama 2 i 3 statistički značajno češće imali ugrađene samošireće valvule ($p=0,003$). Karakteristike TAVI-zahvata među navedenim trima podskupinama prikazane su u Tablici 15.

Tablica 15. Prikaz značajnih razlika u karakteristikama TAVI-procedure ovisno o stupnju PVR-a nakon dodatnog zahvata

	Podskupina 1 (n=21)	Podskupina 2 (N=7)	Podskupina 3 (N=12)	P vrijednost
Vrsta ugrađene valvule - n (%)				0,003
• Samošireća	10 (47,6)	6 (85,7)	9 (75)	
○ Corevalve	2 (9,5)	1 (14,3)	6 (50)	
○ Evolut R	8 (38,1)	5 (71,4)	3 (25)	
• Balonom šireća	11 (52,4)	1 (14,3)	3 (25)	
○ Sapien XT	5 (23,8)	1 (14,3)	3 (25)	
○ Sapien 3	6 (28,6)	0 (0)	0 (0)	
Postdilatacija - n (%)	0 (0)	7 (100)	7 (58,3)	< 0,001

PVR – paravalvularna regurgitacija

Bolesnici kojima i nakon dodatnog TAVI-zahvata perzistira značajni PVR (podskupina 3) imali su statistički značajno češće eliptičin oblik valvule, veći prosječni opseg valvule i izgonskog trakta lijeve klijetke koji zauzima mlaz regurgitacije te češće vidljiv put regurgitirajućeg mlaza (Tablica 16.). Druge značajne razlike u prijenavedenim parametrima nisu zabilježene.

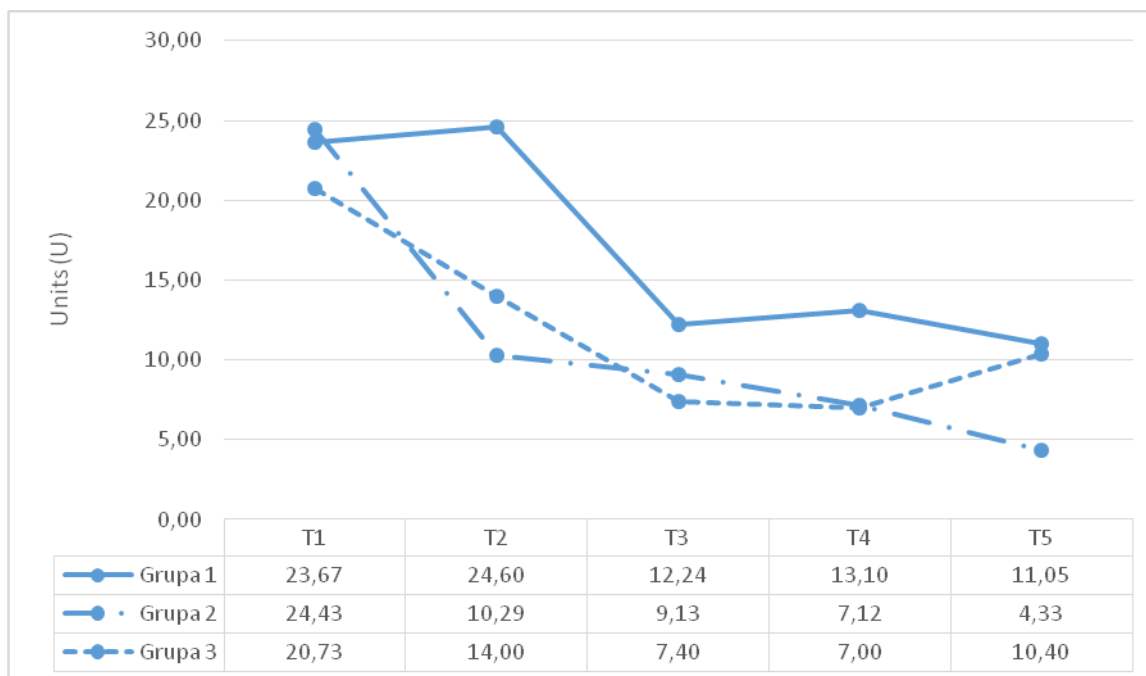
Tablica 16. Prikaz značajnih razlika TEE-parametara nakon dodatnog TAVI-zahvata

	Podskupina 1 (n=21)	Podskupina 2 (N=7)	Podskupina 3 (N=12)	P vrijednost
Oblik valvule - n (%)				
Kružni	20 (95,2)	5 (71,4)	8 (66,7)	0,007
Eliptični	1 (4,8)	2 (28,6)	4 (33,3)	
Prosječni % opsega valvule ± SD	5,74±4,16	9,22±5,35	23,13±8,20	0,016
Prosječni % LVOT ± SD	9,73±8,28	14,34±5,47	23,35±7,74	0,003
Vidljiv put regurgitirajućeg mlaza – n (%)	2 (9,6)	2 (28,6)	10 (83,3)	<0,001

SD – standardna devijacija; LVOT – izgonski trakt lijeve klijetke; PVR – paravalvularna regurgitacija

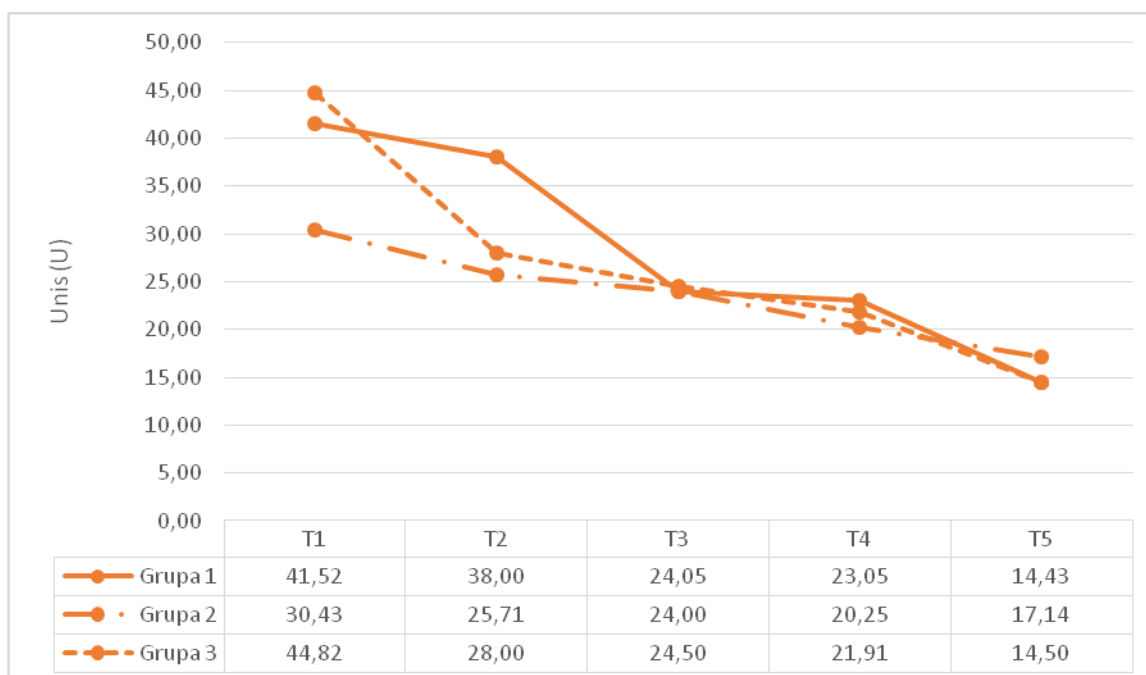
Među podskupinama 1, 2 i 3 testirane su razlike PFT-a. Testirajući PFT koristeći ASPI-test zabilježena je statistički značajna razlika u vremenskoj točki T2 ($p=0,02$), dok se u ostalim vremenima vrijednosti nisu značajno razlikovale (Slika 6.).

Testirajući PFT koristeći ADP-test i TRAP-test nisu zabilježene značajne razlike među podskupinama ni u jednom vremenu praćenja (Slike 7. i 8.). Kao i u ukupnoj populaciji, zabilježen je značajan pad PFT-a za oba testa nakon ugradnje valvule.



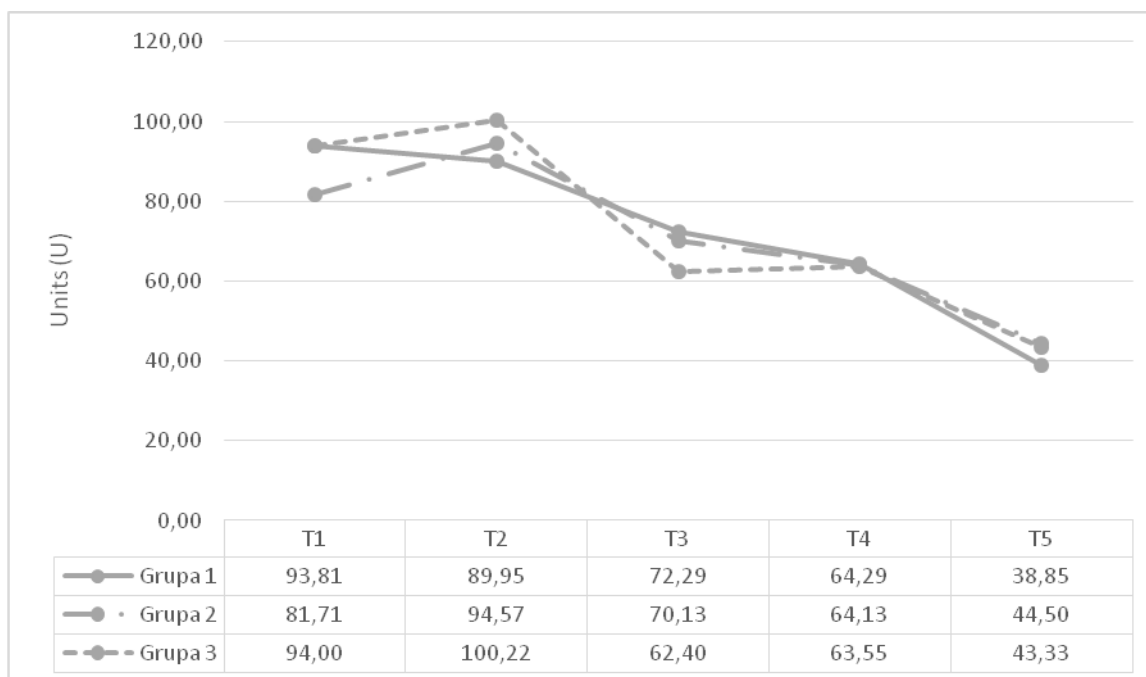
Slika 6. Prikaz vrijednosti ASPI-testa u pet vremenskih točaka praćenja nakon raspodjele ispitanika u tri grupe ovisno o stupnju PVR-a

