



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ
(Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ – ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟ) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ Γ.Ν.Α.
Διευθυντής: Καθηγητής Κων/νος Π.Τσιούφης

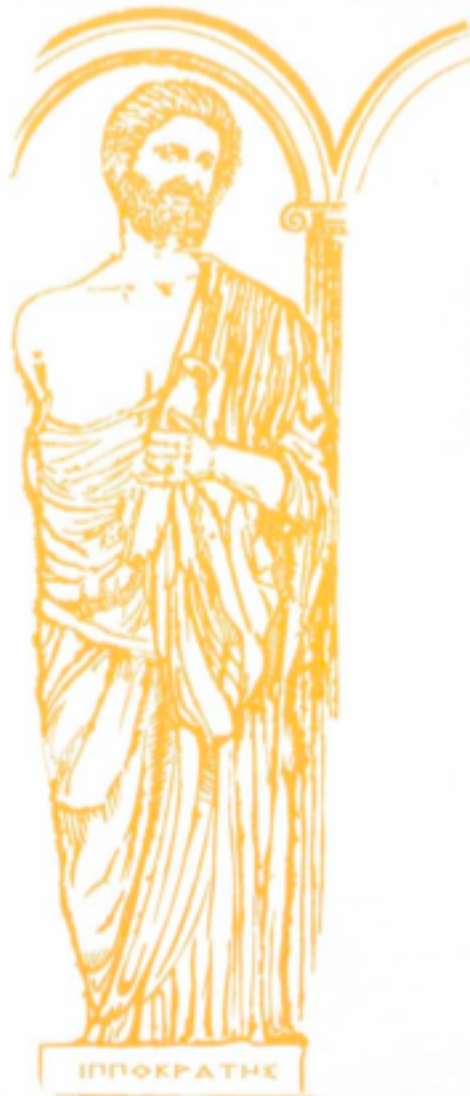


*Συσχέτιση του βαθμού αναστολής των αιμοπεταλίων, με τον αριθμό των παροδικών σημάτων
υψηλής έντασης προς τον εγκέφαλο, κατά την διάρκεια της διακαθετηριακής εμφύτευσης
αορτικής βαλβίδας. Μελέτη με διακρανιακό Doppler*

Βαβουρανάκης Μιχαήλ Ανδρέας
Διδακτορική Διατριβή

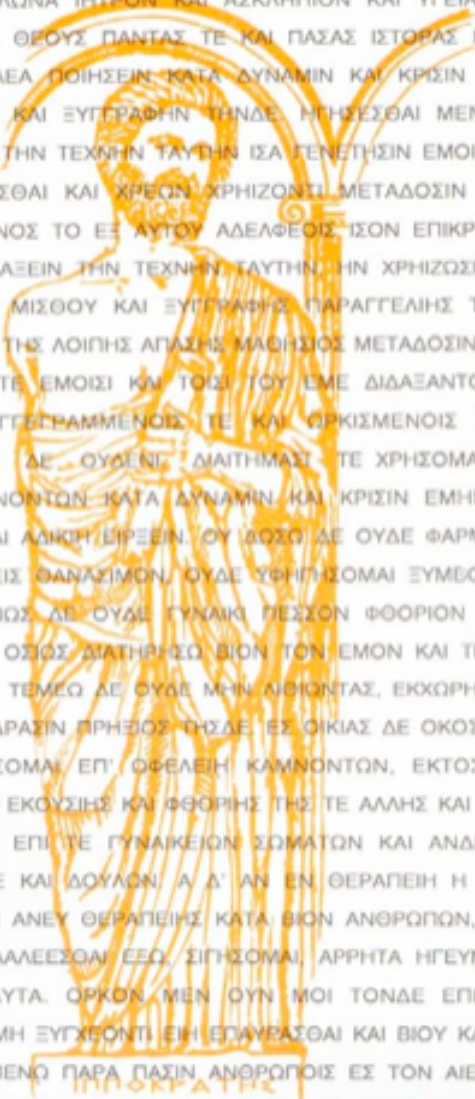
ΑΘΗΝΑ 2021

ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ, ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΟΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΓΙΑΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΕΣΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΡΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΟΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΛΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Θέμα: « Συσχέτιση του βαθμού αναστολής των αιμοπεταλίων, με τον αριθμό των παροδικών σημάτων υψηλής έντασης προς τον εγκέφαλο, κατά την διάρκεια της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας. Μελέτη με διακρανιακό Doppler»

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Δημήτριος Τούσουλης, Καθηγητής

Κωνσταντίνος Τσιούφης, Καθηγητής

Θεόδωρος Παπαϊωάννου, Καθηγητής

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Τούσουλης Δημήτριος, Καθηγητής

Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής

Παπαϊωάννου Θεόδωρος, Καθηγητής

Αγγέλη Κωνσταντίνα, Καθηγήτρια

Γκαντζούλης Κωνσταντίνος, Καθηγητής

Αλεξόπουλος Δημήτριος, Καθηγητής

Κίμων Σταματελόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής

Σιάσος Γεράσιμος, Καθηγητής

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί την αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως»

Άρθρο 202, Νόμος 5343/1932

Στον επιβλέποντα της διδακτορικής διατριβής Αντιπρύτανη
Καθηγητή Δημήτριο Τούσουλη
στην οικογένεια μου,
στον φίλο μου Λέανδρο,
στους μέντορες μου Gary και Thorsten.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Βιογραφικό	8
<u>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	14
1. Ανατομικά χαρακτηριστικά της Αορτικής Βαλβίδας	14
2. Στένωση αορτικής βαλβίδας	19
3. Θεραπεία στένωσης αορτικής βαλβίδας	20
4. Μελέτες διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας	23
5. Μικροεμβολικά Επεισόδια και Εγκεφαλικές Αλλοιώσεις	32
6. Αναστολή λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων	34
7. Διακρανιακό Doppler και παροδικά σήματα υψηλής έντασης (High Intensity Transient Signals (HITS))	36
<u>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	39
Περίληψη στην Ελληνική	39
Περίληψη στην Αγγλική (Abstract)	40
Εισαγωγή	43
Πληθυσμός της μελέτης και επιλογή ασθενών	43
Μέθοδοι	47
Αποτελέσματα	56
Συζήτηση	68
Βιβλιογραφία	72

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΣΠΟΥΔΕΣ

07/2021-07/2024: Ειδικεύομενος Παθολογίας Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, United States of America

04/2017: Υποψήφιος Διδάκτωρ. Α' Καρδιολογική Κλινική & Ομώνυμο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Θέμα: «Συσχέτιση του βαθμού αναστολής των αιμοπεταλίων, με τον αριθμό των παροδικών σημάτων υψηλής έντασης προς τον εγκέφαλο, κατά την διάρκεια της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας. Μελέτη με διακρανιακό Doppler».

2020: Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD. USA. Μάθημα: Introduction to R for public health researchers

2019-2020: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD. USA. Μάθημα: Statistical Methods in Public Health

2009 - 2015: Προπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών. Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή επιστημών υγείας, Τμήμα Ιατρικής (Βαθμός Πτυχίου: «Λίαν Καλώς»).

2003 - 2009: Κολλέγιο Αθηνών. Γυμνάσιο και Ενιαίο Λύκειο. (Βαθμός Απολυτηρίου: «Άριστα», 19.3 / 20)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

07/2021-σήμερα: Internal Medicine Residency Physician, Emory University School of Medicine, Atlanta GA, USA.

07/2019-07/2021: Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA. NIH T32 grant post-doctoral fellow, Επιβλέπων: Dr. Thorsten Martin Leucker

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ - ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

Αγγλικά: Άριστη

Ελληνικά: Άριστη

Γερμανικά: Ικανοποιητική

Άριστη χρήση λειτουργικών συστημάτων MacOS, Windows.

Άριστη χρήση λογισμικού Microsoft Office.

Άριστη χρήση γλώσσας προγραμματισμού R

Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά σχετικές με τη διδακτορική διατριβή

1. Vavuranakis, M., Boudoulas, K.D., Katsarou, O., Vrachatis, D.A., Kalogeras, K.I, Papaioannou, T.G., Siasos, G., Oikonomou, E., Lazaros, G., Vavuranakis, M.A., Deftereos, S., & Tousoulis, D.. Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Structural Heart Disease Interventions Beyond TAVI. Current Pharmaceutical Design. 2016, Dec; 23(9): 1328-1333.
2. Vavuranakis, M., Kariori, M., Scott, L., Kalogeras, K., Siasos, G., Vrachatis, D., Lavda, M., Kalantzis, C., Vavuranakis, M.A., Bei, E., Moldovan, C.M., Oikonomou, E., Stefanadis, C., & Tousoulis, D.. Impact of “high” implantation on functionality of self- expandable bioprosthesis during the short- and long- term outcome of patients who undergo transcatheter aortic valve implantation: Is high implantation beneficial? Cardiovascular Therapeutics. 2018, Apr; 36(3)
3. Vavuranakis, M., Vrachatis, D.A., Siasos, G., Aznaouridis, K., Vaina, S., Moldovan, C., Kalogeras, K., Kariori, M., Bei, E., Papaioannou, T.G., Vavuranakis, M.A., Kolokathis, A.M., Stefanadis, C., & Tousoulis, D. Managing Complications in Transcatheter Aortic Valve Implantation. Hellenic Journal of Cardiology. 2015, Dec; 56(Supplement A): 20-30.
4. Vavuranakis MA, Kalantzis C, Voudris V, Kosmas E, Kalogeras K, Katsianos E, Oikonomou E, Siasos G, Aznaouridis K, Toutouzas K, Stasinopoulou M, Tountopoulou A, Bei E, Moldovan CM, Vrachatis D, Iakovou I, Papaioannou TG, Tousoulis D, Leucker TM, Vavuranakis M. (May 2021) Comparison of Ticagrelor vs Clopidogrel on Cerebrovascular Microembolic Events and Platelet Inhibition during Transcatheter Aortic Valve Implantation. American Journal of Cardiology. 2021, September; 154: 78-85

Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά καταχωρημένα στις βάσεις PubMed ή

Scopus:

1. Leucker, T.M., Blacha, M.J., Jones, S.R, Vavuranakis, M.A., Williams, M.S., Schindler, T.H., Latina, J., Schulman, S.P., & Gerstenblith, G.. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Circulation*. 2020, Jul; 142(4): 419-421
2. Vrachatis, D.A., Vavuranakis, M.A., Tsoukala, S., Giotaki, S., Papaioannou, T.G., Deftereos, G., Giannopoulos, G., Raisakis, K., Tousoulis, D., Deftereos, S., & Vavuranakis, M.. TAVI: Valve in Valve. A new field for structuralists? Literature review.. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020, May; 61(3): 148-153. Cited in PubMed; PMID: 31809790. Pub Status: Published.
3. Vavouranakis, G., Oikonomou, E., Vavuranakis, M.A., Vavuranakis, E., Vogiatzi, G., Lazaros, G., Tsalamandris, S., Galiatsatos, N., Theofilis, P., Santouri, M., & Tousoulis, D.. Relationship between whole grain consumption and arterial stiffness. Results of the Corinthia cross-sectional study. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020
4. Vavuranakis, M.A., Jones, S.R., Cardoso, R., & Gerstenblith, G.. The role of Lipoprotein(a) in cardiovascular disease; Current concepts and future perspectives. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020, Nov-Dec; 61(6):398-403

Κριτής (Reviewer) σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά

Hellenic Journal of Cardiology

Journal of International Medical Research

Ανακοινώσεις σε συνέδρια στο εξωτερικό

1. Charalampos, K., Vavuranakis, M.A., Kariori, M., Voudris, V., Toutouzas, K., Latsios, G., Kosmas E., Kalogeras K., Moldovan, C.M., Bei, E., Kolokathis, A.M., Vrachatis, D., Siasos, G., Tousoulis, D., & Vavouranakis, E.. (November, 2018). Effectiveness of Platelet Inhibition on

Reducing High-Intensity Transient Signals to Cerebral Circulation during TAVI Poster presented at: American Heart Association (AHA) Scientific Session; Chicago, IL, USA.

2. Kalantzis, C., Vavuranakis, M.A., Kariori, M., Voudris, V., Toutouzas, K., Kalogeras, K., Moldovan, C.M., Siasos, G., Tousoulis, D., & Vavuranakis, M.. (September, 2018). Are high-intensity transient signals detected by transcranial doppler during TAVI related to platelet inhibition? Poster presented at: Percutaneous Coronary Revascularization (PCR): London Valves; London, GBR.

3. Kalantzis, C., Vavuranakis, M.A., Voudris, V., Kosmas, E., Toutouzas, K., Iakovou, I., Latsios, G., Kalogeras, K., Bei, E., Moldovan, C.M., Kariori, M., Katsarou, O., Siasos, G., Tousoulis, D., & Vavouranakis, E. (March, 2019). Drug Related Platelet Inhibition: Is There a Role for Reduction of Cerebral Micro- emboli in Transcatheter Aortic Valve Implantation Patients? Poster presented at: American College of Cardiology 68th Annual Scientific Session; New Orleans, LA, USA.

4. Vavuranakis, M.A., Jones, S.R., Blaha, M.J., Schulman, S.P., Williams, M.S., Gerstenblith, G., & Leucker, T.M. (February, 2020). Lipoprotein (a) at the time of acute coronary syndrome presentation is significantly higher in African Americans compared to European Americans. Poster presented at: Johns Hopkins University Department of Medicine & Whiting School of Engineering Research Retreat. Nanomedicine: Treating Diseases at the Molecular Level; Baltimore, MD, USA.

5. Vavuranakis, M.A., Kalantzis, C., Kariori, M., Voudris, V., Kosmas, E., Kalogeras, K., Moldovan, C.M., Latsios, G., Kolokathis, A., Bei, E., Vrachatis, D., Katsarou, R., Siasos, G., Tousoulis, D., & Vavuranakis, E.. (November, 2018). Cerebrovascular micro-emboli in TAVI patients. The role of drug related platelet inhibition Poster presented at: American Heart Association (AHA) Scientific Session; Chicago, IL, USA.

6. Vavuranakis, M.A., Kalantzis, C., Kariori, M., Voudris, V., Toutouzas, K., Kosmas, E., Kalogeras, K., Bei, E., Tousoulis, D., & Vavouranakis, E.. (September, 2018). Drug-Related

platelet inhibition and embolic high-intensity transient signals during TAVI Poster presented at: Percutaneous Coronary Revascularization (PCR): London Valves; London, GBR.

7. Vavuranakis, M.A., Kalantzis, C., Voudris, V., Toutouzas, K., Kariori, M., Kalogeras, K., Kosmas, E., Latsios, G., Moldovan, C.M., Bei, E., Vrachatis, D., Kolokathis, A., Siasos, G., Tousoulis, D., Vavuranakis, E.. (September, 2018). Embolic high-intensity transient signals during TAVI: The role of Antiplatelet Regimen Poster presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT); San Diego, CA, USA.

8. Vavuranakis, M.A.. (April, 2013). New Data in the interventional treatment of structural heart disease. Oral Presentation presented at: 19th Scientific Congress of Hellenic Medical Students (ESFIE) & 7th International Forum, 17th Olympiad of Medical Knowledge.; Patras, GRC.

9. Vavuranakis, M.A., Blaha, M.J., Jones, S.R., Williams, M.S., Schindler, T.H., Latina, J., Schulman, S.P., Gerstenblith, G., & Leucker, T.M.. (November, 2020). Evolocumab Inhibits the Acute Rise in Lipoprotein(a) in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI)- Results from the EVACS Study Oral Presentation presented at: American Heart Association Scientific Session; Dallas, TX, USA.

10. Vavuranakis, M.A., Kalantzis, C., Voudris, V., Kosmas, E., Iakovou, I., Katsianos, E., Toutouzas, K., Latsios, G., Kariori, M., Moldovan, C.M., Bei, E., Siasos, G., Tousoulis, D., & Vavouranakis, E.. (May, 2019). Platelet inhibition affects high-intensity transient signals to cerebral circulation during TAVI Oral Presentation presented at: EuroPCR; Paris, FRA.

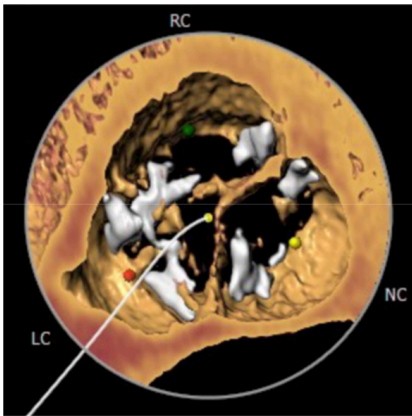
BPABEIA

Ruth L. Kirschstein Institutional Research Training Program; T32HL007227 training grant- Pathophysiology of Myocardial Disease. Johns Hopkins University School of Medicine. Department of Medicine, Division of Cardiology.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ανατομικά χαρακτηριστικά της Αορτικής Βαλβίδας.

Η αορτική βαλβίδα βρίσκεται εντός του αορτικού δακτυλίου, ο οποίος αποτελεί τμήμα του ινώδους σκελετού της καρδιάς, και αποτελεί όριο με το κοιλιακό μυοκάρδιο. Τα διάφορα στοιχεία του βαλβιδικού μηχανισμού και των υποστηρικτικών δομών αυτού έρχονται σε επαφή και με τις τέσσερις καρδιακές κοιλότητες, καθώς η αορτική ρίζα βρίσκεται τοπογραφικά στο κέντρο της καρδιάς. Ως αορτική ρίζα νοείται η περιοχή από τη πρόσφυση των πτυχών της αορτικής βαλβίδας στο βασικό τμήμα εντός της αριστερής κοιλίας έως και την πρόσφυση αυτών περιφερικά στο επίπεδο της φλεβοσωληνώδους συμβολής (sinotubular junction). Η αορτική βαλβίδα αποτελείται από τρεις μηννοειδείς πτυχές. Αντίστοιχα προς αυτές και σε συνοχή με το τοίχωμα της ανιούσας αορτής σχηματίζονται οι αορτικοί κόλποι ή κόλποι του Valsava (αριστερός, δεξιός, μη στεφανιαίος) από τους οποίους εκφύονται οι σύστοιχες στεφανιαίες αρτηρίες.



Εικόνα: Ασβεστωμένη στενωτική αορτική βαλβίδα όπως απεικονίζεται σε αξονική τομογραφία πολλαπλών τομών. RC: Right coronary cusp (δεξιά στεφανιαία πτυχή), NC: non-coronary cusp (μη-στεφανιαία πτυχή), LC: left coronary cusp (αριστερή στεφανιαία πτυχή). Η γραμμή απεικονίζει το στόμιο της βαλβίδας. Λευκό χρώμα απεικονίζει εναποθέσεις ασβεστίου.

Το σύμπλεγμα της αορτικής βαλβίδας

Η αορτική ρίζα είναι μια σύνθετη και δυναμική δομή που περιλαμβάνει τον αορτικό δακτύλιο, την αορτική κολποσωληνώδη συμβολή, τους κόλπους του Valsalva, τις «κομμισούρες» των πτυχών της αορτικής βαλβίδας και τις ίδιες τις πτυχές της βαλβίδας.

Ανατομικά, ο δακτύλιος θεωρείται το σημείο σύνδεσης των ημισεληνοειδών γραμμών/μηνίσκων των αορτικών πτυχών (δεξιά, οπίσθια και αριστερή μηνοειδής βαλβίδα) στους αορτικούς κόλπους Valsalva. Ωστόσο, όταν πραγματοποιείται η μέτρηση της διαμέτρου του αορτικού δακτύλιου, ο δακτύλιος υπολογίζεται συχνά στο κολποσωληνώδες αορτικό όριο της βαλβίδας. Οι παραπάνω δύο ορισμοί, εμφανώς παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές και επιπτώσεις στην κλινική πράξη. Όπως οι αορτικές πτυχές είναι προσκολλημένες στο τοίχωμα της αορτικής ρίζας με καμπυλότητα (crown), τρεις τριγωνικές περιοχές (κόλποι) δημιουργούνται μεταξύ των τριών ημισεληνοειδών πτυχών, που τα ελεύθερα χείλη τους προβάλλουν προς τα άνω στον αυλό της ανιούσας αορτής. Το τρίγωνο μεταξύ του αριστερού και του μη στεφανιαίου κόλπου είναι παραπλήσιο-γειτονικό με την πρόσθια γλωχίνα της μιτροειδούς βαλβίδας. Το τρίγωνο μεταξύ της μη στεφανιαίας και της δεξιάς πτυχής είναι γειτονικό με τη μεμβρανώδες τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Το τελευταίο τρίγωνο μεταξύ των δύο στεφανιαίων πτυχών συνδέεται με το μυϊκό διάφραγμα.

Η αορτική ρίζα συχνά περιγράφεται πως ομοιάζει με σχήμα κορώνας το οποίο διατέμνεται από τρία οριζόντια επίπεδα. Η κορυφή της κορώνας, η οποία παρουσιάζεται ως ένα ιδεατό πλάνο το οποίο δια τέμνει το σχήμα δακτύλιου της κολποσωληνώδους συμβολής σε οριζόντια θέση, δημιουργείται από τις περιφερικές συνενώσεις των αορτικών πτυχών στις κομμισούρες. Η βάση της κορώνας είναι ένα εικονικό πλάνο, το οποίο δημιουργείται από τις οριζόντιες διατομές των συνδέσμων των βάσεων των αορτικών πτυχών. Μεταξύ αυτών των δύο πλάνων υπάρχει η πραγματική ανατομική αορτοκοιλιακή συμβολή, η οποία δημιουργεί το τρίτο εικονικό οριζόντιο πλάνο της αορτικής ρίζας. Δέον να σημειωθεί ότι αυτά τα εικονικά πλάνα δεν είναι απαραίτητα παράλληλα μεταξύ τους.

Παραδοσιακά, ο αορτικός δακτύλιος υπολογίζεται με τη χρήση του δισδιάστατου διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος στη παραστερνική προβολή της αριστερής κοιλίας, κατά μήκος του ιδεατού πλάνου της βάσης της κορώνας, στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας στο κατώτερο σημείο των πτυχών της αορτικής βαλβίδας. Ο αορτικός δακτύλιος μπορεί να

υπολογισθεί και από το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα στις 125 – 140 μοίρες του μακρού άξονα της αριστερής κοιλίας. Αυτή η μέτρηση λαμβάνεται από το εσωτερικό χείλος του διαφραγματικού ενδοκαρδίου μέχρι το εσωτερικό χείλος της πρόσθιας πτυχής της μιτροειδούς βαλβίδας στο σημείο σύνδεσής της με τις πτυχές της αορτικής βαλβίδας στη μέσο-διαστολή. Υπάρχουν πολλά σημαντικά σημεία σχετικά με τον υπολογισμό της διάστασης του δακτυλίου. Ο δακτύλιος δεν είναι σφαιρικός και για το λόγο αυτό διαφορετικές παράμετροι οι οποίες χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό διαφόρων πλάνων του δακτυλίου δεν αποδίδουν απαραίτητα τα ίδια αποτελέσματα. Όταν υπολογίζεται η διάμετρος του δακτυλίου από τις δισδιάστατες μεθόδους (συνήθως διοισοφάγειο υπερηχογράφημα ή διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα), ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί προκειμένου να ληφθεί η μέγιστη διάμετρος, γιατί η διάνοιξη των βαλβίδων (στις λήψεις που συχνά υπολογίζονται) δεν αναδεικνύει απαραίτητα τη μέγιστη διάμετρο. Επιπρόσθετα με τη μέτρηση των διαστάσεων του αορτικού δακτυλίου, οι μετρήσεις στην κολποσωληνώδη συμβολή και στην ανιούσα αορτή είναι εξίσου σημαντικές.

Κολποσωληνώδης συμβολή (ΚΣ)

Η ΚΣ είναι μια κυκλική κορυφή/ράχη από ινοελαστικό συνδετικό ιστό η οποία παρέχει έναν μηχανισμό στερέωσης της αορτικής βαλβίδας, καθώς λειτουργεί ως μια περιφερική ζώνη σύνδεσης των ινωδών συνδέσμων των πτυχών. Ανατομικά η ΚΣ σηματοδοτεί το μεταβατικό σημείο από την αορτική ρίζα στην ανιούσα αορτή. Σοβαρή ασβέστωση της ΚΣ μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα στην εμφύτευση εκπτυσσόμενου μπαλονιού στην αντικατάσταση βαλβίδας με TAVI.

Κόλποι του Valsalva

Οι κόλποι του Valsalva οριοθετούνται περιφερικά από την ΚΣ και στο εγγύς τμήμα από τη σύνδεση των μηνοειδών πτυχών της αορτικής βαλβίδας. Οι κόλποι του Valsalva αποτελούν διευρυμένα τμήματα της αορτικής ρίζας τα οποία είναι διασυνδεδεμένα από ένα δίκτυο ινωδών τριγώνων και η λειτουργία τους είναι να παρέχουν στήριξη στην αορτική βαλβίδα. Υπάρχουν τρεις κόλποι του Valsalva, οι οποίοι ονομάζονται ανάλογα με την στεφανιαία αρτηρία που εκφύεται από

αυτούς: δεξιός στεφανιαίος, αριστερός στεφανιαίος και μη στεφανιαίος κόλπος. Η μοναδικότητα του μη στεφανιαίου κόλπου έγκειται στο ότι στηρίζεται στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Αυτή η ανατομική σχέση έχει πολλές επιπτώσεις για τον επεμβατικό καρδιολόγο. Όταν πραγματοποιείται παρακέντηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η ορατότητα του μη στεφανιαίου κόλπου είτε με χορήγηση σκιαγραφικού ή την τοποθέτηση pigtail καθετήρα, βοηθά να αποφευχθεί η διάτρηση της αορτής. Ο ωοειδής βόθρος και το ανοικτό ωοειδές τρήμα (patent foramen ovale- PFO) βρίσκονται ακριβώς όπισθεν του μη στεφανιαίου κόλπου. Εάν η αορτή είναι διατεταμένη, και υπάρχει μια ευμεγέθους ευσταχιανή βαλβίδα, είναι πιθανό να προκληθεί στροφή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

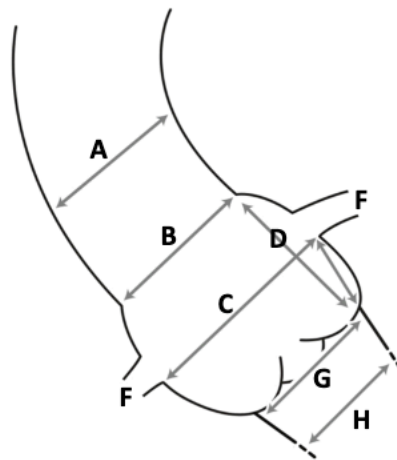
Αορτικές πτυχές

Η αορτική βαλβίδα τυπικά αποτελείται από τρία ημισεληνοειδή φύλλα ή αλλιώς αορτικές πτυχές ανομοιόμορφου μεγέθους, και βρίσκονται συνδεδεμένα περιφερικά στην αορτική ρίζα, στο επίπεδο/σημείο της ΚΣ, ως ινώδεις ταινίες ιστού σε σχήμα μισοφέγγαρου. Λειτουργικά, οι πτυχές διαχωρίζουν την αορτή από την αριστερή κοιλία κατά την κοιλιακή διαστολή. Κάθε πτυχή αντλεί το όνομα της από την σχετική στεφανιαία αρτηρία που εκφύεται από τον κόλπο: δεξιά στεφανιαία πτυχή, αριστερή στεφανιαία πτυχή και μη στεφανιαία πτυχή. Οι πτυχές συνδέονται η μια στην άλλη σε ένα πολύ μικρό τμήμα το οποίο ανευρίσκεται στις βάσεις τους και αυτά τα τμήματα σύνδεσης των βάσεων των πτυχών δημιουργούν μια παράταξη γραμμών που ονομάζονται κομμισούρες.

Ανατομικές σχέσεις

Η ανατομική σχέση της αορτικής βαλβίδας με το αγγειακό σύστημα και το σύστημα καρδιακής αγωγιμότητας έχει γίνει ακόμα πιο σημαντική για τους επεμβατικούς καρδιολόγους στην τρέχουσα εποχή της διαδερμικής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας/ transcatheter aortic valve implantation/ transcatheter aortic valve replacement (ΔΕΑΒ/ TAVI/ TAVR). Η αορτική βαλβίδα αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο της καρδιάς σε σχέση με τις λοιπές βαλβίδες. Τοποθετημένη πίσω από τον πνευμονικό κορμό και τον αρτηριακό κώνο, η αορτική βαλβίδα βρίσκεται μπροστά από την τριγλώχινα και τη μιτροειδή βαλβίδα. Λόγω αυτής της μοναδικής της αντιπαράθεσης, η

ανάπτυξη μιας διαδερμικής αορτικής βαλβίδας σε μια υποβέλτιστη θέση (πλησιέστερα στην κοιλία) μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στις γειτονικές βαλβίδες, ειδικά στη μιτροειδή βαλβίδα. Η σχέση με το στεφανιαία στόμια είναι επίσης κρίσιμη. Τα στόμια των στεφανιαίων αρτηριών τυπικά εμφανίζονται στο ανώτερο τμήμα των κόλπων του Valsalva, ακριβώς κάτω από την ΚΣ. Αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν περιγραφεί ορισμένες διαφοροποιήσεις στην προέλευση των στομίων των στεφανιαίων αρτηριών. Η χαμηλή έκφυση των στεφανιαίων <math>< 10\text{ mm}</math> μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα για την ανάπτυξη της διαδερμικής βαλβίδας εάν ο χιτώνας της διαδερμικής βαλβίδας ή, πιο συχνά, μία πτυχή της αορτικής βαλβίδας καλύπτει το στόμιο της στεφανιαίας αρτηρίας.



- A:** Διάμετρος ανιούσας αορτής
- B:** Διάμετρος κολποσωληνώδους συμβολής (sinotubular junction)
- C:** Διάμετρος κόλπων Valsalva
- D:** Ύψος κόλπων Valsalva
- F:** Στόμια στεφανιαίων αρτηριών
- G:** Δακτύλιος αορτικής βαλβίδας
- H:** Χώρος εξόδου αριστερής κοιλίας

Εικόνα. Ανατομικές μετρήσεις αορτικής βαλβίδας, αορτικού τόξου και χώρου εξόδου αριστερής κοιλίας.

2. Στένωση αορτικής βαλβίδας

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί την πιο συχνή επίκτητη βαλβιδοπάθεια στον αναπτυγμένο κόσμο. Η κυριότερη αιτία στένωσης της αορτικής βαλβίδας είναι η ασβεστοποιός εκφύλιση της, που εμφανίζεται με συχνότητα 13.3% σε άτομα άνω των 75 ετών. ^{1,2}

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι αποτέλεσμα μιας χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας η οποία τελικά οδηγεί στην ίνωση των πτυχών της βαλβίδας και στην εναπόθεση ασβεστίου σε αυτές. Η εναπόθεση ασβεστίου μπορεί να είναι αρκετά εκτεταμένη, φτάνοντας μέχρι και τους κόλπους του Valsalva επηρεάζοντας έτσι την κινητικότητα. ³⁻⁵

Στα αρχικά της στάδια η στένωση της αορτικής βαλβίδας συνήθως δεν παράγει συμπτώματα. Στο στάδιο αυτό η θνησιμότητα και η θνητότητα της νόσου παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα. Όσο η στένωση εξελίσσεται, δύνανται να εμφανιστούν τα κλινικά συμπτώματα της στένωσης της αορτικής βαλβίδας, τα οποία είναι: η στηθάγχη, τα συγκοπικά επεισόδια και τέλος τα συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. δύσπνοια, ορθόπνοια, παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια κ.α.). Η πρόγνωση της νόσου μεταβάλλεται σημαντικά ανάλογα με το σύμπτωμα που παρουσιάζει ο ασθενής με μέση επιβίωση τα 5 χρόνια για ασθενείς με στηθάγχη, 3 χρόνια για ασθενείς με συγκοπή και 2 όταν ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.

Μαζί με την μείωση της επιβίωσης παρατηρείται και μια αύξηση της πιθανότητας αιφνίδιου θανάτου στον συμπτωματικό πληθυσμό σε σύγκριση με τον ασυμπτωματικό πληθυσμό. Τέλος, τα συμπτώματα των ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας καθορίζουν την θεραπευτική μας προσέγγιση, αφού η συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου σε συμπτωματικούς ασθενείς έχει πτωχή πρόγνωση ⁶⁻⁸.

Τα υπερηχογραφικά κριτήρια για τον χαρακτηρισμό της στένωσης της αορτικής βαλβίδας ως σοβαρής είναι ⁹:

1. Επιφάνεια στομίου $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ ($\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)
2. Μέγιστη ταχύτητα ροής $>4\text{m/sec}$
3. Μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης $> 40\text{mmHg}$

Επιπλέον, σε σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας, ένας χρήσιμος δείκτης είναι το κλάσμα $\text{VTI LVOT} / \text{VTI AV} < 0.25$. (Velocity time integral left ventricular outflow tract / velocity time integral aortic valve).

3. Θεραπεία στένωσης αορτικής βαλβίδας

Τα επιτεύγματα της βιοϊατρικής τεχνολογίας ήταν ιδιαίτερα σημαντικά στον τομέα της υποστήριξης ή/και υποκατάστασης της λειτουργίας των καρδιακών βαλβίδων με χρήση τεχνητών συσκευών. Η πρώτη κλινική εφαρμογή τεχνητής βαλβίδας πραγματοποιήθηκε από τον Hufnagel C. το 1952¹⁰, ο οποίος τοποθέτησε προσθετική βαλβίδα στην κατιούσα αορτή με σκοπό να υποστηρίξει τη λειτουργία της ανεπαρκούς φυσικής αορτικής βαλβίδας. Κατά την δεκαετία του 1960 και με την έλευση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης δόθηκε η δυνατότητα για αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας με την τοποθέτηση μηχανικής πρόσθεσης στη φυσική θέση.

Περισσότερα από 50 έτη μετά από το πρώτο χειρουργείο αυτού του τύπου, εκτιμάται ότι εμφυτεύονται περισσότερες από 280.000 προσθετικές βαλβίδες διαφόρων τύπων (μηχανικές και βιοπροσθετικές) ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο. Πολλοί όμως ασθενείς δεν είναι εφικτό να χειρουργηθούν (30%) λόγω του γεγονότος ότι ορισμένοι είναι υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου ή θεωρούνται ως ανεγχείρητοι λόγω σοβαρών συνοδών νοσημάτων.

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί μια σημαντική εξέλιξη στον τρόπο πραγματοποίησης θεραπειών που εφαρμόζονται σε πολλούς τομείς της ιατρικής. Η χρήση λιγότερο επεμβατικών (μη κλασικών χειρουργικών) θεραπειών, βασιζόμενων στη μέσω καθετήρων προσέγγιση των προς θεραπεία οργάνων, έχει φέρει την επανάσταση σε διάφορες ειδικότητες. Παραδείγματα τέτοιων εφαρμογών αποτελούν η Νευροακτινολογία/Νευροχειρουργική, την ενδοσκοπική χειρουργική, τη Γαστρεντερολογία, την Ορθοπεδική, την Ογκολογία, την Πνευμονολογία, την Ουρολογία και τη Γυναικολογία. Εξάίρεση, δε θα μπορούσε να αποτελεί η Καρδιολογία.