Grupa 1 su ispitanici bez značajnog PVR-a nakon ugradnje prve valvule; grupa 2 su ispitanici s korigiranim PVR-om nakon dodatnih zahvata; grupa 3 su ispitanici sa zaostalim značajnim PVR-om nakon dodatnog zahvata



Slika 7. Prikaz vrijednosti ADP-testa u pet vremenskih točaka praćenja nakon raspodjele ispitanika u tri grupe ovisno o stupnju PVR-a

Grupa 1 su ispitanici bez značajnog PVR-a nakon ugradnje prve valvule; grupa 2 su ispitanici s korigiranim PVR-om nakon dodatnih zahvata; grupa 3 su ispitanici sa zaostalim značajnim PVR-om nakon dodatnog zahvata



Slika 8. Prikaz vrijednosti TRAP-testa u pet vremenskih točaka praćenja nakon raspodjele ispitanika u tri grupe ovisno o stupnju PVR-a

Grupa 1 su ispitanici bez značajnog PVR-a nakon ugradnje prve valvule; grupa 2 su ispitanici s korigiranim PVR-om nakon dodatnih zahvata; grupa 3 su ispitanici sa zaostalim značajnim PVR-om nakon dodatnog zahvata

Kako bi se sa sigurnošću utvrdilo jesu li vrijednosti agregacije trombocita povezane sa stupnjem PVR-a, ponovno je proveden Wilcoxonov test korelacije. Korištene su prije navedene zavisne varijable (postotak opsega cirkumferencije i izgonskog trakta lijeve klijetke koji zauzima regurgitirajući mlaz), ali u vremenu nakon završenih dodatnih TAVI-zahvata. Kao nezavisne varijable korištene su apsolutne vrijednost testova ASPI, ADP i TRAP u vremenu T4, kako svaka zasebno, tako i u kombinaciji. Nadalje, testirane su i apsolutne razlike svakog testa u odnosu na T1 ($T4-T1$) te postotak promjene svakog testa u odnosu na T1 ($T4/T1$). Ni u jednoj od gore opisanih kombinacija nije utvrđena statistički značajna korelacija između PVR-a i PFT-a (podaci nisu tablično prikazani).

5.7. Modeli višestruke linearne regresije

Prema planu istraživanja konstruirana su tri modela višestruke linearne regresije s četirima varijablama (dob, spol, zaostali gradijent preko zaliska i stupanj PVR-a) za koje se pretpostavilo da će korelirati s testovima AT-a. Međutim, ni u jednom od izračunatih modela višestruke linearne regresije nije pronađena statistički značajna povezanost (Tablice 17. – 19.).

Tablica 17. Model višestruke linearne regresije za vrijednost ASPI-testa

	Procjena (standardna pogreška)	t - vrijednost	p - vrijednost
Dob	-0,58 (0,44)	-1,322	0,195
Spol	-0,82 (3,91)	-0,209	0,836
Zaostali gradijent	-2,95 (1,82)	-1,617	0,115
Stupanj PVR-a	0,13 (0,25)	0,249	0,614
F- vrijednost: 1,138	p- vrijednosti: 0,356	Koeficijent determinacije (R^2): 0,015	

Tablica 18. Model višestruke linearne regresije za vrijednost ADP-testa

	Procjena (standardna pogreška)	t - vrijednost	p - vrijednost
Dob	-0,50 (0,49)	-0,998	0,326
Spol	-2,99 (4,39)	-0,682	0,500
Zaostali gradijent	0,29 (2,05)	0,143	0,887
Stupanj PVR-a	0,10 (0,28)	0,351	0,728
F- vrijednost: 0,374	p- vrijednosti: 0,825	Koeficijent determinacije (R^2): -0,073	

Tablica 19. Model višestruke linearne regresije za vrijednost TRAP-testa

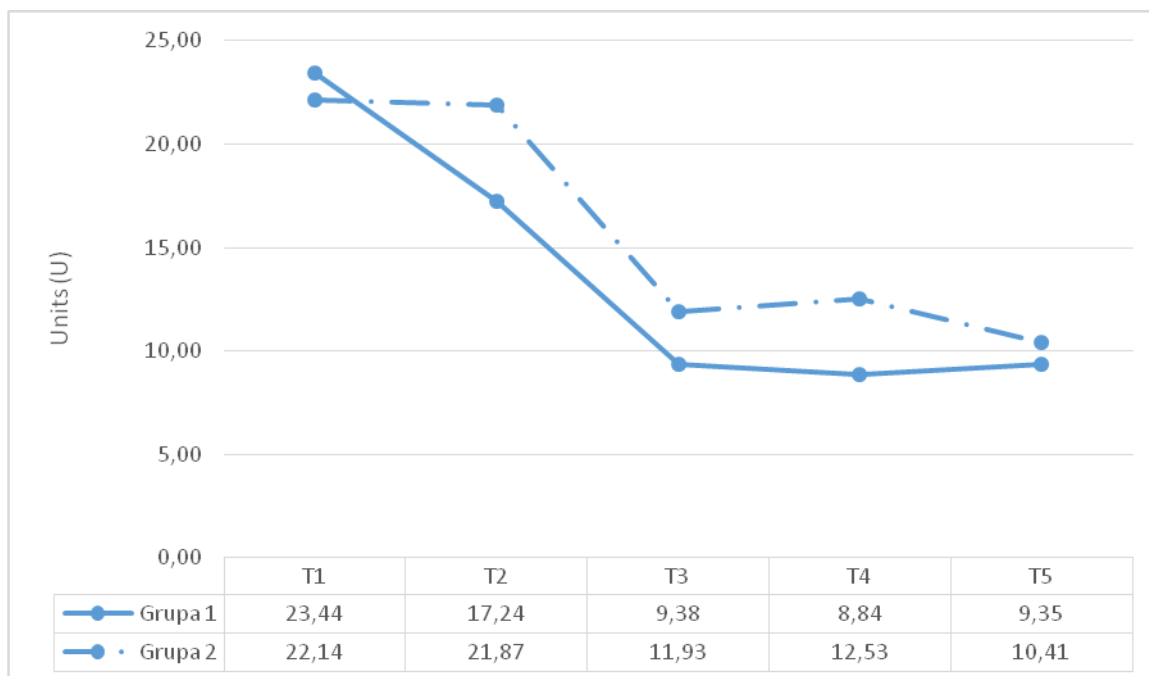
	Procjena (standardna pogreška)	t - vrijednost	p - vrijednost
Dob	0,27 (0,99)	0,278	0,783
Spol	-1,36 (8,75)	-0,156	0,877
Zaostali gradijent	1,70 (4,09)	0,417	0,679
Stupanj PVR-a	-0,41 (0,55)	-0,733	0,469
F- vrijednost: 0,191	p- vrijednosti: 0,942	Koeficijent determinacije (R^2): -0,095	

5.8. Promjene vrijednosti agregacije trombocita ovisno o vrsti valvule i korištenom TAVI-pristupu

Nakon podjele ispitanika na one koji su dobili samošireću (grupa 1, N=25) ili balonom šireću valvulu (grupa 2, N=15) ponovljena je analiza svih ispitivanih parametara. U demografskim i ehokardiografskim parametrima nije bilo značajne razlike između tih grupa. Što se tiče karakteristika TAVI-zahvata, ispitanici u grupi 1 imali su statistički značajno veće dimenzije zalistaka (29,24 vs 26,6; $p=0,005$), u manjem je postotku slučajeva rađena predilatacija (36% vs 73,3%; $p=0,029$), a u većem postotku bolesnika rađena je postdilatacija (48% vs 13,3%; $p=0,040$). Iako su balonom šireće valvule inicijalno imale nižu incidenciju značajnog PVR-a, nakon učinjenih dodatnih TAVI-zahvata razlika nije bila statistički značajna (20% vs 36%, $p=0,285$).

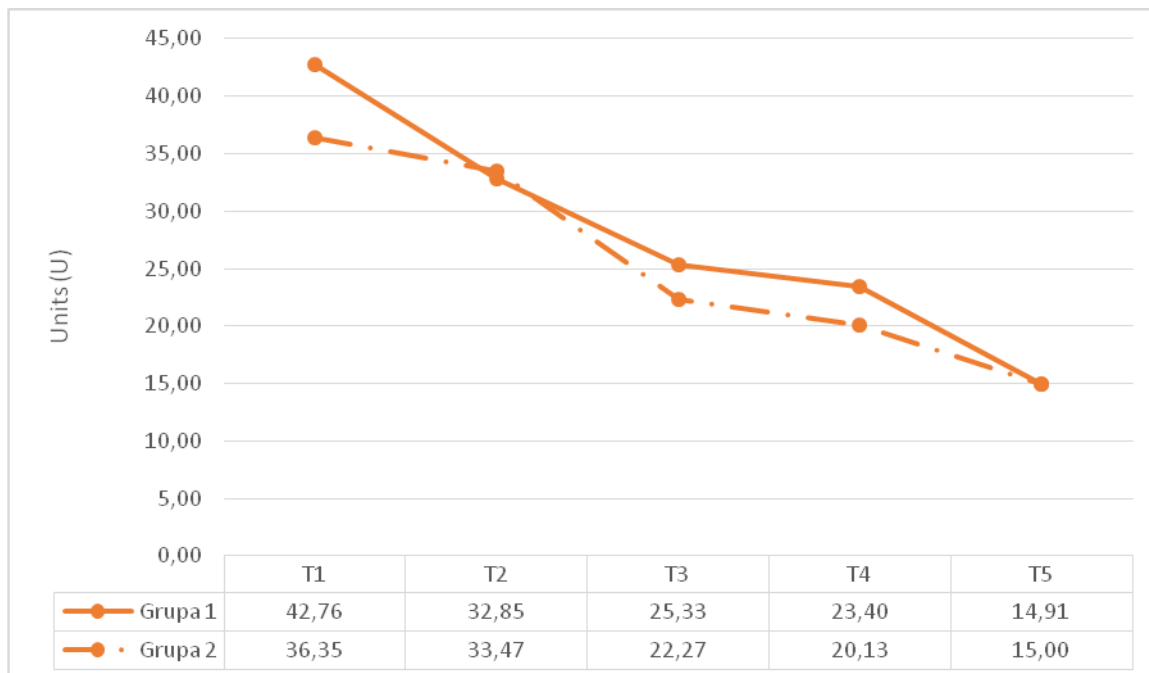
Međutim, nakon podjele zalistaka na grupu koja je koristila starije generacije i grupu koja je koristila novu generaciju umjetnih bioloških valvula (neovisno o njihovoj vrsti), utvrđena je statistički značajno niža učestalost zaostalog PVR-a nakon ugradnje nove generacije zalistaka (13,6% vs 50%, $p=0,012$).