Πιο συγκεκριμένα, στην Επεμβατική Καρδιολογία και ειδικότερα στην κατηγορία των δομικών παθήσεων, στην οποία συμπεριλαμβάνονται: α) οι θεραπείες των βαλβιδοπαθειών (η διακαθετηριακή αντιμετώπιση βαλβιδοπαθειών της αορτικής, μιτροειδούς και της τριγλώχινας βαλβίδας, η σύγκλιση παραβαλβιδικών διαφυγών) και β) οι θεραπείες των μη-βαλβιδοπαθειών (η επιδιόρθωση συγγενών καρδιοπαθειών των ενηλίκων, η σύγκλιση των μεσολοπικών και μεσοκοιλιακών ελλειμμάτων, του ωτίου του αριστερού κόλπου και οι σχετικές με την καρδιακή ανεπάρκεια επεμβατικές θεραπείες). Σύμφωνα με τις προβλέψεις που έχουν γίνει για την παγκόσμια χρήση των επεμβάσεων για την αντιμετώπιση των δομικών καρδιοπαθειών,

αναμένεται μια σημαντική αύξηση τα επόμενα έτη. Μάλιστα, αναμένεται το 2025, ότι το 75% των επεμβάσεων στην αορτική βαλβίδα θα γίνεται διακαθετηριακά.

Κατά την τελευταία δεκαετία, η ΔΕΑΒ, παρουσιάστηκε ως μία νέα στρατηγική θεραπείας για επιλεγμένους ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας και θεωρείται ότι μέχρι το 2026 θα αποτελεί και το μεγαλύτερο όγκο επεμβάσεων. Ορόσημο αποτελεί δε το έτος 2002 κατά το οποίο πραγματοποιήθηκε επιτυχώς η πρώτη διακαθετηριακή εμφύτευση βιοπροσθετικής βαλβίδας στη θέση της αορτής από τους Cribier A. και συν¹¹. Έκτοτε, έχουν πραγματοποιηθεί > 100.000 επεμβάσεις αυτού του τύπου, ενώ πλέον μπορούν να πραγματοποιηθούν αμιγώς διαδερμικά μέσω της μηριαίας αρτηρίας ακόμα και χωρίς τη χορήγηση γενικής αναισθησίας¹². Η χειρουργική αντιμετώπιση της συμπτωματικής σοβαρής στένωσης αορτικής βαλβίδας ήταν μέχρι πρότινος η μοναδική θεραπευτική επιλογή. Πλέον όμως, η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας έχει παγιωθεί ως θεραπευτική επιλογή¹³.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας¹⁴, η στένωση αορτικής βαλβίδας χρήζει θεραπείας:

1. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση (με βάση τα προαναφερθέντα υπερηχογραφικά κριτήρια), (Ένδειξη IB).
2. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας με χαμηλή ροή, χαμηλή κλίση πίεσης (SVI <35ml/m²) και χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας <50% και ένδειξη υπάρχουσας συστολικής εφεδρείας (Ένδειξη IB).
3. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας με χαμηλή ροή, χαμηλή κλίση πίεσης (SVI <35ml/m²) και φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας μετά από προσεκτική επιβεβαίωση ότι η στένωση είναι σοβαρή (Ένδειξη ΙΑ).
4. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας με χαμηλή ροή και χαμηλή κλίση πίεσης (SVI <35ml/m²) και ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας, χωρίς ένδειξη υπάρχουσας συστολικής εφεδρείας, ειδικά όταν η αξονική τομογραφία με σκορ ασβεστίου (calcium score) αποδεικνύει σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας (Ένδειξη ΙΑ).
5. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού αορτική στένωση και συστολική δυσλειτουργία (χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας <50%) χωρίς άλλη αιτιολογία (Ένδειξη IB).
6. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα κατά την δοκιμασία

- κόπωσης (Ενδειξη IC).
7. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα κατά την δοκιμασία κόπωσης (Ενδειξη IC).
 8. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού αορτική στένωση και συστολική δυσλειτουργία (χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας <55%) χωρίς άλλη αιτιολογία (Ενδειξη IIaB).
 9. Ασυμπτωματικοί ασθενείς που εμφανίζουν πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης > 20 mm Hg, που είναι σχετική με τη στένωση της αορτικής, κατά τη δοκιμασία κόπωσης (Ενδειξη IIaC).
 10. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως > 55% και φυσιολογικό τεστ κόπωσης, εάν ο χειρουργικός κίνδυνος είναι χαμηλός και ισχύουν ένα από τα παρακάτω (Ενδειξη IIaB):
 - a. Πολύ σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας με μέση κλίση πίεσης >60 mm Hg ή $V_{max} > 5$ m/s).
 - b. Σοβαρή ασβέστωση αορτικής βαλβίδας (αξιολόγηση με καρδιακή αξονική τομογραφία) και μέγιστη ταχύτητα >0.3m/s/χρόνο)
 - c. Σημαντική αύξηση των επιπέδων BNP (>3x των φυσιολογικών επιπέδων για την αντίστοιχη ηλικία και φύλλο).

Προτεινόμενη μέθοδος επέμβασης

Η χειρουργική αντιμετώπιση συνιστάται σε νεότερους ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου (<75 ετών με STS- PROM/EuroSCORE II <4%) ή σε ασθενείς είναι χειρουργήσιμοι αλλά δεν είναι ακατάλληλοι για δια μηριαία εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (Ενδειξη IB).

Η διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (ΔΕΑΒ), συνιστάται σε ασθενείς >75 ετών ή σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου (STS-PROM/Euroscore II >8%) ή ακατάλληλοι για χειρουργικοί θεραπεία (Ενδειξη IA).

Για τους υπόλοιπους ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου η απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση η ΔΕΑΒ, πραγματοποιείται από το Heart team με βάση τα εξατομικευμένα κλινικά ανατομικά και επεμβατικά χαρακτηριστικά (Ενδειξη IB).

4. Μελέτες διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας

Ασθενείς εξαιρετικά υψηλού κινδύνου ή ανεγχείρητοι

Η πρώτη επιτυχής διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας το 2002, έδωσε το έναυσμα για την πραγματοποίηση αντίστοιχων τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών. Όπως ήταν αναμενόμενο, ο πληθυσμός που εντάχθηκε σε αυτές τις μελέτες ανήκε στην κατηγορία των ανεγχείρητων για διάφορους λόγους ασθενών ή των ασθενών με (πολύ) υψηλό εγχειρητικό κίνδυνο. Οι μελέτες αυτές είχαν δύο σκέλη και συνέκριναν τη διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας α) έναντι της συντηρητικής φαρμακευτικής αγωγής και β) έναντι της χειρουργικής αντιμετώπισης. Σήμερα έχουν δημοσιευθεί τα αποτελέσματα των δύο τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών που χρησιμοποίησαν τις βιοπροσθετικές βαλβίδες SAPIEN ή CoreValve, με τις μελέτες PARTNER 1B¹⁵ και PIVOTAL¹⁶ αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα παρακολούθησης δύο ετών των ασθενών της μελέτης «PARTNER 1B» έδειξαν υπεροχή όταν συγκρίθηκε με την συντηρητική φαρμακευτική αγωγή (θνητότητα ενός έτους 30,7 % έναντι 50,7 %, αντίστοιχα, $p < 0,001$, και θνητότητα δύο ετών 43,3 % έναντι 68,0 % αντίστοιχα, $p < 0,001$)¹⁵.

Ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου

Τα αποτελέσματα παρακολούθησης δύο ετών των ασθενών της μελέτης «PARTNER 1A» έδειξαν μη κατωτερότητα της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας όταν συγκρίθηκε με την χειρουργική αντικατάσταση αυτής (θνητότητα ενός έτους 24,2 % έναντι 26,8 %, αντίστοιχα, $p = 0,44$, και θνητότητα δύο ετών 33,9 % έναντι 35,0 % αντίστοιχα, $p = 0,78$)¹⁷.

Στα 5 έτη παρακολούθησης της μελέτης PARTNER 1 A¹⁸, σε 699 ασθενείς δεν υπήρχε διαφορά στην θνητότητα μεταξύ αυτών που υποβλήθηκαν σε ΔΕΑΒ και αυτών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (67.8% έναντι 62.4%, σχετικός κίνδυνος 1.04, 95% CI 0.86–1.24; $p = 0.76$). Παρατηρήθηκε μετρίου ή σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας σε ποσοστό 14% δηλαδή σε 40 ασθενείς, από τούς 280 ασθενείς που

υποβλήθηκαν ΔΕΑΒ και σε 2 ασθενείς, ποσοστό 1%, από τούς 228 που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ($p < 0.0001$).

Σημαντικά επίσης ήταν και τα αποτελέσματα της CoreValve High Risk Study¹⁹ που έδειξε οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΕΑΒ να έχουν περιεπεμβατικά θνητότητα 6%, και θνητότητα στις 30-ημέρες 12 %. Στα πέντε έτη η Core Valve High Risk Study²⁰ έδειξε συνολική θνητότητα 55.3% για τούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΕΑΒ και 55.4% σε αυτούς που υπεβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση αυτής . Μείζονα εγκεφαλικά 12.3% την ΔΕΑΒ and 13.2% χειρουργική αντικατάσταση. Απουσία δυσλειτουργίας της βαλβίδος σε 99.2% στην ΔΕΑΒ και 98.3% % στην χειρουργική αντικατάσταση ($p=0.32$). Ανάγκη για μόνιμη βηματοδότηση 33.0% of TAVR and 19.8% of SAVR στα 5 έτη.

Ασθενείς ενδιάμεσου περιεγχειρητικού κινδύνου

Οι V. H. Thourani et al., ανέδειξαν πως η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με τη βαλβίδα SAPIEN 3, έχει καλά αποτελέσματα ως προς την κλινική έκβαση εντός 30 ημερών, σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι κατατάσσονται σε ενδιάμεσο κίνδυνο περ εγχειρητικής θνησιμότητας²¹. Μακροπρόθεσμα δεδομένα αναλύθηκαν και συγκρίθηκαν σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε χειρουργική αντιμετώπιση. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 1077 ασθενείς (952 με τη μέθοδο TAVI) με ενδιάμεσο κίνδυνο από 51 Πολιτείες των ΗΠΑ και τον Καναδά, εκ των οποίων στο 88% έγινε διαμηριαία προσπέλαση. Οι δύο πληθυσμοί δε διέφεραν μεταξύ τους ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά. Μελετήθηκε η θνησιμότητα όλων των αιτιών, η εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων, η επανεμφύτευση βιοπροσθετικής αορτικής βαλβίδας και η ανεπάρκεια της βιοπροσθετικής βαλβίδας μέχρι και 1 έτος μετά την επέμβαση. Στη συνέχεια, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα ενός έτους σε σχέση με τον πληθυσμό της μελέτης PARTNER 2A, που υπεβλήθη σε χειρουργική αντικατάσταση της. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν θνητότητα 4,5% από καρδιαγγειακά αίτια και 7,4% από διάφορα αίτια. Δείχθηκε λοιπόν, ότι η TAVI είχε εξαιρετικά κλινικά αποτελέσματα μετά από 1 έτος παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού ποσοστού θνησιμότητας, ενώ η μικρή υπολειπόμενη παραβαλβιδική διαφυγή δεν επηρέασε τη θνησιμότητα.

Η μελέτη PARTNER 2²² έδειξε μη κατωτερότητα μεταξύ της χειρουργικής θεραπείας για το πρωτογενές τελικό σημείο (θάνατος από οποιαδήποτε αιτία και εγκεφαλικό επεισόδιο με ανικανότητα) με 19.3% για την ΔΕΑΒ έναντι 21.1% με την χειρουργική θεραπεία σε δύο χρόνια. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΕΑΒ δια της μηριαίας οδού, η δια μηριαία προσπέλαση παρουσίασε χαμηλότερη συχνότητα του πρωτογενούς τελικού σημείου σε σύγκριση με την χειρουργική θεραπεία για τα πρώτα δύο χρόνια. Η χειρουργική θεραπεία σχετιζόταν με υψηλότερη συχνότητα οξείας νεφρικής βλάβης, κολπικής μαρμαρυγής και μεταγγίσεων.

Επιπλέον, η μελέτη SURTAVI²³ έδειξε ότι σε 1660 ασθενείς με STS $4.5 \pm 1.6\%$ το πρωτογενές σημείο (θάνατος από οποιαδήποτε αιτία ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) αξιολόγησης στους 24 μήνες ήταν 12.6% έναντι 14.0% στην ομάδα που υπεβλήθη χειρουργείο. Η χειρουργική θεραπεία σχετιζόταν με υψηλότερη συχνότητα οξείας νεφρικής βλάβης, κολπικής μαρμαρυγής και μεταγγίσεων, ενώ η διακαθετηριακή τοποθέτηση βαλβίδας παρουσίαζε υψηλότερα ποσοστά υπολειπόμενης ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας και ανάγκης για τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη. Η διακαθετηριακή τοποθέτηση είχε σαν αποτέλεσμα χαμηλότερη μέση τιμή κλίσης πίεσης στην αορτική βαλβίδα και μεγαλύτερη επιφάνεια στομίου αορτικής βαλβίδας σε σχέση με την χειρουργική.

Ασθενείς χαμηλού περιεγχειρητικού κινδύνου

Οι χαμηλού κινδύνου ασθενείς με συμπτωματική σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας (STS score μικρότερο του 4%), αποτελούν μια ειδική κατηγορία, για την οποία όμως δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ως προς της διαχείριση και την επιλογή κατάλληλης μεθόδου αντιμετώπισης. Η LRT²⁴ είναι η πρώτη εγκεκριμένη από τον FDA πολυκεντρική μελέτη για ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 200 ασθενείς. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η θνησιμότητα όλων των αιτιών στις 30 ημέρες. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την κλινική έκβαση και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους της βαλβίδας το πρώτο έτος. Στις 30 ημέρες, το ποσοστό της θνησιμότητας ήταν μηδενικό, ενώ παρατηρήθηκε και χαμηλό ποσοστό (5%) εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη. Στην ετήσια παρακολούθηση, η θνησιμότητα ανήλθε στο 3%, η εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στο 2,1% και η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη στο 7,3%. Ακόμη, στους ασθενείς με υποψία εκφύλισης των πτυχών δεν παρατηρήθηκε επίπτωση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους στο ένα έτος, εμφάνισαν ωστόσο υψηλότερο ποσοστό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Στην επίσης, δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη PARTNER 3²⁵, σκοπός ήταν η εκτίμηση των χαμηλού χειρουργικού κινδύνου ασθενών με μέσο STS score 1.9%, στους οποίους τοποθετήθηκε βιοπροσθετική βαλβίδα εκπτυσσόμενη με μπαλόνι σε σχέση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 1.000 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: αυτή της διακαθετηριακής αντιμετώπισης (με διαμηριαία προσπέλαση) και αυτή της χειρουργικής. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία περιλάμβανε θάνατο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και νοσηλεία σε νοσοκομείο εντός του πρώτου έτους. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν το σύνθετο θάνατος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και επανεισαγωγή σε νοσοκομείο εντός 1 έτους. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και επανεισαγωγής στην ομάδα της διακαθετηριακής αντιμετώπισης σε σχέση με τη χειρουργική (8,5% έναντι 15,1%). Ακόμη, η ομάδα της διακαθετηριακής αντιμετώπισης είχε χαμηλότερα ποσοστά νεοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής (5% έναντι 39,5%), βραχύτερη νοσηλεία (3 ημέρες έναντι 7), εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (0,6% έναντι 2,4%) στις 30 ημέρες. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ως προς τις μείζονες αγγειακές επιπλοκές, την ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη και την μέτρια ή σοβαρή παραβαλβιδική ανεπάρκεια.

Στα 2 έτη παρακολούθησης των ασθενών από την μελέτη PARTNER 3²⁶ το πρωτογενές σημείο αξιολόγησης ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΕΑΒ έναντι αυτών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία (11.5% έναντι 17.4% αντίστοιχα, $p=0.007$). Οι διαφορές στο θάνατο και σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που ήταν υπέρ της ΔΕΑΒ στον χρόνο δεν παρέμειναν στατιστικά σημαντικά διαφορετικές στα δύο χρόνια. Η θρόμβωση της βαλβίδας στα 2 χρόνια ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (2.6% έναντι 0.7% στην χειρουργική θεραπεία $p=0.02$). Υπερηχογραφικές μελέτες δεν έδειξαν διαφορά μεταξύ ΔΕΑΒ και χειρουργικής θεραπείας όσον αφορά την απώλεια λειτουργικότητας της βιοπροσθετικής βαλβίδας.

Στη μελέτη EVOLUT low risk²⁷, τυχαιοποιήθηκαν 1.468 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε TAVI με αυτοεκπτυσσόμενη βιοπροσθετική βαλβίδα. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το σύνθετο θάνατο από οποιαδήποτε αιτία και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με υπολειπόμενη νευρολογική σημειολογία στα 2 έτη. Το εκτιμώμενο ποσοστό εμφάνισης πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ήταν 5,3% στην ομάδα της διακαθετηριακής αντιμετώπισης και 6,7%

στην ομάδα της χειρουργικής ($p=0,999$). Στις 30 ημέρες, οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε TAVR, σε σύγκριση με χειρουργείο, είχαν ποσοστό εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου (0,5% έναντι 1,7%), αιμορραγικές επιπλοκές (2,4% έναντι 7,5%), οξεία νεφρική βλάβη (0,9% έναντι 2,8%), κολπική μαρμαρυγή (7,7% έναντι 35,4%), και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μέτριας ή σοβαρής ανεπάρκειας της αορτικής (3,5% έναντι 0,5%) και εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη (17,4% έναντι 6,1%). Στην ετήσια παρακολούθηση, οι ασθενείς της ομάδας της TAVI είχαν χαμηλότερες τιμές μέσης διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης (8,6 mmHg έναντι 11,2 mmHg) και καλύτερο αποτέλεσμα στο στόμιο της αορτικής βαλβίδας (2,3cm² έναντι 2cm²).