Uspoređujući razlike svih triju korištenih testova agregacije trombocita (ASPI, ADP i TRAP), između tih grupa nisu ustanovljene statistički značajne razlike ni u jednoj vremenskoj točki (Slike 9. – 11.).



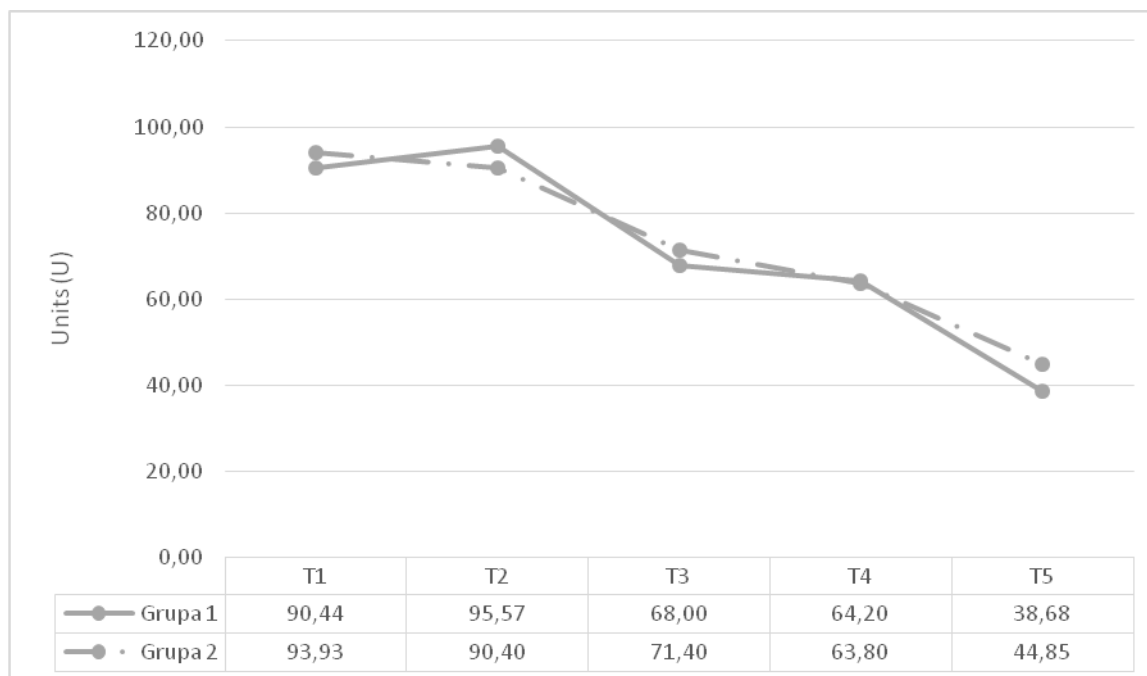
Slika 9. Prikaz vrijednosti ASPI-testa u pet vremenskih točaka praćenja nakon raspodjele ispitanika ovisno o vrsti valvule

Grupa 1 su ispitanici kojima je ugrađena samošireća valvula, a grupa 2 su ispitanici kojima je ugrađena balonom šireća valvula.



Slika 10. Prikaz vrijednosti ADP-testa u pet vremenskih točaka praćenja nakon raspodjele ispitanika ovisno o vrsti valvule

Grupa 1 su ispitanici kojima je ugrađena samošireća valvula, a grupa 2 su ispitanici kojima je ugrađena balonom šireća valvula.



Slika 11. Prikaz vrijednosti TRAP-testa u pet vremenskih točaka praćenja nakon raspodjele ispitanika ovisno o vrsti valvule

Grupa 1 su ispitanici kojima je ugrađena samošireća valvula, a grupa 2 su ispitanici kojima je ugrađena balonom šireća valvula.

Kako se kod svih bolesnika u predmetnom istraživanju koristio transfemoralni pristup, razlike PFT-a ovisne o korištenom pristupu nije moguće odrediti.

5.9. Povezanost vrijednosti agregacije trombocita s krvarećim i tromboembolijskim događajima

U ukupno 16 bolesnika (40%) zahvat se komplicirao određenim stupnjem krvarenja. U 50% slučajeva radilo o klinički neznačajnim krvarenjima. S druge strane, sedmero bolesnika (17,5%) imalo je jako krvarenje. U četiri navrata krvarenje je bilo iz operacijskog polja, u dva slučaja dijagnosticirana je hematurija, a u jednom navratu gastrointestinalno krvarenje. Od njih sedmero, četvero bolesnika zahtijevalo je transfuziju eritrocita. U jednom slučaju (2,5%) radilo se o životno ugrožavajućem krvarenju (tamponada srca). Većina krvarenja dogodila se u prvih pet dana nakon TAVI-zahvata, dok se u dva slučaja krvarenje dogodilo nakon 10 dana od samog TAVI-zahvata.

Ispitanici kod kojih se TAVI-zahvat komplicirao krvarenjem imali su značajno češće kroničnu bubrežnu insuficijenciju (68,7% vs 33,3%; $p=0,028$) i niže vrijednosti inicijalnog hemoglobina ($122,8\pm 14,6$ vs $135,88\pm 17,4$ g/L, $p=0,006$). Uspoređujući skupinu bolesnika koji su imali krvarenje s onima koji ga nisu imali, nisu pronađene statistički značajne razlike u vrijednostima AT-a, kako ni u jednom testu (ASPI, ADP i TRAP) tako ni u jednoj vremenskoj točki praćenja (podaci nisu tablično prikazani).

Ista usporedba učinjena je između bolesnika s jakim krvarenjem i onima bez krvarenja, gdje također nisu ustanovljene statistički značajne razlike u vrijednostima AT-a.

Troje bolesnika razvilo je tromboembolijski događaj definiran kao zbroj ishemijskog moždanog udara, infarkta miokarda ili smrtnog ishoda. Uspoređujući njihove demografske osobitosti s ostalim ispitanicima, bolesnici koji su imali neželjni ishod bili su lošijeg funkcionalnog statusa (NYHA 4 status – 100% vs 18,9%; $p=0,011$) te su češće imali anamnezu preboljene maligne bolesti (66,7% vs 13,5%; $p=0,02$). Nije bilo drugih statistički značajnih razlika kako u ehokardiografskom nalazu tako i u samoj proceduri zahvata kao i završnom rezultatu TAVI-zahvata. Uspoređujući razlike u AT-u nisu nađene statistički značajne razlike kako ni u jednom ispitivanom testu (ASPI, ADP i TRAP) tako ni u jednoj vremenskoj točki praćenja (podaci nisu tablično prikazani).

6. RASPRAVA

Bolesnici uključeni u predmetno istraživanje predstavljaju tipičnu kohortu bolesnika kojima je prema kliničkim smjernicama indiciran TAVI-zahvat (15). Radi se o bolesnicima s teškim AS-om, starije životne dobi (> 75 godina) i barem umjereno visokog rizika kardiokirurške operacije (STS ili Euroscore II > 4).

Glavni cilj istraživanja bio je odrediti dinamiku promjena agregacije trombocita koristeći testove ASPI, ADP i TRAP na Multiplate® uređaju u bolesnika s teškim AS-om podvrgnutih TAVI-ju ovisno o uspjehu zahvata. Hipoteza je da će nakon uspješnog TAVI-zahvata, bez značajnog PVR-a, doći do promjene vrijednosti agregacije trombocita. Naime, s obzirom na to da PVR uzrokuje turbulentni tok krvi u retrogradnom smjeru, pretpostavljeno je da će doći do promjena vrijednosti agregacije trombocita ako se taj uzrok otkloni TAVI-zahvatom.

Kao što je opisano u uvodnom dijelu, umjereni PVR nakon TAVI-zahvata povezan je s lošijim funkcionalnim statusom bolesnika te lošijim kliničkim ishodom i povećanim mortalitetom (18, 97 - 103). S druge strane, rezultati za blagi PVR nakon TAVI-zahvata još su uvijek oprečni (30, 98, 104 - 106). Dodatno, s obzirom na tendenciju izvođenja TAVI-zahvata manje invazivnim pristupom (bez opće anestezije i bez TEE-pregleda) postoji potreba za pronalaskom neinvazivnih surogata za procjenu stupnja PVR-a.

Prema rezultatima provedenog istraživanja, PVR umjerenog ili višeg stupnja (prema PVR klasifikaciji u tri grupe) perzistira u 5% slučajeva, što je u skladu s rezultatima recentnih randomiziranih studija i TAVI-registara (38, 39). S druge strane, kad se PVR definira u pet stupnjeva, učestalost PVR-a koja je veća od blage u predmetnom istraživanju raste na 30% slučajeva. Visoko vjerojatno je upravo taj veliki udio „granično značajnih“ PVR-a (definiranih kao PVR blagog do umjerenog stupnja prema klasifikaciji u pet grupa) uzrok dvosmislenih rezultata postojećih istraživanja o kliničkom značaju blagog PVR-a. Naime, takvi se slučajevi kod nedovoljno preciznog klasificiranja mogu „lako“ uvrstiti ili u one blagog ili pak u one umjerenog stupnja PVR-a, što može presudno utjecati na konačne rezultate. U prilog navedenoj

pretpostavci govore i rezultati istraživanja u sklopu ove disertacije prema kojima kod pet od devet bolesnika koji su prema TEE-u imali PVR blagog do umjerenog stupnja nije bila indicirana/učinjena postdilatacija i/ili dodatna ugradnja valvule.

Iako predmetno istraživanje nije oblikovano tako da utvrdi rizične čimbenike za PVR, iz rezultata disertacije vidljivo je da neadekvatna pozicija i nedovoljna ekspanzija zaliska značajno utječu na razvoj PVR-a, te povećavaju potrebu za naknadnim TAVI-zahvatima. Dodatno, utvrđeno je i da je uspješnost inicijalne implantacije TAVI-valvule u grupi bolesnika s balonom širećim zaliskom veća u odnosu na grupu bolesnika sa samoširećim zaliscima. Ipak, nakon dodatnih TAVI-zahvata u predmetnom se istraživanju kod potonjih bolesnika značajno smanjio stupanj PVR-a, te je PVR u 50% slučajeva postao blagog stupnja. Upravo zbog toga nakon dodatnih TAVI-zahvata u istraživanju u sklopu ove disertacije nije bilo statistički značajne razlike u stupnju PVR-a između vrsta valvula (balonom šireće vs samošireće valvule). Međutim, i tada je postojala statistički značajna razlika u vidu manje pojavnosti PVR-a nakon ugradnje zalistaka novije generacije u odnosu na grupu bolesnika kojima je ugrađivana umjetna biološka valvula starije generacije. Rezultati disertacije podudaraju se s rezultatima prije navedenih studija (36, 77, 114).

Rezultati istraživanja agregacije trombocita (koristeći testove ASPI, ADP i TRAP) inicijalno su analizirani između TAVI-skupine (bolesnici s teškim AS-om predviđeni za TAVI-zahvat na dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji) i kontrolne skupine bolesnika (ispitanici bez teškog AS-a i bez dvojnje antiagregacijske terapije). Uspoređujući vrijednosti agregacije trombocita između tih skupina utvrdila se statistički značajna razlika u ASPI-testu i ADP-testu, dok nije bilo značajne razlike u TRAP-testu. Opisana je razlika očekivana s obzirom na to da ASK i klopidogetrel inhibiraju puteve agregacije koji se ispituju ASPI-testom i ADP-testom, dok na TRAP-test ne djeluje nijedan od korištenih lijekova. Time je utvrđeno da ASK i klopidogetrel ispoljavaju učinak u bolesnika s teškim AS-om, pritom ne utječući na „nativni“ stupanj agregacije trombocita.

Nadalje, rezultati istraživanja u sklopu ove disertacije ukazuju na to da neposredno nakon implantiranja TAVI-valvule dolazi do smanjenja agregacije trombocita u svim trima ispitivanim testovima (ASPI, ADP i TRAP). Razlika je statistički značajna već 10 minuta nakon

postavljanja valvule. Dodatno, razlika se povećava s vremenskim odmakom od samog zahvata, da bi najveća bila trećeg dana nakon učinjenog TAVI-zahvata. Budući da je došlo do smanjenja vrijednosti agregacije trombocita u svim trima ispitivanim testovima, TAVI-procedura dovodi ne samo do pojačanog djelovanja ASK-a i klopidogetrela (što se očituje kao smanjenje vrijednosti ASPI-testa i ADP-testa), već i do smanjenja „nativne“ razine vrijednosti agregacije trombocita, što se očituje kao smanjenje vrijednosti TRAP-testa.

Međutim, opisane promjene vrijednosti agregacije trombocita mjerene u pet vremenskih točaka nije moguće objasniti promjenom gradijenta preko valvule i/ili (ne)postojanjem PVR. S druge strane, moguće je da je konačna niska učestalost umjerene PVR (5% bolesnika u predmetnom istraživanju) nedovoljna za adekvatnu procjenu njihove možebitne povezanosti. Međutim, i nakon inicijalnog postavljanja valvule (kad je učestalost PVR umjerenog ili višeg stupnja bila viša te je iznosila 25%), nije se utvrdila statistički značajna povezanost između PVR stupnja i promjena vrijednosti agregacije trombocita.

Nadalje, niti jedan od provedenih statističkih testova korelacije kao ni višestruka linearna regresija, nisu ustanovili povezanost stupnja PVR s niti jednim testom agregacije trombocita (ASPI, ADP i TRAP) kako odvojeno tako ni skupno u više vremenskih točaka. Dodatno, razlika odnosno statistička povezanost nije ustanovljena ni kad se uspoređivala vrijednost agregacije trombocita ovisno o vrsti ugrađene valvule.

Razdvajanjem grupa bolesnika ovisno o postojanju PVR-a nakon inicijalne implantacije utvrđena je razlika u ASPI-testu u dvjema vremenskim točkama praćenja, jednom prije i jednom nakon postavljanja valvule. Međutim, uvidom i analizom njihovih razlika nije utvrđen mogući uzrok navedenih promjena ASPI-testa. Nije izgledno da su utvrđene razlike uzrokovane implantacijom valvule s obzirom na to da se navedena razlika nalazi kako prije tako i nakon njezine ugradnje. Ipak, statistički gledano, moguće je da je razlika uzrokovana relativno malim grupama (21 ispitanik vs 19 ispitanika).

Valja istaknuti kako su Jimenez i suradnici također utvrdili oscilatorne vrijednosti agregacije trombocita putem arahidonske kiseline (agregacija trombocita testirana VerifyNow

uređajem, koji je sličan uređaju korištenom u istraživanju u sklopu ove disertacije) (152). Ispitanici su bili razvrstani u grupe ovisno o terapiji klopidogrelom ili potentnijim inhibitorom P2Y₁₂ te ovisno o vrijednostima agregacije trombocita (putem ADP-testa). Ni ti autori nisu utvrdili uzrok opisanih oscilacija agregacije trombocita (152).

Prema dosadašnjim saznanjima, postoji osam studija u kojima su se istraživale moguće međuovisnosti vrijednosti agregacije trombocita i TAVI-zahvata (145 - 152). Međutim, samo su četiri studije istraživale promjene vrijednosti agregacije trombocita tijekom određenog razdoblja (dakle, prije i nakon TAVI-zahvata) (145, 147, 149, 152).

Tousek i suradnici mjerili su vrijednosti agregacije trombocita koristeći VerifyNow uređaj. Određivali su vrijednosti agregacije trombocita prije i 30 dana nakon TAVI-zahvata kod 52 ispitanika. Utvrdili su niže vrijednosti agregacije trombocita izmjerene ADP-testom, ali bez statistički značajne razlike između incijalnih vrijednosti i vrijednosti nakon 30 dana (145). Budući da se u istraživanju u sklopu predmetne disertacije nije utvrđivala vrijednost agregacije trombocita nakon trećeg dana (nakon samog TAVI-zahvata), ne mogu se izravno uspoređivati rezultati disertacije s istraživanjem Touseka i suradnika.

Mjereći vrijednosti agregacije trombocita preko ASPI-testa na uređaju Multiplate® *analyzer* i ADP-testa koristeći uređaj VerifyNow, Orvin i suradnici testirali su promjene agregacije trombocita prije i nakon TAVI-zahvata (147). Od 39 bolesnika, njih 25 imalo je ASK u terapiji prije i nakon TAVI-zahvata, a samo 10 bolesnika uzimalo je klopidogrel. Vrijednosti agregacije trombocita određivane su od prvog do trećeg dana prije TAVI-zahvata, potom između trećeg i petog dana nakon zahvata te konačno 30 dana nakon TAVI-zahvata. U objema skupinama zabilježen je pad vrijednosti ispitivanih testova (ASPI i ADP), ali bez statističke značajnosti. Iako je u tom istraživanju zabilježen pad vrijednosti agregacije trombocita (kao i u istraživanju u sklopu predmetne disertacije), on nije bio statistički značajan (147). Ograničenje rezultata istraživanja Orvina i suradnika jest relativno malen uzorak od 25 odnosno samo 10 ispitanika.

Czerwińska-Jelonkiewicz i suradnici ispitivali su vrijednosti AT-a koristeći uređaj VerifyNow (testovi za ASK i ADP) na 100 ispitanika prije i šestog dana nakon TAVI-zahvata u cilju određivanja povezanosti vrijednosti agregacije trombocita s incidencijom krvarenja (149). Opisali su značajan pad vrijednosti agregacije trombocita koristeći ADP-test. S druge strane, u ispitivanju agregacije trombocita putem arahidonske kiseline (pandan ASPI-testu) došlo je do smanjenja vrijednosti agregacije trombocita, ali bez statističke značajnosti.

Suprotno gore opisanim trima istraživanjima, Jimenez i suradnici nisu utvrdili značajni pad vrijednosti agregacije trombocita koristeći ADP-test u 40 bolesnika (uređaj VerifyNow) na terapiji klopidogrelom. Određivali su vrijednosti agregacije trombocita prije TAVI-zahvata te u pet dodatnih vremenskih točaka nakon zahvata (šest sati i 24 sata, pet, 30 i 90 dana nakon TAVI-zahvata). Ipak, važno je istaknuti da je osnovni cilj njihova istraživanja bio dokazati bolju inhibiciju trombocita koristeći potentniji inhibitor receptora P2Y₁₂ (tikagrelor) u skupini od 20 bolesnika (152).

Međutim, a kako je već istaknuto, nijedno od navedenih istraživanja nije utvrdilo koji je uzrok navedenih promjena, odnosno oscilacija vrijednosti agregacije trombocita prije i nakon TAVI-zahvata. Možda je jedan od razloga činjenica da je agregacija trombocita dinamička varijabla s interindividualnim ali i intraindividualnim varijacijama (153). Nadalje, razlike u vrijednostima agregacije trombocita opisane u dosadašnjim istraživanjima i u ovoj disertaciji mogu se pripisati tomu što su različiti istraživači koristili različite metode za mjerenje agregacije trombocita, različite vremenske točke u kojima se samo mjerilo agregaciju trombocita i različite ispitivane skupine bolesnika.