Επιπρόσθετα στα ανωτέρω, η μελέτη NOTION²⁸ είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή χωρίς τυφλή σύγκριση μεταξύ της TAVI με τη χρήση της βαλβίδας τύπου CoreValve έναντι χειρουργικής αντιμετώπισης στη θεραπεία της σοβαρού βαθμού στένωσης αορτικής βαλβίδας.

Είναι επίσης, η πρώτη μελέτη, η οποία ανακοίνωσε τα πενταετή αποτελέσματα²⁹ της TAVI έναντι της χειρουργικής μεθόδου σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου, των οποίων το STS score ήταν 4% ή χαμηλότερο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το σύνθετο εμφράγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισοδίο και της θνησιμότητας όλων των αιτιών εντός του πρώτου έτους σε 145 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε TAVI και 135 που υπεβλήθησαν σε χειρουργική αντικατάσταση. Αναλυτικά, το ποσοστό του κύριου καταληκτικού σημείου ήταν 38% στην ομάδα της ΔΕΑΒ και 36.3% στην ομάδα της χειρουργικής αντιμετώπισης. Εξετάζοντας τα τελικά σημεία, το ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις αιτίες ήταν 27,6% για την ΔΕΑΒ και 28.9% για την χειρουργική θεραπεία $p=0.75$. Επιπλέον, το 9% των ασθενών με TAVI και το 7.4% των ασθενών με χειρουργική αντικατάσταση εμφάνισαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μετά από πέντε χρόνια, ενώ 7.7% των ασθενών με TAVI και 7.4% των ασθενών με χειρουργική αντικατάσταση εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Επίσης, οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΔΕΑΒ συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδος (μετρίου ή σοβαρού βαθμού) και ανάγκη τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη (8,2% έναντι 0% $p=0.001$, 43,7 έναντι 8,7% $p<0.001$). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΕΑΒ είχαν μεγαλύτερη επιφάνεια προσθετικής βαλβίδας μετά την τοποθέτηση (1.7cm² έναντι 1.2 cm², $p<0.001$) και χαμηλότερες τιμές μέσης κλίσης πίεσης 8.2 mmHg έναντι 13.7 mmHg, σε σχέση με την χειρουργική θεραπεία.

Μετά από 8 έτη³⁰, τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν όμοια, συμπεριλαμβανομένου της ηλικίας, με μέση ηλικία τα 79.1 ± 4.8 χρόνια και μέσο STS score $3.0 \pm 1.7\%$. Στα 8 χρόνια, το υπολογιζόμενο ρίσκο για συνολικό καταληκτικό σημείο της θνητότητας από οποιαδήποτε αιτία, ΑΕΕ ή μυοκαρδιακή ισχαιμία ήταν 54.5% μετά από ΔΕΑΒ και 54.8% για χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας ($p=0.94$). Ο κίνδυνος για θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία (51.8% vs. 52.6%; $P=0.90$), ΑΕΕ (8.3% vs. 9.1%; $P=0.90$), ή μυοκαρδιακή ισχαιμία (6.2% vs. 3.8%; $P=0.33$) ήταν όμοιος μεταξύ των ΔΕΑΒ ή χειρουργικής θεραπείας. Ο κίνδυνος δομικής απορρύθμισης ήταν χαμηλότερος μετά από ΔΕΑΒ σε σύγκριση με την χειρουργική θεραπεία (13.9% vs. 28.3%; $P=0.0017$), ενώ ο κίνδυνος για αποτυχία της βαλβίδας ήταν όμοιος μεταξύ των δύο ομάδων (8.7% vs. 10.5%; $P=0.61$).

Μετά και από επίσημη έγκριση του FDA, η αυτοκεπτυσσόμενη βιοπροσθετική βαλβίδα της σειράς Evolut (Medtronic) και Sapien 3- Sapien Ultra (Edwards Lifesciences) είναι ενδεδειγμένες για την αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς χαμηλού περιεγχειρητικού κινδύνου.

Η ευρεία εφαρμογή της ΔΕΑΒ επιβεβαίωσε την χαμηλή ενδονοσοκομειακή και μετεπεμβατική θνητότητα κατά την τελευταία πενταετία. Πρωταγωνιστικό ρόλο στη μείωση αυτή, παίζει η μείωση των μείζονων και απειλητικών για τη ζωή αγγειακών επιπλοκών, η οποία σχετίζεται με την οδό προσπέλασης. Η επιλογή της διαμηριαίας προσπέλασης φαίνεται ότι συνεχίζει να αυξάνεται, σημειώνοντας πλέον plateau, ενώ η διαμέσω της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας προσπέλαση επιλέγεται στο 3,0% όλων των TAVI και μόνο κυρίως όταν υπάρχουν ανατομικοί λόγοι, όπως είναι η δυσχερής πρόσβαση διαμέσω των μηριαίων αρτηριών³¹.

Ασυμπτωματικοί ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας

Η EARLY- TAVR μελέτη³², είναι μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη, -τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται-, στην οποία θα συμπεριληφθούν 1.109 ασθενείς ασυμπτωματικοί και θα τυχαιοποιηθούν (1:1), ως προς την αντιμετώπιση τους: είτε με διακαθετηριακή επέμβαση με το σύστημα της Sapien 3 βαλβίδας (μόνο με δια μηριαία προσπέλαση), είτε συντηρητικά με κλινική παρακολούθηση. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο θα είναι στα 2 έτη, ωστόσο η παρακολούθηση θα συνεχιστεί μέχρι τα 5 έτη.

Αασθενείς με χαμηλή ροή/χαμηλή διαβαλβιδική κλίση πίεσης στένωση αορτικής βαλβίδας

Η διαχείριση των συμπτωματικών ασθενών με χαμηλής ροής/χαμηλής διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης (ή αλλιώς low flow- low gradient) σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας παραμένει πρόκληση. Η συντηρητική αντιμετώπιση έχει συσχετιστεί με πτωχή πρόγνωση και επιβίωση. Το 2018, δημοσιεύτηκε η πολυκεντρική μελέτη TOPAS-TAVI³³, στόχος της οποίας ήταν η εκτίμηση των κλινικών αποτελεσμάτων και οι μεταβολές του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με low flow- low gradient σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διακαθετηριακή αντικατάσταση. Στη μελέτη, συμπεριλήφθηκαν 234 ασθενείς, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει αύξηση του όγκου παλμού μεγαλύτερης του 20% κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με τη χρήση δοβουταμίνης σε παρουσία συσταλτικής εφεδρείας. Η TAVI συσχετίστηκε με καλά περιεπεμβατικά αποτελέσματα και αποτελεί μια ασφαλή εναλλακτική μέθοδο σε ασθενείς υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου για θνησιμότητα εντός 30 ημερών (περίπου 3,8%, το οποίο βρέθηκε χαμηλότερο από το προβλεπόμενο της χειρουργικής αντιμετώπισης). Παρόλα αυτά, το 1/3 των ασθενών απεβίωσε κατά την παρακολούθηση στη 2ετία στα πλαίσια συν νοσηροτήτων, όπως: πνευμονοπάθειας, αναιμίας και μετρίου προς σοβαρού βαθμού υπολειπόμενης παραβαλβιδικής ανεπάρκειας, τα οποία και συσχετίστηκαν με πτωχότερα αποτελέσματα. Το κλάσμα εξωθήσεως παρουσίασε βελτίωση, αλλά φάνηκε ότι η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία δεν κατάφερε να προβλέψει την κλινική έκβαση ή/ και την εξέλιξη του κλάσματος εξωθήσεως.

Στις αρχές του 2019, δημοσιεύτηκε μια υπομελέτη³⁴ της TOPAS-TAVI, με παρόμοιο σκοπό μελέτης. Ωστόσο, οι ασθενείς (293) χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες ανάλογα με το κλάσμα εξωθήσεως: α) πολύ χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως <30% (43,7%) και χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως 30-40%. Εκτιμήθηκε η κλινική έκβαση στις 30 ημέρες και το 1 έτος και επανεκτιμήθηκαν με υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη στο 1 έτος. Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες δε διέφεραν μεταξύ τους ως προς το ποσοστό της περιεπεμβατικής και της όψιμης (23μήνες) μετεπεμβατικής θνησιμότητας. Παρατηρήθηκε, όμως, ότι η ομάδα των ασθενών με πολύ χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως εμφάνισαν πολύ μεγαλύτερη αύξηση αυτού κατά το πρώτο έτος (μέση απόλυτη τιμή 11,9% σε σχέση με την ομάδα χαμηλού κλάσματος εξωθήσεως 3,6% (p<0,001). Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν ότι η TAVI αποτελεί μια ασφαλή μέθοδο αντιμετώπιση των ασθενών με συμπτωματική low flow-low gradient σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας, ανεξαρτήτως της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και των αποτελεσμάτων της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης με δοβουταμίνη.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξώθησης και μετρίου βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας

Η συνύπαρξη μετρίου βαθμού στένωσης της αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι συνήθης. Η μετρίου βαθμού στένωση αυξάνει το μεταφόρτιο, ενώ η μείωση του μεταφορτίου φαρμακευτικά αποτελεί βασικό στοιχείο στη διαχείριση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η εν εξελίξει τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη TAVR-UNLOAD³⁵ στοχεύει στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της TAVI σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και μετρίου βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας (σε ηρεμία ή μετά από δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με τη χρήση δοβουταμίνης), οι οποίοι λάμβαναν βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τη λήψη βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής και μόνο. Στην μελέτη θα συμπεριληφθούν 600 ασθενείς, στους οποίους θα τοποθετηθεί Edwards SAPIEN 3 βαλβίδα και θα παρακολουθηθούν σε 1, 6, 12 και 24 μήνες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο είναι ο θάνατος όλων των αιτιών θανάτου, η εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με υπολειπόμενη νευρολογική σημειολογία, και η επανεισαγωγή σε νοσοκομείο σχετιζόμενες με την καρδιακή ανεπάρκεια, η συμπτωματική νόσος της αορτικής βαλβίδας, η εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς υπολειπόμενη νευρολογική σημειολογία και η αλλαγή στο Ερωτηματολόγιο σχετικά με την ποιότητα ζωής σε 1 έτος. Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελούν η κλινική έκβαση, οι βιοδείκτες, οι υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι και η ποιότητα ζωής. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αναμένονται.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς της μελέτης PARTNER 2 συγκεντρώθηκαν και ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την παρουσία ή μη καρδιακής βλάβης³⁶, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη προεπεμβατικά και ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες κατηγορίες: καμία μη-βαλβιδική καρδιακή βλάβη (Στάδιο 0), έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης < 50%– αυξημένο δείκτη μάζας- E/E’ > 14 (Στάδιο 1), μεταβολές του αριστερού κόλπου (όγκος κόλπου > 34ml/m²)- ανάπτυξη μετρίου έως σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας και κολπική μαρμαρυγή (στάδιο 2), αύξηση της συστολικής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία- μέτριου έως σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας (στάδιο 3) και έκπτωση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας (Στάδιο 4)

Οι Fukui M et al.³⁷ Μελέτησαν 689 ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας, στα διάφορα στάδια καρδιακής βλάβης (στάδια 1 (13%), στάδιο 2 (62%), στάδιο 3 (21%) και στάδιο 4 (4%)). Οι ασθενείς μικρότερου σταδίου είχαν περισσότερες συν νοσηρότητες. Παρατηρήθηκε βαθμιαία συσχέτιση του σταδίου καρδιακής βλάβης και της επανεισαγωγής για καρδιακά ή μη αίτια (HR, 1.84; 95%CI, 1.13-3.00; p=0,01). Κατόπιν τούτου, φαίνεται ότι η έκβαση των ασθενών σχετίζεται άμεσα με τη βαθμό σταδιοποίησης της καρδιακής βλάβης σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας και η χρήση της μπορεί να βελτιώσει τη φροντίδα των ασθενών, τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, την αξιολόγηση της πρόγνωσης και τη λήψη αποφάσεων της διαχείρισης των ασθενών.

Ελάχιστες επεμβατικές μέθοδοι στην TAVI

Μία νέα τάση στην Επεμβατική Καρδιολογία αποτελεί η μινιμαλιστική μέθοδος προσέγγισης, η οποία έχει αναπτυχθεί σε διάφορες πτυχές της διαδικασίας όπως είναι χρήση αναισθησίας (τοπική ή γενική), η επιλογή της διαμηριαίας αγγειακής προσπέλασης, η απουσία περιεπεμβατικής απεικόνισης, η μετεπεμβατική παρακολούθηση και ο σύντομος προγραμματισμός εξόδου από τη μονάδα παρακολούθησης και κατ' επέκταση από το νοσοκομείο. Η ενσωμάτωση όλων αυτών στην καθημερινή πράξη έχει σαν στόχο τη μείωση την συνολικής παραμονής στο νοσοκομείο, χωρίς όμως να επηρεάζει αρνητικά τα αποτελέσματα και την έκβαση των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα φάνηκε, ότι η πρώιμη έξοδος από το νοσοκομείο σε ανεπίπλεκτες TAVI είναι ασφαλής ως προς τα αποτελέσματα της εντός 30 ημερών θνησιμότητας και της ανάγκης εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη και επιπλέον της επανεισαγωγής στο νοσοκομείο³⁸.

5. Μικροεμβολικά Επεισόδια και Εγκεφαλικές Αλλοιώσεις

Παρά το ότι η ΔΕΑΒ έχει προσφέρει εναλλακτική θεραπευτική λύση στους ασθενείς με συμπτωματική σοβαρού βαθμού αορτική στένωση που είναι ανεγχείρητοι ή υψηλού κινδύνου για χειρουργική αντικατάσταση βαλβίδας, έχει συσχετιστεί όπως όλες οι επεμβάσεις και με επιπλοκές. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι η μία από τις πιο συχνές κλινικά σημαντικές επιπλοκές της ΔΕΑΒ³⁹. Εγκεφαλικές αλλοιώσεις ανιχνεύονται σε υψηλό ποσοστό (70-80%) με μαγνητική τομογραφία και έχουν ανιχνευθεί και με διακρανιακό Doppler^{40,41}. Ευτυχώς, αυτές οι αλλοιώσεις είναι σε μικρότερο ποσοστό κλινικά έκδηλες. Έχει τεκμηριωθεί με μαγνητικές τομογραφίες (MRI) ότι ποσοστό >70% των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI αναπτύσσουν εγκεφαλικά έμφρακτα. Από αυτές τις βλάβες, μόνον το ~3% έως ~6% αντιπροσωπεύουν κλινικώς σημαντικά συμβάντα. Με την προβλεπόμενη επέκταση της TAVI, ακόμα και οι σιωπηρές εγκεφαλικές βλάβες θα είναι μείζονος σημασίας για τους ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου και νεότερης ηλικίας, οπότε και οι τρόποι για να ξεπεραστούν ή να μειωθούν αυτές οι βλάβες θα τύχουν ταχείας και ευρείας διάδοσης^{42,43}. Παρά τον σημαντικό αυτό κίνδυνο, η σημασία και χρήση των συσκευών προστασίας του εγκεφάλου από εμβολές δεν φαίνεται να επιδρά προστατευτικά με βεβαιότητα και η ευρεία χρήση της είναι υπό διερεύνηση⁴⁴.

Το κλινικώς εμφανές ή το «σιωπηρό» εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της TAVI μπορεί να αποδοθεί σ' ένα φάσμα διαφορετικών μηχανισμών. Πράγματι η πρόκληση εγκεφαλικής ισχαιμίας κατά τη διάρκεια της TAVI μπορεί να είναι πολυπαραγοντική. Ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς είναι ο αυξημένος κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων τόσο στις αορτικές αθηροσκληρωτικές πλάκες όσο και στο βιοπροσθετικό πλαίσιο και στον ιστό της βαλβίδας, λόγω ανεπαρκούς αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων κατά ή μετά την ΔΕΑΒ. Επιπλέον, η υψηλή υπολειμματική αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων παρουσία ατελούς ενδοθηλιακής κάλυψης της βαλβίδας μετά την TAVI, μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό θρόμβων ινικής/αιμοπεταλίων. Άλλοι μηχανισμοί προϋποθέτουν εμβολές ποικίλων προελεύσεων, δηλαδή αθηροεμβολή από την ανιούσα αορτή ή το αορτικό τόξο, ασβεστοποιημένα έμβολα από την αορτική βαλβίδα, θρομβοεμβολή από τους καθετήρες.

Τα αιμοπετάλια είναι ο κύριος στόχος της προληπτικής θεραπείας κατά των ισχαιμικών εγκεφαλικών συμβάντων, λόγω της παρατήρησης ότι πέραν της ευόδωσης της αρτηριακής

θρόμβωσης, τα αιμοπετάλια παίζουν βασικό ρόλο σε διάφορες μη θρομβωτικές, φλεγμονώδεις οδούς εξέλιξης των πλακών.^{45,46} Ανεπαρκής αιμοπεταλιακή αναστολή, κατά την διάρκεια ή μετά την ΔΕΑΒ, αυξάνει το ρίσκο για σχηματισμό θρόμβων στις μηχανικώς διαβρωμένες αθηρωματικές πλάκες της αορτής και/ή στο βιοπροσθετικό σκελετό ή πτυχές της τεχνητής βαλβίδας⁴⁶, ενώ η επιτυχής αναστολή των αιμοπεταλίων κατά την διάρκεια αλλά και μετά την ΔΕΑΒ είναι πιθανόν να μειώσει την συχνότητα αυτών των συμβάντων.