Uvodno opisano istraživanje Van Belle i suradnika koje je utvrdilo da se vrijednosti AT-a preko ADP-testa na uređaju *Platelet Function Analyzer 100* mogu koristiti za procjenu značajnog PVR-a ne može se izravno uspoređivati s rezultatima istraživanja u sklopu ove disertacije, ali ni s drugim gore navedenim istraživanjima (124). Naime, Van Belle i suradnici koristili su vrijednosti AT-a kao surogat za procjenu aktivnosti WVF-a (preciznije MVMT-a), a nisu testirali samu aktivaciju trombocita, što je bio predmet istraživanja ove disertacije (124).

U istraživanju u sklopu disertacije kod 40% bolesnika TAVI-zahvat komplicirao se krvarenjem, od čega je kod sedam (17,5%) ispitanika ono bilo ozbiljno, a kod jednog (2,5%) bolesnika bilo je životno ugrožavajuće. Incidencija tih krvarenja ista je ili nešto veća nego u drugim studijama (76, 77, 146, 149, 150). Za potonje je mogući uzrok davanje doze zasićenja dvojnomo antiagregacijskom terapijom svim bolesnicima u predmetnom istraživanju prije samog TAVI-zahvata, što nije uobičajena klinička praksa u svim kardiološkim centrima.

Nadalje, u istraživanju u sklopu ove disertacije u svim se slučajevima pristupalo na femoralnu arteriju kirurškim putem, koji je invazivniji nego perkutani, te posljedično može pridonijeti razvoju krvarenja. U prilog tomu govori činjenica da je u polovine ispitanika s jakim krvarenjem mjesto krvarenja upravo bilo kirurško polje. S druge strane, kirurški pristup omogućava jasan uvid u operacijsko polje i femoralnu arteriju te preciznu punkciju i zatvaranje. Upravo je takav pristup, barem dijelom, doprinio činjenici da u istraživanju u sklopu disertacije nisu zabilježene vaskularne komplikacije.

Prema rezultatima disertacije, nije pronađena povezanost između triju ispitivanih testova agregacije trombocita i pojavnosti krvarenja. Povezanost se nije ustanovila ni kad se analiziralo ukupno krvarenje bilo kojeg stupnja, ni kad se analiziralo zbirno (ozbiljno i životno ugrožavajuće) krvarenje.

Međutim, ispitanici kod kojih se TAVI-zahvat komplicirao krvarećim komplikacijama imali su značajno lošiju bubrežnu funkciju i niže inicijalne vrijednosti hemoglobina. Poznato je da kronična bubrežna bolest povisuje rizik krvarenja u općoj populaciji čime se, barem dijelom, može objasniti viša incidencija krvarenja u skupini bolesnika s lošijom bubrežnom funkcijom (154, 155). Nadalje, početne niže vrijednosti hemoglobina opisane su u više studija kao neovisni rizični čimbenik za krvarenje nakon TAVI-procedure (156). Moguće je da niže vrijednosti hemoglobina ukazuju na okultno krvarenje, različite etiologije, koje nije prepoznato prije samog TAVI-zahvata.

U skladu s rezultatima disertacije, Polzin i suradnici u svojem istraživanju nisu pronašli povezanost između agregacije trombocita i krvarenja nakon TAVI-zahvata. Oni su testirali

vrijednosti agregacije trombocita u jednoj vremenskoj točki na uzorku od 140 bolesnika od kojih je kod njih 20% došlo do krvarećih komplikacija (146). Slično tomu, Jimenez i suradnici nisu ustanovili značajnu razliku u pojavnosti krvarenja između bolesnika na klopidoirelu i tikagreloru, iako su potonji imali značajno niže vrijednosti agregacije trombocita preko ADP-testa (152).

S druge strane, prema istraživanju koje su proveli Watanabe i suradnici u skupini od 32 ispitanika, postoji značajna povezanost između krvarećih komplikacija i vrijednosti agregacije trombocita (148). Nadalje, osim agregacije trombocita, s krvarećim komplikacijama bili su povezani i netransfemoralni pristupi, ponajprije transapikalni, za koji je poznato da ima veću incidenciju krvarenja (157).

Czerwińska-Jelonkiewicz i suradnici također su opisali značajnu povezanost agregacije trombocita i krvarećih komplikacija čija je incidencija iznosila 30% (149). Povezanost je bila prisutna s vrijednostima agregacije trombocita putem ADP-testa prije i nakon TAVI-zahvata. Budući da je i u tom istraživanju zabilježen značajni pad vrijednosti agregacije trombocita, apsolutne vrijednosti ADP-testa koje predviđaju krvareće komplikacije razlikovale su se prije i nakon TAVI-zahvata pri čemu su vrijednosti bile niže nakon zahvata. Ti su autori također opisali povezanost apsolutnog pada vrijednosti agregacije trombocita s krvarećim komplikacijama pri čemu pad od 78 AU x min (otprilike 8 U) povećava rizik od krvarenja (149).

Moguću povezanost agregacije trombocita s krvarenjem istraživali su Gross i suradnici kod 146 bolesnika s teškim AS-om podvrgnutih TAVI-zahvatu (150). Agregaciju trombocita određivali su u samo jednoj vremenskoj točki na početku TAVI-zahvata, prije ordiniranja heparina, koristeći ADP-test na uređaju Multiplate® analyzer. Prema njihovim rezultatima postoji značajna povezanost vrijednosti ADP-testa i krvarećih komplikacija. Ipak, ADP-test ima relativno skromnu osjetljivost od 58% i specifičnost od 72%, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 53,6%, a negativnu prediktivnu vrijednost od 75,6% za krvareće komplikacije. Većina krvarenja dogodila se u ranom perintervencijskom razdoblju od pet dana, što je u skladu s rezultatima istraživanja provedenog u sklopu ove disertacije (150).

Ipak, uzevši u obzir sve navedeno, ne može se jednoznačno niti sa sigurnošću ustvrditi jesu li krvareće komplikacije povezane s agregacijom trombocita kod bolesnika s teškim AS-om podvrgnutih TAVI-zahvatu.

Suprotno krvarećim komplikacijama, koje su relativno česte nakon TAVI-zahvata, tromboembolijske komplikacije više su od pet puta rjeđe. Identični rezultati dobiveni su i istraživanjem u sklopu disertacije, gdje je ukupna učestalost zbirnih tromboembolijskih komplikacija, sačinjenih od smrtnog ishoda, moždanog udara i infarkta miokarda, iznosila 7,5%. Incidencija tromboembolijskih komplikacija u prethodno navedenim istraživanjima iznosila je između 3% i 7,5%, što također potvrđuje značajno manju incidenciju ishemijskih od krvarećih komplikacija (146, 148, 150, 152). Ni u jednom od spomenutih istraživanja nije ustanovljena značajna povezanost između agregacije trombocita i tromboembolijskih komplikacija. Ipak, potrebno je istaknuti da ni u jednoj studiji to nije bio osnovni cilj istraživanja.

S druge strane, istraživanja su pokazala da su ishemijske komplikacije, ponajprije moždani udar kao najčešća, prvenstveno uzrokovane embolijskim komplikacijama tijekom postavljanja zaliska (158, 159). Nadalje, više metaanaliza nije ustanovilo povezanost različitih kombinacija antitrombocitne terapije s pojavnosti moždanog udara i infarkta miokarda kod bolesnika s teškim AS-om podvrgnutih TAVI-zahvatu (51, 158 - 160).

Nuhrenberg i suradnici na uzorku od 200 ispitanika određivali su postoji li povezanost agregacije trombocita nakon TAVI-zahvata sa zadebljanjem zalistaka dijagnosticiranim MSCT-pregledom (152). Naime, zadebljanje zalistaka TAVI-valvule predmet je mnogih recentnih istraživanja, iako još nije ustanovljena njegova klinička implikacija (161, 162). Smatra se da se radi o mikrotrombozama koje potencijalno dovode do ubrzane degeneracije valvule i potencijalne restenoze (162, 163). Međutim, za navedenu hipotezu nema dovoljno dokaza. Ipak, prema recentnim istraživanjima antikoagulantna (a ne antiagregacijska) terapija dovodi do rezolucije zadebljanja zaliska, što govori u prilog tomu da se radi o trombozama (163). Naime, rezultati spomenutog istraživanja pokazali su da su bolesnici koji su uzimali antikoagulantnu terapiju imali značajno nižu incidenciju zadebljanja zaliska, dok agregacija trombocita nije bila povezana s njom (152).

Istraživanje provedeno u sklopu ove disertacije ima nekoliko ograničenja, od kojih je najveće broj uključenih bolesnika (40 bolesnika TAVI-skupine i 10 ispitanika kontrolne skupine). Ipak, istraživanje je oblikovano tako da se agregacija trombocita određuje u pet vremenskih točaka, od kojih je svaka u drugačijim hemodinamskim uvjetima, zbog čega se u konačnici dobilo ukupno preko 200 mjerenja AT-a za provjeru postavljene hipoteze. Nadalje, za korištenu glavnu statističku metodu za određivanje moguće povezanosti agregacije trombocita s PVR-om, višestruku linearnu regresiju s četirima parametrima, sasvim je dovoljna skupina od 40 TAVI-bolesnika. Također, dobivena p vrijednost jasno je neznačajna, zbog čega nije bilo potrebe za povećavanjem broja ispitanika. Usprkos tomu, rezultati predmetnog istraživanja zorno prikazuju poznate rezultate istraživanja s većim brojem ispitanika i dostupnih TAVI-registara. Sljedeće ograničenje istraživanja u sklopu disertacije jest vrijeme praćenja. Kako je glavni cilj istraživanja bio odrediti mogućnost agregacije trombocita za procjenu PVRa tijekom TAVI-zahvata i u ranom poslijeoperacijskom periodu, agregacija trombocita nije određivana nakon trećeg dana od zahvata. Zbog toga se i ne može zaključivati o dugoročnim učincima opisanih promjena.

Zaključno, uspješno učinjen TAVI-zahvat kod bolesnika s teškim AS-om dovodi do smanjenja agregacije trombocita neovisno o putu aktivacije trombocita. Osim što dolazi do pojačanog učinka ASK-a i klopidogrela, dolazi i do smanjenja „nativne“ agregacije trombocita. Opisane promjene nije moguće objasniti promjenom gradijenta preko aortne valvule i/ili postojanjem PVR-a. Upravo stoga one ne mogu služiti za procjenu (ne)postojanja PVR-a nakon TAVI-zahvata. Nadalje, promjene agregacije trombocita niti su povezane s vrstom ugrađenih valvula, niti utječu na krvareće ili tromboembolijske komplikacije nakon TAVI-zahvata. Ipak, rezultati istraživanja u sklopu ove disertacije pružaju nov uvid i nova znanja potrebna za razumijevanje kompleksnosti intravaskularne okoline za vrijeme TAVI-zahvata. Dodatna istraživanja na većem broju bolesnika potrebna su za potvrdu rezultata i procjenu njihove kliničke značajnosti.

7. ZAKLJUČAK

1. Tijekom TAVI-zahvata dolazi do smanjenja agregacije trombocita ispitivane putem testova ASPI, ADP i TRAP na uređaju Multiplate® *analyzer*. Međutim, na opisane promjene ne utječe značajni PVR zaostao nakon TAVI-zahvata, zbog čega se testovi agregacije trombocita ne mogu koristiti za procjenu PVR-a.
2. Dvojna antiagregacijska terapija acetilsalicilnom kiselinom i klopidogrelom reducira vrijednosti testova ASPI i ADP u bolesnika s teškom aortnom stenozom, pritom ne utječući na vrijednosti TRAP-testa u komparaciji s ispitanicima bez teške aortne stenozе i bez dvojne antiagregacijske terapije.
3. Promjene agregacije trombocita nisu uzrokovane vrstom korištene valvule za TAVI-zahvat.
4. Krvareće komplikacije značajno su češće od tromboembolijskih komplikacija, ali nijedne nisu povezane s agregacijom trombocita prije, tijekom ili nakon TAVI-zahvata.
5. Učestalost PVR-a nakon TAVI-zahvata značajno se smanjuje korištenjem zalistaka nove generacije.
6. TAVI je sigurna i uspješna metoda za liječenje bolesnika s teškom aortnom stenozom.

8. SAŽETAK

Transkateterska ugradnja aortne valvule (TAVI) priznata je metoda liječenja bolesnika s teškom aortnom stenozom (AS). Zbog turbulentnog toka krvi bolesnici s teškim AS-om imaju poremećenu agregaciju trombocita (AT). Cilj je ovog istraživanja ispitati dovodi li uspješan TAVI-zahvat do korekcije AT-a. Hipoteza istraživanja jest da neće doći do promjene AT-a ako nakon zahvata zaostane značajna paravalvularna regurgitacija (PVR) zbog i dalje prisutnog retrogradnog turbulentnog toka krvi. U istraživanje je uključeno 40 bolesnika s teškim AS-om kojima je uspješno učinjen TAVI-zahvat. AT je određivan u pet vremenskih točaka (dvije prije i tri nakon zahvata) koristeći tri agonista agregacije na uređaju Multiplate® *analyzer*. Stupanj PVR-a određen je pomoću transezofagusne ehokardiografije. Značajni PVR ustanovljen je u 25% slučajeva nakon inicijalne ugradnje, odnosno 5% na kraju procedure. Uzastopnim određivanjima AT-a utvrđena je značajna redukcija AT-a u svim trima korištenim testovima 10 minuta nakon inicijalne implantacije s tendencijom smanjivanja u naknadnim mjerenjima. Najniže vrijednosti AT-a dostignute su trećeg dana nakon TAVI-zahvata. Rezultati ukazuju na to da uspješan TAVI-zahvat uzrokuje smanjenje AT-a neovisno o putu aktivacije trombocita. Međutim, na opisane promjene ne utječe značajni PVR zaostao nakon TAVI-zahvata, zbog čega se testovi AT-a ne mogu koristiti za njegovu procjenu. Rezultati pružaju nov uvid i nova znanja potrebna za razumijevanje kompleksnosti intravaskularne okoline za vrijeme TAVI-zahvata.

Ključne riječi: aortna stenoz, transkateterska ugradnja aortne valvule, agregacija trombocita, paravalvularna regurgitacija

9. SUMMARY

Validity of platelet aggregation tests in the assessment of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation

Zvonimir Ostojic, 2019

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a globally approved treatment method for patients with severe aortic stenosis (AS). Due to increased shear stress, these patients have disturbed platelet reactivity (PR). The aim of the research is to investigate whether successful TAVI corrects PR. The hypothesis is that there will be no change in PR in case of significant paravalvular regurgitation (PVR), due to persistent shear stress. The study included 40 patients with severe AS who underwent successful TAVI. PR was measured at 5 time points (2 before and 3 after the implantation) using Multiplate® *analyser* in response to three platelet aggregation agonists. The degree of PVR was determined using transesophageal echocardiography. Significant PVR was observed in 25% of the cases after initial implantation, and in 5% at the end of the procedure. Consecutive measurements of PR, revealed a significant reduction in PR in all three tests, 10 minutes after initial implantation, with continuous reduction in subsequent measurements. The lowest PR values were reached on the 3rd day after TAVI. The results indicate that a successful TAVI induces a decrease in PR, regardless of the platelet activation pathway. However, no association between PVR and PR has been observed, which is why PR cannot be used to assess PVR. These findings add new insights and new knowledge to understanding complex relations in intravascular milieu, following TAVI.

Key words: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, platelet reactivity, paravalvular regurgitation

10. POPIS LITERATURE

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-11.
2. Čikeš I, Miličić D. Bolesti srčanih zalistaka. U: Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Medicinska biblioteka; 2008, str. 507.
3. Dweck MR, Khaw HJ, Sng GK, Luo EL, Baird A, Williams MC, i sur. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? *Eur Heart J*. 2013;34:1567–74.
4. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, i sur. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630–4.
5. Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart*. 2002; 88:348-51.
6. Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:1664-71.
7. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, i sur. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation*. 1995; 92:2163-8.
8. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Vahl CF, Hagl S, Brueckmann M, i sur. Expression of bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-2 in calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2004; 13:560-6.
9. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, i sur. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002; 106:2224-30.

10. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mäyränpää M, Werkkala K, Lommi J, i sur. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:1859-66.
11. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:2257-62.
12. Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler ER 3rd, Schoen FJ, Levy RJ. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol.* 2001; 159:321-7.
13. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in aortic stenosis: the skeleton key. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:561–77.
14. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; 8:471-83.
15. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, i sur. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2739-91.
16. Otto CM. *Textbook of clinical echocardiography*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier;2013. Str 278.
17. Olsson M, Granström L, Lindblom D, Rosenqvist M, Rydén L. Aortic valve replacement in octogenarians with aortic stenosis: a case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1512-6.
18. Adams DH, Popma JJ, Reardon MK, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, i sur. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *E Engl J Med.* 2014; 370: 1790-8.
19. Carnero-Alcazar M, Maroto LC, Cobiella-Carnicera J, Vilacosta I, Nombela-Franco L, Alswies A, i sur. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in moderate and high-risk patients: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51:644-652.
20. Olsson M, Janfjäll H, Orth-Gomér K, Undén A, Rosenqvist M, i sur. Quality of life in octogenarians after valve replacement due to aortic stenosis. A prospective comparison with younger patients. *Eur Heart J.* 1996;17(4):583-9.

21. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, i sur. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1522-8.
22. Badheka AO, Patel NJ, Singh V, Shah N, Chothani A, Mehta K, i sur. Percutaneous aortic balloon valvotomy in the United States: a 13-year perspective. *Am J Med.* 2014;127:744-53.
23. Hosokawa S, Hiasa Y, Seno A, Yasuoka T, Izumi T, Ogura R. Predictors of early restenosis after intracardiac echocardiography guided antegrade balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. *Cardiovasc Interv Ther.* 2018;33:109-15.
24. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, i sur. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:252-89.
25. Cahill TJ, Chen M, Hayashida K, Latib A, Modine T, Piazza N, i sur. Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *Eur Heart J.* 2018;39:2625-34.
26. Hamm CW, Arsalan M, Mack MJ. The future of transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2016;37:803–10.
27. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, i sur. Transcatheter aortic-valve implementation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-607.
28. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, i sur. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-98.
29. Susheel K, Kodali SK, Mathew R i sur. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366:1686-95.
30. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, i sur. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high

- surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2477-84.
31. Holmes DR Jr, Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2015;313:1019-28.
 32. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2173-80.
 33. Duncan A, Ludman P, Banya W, Cunningham D, Marlee D, Davies S, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. Transcatheter aortic valve implantation registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:645-53.
 34. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609-20.
 35. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321-31.
 36. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387:2218-25.
 37. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Ihlberg L, et al. SOURCE 3 Registry Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. *Circulation*. 2017;135:1123-32.
 38. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1695-705.

39. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, i sur. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1706-15.
40. Joint Task Force on the management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A i sur. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33:2451-96.
41. Gagne JJ, Glynn RJ, Avorn J, Levin R, Schneeweiss S. A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:749–59
42. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Juni P, Carrel T, i sur. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:489–96.
43. Puls M, Sobisiak B, Bleckmann A, Jacobshagen C, Danner BC, Hunlich M, i sur. Impact of frailty on short- and long-term morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: risk assessment by Katz Index of activities of daily living. *EuroIntervention.* 2014;10:609–19.
44. Eggebrecht H, Bestehorn M, Haude M, Schmermund A, Bestehorn K, Voigtlander T, i sur. Outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation at hospitals with and without on-site cardiac surgery department: insights from the prospective German aortic valve replacement quality assurance registry (AQUA) in 17 919 patients. *Eur Heart J.* 2016;37:2240–8.
45. Bestehorn K, Eggebrecht H, Fleck E, Bestehorn M, Mehta R, Kuck K-H. Volume-outcome relationship with transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the compulsory German Quality Assurance Registry on Aortic Valve Replacement (AQUA). *EuroIntervention.* 2017;13:914–20.