Οι πρώτες λίγες ημέρες μετά την ΤΑΒΙ ενέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου, όταν λοιπόν εξετάζεται η περίπτωση πραγματοποίησης αυτής της επέμβασης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ειδικές θεραπευτικές και διαγνωστικές προσεγγίσεις. Παρομοίως, έχει αποδειχτεί ότι η χειρουργική εμφύτευση βιοπροσθετικής βαλβίδας ενέχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων εντός 3 μηνών από την πραγματοποίηση της επέμβασης.

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) παραδοσιακά ξεκινούσε πριν την ΤΑΒΙ και συνεχίζονταν επί 6 μήνες. Ακόμα κι έτσι όμως, παρά την ευρεία κλινική χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής περιεπεμβατικά, έχουν καταγραφεί περιστατικά σχηματισμού θρόμβων στις βιοπροσθετικές βαλβίδες. Από αυτή την άποψη, η χρήση ισχυρότερης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που περιλαμβάνει τικαγκρελόρη θα μπορούσε να αποδειχτεί αποτελεσματικότερη.

Παρόλα αυτά, στους ευαίσθητους ηλικιωμένους ασθενείς η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία. Επιπλέον, η προστασία που επιτυγχάνεται με αυτούς τους παράγοντες είναι αμφισβητήσιμη και έχει παρατηρηθεί αντοχή στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη σε μεγάλο ποσοστό. Έχει αποδειχτεί ότι με τον έλεγχο αναστολής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, μπορούν να προσδιοριστούν οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητης έκβασης μετά από διαδερμικές στεφανιαίες επεμβάσεις. Ωστόσο, δεν έχουν καθιερωθεί φαρμακολογικές παρεμβάσεις προκειμένου να ξεπεραστεί αυτός ο αυξημένος κίνδυνος.

Έχει αποδειχτεί ότι η χρήση τικαγκρελόρης μειώνει τα ισχαιμικά εγκεφαλικά συμβάματα σε περιπτώσεις οξέων στεφανιαίων συνδρόμων χωρίς να αυξάνει σημαντικά τις μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές, παρά την ισχυρότερη αντιθρομβωτική της δράση. Επιπλέον, η συνολική θνησιμότητα μειώνεται ουσιαστικά με τη χρήση τικαγκρελόρης, καθώς ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου είναι χαμηλός⁴⁷.

Στη Μελέτη DISPERSE-2⁴⁸, παρατηρήθηκαν ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά ήσσονος αιμορραγίας με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Ωστόσο τα μείζονα αιμορραγικά συμβάματα ήταν λιγότερα με την τικαγρελόρη. Συνολικά, τα αιμορραγικά συμβάματα ήταν παρόμοια στις ομάδες της τικαγρελόρης και της κλοπιδογρέλης, καθώς και στους ασθενείς που έλαβαν πρόσθετους αντιθρομβωτικούς παράγοντες ή σ' εκείνους που υποβάλλονταν σε επεμβατικές διαδικασίες. Όμως, η χορήγηση τικαγρελόρης επιτρέπει μεγαλύτερη ευελιξία και ασφάλεια, σε περίπτωση που προκύψει ανάγκη διακοπής των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, καθώς έχει ημίσεια ζωή διάρκειας μόνον 12 ωρών. Ακόμα πιο σημαντικό, η τικαγρελόρη είναι αναστρέψιμος αναστολέας αιμοπεταλίων, σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη και το ΑΣΟ που προσδένονται μη αναστρέψιμα στους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων και στο ένζυμο κυκλοοξυγενάση αντίστοιχα, με αποτελέσματα τα οποία επιμένουν σε όλη τη διάρκεια της ζωής των αιμοπεταλίων. Συνεπώς, σε περίπτωση αιμορραγικού συμβάματος όπου η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να αποκλιμακωθεί, η μονοθεραπεία με τικαγρελόρη θα μπορούσε να αποδειχτεί η ασφαλέστερη επιλογή.

Η μελέτη POPULAR TAVI⁴⁹ έδειξε ότι η χρήση μόνο ασπιρίνης είχε ως αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση των σοβαρών αιμορραγιών και δεν ήταν κατώτερη από την χρήση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης στην πρόληψη του συνδυαστικού τελικού στόχου (καρδιαγγειακός θάνατος, αγγειακό εγκεφαλικό, έμφραγμα του μυοκαρδίου). Η μελέτη αυτή αν και οδήγησε σε αλλαγές της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας μετά από ΔΕΑΒ στις Ευρωπαϊκές οδηγίες δεν ήταν σχεδιασμένη να απαντήσει στα ερωτήματα αν η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη θα είχε καλύτερο αποτέλεσμα, αν η μονοθεραπεία με ασπιρίνη έχει αρνητική επίπτωση στην θρόμβωση των βαλβίδων και αν τα μικροεμβολικά επεισόδια προς τον εγκέφαλο όπως ανιχνεύονται με το διακρανιακό Doppler ή την μαγνητική τομογραφία αυξάνονται ως μεμονωμένα σημεία αξιολόγησης.

6. Αναστολή λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.

Ο υπολογισμός της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων έχει χρησιμοποιηθεί για να ανιχνεύσει ασθενείς υψηλού κινδύνου για επιπλοκές μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Η τικαγκρελόρη επιτυγχάνει πιο ισχυρή αιμοπεταλιακή αναστολή σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη⁵⁰. Επιπλέον, μειώνει τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενής με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, χωρίς να αυξάνει σημαντικά τις αιμορραγικές επιπλοκές⁵¹.

Η τικαγρελόρη (ονομασία του ερευνητικού φαρμάκου: AZD6140) είναι άμεσος και αναστρέψιμος αναστολέας των υποδοχέων αιμοπεταλίων P2Y₁₂ και αποτελεί τον πρώτο αντιαιμοπεταλιακό αναστολέα μιας νέας χημικής κατηγορίας, των κυκλοπεντυλοτριαζολοπυριμιδινών. Ο μοναδικός γνωστός μεταβολίτης της τικαγρελόρης, AR-C124910XX, απαντάται στο πλάσμα του αίματος, στο ένα τρίτο της συγκέντρωσης του μητρικού φαρμάκου και είναι εξίσου δραστικός. Ωστόσο, υπεύθυνη για το αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα είναι κατά κύριο λόγο η μητρική ένωση⁵².

Η τικαγρελόρη δεν αποτελεί μέλος της κατηγορίας των θειενοπυριδινών και διαφέρει από τα άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας (κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη και πρασουγρέλη) κυρίως ως προς τα εξής: Η τικαγκρελόρη επιτυγχάνει πιο ισχυρή αιμοπεταλιακή αναστολή σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη⁵⁰. Τόσο η τικαγρελόρη όσο και ο μεταβολίτης της είναι δραστικές ενώσεις και δεν απαιτούν ενεργοποίηση μέσω της οδού του κυτοχρώματος P-450, επιτρέποντας ταχύτερη έναρξη της δράσης και ισχυρότερο αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα. Η τικαγρελόρη έχει συνδεθεί με λιγότερη μεταβλητότητα της ανταπόκρισης στο φάρμακο μεταξύ των ασθενών και λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Η τικαγρελόρη προσδέεται με αναστρέψιμο τρόπο στους υποδοχείς P2Y₁₂: η λειτουργία των αιμοπεταλίων αποκαθίσταται πλήρως εντός 2-3 ημερών μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης τικαγρελόρης (έναντι 5-7 ημερών που απαιτούνται για την κλοπιδογρέλη). Η τικαγρελόρη έχει διαφορετική θέση πρόσδεσης από τη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων παρά τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις της ADP (μη ανταγωνιστική αναστολή υποδοχέων). Η τικαγρελόρη αυξάνει επίσης τα ενδογενή τοπικά επίπεδα αδενοσίνης, αναστέλλοντας τον εξισορροπητικό νουκλεοσιδικό μεταφορέα -1 (ENT-1)⁵².

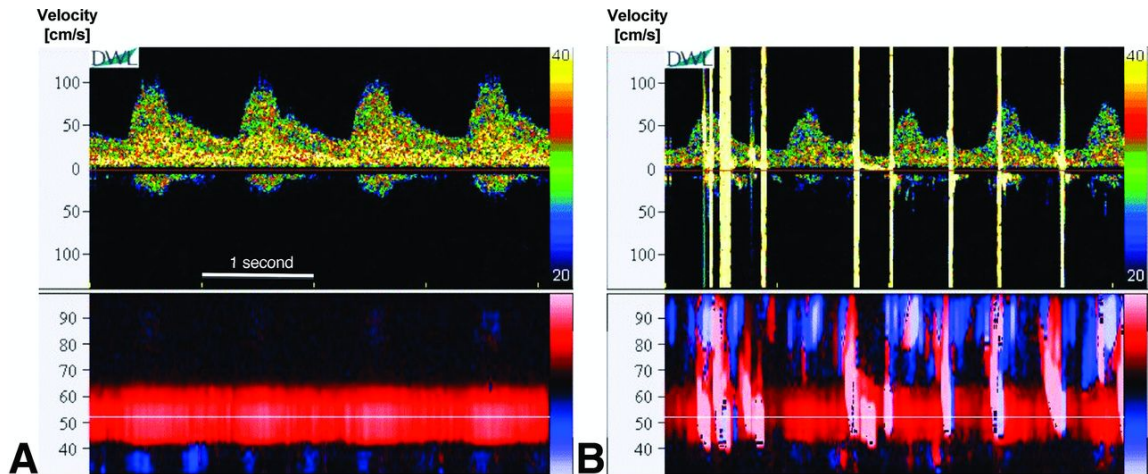
Τικαγκρελόρη σε ΔΕΑΒ

Σε μια πρόσφατη μελέτη, η τικαγκρελόρη σε συνδυασμό με ασπιρίνη κατάφερε να επιτύχει ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή αναστολή με PRU<208 σε 70% των ασθενών, στους οποίους ο συνδυασμός

κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης είχε αποτύχει να προκαλέσει επαρκή αναστολή, μετά από ΔΕΑΒ⁵³. Παρόλα αυτά, η επίδραση του βαθμού της αιμοπεταλιακής αναστολής που επιτυγχάνεται μέσω της τικαγκρελόρης ή της κλοπιδογρέλης, στον αριθμό των παροδικών σημάτων υψηλής έντασης σε ασθενής που υπόκεινται σε ΔΕΑΒ, δεν έχουν περιγραφεί. Αναμφίβολα, καθώς ο αριθμός των υποψηφίων για ΤΑΒΙ αυξάνεται ενώ η ηλικία τους μειώνεται, η πρόληψη των νευρολογικών συνεπειών είναι εξέχουσας σημασίας.

7. Διακρανιακό Doppler και παροδικά σήματα υψηλής έντασης (High Intensity Transient Signals (HITS))

Το διακρανιακό Doppler είναι μια νέα τεχνική που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση και την καταγραφή αυτών των εμβολικών επεισοδίων κατά την ΔΕΑΒ^{54,55}. Τα κλινικώς εμφανή ή τα «σιωπηρά» εμβολικά συμβάντα μπορούν να προσδιοριστούν με διακρανιακό Doppler (TCD), σε πραγματικό (real time) χρόνο. Τα εμβολικά συμβάματα, απεικονίζονται σαν παροδικά σήματα υψηλής έντασης κατά τη διάρκεια της ΤΑΒΙ, όπως έχει τεκμηριωθεί σε δημοσιευμένες κλινικές μελέτες^{41,55}. Το διακρανιακό Doppler είναι μια αποδεκτή τεχνική ανίχνευσης εμβολικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια νευρολογικών επεμβάσεων (της ΤΑΒΙ, σύγκλιση μεσοκολπικής επικοινωνίας και ανοιχτού ωοειδούς τρήματος, καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή). Το διακρανιακό Doppler (TCD) παρατηρεί παροδικά σήματα υψηλής έντασης (HITS) που μπορούν να ποσοτικοποιηθούν και να συσχετιστούν δυνητικά με νευρολογικά συμβάντα. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή η προσέγγιση δεν είναι ικανή να διακρίνει ποια είναι η ακριβής πηγή ή σύσταση των εμβόλων.



Εικόνα: Α. Κυματομορφή διακρανιακού Doppler μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Β. Κυματομορφή διακρανιακού Doppler μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με καταγεγραμμένα παροδικά σήματα υψηλής έντασης (high intensity transient signals- HITS).

Καταγραφή με Διακρανιακό Doppler κυκλοφορόντων μικροεμβόλων (συμπαγή και μη) στην μέση εγκεφαλική αρτηρία σε πραγματικό χρόνο, τα οποία απεικονίζονται σαν παροδικά σήματα υψηλής έντασης (Α) χωρίς ύπαρξη μικροεμβολών στην μέση εγκεφαλική αρτηρία, (Β) με παρουσία μικροεμβολών στην μέση εγκεφαλική αρτηρία.

Καταγραφή Αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στις μελέτες Διακαθετηριακής Εμφύτευσης Αορτικής Βαλβίδας.

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν, της προαναφέρθηκε μια συχνή επιπλοκή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, είτε διακαθετηριακά, είτε χειρουργικά. Έχουν μελετηθεί διαφορετικές μέθοδοι προστασίας από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Στη μελέτη PARTNER 1 Α, το ποσοστό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν στο πρώτο έτος 8,3% στην TAVI και 4,3% στην χειρουργική θεραπεία αλλά η διαφορά αυτή δεν παρέμεινε στα επόμενα έτη. Η μελέτη PARTNER 2 ανέδειξε μικρότερο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στα δύο χρόνια στην TAVI (6,2% και 6,4% αντίστοιχα)^{22,56}. Οι μελέτες NOTION και SURTAVI δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ανάμεσα της δύο μεθόδους (13,1% έναντι 16,3%, αντίστοιχα, $p= 0,43$)^{29,56}. Μία

αύξηση του ποσοστού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από διακαθετηριακή αντικατάσταση φάνηκε στη μελέτη ADVANCED (5,6% της 31 ημέρες και δύο έτη) και η μελέτη Core Valve (4,3% στην τελευταία φάση). Στο αρχείο STC/ ACC TVT, το ποσοστό εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με υπολειπόμενη νευρολογική σημειολογία μετά από TAVI ήταν 1,7% της 30 ημέρες. Τέλος, η μελέτη MRI BRAVO-3, δεν έδειξε πλεονεκτήματα μεταξύ μπιβαλιρουνδίνης ή μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης στην πρόληψη σχηματισμού εγκεφαλικών βλαβών (65,5% έναντι 58,1%, αντίστοιχα, $p=0,55$)^{56,57}.

Επιπλέον, οι μελέτες DEFLECT III⁵⁸, CLEAN-TAVI⁵⁹ και SENTINEL⁶⁰ αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα διακαθετηριακών συσκευών εγκεφαλικής προστασίας από εμβολικά επεισόδια (CEPDs), τα αποτελέσματά των οποίων κυμαίνονταν από 50% βελτίωση (CLEAN-TAVI) έως και καμία (DEFLECT III και SENTINEL). Φαίνεται ότι με την προσθήκη συσκευών εγκεφαλικής προστασίας από εμβολικά επεισόδια η επίπτωση των μπορεί να μειωθεί αν όχι σε κλινικό επίπεδο ίσως σε έκταση νέκρωσης εγκεφαλικού ιστού.

Αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης PROTECTED TAVR τα τέλη του 2022 που θα καθορίσει τον ρόλο της συσκευής προστασίας SENTINEL στην πρόσληψη ΑΕΕ μέχρι 72 ώρες μετά από TAVR⁶¹.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Περίληψη στην Ελληνική

Εισαγωγή: Η επίδραση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και του βαθμού αναστολής των αιμοπεταλίων στον αριθμό των μικροεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων, κατά την διάρκεια της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας (ΔΕΑΒ) δεν έχει περιγραφεί. **Στόχος:** Η σύγκριση της τικαγκρελόρης με την κλοπιδογρέλη και του επιτυχόντος βαθμού αναστολής μεταξύ των δύο φαρμάκων όσον αφορά τον αριθμό των μικροεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΔΕΑΒ.

Μέθοδος: Ασθενείς που ήταν προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε ΔΕΑΒ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ασπιρίνη και τικαγκρελόρη ή ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Η αιμοπεταλιακή αναστολή εκφράστηκε σε P2Y12 reaction units (PRU) και σε βαθμό αναστολής επι της εκατό (%). Ο αριθμός των μικροεμβολικών επεισοδίων αξιολογήθηκε με βάση τον αριθμό των παροδικών σημάτων υψηλής έντασης (HITS), μέσω διακρανιακού Doppler. Τα αιμορραγικά επεισόδια καταγράφηκαν με βάση τα κριτήρια VARC-2.

Αποτελέσματα: Από της 90 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, έξι είχαν ανεπαρκές σήμα στο διακρανιακό Doppler και για αυτό το λόγο δεν συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση. Ο συνολικός αριθμός των HITS κατά την διάρκεια της επέμβασης ήταν χαμηλότερος της ασθενείς που έλαβαν τικαγκρελόρη (416.5 [324.8, 484.2]) (42 patients) σε σχέση με της που έλαβαν κλοπιδογρέλη (723.5 [471.5, 875.0]) (42 patients), $p < 0.001$. Οι ασθενείς που έλαβαν τικαγκρελόρη είχαν κατά μέσο όρο 255.9 (95% CI: [-335.4, -176.4]) λιγότερα επεμβατικά HITS σε σύγκριση με της ασθενείς που έλαβαν τικαγκρελόρη, ανεξάρτητα από την διάρκεια της επέμβασης, την παρουσία διαβήτη ή περιφερικής αρτηριοπάθειας, του δείκτη μάζας σώματος (BMI) και της ποσότητας ασβεστίου στην αορτική βαλβίδα. Επιπλέον, η αναστολή των αιμοπεταλίων ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν τικαγκρελόρη 26 [10, 74.5] PRU σε σύγκριση με της που έλαβαν κλοπιδογρέλη [120-236.2] PRU, $p < 0.001$ και συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με τον αριθμό των επεμβατικών παροδικών σημάτων υψηλής έντασης ($r=0.5$, $p < 0.05$).

Συμπέρασμα: Η τικαγκρελόρη οδηγεί σε μικρότερο αριθμό παροδικών σημάτων υψηλής έντασης, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΔΕΑΒ, ενώ παράλληλα επιτυγχάνει και πιο ισχυρή αιμοπεταλιακή αναστολή.

Περίληψη στην Αγγλική (Abstract)

Background. The impact of the antiplatelet regimen and the extent of associated platelet inhibition on cerebrovascular microembolic events during TAVR are unknown.

Aims. To evaluate the effects of ticagrelor versus clopidogrel and of platelet inhibition on the number of cerebrovascular microembolic events in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR).

Methods. Patients scheduled for TAVR were randomized prior to the procedure to either aspirin and ticagrelor or to aspirin and clopidogrel. Platelet inhibition was expressed in P2Y12 reaction units (PRU) and percentage of inhibition. High intensity transient signals (HITS) were assessed with transcranial Doppler (TCD). Safety outcomes were recorded according to the VARC-2 definitions.

Results. Among 90 patients randomized, six had an inadequate TCD signal. The total number of procedural HITS was lower in the ticagrelor group (416.5 [324.8, 484.2]) (42 patients) than in the clopidogrel group (723.5 [471.5, 875.0]) (42 patients), $p < 0.001$. After adjusting for the duration of the procedure, diabetes, extra-cardiac arteriopathy, BMI, and aortic valve calcium content, patients on ticagrelor had on average 255.9 (95% CI: [-335.4, -176.4]) fewer total procedural HITS than did patients on clopidogrel. Platelet inhibition was greater with ticagrelor 26 [10, 74.5] PRU than with clopidogrel 207.5 [120-236.2] PRU, $p < 0.001$ and correlated significantly with procedural HITS ($r = 0.5$, $p < 0.05$). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02989558

Conclusion. Ticagrelor resulted in fewer procedural HITS, compared to clopidogrel, in patients undergoing TAVR, while achieving greater platelet inhibition.

Εισαγωγή

Η Διακαθετηριακή εμφύτευση της αορτικής βαλβίδος (ΔΕΑΒ) αποτελεί μία εναλλακτική μέθοδο θεραπείας σε ασθενείς με συμπτωματική σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής¹³. Βαλβίδος. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ως επιπλοκή κατά την διενέργεια της επέμβασης αλλά και κατά την μετα την επέμβαση χρονική περίοδο αποτελούν μια από της σημαντικότερες επιπλοκές της επέμβασης.¹³. Παρά το υψηλό ποσοστό ανίχνευσης με την μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου νέων ισχαιμικών εγκεφαλικών αλλοιώσεων, έως και 70%, αυτά δεν καθίσταται αντιληπτά περί επεμβατικά στην πλειονότητα των περιπτώσεων⁴². Μέθοδοι για να ελαττωθεί η πιθανότητα της αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά την διενέργεια ΔΕΑΒ, της η χρήση συσκευών προστασίας της εγκεφαλικής κυκλοφορίας είναι στα πλαίσια αξιολόγησης πολυκεντρικών μελετών. Τα αποτελέσματα είναι μεν ενθαρρυντικά αλλά όχι απόλυτης αποτελεσματικότητας, ειδικά όσον αφορά το κλινικό όφελος από την χρήση αυτών των συσκευών σε όλους της ασθενείς που υποβάλλονται σε ΔΕΑΒ⁴⁴.

Μια καταξιωμένη μέθοδος με την οποία μπορεί να γίνει ανίχνευση «σιωπηλών» αγγειακών εμβολικών επεισοδίων κατά την διενέργεια ΔΕΑΒ είναι το διακρανιακό Doppler (Δκ-D)⁴¹. Η πηγή των εμβολικών επεισοδίων της την εγκεφαλική κυκλοφορία, που παρατηρούνται κατά την διενέργεια των ΔΕΑΒ αφορά της πιθανές εστίες και διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς^{45,46}. Η ύπαρξη μη επαρκούς αναστολής της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων κατά την διάρκεια της ΔΕΑΒ ή μετα από αυτήν, αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα παράγοντα που μπορεί να οδηγήσει στην δημιουργία θρόμβων. Οι θρόμβοι μπορεί να σχηματισθούν πάνω σε αθηρωματικές πλάκες του τοιχώματος της αορτής ή της αορτικής βαλβίδος που υφίστανται διάβρωση της επιφανείας των κατά της χειρισμούς της επέμβασης. Τέτοιοι τραυματισμοί προκαλούνται από της χειρισμούς των καθετήρων και των συρμάτων, την διενέργεια βαλβιδοπλαστικής πριν την τοποθέτηση της βιοπροσθετικής βαλβίδος, τούς χειρισμούς που απαιτούνται για την προώθηση της βιοπροσθετικής βαλβίδος στην ανιούσα θωρακική αορτή, της χειρισμούς που απαιτούνται για την δίοδο της διαμέσου της στενωτικής αορτικής βαλβίδος καθώς και από της μηχανικούς τραυματισμούς που προκαλούνται κατά την έκπτυξη της. Αντίστοιχα ο περικαρδιακός ιστός από τον οποίο αποτελείται η βαλβίδα ή η ο μεταλλικός σκελετός της βιοπροσθετικής βαλβίδος αποτελούν θέσεις δημιουργίας θρόμβων επι μη υπάρξεως επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής και κατά την επέμβαση αλλά και επαρκούς αναστολής των αιμοπεταλίων⁴⁶.

Παρά την ύπαρξη των ανωτέρω παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εξηγούν την ανάγκη επαρκούς αναστολής της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων κατά την διενέργεια ΔΕΑΒ, τα οφέλη αλλά και οι κίνδυνοι από την χρήση διαφόρων συνδυασμών αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένα (8, 9). Η τικαγρελόρη είναι ένα νεότερο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο το οποίο προκαλεί ισχυρότερη αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (10). Επι πλέον, έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες ότι σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα η χρήση τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης προκαλεί ελάττωση του αριθμού των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων χωρίς να αυξάνει στατιστικά σημαντικά της σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές⁵¹. Μάλιστα μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΕΑΒ, έδειξε ότι με την χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τικαγρελόρη και ασπιρίνη ήταν δυνατή η αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων σε ποσοστό 70% (Η επαρκής αναστολή ορίστηκε ως Platelet Reaction Unit <208), στην ομάδα ασθενών που η χρήση κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης δεν είχε προκαλέσει επαρκή αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων⁵³. Κατά πόσο η μεγαλύτερη αυτή αναστολή θα έχει επίδραση στον αριθμό των μικροεμβολικών σημάτων που δημιουργούνται κατά την επέμβαση της ΔΕΑΒ και αν αυτή μπορεί να ανιχνευτεί με την διενέργεια Δκ-D κατά την διενέργεια ΔΕΑΒ, δεν έχει μελετηθεί.

Αντικείμενο της της διδακτορικής διατριβής είναι να ελεγχθεί αν η αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων κατά την ΔΕΑΒ, με ένα ισχυρότερα αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα από την κλοπιδογρέλη θα δημιουργούσε λιγότερους μικροεμβολισμούς στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Υποθέσαμε ότι η χορήγηση τικαγρελόρης με ασπιρίνη σε σύγκριση με την χορήγηση κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΔΕΑΒ, ελαττώνει τον αριθμό των υψηλής συχνότητας σημάτων (HITS) που ανιχνεύονται με διακρανιακό Doppler δια των μέσων εγκεφαλικών αρτηριών.

Αυτή η υπόθεση θα ερευνηθεί με μέτρηση του αριθμού των Παροδικών Σημάτων Υψηλής Έντασης (HITS) όπως αξιολογούνται με διακρανιακό Doppler (TCD) των μέσων εγκεφαλικών αρτηριών.

Πληθυσμός της μελέτης και επιλογή ασθενών

Η μελέτη PTOLEMAIOS (ClinicalTrials Identifier: NCT02989558) ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη δύο καρδιολογικών κλινικών. Διαδοχικοί ασθενείς με σοβαρού βαθμού συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας, υψηλού χειρουργικού κινδύνου (logistic EuroSCORE ≥ 18) ή που είχαν αξιολογηθεί ως ανεγχείρητοι συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Από την μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής, ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή αιμοπεταλιακή αγωγή, εκτός ασπιρίνης, εντός 7 ημερών πριν την τυχαιοποίηση καθώς και ασθενείς με $>50\%$ στένωση καρωτίδων σε υπέρηχο. Πιο αναλυτικά, τα επιπλέον κριτήρια αποκλεισμού και ένταξης ήταν τα ακόλουθα:

Κριτήρια ένταξης

Οι κατάλληλοι προς ένταξη ασθενείς πρέπει να πληρούν όλα τα ακόλουθα κριτήρια:

- 1 Οι ασθενείς (ή αν οι ίδιοι δεν είναι σε θέση, οι νόμιμα αποδεκτοί εκπρόσωποί τους) πρέπει να μπορούν να δώσουν γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης πριν εξεταστούν τα ειδικά κριτήρια της μελέτης, δηλώνοντας ότι κατανοούν τον στόχο και τις απαιτούμενες διαδικασίες της μελέτης και ότι επιθυμούν να συμμετάσχουν σε αυτήν.
- 2 Γυναίκες ή/και άνδρες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω.
- 3 Ασθενείς υψηλού κινδύνου (logistic EuroSCORE¹ ≥ 18 , ή θεωρούμενοι ανεγχείρητοι) για χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας.
- 4 Προβλέπεται να ωφεληθούν από τη διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI).
- 5 Δεν υποφέρουν από οποιαδήποτε νόσο ή πάθηση θα μπορούσε να περιορίσει το προσδόκιμο επιβίωσης σε <6 μηνών.
- 6 Οι ασθενείς πρέπει να είναι πρόθυμοι και ικανοί να συμμορφωθούν με τις απαγορεύσεις και τους περιορισμούς που καθορίζονται στο παρόν πρωτόκολλο.
- 7 Για ένταξη στη μελέτη, οι ασθενείς πρέπει να ικανοποιούν τα ακόλουθα εργαστηριακά κριτήρια από την Επίσκεψη 0:
 - α. Αιμοσφαιρίνη ≥ 10 g/dL
 - β. Αιμοπετάλια $\geq 100 \times 10^3$ κύτταρα/ μ L
 - γ. Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων ≥ 1000 κύτταρα/ μ L

- δ. Τα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT) και αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) πρέπει να είναι βρίσκονται εντός ορίων 1,5 × το ανώτατο φυσιολογικό όριο του εργαστηρίου που διεξάγει την εξέταση.
- ε. Ολική χολερυθρίνη ≤ 2 x ανώτατο φυσιολογικό όριο.

Κριτήρια αποκλεισμού

Οι ασθενείς δε θα ενταχθούν στη μελέτη εάν πληρούν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού:

1. Έχουν τυχόν προγραμματίσει πραγματοποίηση εκλεκτικής εγχείρησης στους επόμενους 4 μήνες μετά τις διαδικασίες διαλογής.
2. Ιστορικό ενεργών διαταραχών πηκτικότητας (υπό αιματολογική παρακολούθηση).
3. Προηγούμενη θρομβοεμβολή ή γνωστή υπερπηκτικότητα (επίκτητη ή συγγενής).
4. Αντιαμοπεταλιακή αγωγή, με άλλο φάρμακο εκτός ΑΣΟ σε διάστημα 7 ημερών πριν την τυχαιοποίηση, που δεν μπορεί να διακοπεί λόγω της υποκείμενης νόσου.
5. Ιστορικό γαστρικού ή δωδεκαδακτυλικού έλκους επιβεβαιωμένου με ενδοσκόπηση ή με τεχνική διπλής σκιαγραφικής αντίθεσης με βαριούχο γεύμα εντός των 3 μηνών.
6. Μέτρια ή βαριά ηπατική ανεπάρκεια.
7. Γνωστή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα προϊόντα ή στα συστατικά τους.
8. Παρουσία οποιασδήποτε άλλης κλινικά σημαντικής νόσου ή διαταραχής, η οποία κατά τη γνώμη του Ερευνητή (από τη φύση της ή διότι δεν ελέγχεται επαρκώς) θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο τον ασθενή λόγω της συμμετοχής του στη μελέτη ή θα μπορούσε να επηρεάσει τη διεξαγωγή της μελέτης ή την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ή την ικανότητα του ασθενούς να ολοκληρώσει τη μελέτη.
9. Τυχόν αναγνωρισμένη αντένδειξη στη χρήση τικαγρελόρης, κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνη.
10. Ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής υπό αγωγή.
11. Σημαντική νόσος των καρωτίδων σε οποιαδήποτε από τις δύο εσωτερικές καρωτιδικές αρτηρίες, οριζόμενη ως μείωση κατά >50 % της διαμέτρου τους στο υπερηχογράφημα καρωτίδων.
12. Απροθυμία λήψης οποιωνδήποτε προϊόντων αίματος ή μη ανοχή αυτών των προϊόντων.
13. Μείζων χειρουργική διαδικασία ή τραύμα σε διάστημα 30 ημερών πριν την ένταξη.

14. Μηχανική καρδιακή βαλβίδα (σε οποιαδήποτε θέση).
15. Μιτροειδής ή αορτική βιοπροσθετική βαλβίδα.
16. Διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR) ≥ 2 την ημέρα πριν την επέμβαση TAVI.
17. Ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοκρανιακής, ενδοφθάλμιας, ενδοραχιαίας, οπισθοπεριτοναϊκής ή ατραυματικής ενδοαρθρικής αιμορραγίας, ενδοεγκεφαλική μάζα ή ανεύρυσμα ή αρτηριοφλεβική δυσπλασία.
18. Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας βαριάς μορφής (κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας $<15\%$).
19. Αιμοδυναμική αστάθεια (π.χ. απαιτεί υποστήριξη με ινότροπα ή με ενδοαορτική αντλία ασκού) εντός 2 ωρών πριν την επέμβαση.
20. Οποιαδήποτε πάθηση απαιτεί χρήση αντιπηκτικών που δεν μπορεί να διακοπούν κατά τη διάρκεια της μελέτης.
21. Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, μείζων χειρουργική επέμβαση ή οποιαδήποτε θεραπευτική καρδιακή διαδικασία (εκτός βαλβιδοπλαστικής αορτής με μπαλόνη) εντός 30 ημερών.
22. Αιμορραγία από το γαστρεντερικό ή το ουρογεννητικό εντός 30 ημερών.
23. Απόλυτες αντενδείξεις ή αλλεργία σε ιωδιούχο σκιαγραφικό που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με προθεραπεία.
24. Θεραπεία με άλλα ερευνητικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων ερευνητικών εμβολίων) ή συσκευές εντός των 30 ημερών που προηγούνται της ένταξης ή προγραμματισμένη χρήση άλλων ερευνητικών φαρμάκων ή συσκευών πριν το τέλος της μελέτης.
25. Γνωστή κατάχρηση οινόπνευματος ή ναρκωτικών ουσιών.
26. Οι ασθενείς έχουν λάβει οποιεσδήποτε θεραπείες που επιδρούν με τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, πριν την προγραμματισμένη πρώτη δόση του προϊόντος ή έχει προγραμματιστεί να λάβουν κατά την περίοδο της μελέτης. Αυτές συμπεριλαμβάνουν μεταξύ άλλων: ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη,

νελφίναβιρη, ινδιναβίρη, αταναζαβίρη, χυμό γκρέιπφρουτ πάνω από 1 λίτρο την ημέρα), υποστώματα του CYP3A με χαμηλό θεραπευτικό δείκτη (κυκλοσπορίνη, κινιδίνη, σιμβαστατίνη σε δόσεις >40 mg την ημέρα, λοβαστατίνη σε δόσεις >40 mg την ημέρα) και ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (ριφαμπίνη/ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη).

27. Αναπαραγωγική κατάσταση:

- α. Γυναίκες που είναι έγκυες ή σχεδιάζουν εγκυμοσύνη εντός 1 μηνός από το τέλος της μελέτης

Μέθοδοι

Διαλογή (Ημέρες -60 έως -11)

Κατά την περίοδο διαλογής, ο υποψήφιος ασθενής αξιολογήθηκε, ώστε να κριθεί η καταλληλότητα του να συμμετάσχει στη μελέτη.

Πριν από οποιοσδήποτε σχετιζόμενες με τη μελέτη διαδικασίες, ο υποψήφιος ασθενής ενημερώθηκε κατάλληλα και υπέγραψε το Έντυπο Συγκατάθεσης κατόπιν Ενημέρωσης.

Ο προεπεμβατικός έλεγχος, συμπεριέλαβε:

- Αξονική τομογραφία (CT) θώρακος
- Υπερηχογράφημα καρωτίδων
- Διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα
- ΗΚΓ 12-απαγωγών
- Αξιολόγηση του EuroSCORE του ασθενούς.