46. Nimptsch U, Mansky T. Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: observational study using complete national data from 2009 to 2014. *BMJ Open*. 2017;7:e016184.
47. Kurra V, Schoenhagen P, Roselli EE, Kapadia SR, Tuzcu EM, Greenberg R, i sur. Prevalence of significant peripheral artery disease in patients evaluated for percutaneous aortic valve insertion: Preprocedural assessment with multidetector computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:1258-64.
48. Masson JB, Kovac J, Schuler G, Ye J, Cheung A, Kapadia S, i sur. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:811-20.
49. Binder RK, Webb JG, Willson AB, Urena M, Hansson NC, Norgaard BL, i sur. The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: a prospective, multicenter, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:431-8.
50. Barbanti M, Yang TH, Rodès Cabau J, Tamburino C, Wood DA, Jilaihawi H, i sur. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2013;128:244-53.
51. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, i sur. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1552-62.
52. Wu VC, Kaku K, Takeuchi M, Otani K, Yoshitani H, Tamura M, i sur. Aortic root geometry in patients with aortic stenosis assessed by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:32-41.
53. Khalique OK, Kodali SK, Paradis JM, Nazif TM, Williams MR, Einstein AJ, i sur. Aortic annular sizing using a novel 3-dimensional echocardiographic method: use and comparison with cardiac computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7:155-63.

54. Lardizabal JA, O'Neill BP, Desai HV, Macon CJ, Rodriguez AP, Martinez CA, i sur. The transaortic approach for transcatheter aortic valve replacement: initial clinical experience in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2341-5.
55. Petronio AS, De Carlo M, Bedogni F, Marzocchi A, Klugmann S, Maisano F, i sur. Safety and efficacy of the subclavian approach for transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve revalving system. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3:359-66.
56. Greenbaum AB, Babaliaros VC, Chen MY, Stine AM, Rogers T, O'Neill WW, i sur. Transcaval Access and Closure for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Prospective Investigation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:511-21.
57. Oguri A, Yamamoto M, Mouillet G, Gilard M, Laskar M, Eltchaninoff H, i sur. Clinical outcomes and safety of transfemoral aortic valve implantation under general versus local anesthesia. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:602-10.
58. Moss RR, Ivens E, Pasupati S, Humphries K, Thompson CR, Munt B, i sur. Role of echocardiography in percutaneous aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:15-24.
59. Naqvi TZ. Echocardiography in percutaneous valve therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:1226-37.
60. Bagur R, Rodés-Cabau J, Doyle D, De Larocheillère R, Villeneuve J, Lemieux J, i sur. Usefulness of TEE as the primary imaging technique to guide transcatheter transapical aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:115-24.
61. De Brito FS, Carvalho LA, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, i sur. Brazilian TAVI Registry investigators. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85: E153–E162.
62. Rogers T, Waksman R, Harrison JK, Deeb GM, Zhang AQ, Hermiller JB Jr, i sur. Impact of Balloon Predilatation on Hemodynamics and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation with the Self-Expanding CoreValve Prosthesis. *Am J Cardiol*. 2018;121:1358-64.

63. Nijenhuis VJ, Bennaghmouch N, Hassell M, Baan J Jr, Van Kuijk JP, Agostoni P, i sur. Rationale and design of POPular-TAVI: antiPlatelet therapy fOr Patients undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am Heart J.* 2016;173:77-85.
64. Vavuranakis M, Siasos G, Zografos T, Oikonomou E, Vrachatis D, Kalogeras K, i sur. Dual or Single Antiplatelet Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des* 2016;22:4596-603.
65. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [pristupljeno 09.07.2013.]. Dostupno na:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003464.pub2/full?highlightAbstract=anticoagul%7Cvalv%7Cvalves%7Cprosthetic%7Cpatients%7Canticoagulation%7Cfor%7Cwithdrawn%7Cantiplatelet%7Cheart%7Cwith%7Cfour%7Cpatient%7Cprosthet>
66. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, i sur. Updated standardized endpoint for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortiu-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:S45-60.
67. Carroll JD, Vemulapalli S, Dai D, Matsouaka R, Blackstone E, Edwards F, i sur. Procedural experience for transcatheter aortic valve replacement and relation to outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:29.
68. Auffret V, Lefevre T, Van Belle E, Eltchaninoff H, lung B, Koning R, i sur. Temporal trends in transcatheter aortic valve replacement in France: FRANCE 2 to FRANCE TAVI. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:42–55.
69. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, i sur. Impact of the clinical frailty scale on outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2017;135:2013-24.
70. Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK, Williams MR, Genereux P, Reiss GR, i sur. Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2143-50.

71. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Brigewater B, Cunningham AD, Young CP, i sur. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2130-8.
72. Holmes DR Jr, Nishimura RA, Grover FL, Brindis RG, Carroll JD, Edwards FH, i sur. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66:2813-23.
73. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, Brehmer K, Günther RW, Autschbach R, i sur. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2011; 150:142-5.
74. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:340-60.
75. Genereux P, Cohen DJ, Mack M, Rodes-Cabau J, Yadav M, Xu K, i sur. Incidence, predictors and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2605-15.
76. Tomey MI, Mehran R. Bleeding avoidance in transcatheter aortic valve replacement: a call to ACTION? *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7:152-3.
77. Sun Y, Li J, Fan R, Li G, Fu M, Luo S, i sur. Outcomes of Evolut R Versus CoreValve After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-Analysis. *Hear Lung Circ*. 2019. doi: 10.1016/j.hlc.2018.12.013
78. Van Mieghem NM, Tchetché D, Chieffo A, Dumonteil N, Messika-Zeitoun D, van der Boon RM, i sur. Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2012; 110:1361-7.
79. Sedaghat A, Neumann N, Schahab N, Sinning JM, Hammerstingl C, Pingel S, i sur. Routine Endovascular Treatment With a Stent Graft for Access-Site and Access-Related Vascular Injury in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:1-10.

80. Koos R, Mahnken AH, Aktug O, Dohmen G, Autschbach R, Marx N, i sur. Electrocardiographic and imaging predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *J Heart Valve Dis.* 2011;20:83-90.
81. Mohananey D, Jobanputra Y, Kumar A, Krishnaswamy A, Mick S, White JM, i sur. Clinical and echocardiographic outcomes following permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10:e005972.
82. Meredith Am IT, Walters DL, Dumonteil N, Worthley SG, Tchétché D, Manoharan G, i sur. Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from REPRISÉ II study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1339-48.
83. De Torres-Alba F, Kaleschke G, Diller GP, Vormbrock J, Orwat S, Radke R, i sur. Changes in the Pacemaker Rate After Transition From Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Critical Role of Valve Implantation Height. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:805-13.
84. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Larocheilière R, Doyle D, i sur. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010; 31:865-74.
85. Barbanti M, Gulino S, Capranzano P, Immè S, Sgroi C, Tamburino C, i sur. Acute Kidney Injury With the RenalGuard System in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PROTECT-TAVI Trial (PROphylactic effect of furosemide-induced diuresis with matched isotonic intravenous hydration in Transcatheter Aortic Valve Implantation). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1595-604.
86. Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, Vergara R, Parodi G, Antoniucci D. Prognostic value of myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2013; 111:1475-81.
87. Barbash IM, Dvir D, Ben-Dor I, Badr S, Okubagzi P, Torguson R i sur. Prevalence and effect of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013; 111:1337-43.

88. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, i sur. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010; 122:62.
89. Latib A, Naim C, De Bonis M, Sinning JM, Maisano F, Barbanti M, i sur. TAVR-associated prosthetic valve infective endocarditis: results of a large, multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2176-8.
90. Aminian A, Lalmand J, Dolatabadi D. Late contained aortic root rupture and ventricular septal defect after transatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81:E72-5.
91. Latib A, Naganuma T, Abdel-Wahab T, Danenberg H, Cota L, Barbanti M, i sur. Treatment and clinical outcomes of transcatheter heart valve thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001779.
92. Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, i sur. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using vave academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients form 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2317-26.
93. Pollari F, Dell'Aquila AM, Sohn C, Marianowicz J, Wiehofskey P, Schwab J, i sur. Risk factors for paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157:1406-15.
94. Hahn RT, Pibarot P, Leipsic J, Blanke P, Douglas PS, Weissman NJ, i sur. The Effect of Post-Dilatation on Outcomes in the PARTNER 2 SAPIEN 3 Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1710-18.
95. Hahn RT, Khalique O, Williams MR, Koss E, Paradis JM, Daneault B, i sur. Predicting paravalvular regurgitation following transcatheter valve replacement: utility of a novel method for three-dimensional echocardiographic measurements of the aortic annulus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1043–52.

96. Jilaihawi H, Chin D, Spyt T, Jeilan M, Vasa-Nicotera M, Bence J, i sur. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic-Corevalve bioprosthesis. *Eur Heart J*. 2010; 31:857-64.
97. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, i sur. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systemic review of literature. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1585-95.
98. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, i sur. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366:1686-95.
99. Webb JG, Wood DA. Current status of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:483–92.
100. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, i sur. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123:299–308.
101. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366:1705–15.
102. Hayashida K, Lefevre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, i sur. Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:1247–56.
103. Gotzmann M, Korten M, Bojara W, , Lindstaedt M, Rahlmann P, Mügge A, i sur. Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2012;110:1500–6.
104. Kodali S, Piborat P, Douglas PA, Williams M, Xu K, Thourani V, i sur. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 2015; 36:449-56.

105. Van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Iung B, Dallongeville J, et al. Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact long-term mortality: insights from the FRANCE2 registry. *Circulation*. 2014;129:1415-27.
106. Dworakowski R, Wendler O, Halliday B, Ludman P, DeBelder M, Ray S, et al. Device-dependent association between paravalvular aortic regurgitation and outcome after TAVI. *Heart*. 2014;100:1939-45.
107. Yared K, Garcia-Camarero T, Fernandez-Friera L, Llano M, Durst R, Reddy AA, et al. Impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: results from the REVIVAL trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:469-77.
108. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2514–21.
109. Jerez-Valero M, Urena M, Webb JG, Tamburino C, Munoz-Garcia AJ, Cheema A, et al. Clinical impact of the presence of aortic regurgitation following transcatheter aortic valve implantation: insights into the degree and acuteness of presentation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:1022–32.
110. Daneault B, Koss E, Hahn RT, Kodali S, Williams MR, Généreux P, et al. Efficacy and safety of postdilatation to reduce paravalvular regurgitation during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:85–91.
111. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:69-76.
112. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation*. 2007;116:1240-5.

113. Gotzmann M, Lindstaedt M, Mügge A. From pressure overload to volume overload: aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2012; 163:903-11.
114. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, Blackman DJ, Rashid S, Davies S, i sur. Initial Experience of a Second-Generation Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: The UK & Ireland Evolut R Implanters' Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017; 10:276-82.
115. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, Khabbaz K, Reardon MJ, Kleiman NS, i sur. Early outcomes with the Evolut PRO repositionable selfexpanding transcatheter aortic valve with pericardial wrap. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:160–8.
116. Abdel-Wahab M, Mehili J, Freker C, Neumann FJ, Kurz T, Togl R, i sur. Comparison of balloon-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1503-14.
117. Sinning JM, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Ghanem A, Bence J, i sur. Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:11–20.
118. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Beurich HW, Stöcker B, Zachow D, Geist V, i sur. Haemodynamic evaluation of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using cardiovascular magnetic resonance. *Eurointervention.* 2011;7:57–63.
119. Abdel-Wahab M, Abdelghani M, Miyazaki Y, Holy EW, Merten C, Zachow D, i sur. A novel angiographic quantification of aortic regurgitation after TAVR provides an accurate estimation of regurgitation fraction derived from cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:287–97.
120. Gonçalves A, Almeria C, Marcos-Alberca P, Feltes G, Hernández-Antolín R, Rodríguez E, i sur. Three-dimensional echocardiography in paravalvular aortic regurgitation assessment after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:47–55.
121. Orwat S, Diller GP, Kaleschke G, Kerckhoff G, Kempny A, Radke RM, i sur. Aortic regurgitation severity after transcatheter aortic valve implantation is underestimated by echocardiography compared with MRI. *Heart* 2014;100:1933–8.

122. Van Belle E, Rauch A, Vincentelli A, Jeanpierre E, Lagendre P, Juthier F, i sur. Von Willebrand Factor as a Biological Sensor of Blood Flow to Monitor Percutaneous Aortic Valve Interventions. *Circ Res.* 2015;116:1193-201.
123. Thompsonsno JL 3rd, Schaff HV, Dearani JA, Park SJ, Sundt TM III, Suri Rm, I sur. Risk of recurrent gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement in patients with Heyde syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:112-6.
124. Van Belle E, Rauch A, Vincent F, Robin E, Kibler M, Labreuche J, i sur. Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2016;375:335-44.
125. Pawlitschek F, Keyl C, Zieger B, Budde U, Beyersdorf F, Neumann FJ, i sur. Alteration of von Willebrand factor after transcatheter aortic valve replacement in the absence of paravalvular regurgitation. *Thromb Haemost.* 2018;118:103–11.
126. Kibler M, Marchandot B, Messas N, Labreuche J, Vincent F, Grunebaum L, i sur. Primary hemostatic disorders and late major bleeding after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2139–48.
127. Leung, LLK. Overview of hemostasis. U: UpToDate, Mannucci PM ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [pristupljeno 12.12.2018.] Dostupno na: www.uptodate.com
128. 13. Moroi M, Jung SM, Okuma M, Shinmyozu K. A patient with platelets deficient in glycoprotein VI that lack both collagen-induced aggregation and adhesion. *J Clin Invest.* 1989;84:1440-5.
129. Craig JIO, McClelland DBL, Watson HG. Blood disease. U: Colledge NR, ur. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, 21st edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010. Str. 985-1053.
130. Offermanns S. The role of heterotrimeric G proteins in platelet activation. *Biol Chem.* 2000;381:389-96.
131. Reed GL, Fitzgerald ML, Polgar J. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insight into the „secrete“ life of thrombocytes. *Blood.* 2000;96:3334-42.

132. Shattil SJ, Ginsberg MH, Brugge JS. Adhesive signaling in platelets. *Curr Opin Cell Biol.* 1994;6:695-704.
133. Ye F, Kim C, Ginsberg MH. Reconstruction of integrin activation. *Blood.* 2012;119:26-33.
134. Shattil SJ, Kashiwagi H, Pampori N. Integrin signaling: the platelet paradigm. *Blood.* 1998;91:2645.
135. Collier BS, Shattil SJ. The GPIIb/IIIa (integrin α IIb β 3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood.* 2008; 112:3011.
136. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al.; on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014;34:209-15.
137. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol.* 2003; 3:175-80.
138. Cattaneo M. The platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood.* 2011; 117:2102-12.
139. Ziegler S, Schillinger M, Funk M, Felber K, Exner M, Mlekusch W, i sur. Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target receptor gene, P2Y₁₂, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease. *Stroke.* 2005; 36:1394-9.
140. Awidi A, Maqablah A, Dweik M, Bsoul N et Abu-Khader A. Comparison of platelet aggregation using light transmission and multiplate electrode aggregometry in Glanymann thrombasthenia. *Platelets.* 2009;20:297-301.
141. Jámbor C, Weber CF, Gerhardt K, Dietrich W, Spannagl M, Heindl B, i sur. Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of acetylsalicylic acid-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg.* 2009;109:25-31
142. Awidi A, Maqablah A, Dweik M, Bsoul N et Abu-Khader A. Comparison of platelet aggregation using light transmission and multiplate electrode aggregometry in Glanymann thrombasthenia. *Platelets.* 2009;20:297-301.

143. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Mortiz A, i sur. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012;117:531-47.
144. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, Jilma B, Maurer G, Delle-Karth G, i sur. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *Int J Cardiol* 2013;167:2018–23.
145. Tousek P, Kocka V, Sulzenko J, Bednar F, Linkova H, Widimsky P. Pharmacodynamic Effect of Clopidogrel in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Biomed Res Int*. 2013;2013:386074.
146. Polzin A, Schleicher M, Seidel H, Scharf RE, Merx MW, Kelm M, i sur. High on-treatment platelet reactivity in transcatheter aortic valve implantation patients. *Eur J Pharmacol*. 2015;751:24-7.
147. Orvin K, Eisen A, Perl L, Zemer-Wassercug N, Codner P, Assali A, i sur. Platelet reactivity in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Thromb Thrombolysis*. 2106;42:11-8.
148. Watanabe Y, Kozuma K, Ishikawa S, Hosogoe N, Isshiki T. Hyper-Response to Clopidogrel in Japanese Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int Heart J*. 2016;57:190-7.
149. Czerwińska-Jelonkiewicz K, Witkowskib A, Dąbrowskib M, Piotrowskic W, Hryniewieckid T, Stępińska J. The role of platelet reactivity assessment in dual antiplatelet prophylaxis after transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111:233-245.
150. Gross L, Jochheim D, Nitschke T, Baquet M, Orban M, Holdt L, i sur. Platelet Reactivity and Early Outcomes after Transfemoral Aortic Valve Implantation. *Thromb Haemost*. 2018;118:1832-8.
151. Nührenberg TG, Hromek J, Kille A, Hochholzer W, Hein M, Trenk D i sur. Impact of On-Clopidogrel Platelet Reactivity on Incidence of Hypoattenuated Leaflet Thickening After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:12-8.

152. Jimenez Diaz VA, Tello-Montoliu A, Moreno R, Cruz Gonzalez I, Baz Alonso JA, Romaguera R, i sur. Assessment of Platelet REACTivity After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The REAC-TAVI Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:22-32.
153. Mallouk N, Labruyère C, Reny JL, Chapelle C, Piot M, Fontana P, i sur. Prevalence of poor biological response to clopidogrel: a systematic review. *Thromb Haemost.* 2012;107:494-506.
154. Molino D, De Lucia D, Gaspare De Santo N. Coagulation disorders in uremia. *Semin Nephrol.* 2006;26:46-51.
155. Escolar G, Díaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present. *Curr Hematol Rep.* 2005;4:359-67.
156. Stępińska J, Czerwińska K, Witkowski A, Dąbrowski M, Chmielak Z, Kuśmierski K, i sur. Risk factors for bleeding complications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Cardiol J.* 2013;20:125-33.
157. Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, Williams M, i sur. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2016;37: 2252–62.
158. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, i sur. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation.* 2010;121:870–8.
159. Van Mieghem NM, Schipper ME, Ladich E, Faqiri E, van der Boon R, Randjgari A, i sur. Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valv replacement. *Circulation.* 2013;127:2194–201.
160. Nijenhuis VJ, Bennaghmouch N, van Kuijk JP, Capodanno D, Berg JM. Antithrombotic treatment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Thromb Haemost* 2015;113:674–85.
161. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, i sur. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med.* 2015;373:2015–24.

162. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, et al Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: anobservational study. *Lancet* 2017;389:2383–92.
163. Tang L, Lesser JR, Schneider LM, Burns MR, Gössl M, Garberich R, i sur. Prospective Evaluation for Hypoattenuated Leaflet Thickening Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2019;123:658-66.

11. BIOGRAFIJA

Zvonimir Ostojić rođen je 1990. godine u Zagrebu, gdje je završio osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirao je 2014. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu s odličnim uspjehom. U lipnju 2015. godine započeo je specijalizaciju iz kardiologije u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Iste godine upisao je doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Do sada je objavio više stručnih i znanstvenih radova u domaćim i međunarodnim indeksiranim časopisima te je aktivno sudjelovao u više desetaka domaćih i međunarodnih kongresa i tečajeva. Kao suistraživač sudjeluje u nekoliko multicentričnih kliničkih studija. Nakon što je 2018. godine stekao certifikat ECFMG (*Educational Commission for Foreign Medical Graduates*), educirao se u Memorial Herman Hospital u Houstonu, SAD. Član je Hrvatskog i Europskog kardiološkog društva. Uža su područja njegova interesa invazivna kardiologija, koronarna bolest miokarda i strukturne bolesti srca.