Έναρξη (Ημέρες -10 έως -1)

Ελήφθη πλήρες ιατρικό και χειρουργικό ιστορικό συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών στοιχείων του ασθενούς (φύλο, ηλικία, φυλή και εθνότητα).

Κατεγράφησαν όλα τα συγχορηγούμενα φάρμακα.

Πραγματοποιήθηκε πλήρης φυσική εξέταση και καταγραφή των ζωτικών σημείων.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε νευρολογική αξιολόγηση από νευρολόγο που δεν γνώριζε την τυχαιοποίηση των ασθενών.

Όλοι οι ασθενείς λάβανε ασπιρίνη 80mg ημερησίως για 7 ημέρες πριν την επέμβαση καθώς και 90 ημέρες μετά την επέμβαση. Επιπλέον οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε κλοπιδογρέλη (δόση εφόδου 300mg μια μέρα πριν την επέμβαση και 75mg ημερησίως για 90 ημέρες μετά την ΔΕΑΒ- Ομάδα 1) ή τιγκακρελόρη (90 mg δύο φορές την ημέρα πριν την επέμβαση καθώς και για 90 ημέρες- Ομάδα 2).

Επέμβαση TAVI (Ημέρα 0)

Την ημέρα της επέμβασης TAVI και πριν αυτή ξεκινήσει, έγινε αιμοληψία για αξιολόγηση της επαγόμενης αναστολής αιμοπεταλίων. Πραγματοποιήθηκε φυσική εξέταση και καταγράφηκαν τα ζωτικά σημεία σύμφωνα με την κλινική πρακτική προ- ή μετεπεμβατικά.

Πραγματοποιήθηκαν ΗΚΓ 12-απαγωγών και 10-λεπτη καταγραφή με διακρανιακό Doppler (TCD) από δύο χειριστές που δεν γνωρίζανε την τυχαιοποίηση του κάθε ασθενούς. Η προεπεμβατική μελέτη με διακρανιακό Doppler πραγματοποιήθηκε για να προσδιοριστούν οι ασθενείς που τυχόν έχουν αυξημένο αριθμό HITS προ επεμβατικά και να χρησιμοποιηθεί αυτή η τιμή ως μέτρο σύγκρισης. Η πραγματοποίηση του TCD προ επεμβατικά επιτρέπει επίσης στο προσωπικό να επαληθεύσει ότι η ανατομία του ασθενούς δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες προκλήσεις ή σημαντικές παραλλαγές των εγκεφαλικών αγγείων και ότι είναι δυνατή η έγκυρη ερμηνεία του σήματος.

Για ομοιογένεια, η τοποθέτηση του εξοπλισμού, καθώς και η καταγραφή και ανάλυση όλων των καταγραφών πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο χειριστή. Το διακρανιακό Doppler πραγματοποιήθηκε μέσω της συσκευής Digi-Lite (Rimed Inc, Long Island NY, USA) με 2 κεφαλές συχνότητας 2 Mhz που χρησιμοποιήθηκαν για να απεικονιστούν οι μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες αμφοτερόπλευρα, σε βάθος 48-56 mm και όγκο δείγματος 8-12 mm. Η ανίχνευση των παροδικών σημάτων υψηλής έντασης (high intensity transient signals- HITS) πραγματοποιήθηκε αυτόματα από την συσκευή με παράλληλη απόρριψη παράσιτων (artifact rejection). Το κατώτερο όριο για ανίχνευση εμβολικών σημάτων ορίστηκε στα 3Db⁶².

Η ΔΕΑΒ πραγματοποιήθηκε με μηριαία προσπέλαση με αυτό-εκπτυσσόμενη βαλβίδα (Medtronic). Τοπική ή γενική αναισθησία χρησιμοποιήθηκε όπως κρίθηκε απαραίτητο από τον αναισθησιολόγο. Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε κατά την διάρκεια της επέμβασης με στόχο ACT ≥ 300 . Συσκευή αρτηριακής σύγκλεισης (Perclose Proglide, Abbot, Chicago IL, USA) χρησιμοποιήθηκε για αιμόσταση. Σε ορισμένες περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε διάταση της αυτόχθονης βαλβίδας, όποτε αυτό κρίθηκε απαραίτητο. Καθ' όλη την διάρκεια της επέμβασης πραγματοποιήθηκε καταγραφή με διακρανιακό Doppler.

Σε κάθε ένα από τα βήματα της επέμβασης καταγράφηκε ο αριθμός των HITS. Κατά την επέμβαση της ΔΕΑΒ αναλύθηκαν οι αθροιστικοί αριθμοί των HITS που καταγράφονται στο διάστημα μεταξύ αποκατάστασης και κλείσιματος της αγγειακής πρόσβασης, καθώς και οι αριθμοί των HITS που αθροίζονται στα ακόλουθα χρονικά διαστήματα της επέμβασης: (i) προετοιμασία των ηλεκτρονικών συστημάτων πριν τη βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι της φυσικής αορτικής βαλβίδας (IN) που ορίζεται ως το διάστημα από την πρώτη παρακέντηση του μηριαίου αγγείου μέχρι την διακαθετηριακή εισαγωγή του μπαλονιού της βαλβιδοπλαστικής, (ii) βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι (BV) της φυσιολογικής αορτικής βαλβίδας που ορίζεται ως το διάστημα από τη διακαθετηριακή εισαγωγή του μπαλονιού της βαλβιδοπλαστικής μέχρι τη διακαθετηριακή εισαγωγή της προσαρτημένης στο μπαλόνι βαλβίδας, (iii) εκδίπλωση της πρόθεσης (DP) που ορίζεται ως το διάστημα από τη διακαθετηριακή εισαγωγή της προσαρτημένης βαλβίδας μέχρι την αφαίρεση του συστήματος εκδίπλωσης και (iv) φάση μετά την εμφύτευση (PI) που ορίζεται ως το διάστημα από την αφαίρεση του συστήματος εκδίπλωσης της βαλβίδας μέχρι το κλείσιμο της πρόσβασης, διάστημα που περιλαμβάνει επίσης οποιαδήποτε επεισόδια επανάληψης της διαστολής. Η διάρκεια του κάθε διαστήματος καταγράφηκε στα πρωτόκολλα της επέμβασης.

Χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή και άλλες φαρμακευτικές αγωγές σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική και καταγράφηκαν όλα τα συγχορηγούμενα φάρμακα. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για ανεπιθύμητα συμβάματα (ΑΣ) και αιμορραγικές επιπλοκές (ΑΕ). Κλινικά συμβάντα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ενδεικτικά για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επιβεβαιωνόταν από επιμελητή νευρολόγο που δεν γνώριζε την τυχαιοποίηση του ασθενούς.

Η αιμοπεταλιακή αναστολή αξιολογήθηκε μέσω της συσκευής VerifyNow P2Y12 assay (Accu- metrics Inc, San Diego CA, USA), πριν την ΔΕΑΒ. Αυτή η δοκιμασία μετράει την επαγόμενη συσσώρευση αιμοπεταλίων ως αύξηση της διάδοσης του φωτός μέσω ενός οργάνου οπτικής ανίχνευσης βάσει θολοσιμετρίας. Η αναστολή των P2Y12 υποδοχέων μετρήθηκε σε P2Y12 reaction units (PRU) καθώς και ποσοστό αναστολής. Επιπλέον, υπολογίστηκε το βασικό (base) PRU, που αποτελεί δείκτη της αιμοπεταλιακής αναστολής, ανεξάρτητα των P2Y12 υποδοχέων, με βάση τον ρυθμό συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων PAR-1

και PAR-4 της θρομβίνης. Οι χειριστές που πραγματοποίησαν τις παραπάνω μετρήσεις δεν γνώριζαν την τυχαιοποίηση των ασθενών.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε νευρολογική αξιολόγηση η οποία περιλάμβανε τα εξής: έλεγχο κινητικού συστήματος, έλεγχο αισθητηριακού συστήματος, λειτουργία κρανιακών νεύρων, λειτουργία παρεγκεφαλίδας και σύντομη εξέταση νοητικής κατάστασης (Montreal Cognitive assessment test- MOCA) σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Επιπλέον, για ασθενείς με ΑΕΕ πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση από ειδικευμένο νευρολόγο που δεν γνώριζε την τυχαιοποίηση των ασθενών.

Έξοδος από το νοσοκομείο (Ημέρες 4 έως 7)

Λίγο πριν την έξοδο από το νοσοκομείο, ο ασθενής υπεβλήθη σε διακρανιακό Doppler (30 λεπτά) και νευρολογική αξιολόγηση. Πριν την έξοδο από το νοσοκομείο έγινε αιμοληψία για αξιολόγηση της επαγόμενης αναστολής αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για ΑΣ και ΑΕ καθώς και από νευρολόγο σε περίπτωση υποψίας ΑΕΕ.

Τέλος θεραπείας & Τέλος μελέτης (Ημέρα 90)

Οι ασθενείς θα αξιολογηθούν για ΑΣ και ΑΕ.

Πραγματοποιήθηκε στοχευμένη φυσική και νευρολογική εξέταση και ελήφθησαν ζωτικά σημεία κατά τη συνήθη πρακτική.

Τυφλοποίηση πραγματοποιήθηκε για τις ακόλουθες δραστηριότητες:

- TCD
- Νευρολογική αξιολόγηση
- Ανάλυση λειτουργίας αιμοπεταλίων
- Στατιστική ανάλυση των ανωτέρω αποτελεσμάτων

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με τις αρχές για ιατρική έρευνα της συμφωνίας του Helsinki, του International Conference on Harmonization (ICH) /Good Clinical Practice (GCP), και τους κανόνες της Ευρωπαϊκής Ένωσης για κλινικές μελέτες. Το

πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από τις επιτροπές ηθικής και δεοντολογίας και των δύο νοσοκομείων.

Πρωτεύον σημείο αποτελεσματικότητας

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η διαφορά των HITS, όπως αυτά καταγράφηκαν από το διακρανιακό Doppler, κατά την διάρκεια της ΔΕΑΒ, μεταξύ των ασθενών που λάβανε ασπιρίνη και τικαγκρελόρη και των ασθενών που λάβανε ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη.

Δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης περιλαμβάνανε: 1) διαφορά στα HITS μεταξύ των δύο ομάδων την ημέρα του εξιτηρίου, 2) τις διαφορές σε αιμοπεταλιακή αναστολή και υπολειπόμενη δραστικότητα των αιμοπεταλίων μεταξύ των ομάδων την ημέρα της ΔΕΑΒ και την ημέρα του εξιτηρίου, 3) Την σχέση μεταξύ του βαθμού αναστολής των αιμοπεταλίων και του αριθμού των HITS.

Τελικά σημεία ασφάλειας της μελέτης

Τα τελικά σημεία ασφάλειας υπολογίσθηκαν με βάση των συνολικό πληθυσμό της μελέτης (intent to treat population) και όχι με βάση τον αριθμό των ασθενών που ολοκλήρωσαν την μελέτη (as treated). Αιμορραγικά συμβάντα και (σοβαρά και μη) ανεπιθύμητα συμβάντα καταγράφηκαν πριν, κατά την διάρκεια και ως και 90 ημέρες μετά την επέμβαση. Τα αιμορραγικά συμβάματα καταγράφηκαν με βάση τα κριτήρια VARC-2 περιεπεμβατικά και στις 90 ημέρες.

Ορισμός αιμορραγικών συμβαμάτων

Για ασθενείς που εμφάνισαν αιμορραγικό σύμβαμα το οποίο πληροί τα κριτήρια περισσότερων της μιας κατηγορίας, το σύμβαμα ταξινομήθηκαν στην βαρύτερη κατηγορία.

Τα αιμορραγικά συμβάματα καταγραφήκαν σύμφωνα με τους ορισμούς VARC-2⁶³ κατά διάρκεια της νοσηλείας και για διάστημα έως και 90 ημέρες μετεπεμβατικά:

Ελάσσων αιμορραγία κατά VARC:

Οποιαδήποτε αιμορραγία άξια κλινικής αναφοράς (π.χ. αιμάτωμα στη θέση της πρόσβασης) που δε χαρακτηρίζεται ως απειλητική για τη ζωή, προκαλούσα αναπηρία, ή μείζων.

Μείζων αιμορραγία κατά VARC:

Ανοιχτή αιμορραγία που είτε σχετίζεται με μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 3,0 g/dl, είτε απαιτεί μετάγγιση δύο ή τριών μονάδων ολικού αίματος/συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων ΚΑΙ δεν πληροί τα κριτήρια αιμορραγίας απειλητικής για τη ζωή ή προκαλούσα αναπηρία.

Απειλητική για τη ζωή ή προκαλούσα αναπηρία αιμορραγία κατά VARC

- Θανατηφόρος αιμορραγία ή
- Αιμορραγία σε κρίσιμης σημασίας όργανο, όπως ενδοκρανιακή, ενδοραχιαία, ενδοφθάλμια ή περικαρδιακή που απαιτεί περικαρδιοκέντηση ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερισματοποίησης ή
- Αιμορραγία που προκαλεί υποογκαιμική καταπληξία ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί αγγειοσυσταλτική υποστήριξη ή εγχείρηση ή
- Ανοιχτή πηγή αιμορραγίας με μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά 5 g/dL ή μετάγγιση 4^{ov} μονάδων ολικού αίματος ή συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (RBC)

Όλα τα αιμορραγικά συμβάματα που ταξινομούνται ως μείζονα ή ως απειλητικά για τη ζωή/προκαλούνται αναπηρία θα αναφέρονται ως σημαντικά ΑΣ.

Προσδιορισμός μεγέθους δείγματος

Το μέγεθος του πληθυσμού των ασθενών (n) υπολογίστηκε με χρήση της εξίσωσης Pocock SJ

$$n = \frac{2\sigma^2}{(\mu_2 - \mu_1)^2} \cdot f(\alpha, \beta)$$

όπου $f(\alpha, \beta)$ είναι η σταθερά που δίνεται από έναν πίνακα αναφοράς (για σφάλμα τύπου I (α) = 0,05 και σφάλμα τύπου II (β) = 0,10, $f(\alpha, \beta) = 10,5$), μ_2 = μέση τιμή των HITS κατά την TAVI σε μελέτες αναφοράς για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI υπό αγωγή με κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη, μ_1 = η επιδιωκόμενη μέση τιμή των HITS κατά τη διάρκεια της TAVI για ασθενείς που θα λάβουν τικαγρελόρη συν ασπιρίνη.

Ιδιαίτερα, χρησιμοποιήθηκε ως μελέτη αναφοράς η μελέτη Erdoes G⁵⁵, στο ένα σκέλος θεραπείας της οποίας εμφυτεύθηκε η βιοπρόθεση CoreValve και οι ασθενείς έλαβαν προθεραπεία με δόση φόρτισης 300 mg κλοπιδογρέλης και 100 mg ΑΣΟ μία μέρα πριν τη διαμηριαία TAVI ενώ κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο τους συστήθηκε να λαμβάνουν 100 mg/ημέρα ΑΣΟ επ' αόριστον και αγωγή με 75 mg/ημέρα κλοπιδογρέλης επί 3–6 μήνες. Σ' αυτή τη μελέτη, ο συνολικός αριθμός των HITS κατά την επέμβαση ήταν 412 (εύρος: 354-585, εκτιμώμενη σταθερή απόκλιση [SD] 57,75). Συνεπώς: στον τύπο χρησιμοποιήθηκαν $\mu_1 = 412$, $\sigma = 57,75$.

Σε δεδομένα που παρουσιάστηκαν πρόσφατα στο συνέδριο Διακαθετηριακής Καρδιαγγειακής Θεραπευτικής του 2014, παρατηρήθηκε μείωση κατά 56% των HITS στη διάρκεια της TAVI με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, σε σύγκριση με τη χρήση συσκευής προστασίας από εμβολές. Υποθέτουμε λοιπόν ότι η αγωγή με τικαγρελόρη θα ήταν δυνατόν να επιτύχει πρόσθετη μείωση κατά 10%. Συνεπώς, το μ_2 θα ήταν $412 \cdot 0,9 = 370,8$. Μετά τη λύση της εξίσωσης, το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος θα ήταν: 41 ασθενείς, δηλαδή συνολικό μέγεθος δείγματος 82 ασθενείς.

Προκειμένου να γίνει προσαρμογή έναντι δυνητικής μεροληψίας (ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται στο μέγεθος του δείγματος χωρίς προηγούμενη ενημέρωση και παραδοχή ποσοστού αποχωρήσεων από τη μελέτη ~10%), θα πρέπει να στρατολογηθούν 45 ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας. Οπότε, ένα μέγεθος δείγματος που θα μπορούσε να θεωρηθεί επαρκές θα ήταν συνολικά 90 ασθενείς.

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση ή διάμεσος [25%, 75%] και συγκρίθηκαν με Welch 2 sample t test ή rank sum Wilcoxon test. Το Wilcoxon signed rank test χρησιμοποιήθηκε για συγκρίσεις εντός της κάθε ομάδας (paired comparisons). Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά και συγκριθήκαν μέσω του Fisher's exact test.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για να ποσοτικοποιηθεί η επίδραση της τικαγκρελόρης, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη στο συνολικό αριθμό των HITS κατά την διάρκεια της επέμβασης. Από τις μεταβλητές: ηλικία, φύλο, CHA₂DS₂VASc score, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και διάρκεια της ΔΕΑΒ, μόνο η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και η διάρκεια της επέμβασης συσχετιζόντουσαν σημαντικά με τα HITS και για αυτό χρησιμοποιήθηκαν στο τελικό μοντέλο. Επιπλέον, στο τελικό μοντέλο συμπεριλήφθηκαν παράγοντες που πιθανώς επηρέαζαν ανεξάρτητα τον αριθμό των HITS (confounding factors): διαβήτης, υπέρταση, μη στεφανιαία αρτηριοπάθεια, παρουσία καρωτιδικής αθηρωμάτωσης, περιφερειακή αγγειακή νόσος, ασβέστιο αορτικής βαλβίδας, βαλβιδοπλαστική προ-εμφύτευσης καθώς και επεμβατικό ACT) καθώς και BMI λόγω του ότι διέφερε στατιστικά μεταξύ των δύο ομάδων πριν την επέμβαση. Το αρχικό PRU δεν εντάχθηκε στο μοντέλο λόγω collinearity με την αντί αιμοπεταλιακή αγωγή.

Επιπλέον, για να αξιολογηθεί η επίδραση της αιμοπεταλιακής αγωγής (ομάδα 1 vs ομάδα 2) στο PRU, χρησιμοποιήθηκε μια επιπλέον γραμμική παλινδρόμηση με το PRU ως εξαρτώμενη μεταβλητή και ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, τον αριθμό των αιμοπεταλίων, αιματοκρίτης και BMI.⁶⁴

Η μέθοδος Bland-Altman χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η ακρίβεια των μετρήσεων τόσο για κάθε χειριστή όσο και για τους χειριστές μεταξύ τους (intra- observer variability and inter-observer difference). Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό RStudio Team (2019), Boston, MA.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ

Χρόνος (ημέρες)	Διαδικασίες	Περίοδος Αξιολόγησης	Έναρξη	Περίοδος στην κλινική		Τέλος Θεραπείας & Τέλος Μελέτης	Παρακολούθηση
		-60 to -	-10 to -1	0 (TAVI)	4-7 (εξιτήριο)	90	120
Καταλληλότητα	Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης	X					
	Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού	X	X				
	Αξονική τομογραφία*†	X					
	Διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα*†	X					
	Υπερηχογράφημα καρτιδίων*†	X					
	Αξιολόγηση του EuroSCORE‡	X					
	Ιατρικό/χειρουργικό ιστορικό	X	X				
	Δημογραφικά στοιχεία	X					
Ασφάλεια	Ανασκόπηση συγγορηγούμενων φαρμάκων		X	X	X	X	
	Σύλλογή ανεπιθύμητων συμβάντων		X	X	X	X	X
	Καταγραφή αιμορραγικών συμβαμάτων (VARC-2)		X	X	X	X	X
	Πλήρης φυσική εξέταση*		X			X	
	Περιορισμένη φυσική εξέταση*			X	X		
	Ζωτικά σημεία*		X	X	X	X	
	ΗΚΓ 12-απαγωγών*†	X	X	X	X		
	Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις*†		X		X		
	Τεστ κυήσεως (σύρον ή ορού)*		X				
	Τυχοποίηση		X				
Διαδικασίες μελέτης	Νευρολογική αξιολόγηση*		X		X	X	
	Διακρανιακό Doppler‡			X	X		
	Δείγμα αίματος για αξιολόγηση επαγόμενης αναστολής αιμοπεταλίων§			X	X		
	Διανομή ερευνητικών προϊόντων		X				
	Σύλλογη ερευνητικών προϊόντων					X	

*: Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και ανάλογα με τη συνολική κατάσταση υγείας του ασθενούς. Ο Κύριος Ερευνητής μπορεί να αποφασίσει να πραγματοποιήσει αυτή τη διαδικασία επιπλέον των προγραμματισμένων καθυκόντων.

†: Αυτή η δοκιμασία μπορεί να πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο της συνήθους φροντίδας του ασθενούς σε υγειονομικές εγκαταστάσεις ή από πρόσωπα που δε συμμετέχουν στη μελέτη. Αντίγραφο των αποτελεσμάτων θα φυλαχθεί στον Φάκελο Μελέτης Ασθενούς (SSF).

‡: Επισκεφτείτε το www.euroscore.org/calculators για να κατεβάσετε ή να δείτε online το εργαλείο υπολογισμού αυτής της αξιολόγησης.

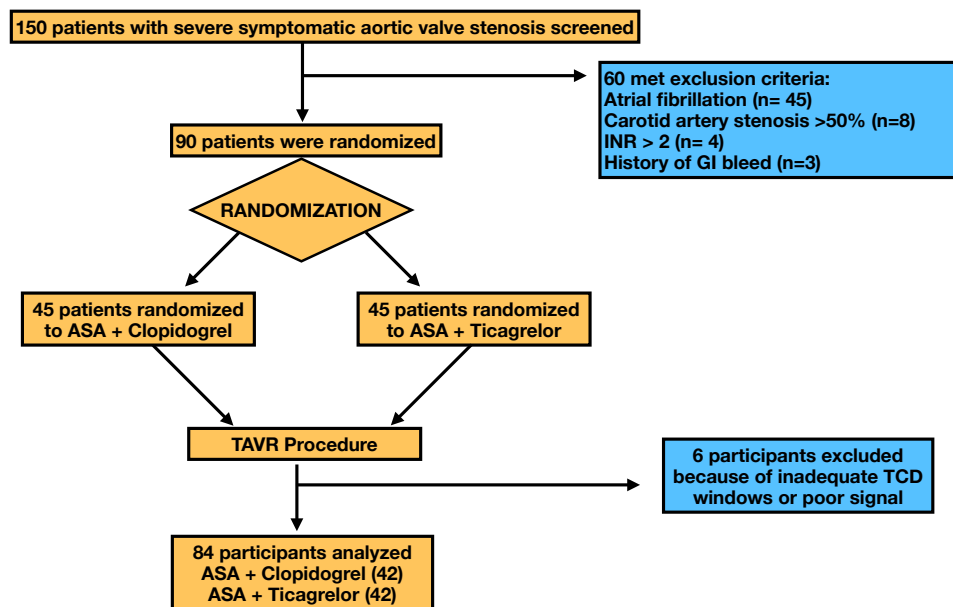
§: Κατά την περίοδο παραμονής στην κλινική, η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων θα επαναξιολογηθεί, εάν τυχόν εμφανιστεί κλινικό συμβάν ενδεικτικό εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου που επιβεβαιώνεται από τυφλοποιημένο επιμελητή νευρολόγο.

||: Την ημέρα της TAVI, θα πραγματοποιηθούν δύο αξιολογήσεις με διακρανιακό Doppler. Η μία θα γίνει προεπιμβατικά και η άλλη κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Πίνακας. Διάγραμμα ροής διαδικασιών μελέτης.

Αποτελέσματα

Κατά την διάρκεια της μελέτης, 150 διαδοχικοί ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας αξιολογήθηκαν για συμμετοχή. Εξήντα αποκλείστηκαν με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού. Ενενήντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ενώ σε 84 από αυτούς ελήφθη διακρανιακό Doppler καλής ποιότητας, εκ των οποίων 42 τυχαιοποιήθηκαν σε ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και 42 σε ασπιρίνη και τικαγκρελόρη. (Διάγραμμα Ροής)



Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ήταν όμοια μεταξύ των δυο ομάδων, τόσο για τους 90 όσο και τους 84 ασθενείς, με εξαίρεση τον δείκτη μάζας σώματος BMI, ο οποίος ήταν υψηλότερος για τους ασθενείς που λάβανε τικαγκρελόρη και για αυτό το λόγο προστέθηκε σαν ανεξάρτητη μεταβλητή στην γραμμική παλινδρόμηση (Πίνακας 1).

Πίνακας. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	Intention to Treat Πληθυσμός				As Treated Πληθυσμός			
	Συνολικός Πληθυσμός (N=90)	Ασπιρίνη & Κλοπιδογρέλη (N=45)	Ασπιρίνη & Τικαγκρελόρη (N=45)	P	Συνολικός Πληθυσμός (N= 84)	Ασπιρίνη & Κλοπιδογρέλη (N=42)	Ασπιρίνη & Τικαγκρελόρη (N=42)	P
Ηλικία (χρόνια)	82 ± 8	82.3 ± 9.6	81.6 ± 6.1	0.09	82.06 ± 8	82.5 ± 9.5	81.6 ± 6.2	0.09
Ανδρες	56 (62.2%)	28 (62.2%)	28 (62.2%)	1	53 (63.1%)	26 (61.9%)	27 (64.3%)	1
Δείκτης Μάζας Σώματος BMI (kg/m ²)	26.7 ± 4	25.8 ± 3.3	27.7 ± 4.3	0.02	26.7 ± 4	25.7 ± 3.4	27.7 ± 4.4	0.02
Επιφάνεια σώματος (m ²)	1.9 ± 0.4	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.4	0.31	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.3	1.9 ± 0.4	0.32
Χρόνια αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	33 (36.7%)	16 (35.6%)	17 (37.8%)	1	32 (38%)	16 (38.1%)	16 (38.1%)	1
Ιστορικό διακαθετηριακής στεφανιαίας επέμβασης	27 (30%)	14 (31.1%)	13 (28.9%)	1	27 (32.1%)	14 (33.3%)	13 (31)	1
Ιστορικό καρδιοθωρακικού χειρουργείου	20 (22.2%)	10 (22.2%)	10 (22.2%)	1	17 (20.2%)	8 (19%)	9 (21.4%)	1
Κρεατινίνη < 2mg/dl	81 (90%)	39 (86.7%)	42 (93.3%)	0.48	75 (89.3%)	36 (85.7%)	39 (92.9%)	0.48
Εξωστεφανιαία αρτηριοπάθεια	28 (31.1%)	11 (24.4%)	17 (37.8%)	0.25	26 (31%)	10 (23.8%)	16 (38.1%)	0.24
Ιστορικό Νευρολογικής δυσλειτουργίας	7 (7.8%)	4 (8.9%)	3 (6.7%)	1	7 (8.3%)	4 (9.5%)	3 (7.1%)	1
Στεφανιαία νόσος	51 (56.7%)	28 (62.2%)	23 (51.1%)	0.4	48 (57.1%)	26 (62%)	22 (52.4%)	0.51
Ιστορικό μυοκαρδιακής ισχαιμίας	1 (1.1%)	0 (0%)	1 (2.2%)	1	1 (1.2%)	0 (0%)	1(2.4%)	1
Κάπνισμα	30 (33.3%)	14 (31.1%)	16 (35.5%)	0.82	28 (33.3%)	13 (30.9%)	15 (35.7%)	0.82
Υπέρταση	76 (84.4%)	39 (86.7%)	37 (82.2%)	0.77	70 (83.3%)	36 (85.7%)	34 (81%)	0.77
Υπερλιπιδαιμία	70 (77.8%)	31 (68.9%)	39 (86.7%)	0.07	66 (78.6%)	30 (71.4%)	36 (85.7%)	0.18
Διαβήτης	25 (27.8%)	12 (26.7%)	13 (28.9%)	1	23 (27.4%)	11 (26.2%)	12 (28.6%)	1
EuroSCORE II	5.69 ± 3.99	6.20 ± 3.99	5.18 ± 3.97	0.23	5.7 ± 4.1	6.3 ± 4.1	5.2 ± 4.1	0.2
STS score	5.28± 3.64	5.53 ± 2.83	5.03 ± 4.32	0.52	5.3 ± 3.7	5.7 ± 2.9	4.9 ± 4.3	0.36
Logistic EuroSCORE	23.37 ± 9.5	24.04 ± 4	18.24 ± 10.4	0.16	23.98 ± 9.85	24.34 ± 9.31	20.79 ± 10.17	0.09
Μόνιμος Βηματοδότης	12 (13.3%)	6 (13.3%)	6 (13.3%)	1	12 (14.3%)	6 (14.3%)	6 (14.3%)	1
Ιστορικό Βαλβιδοπλαστικής	10 (11.1%)	4 (8.9%)	6 (13.3%)	0.74	8 (9.5%)	3 (7.1%)	5 (11.9%)	0.71
HAS-BLED score	2.58 ± 0.72	2.60 ± 0.69	2.56 ± 0.76	0.77	2.58 ± 0.73	2.6 ± 0.7	2.57 ± 0.77	0.88
CHA ₂ DS ₂ VASc score	4.57 ± 1.15	4.58 ± 1.08	4.56 ± 1.24	0.93	4.58 ± 1.17	4.62 ± 1.08	4.55 ± 1.27	0.78

Σε όλους του ασθενείς πραγματοποιήθηκε ΔΕΑΒ με αυτό εκπτυσσόμενη βαλβίδα (Evolut R. Medtronic, Dublin, Ireland). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων όσον αφορά τα χαρακτηριστικά της ΔΕΑΒ (Πίνακας 2).

Πίνακας. Χαρακτηριστικά επέμβασης

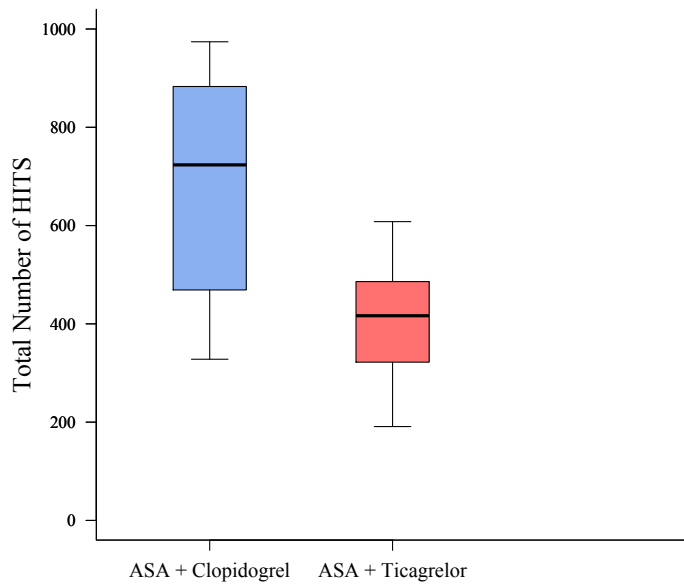
	Συνολικός Πληθυσμός (n= 84)	Ασπιρίνη + Κλοπιδογρέλη (n= 42)	Ασπιρίνη + τικαγκρελόρη (n= 42)	p
Διάρκεια Επέμβασης (λεπτά)	87.6 ± 21.2	88 ± 21.6	87.2 ± 21.1	0.9
Φάση 1	41.4 ± 14.2	41.9 ± 12.3	40.9 ± 16.1	0.75
Φάση 2	6.4 ± 5.3	6.6 ± 4.8	6 ± 6.1	0.8
Φάση 3	14.8 ± 6.6	14.6 ± 6.5	14.9 ± 6.9	0.8
Φάση 4	29.9 ± 14.2	29.7 ± 15.7	30.1 ± 12.8	0.9
Αριθμός αγγειογραφικών εγχύσεων	10.31 ± 2.9	10.37 ± 2.3	10.24 ± 3.5	0.9
Γενική Αναισθησία	34 (40.5 %)	13 (31%)	22 (50%)	0.08
Βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι (φάση 2)	20 (23.8 %)	11 (26.2%)	9 (21.4%)	0.16

Προ επεμβατικά, σε καμία από της δύο ομάδες δεν καταγράφηκε HITS στην δεκάλεπτη καταγραφή πριν την ΔΕΑΒ.

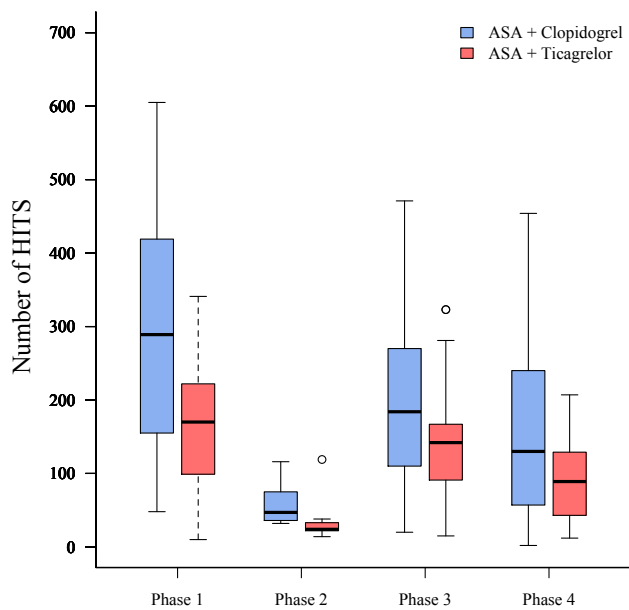
Κατά την διάρκεια της επέμβασης, ο συνολικός αριθμός των HITS ήταν μικρότερος στην ομάδα με τικαγκρελόρη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Επιπλέον, παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των HITS για όλες τις φάσεις της ΔΕΑΒ με μεγαλύτερες διαφορές να παρατηρούνται στην φάση 1.

Πίνακας. Αριθμός παροδικών σημάτων υψηλής έντασης (HITS) κατά την διάρκεια της ΔΕΑΒ.

Φάση	Συνολικός Πληθυσμός (n= 84)	Ασπιρίνη + Κλοπιδογρέλη (n= 42)	Ασπιρίνη + Τικαγκρελόρη (n= 42)	p
1	208 [134, 331]	289 [162, 413]	170 [100, 223]	<0.001*
2	36 [27, 57]	47 [36, 75]	24 [22, 33]	0.012*
3	148 [101, 212]	184 [112, 267]	142 [91, 169]	0.024*
4	104 [54, 158]	130 [57, 233]	89 [43, 129]	0.011*
All Phases	479 [380, 720]	724 [472, 875]	417 [325, 484]	<0.001*



Γράφημα. Συνολικός αριθμός παροδικών σημάτων υψηλής έντασης (HITS) ανά ομάδα.



Γράφημα. Αριθμός παροδικών σημάτων υψηλής έντασης ανά φάση επέμβασης (HITS) και ανά ομάδα.

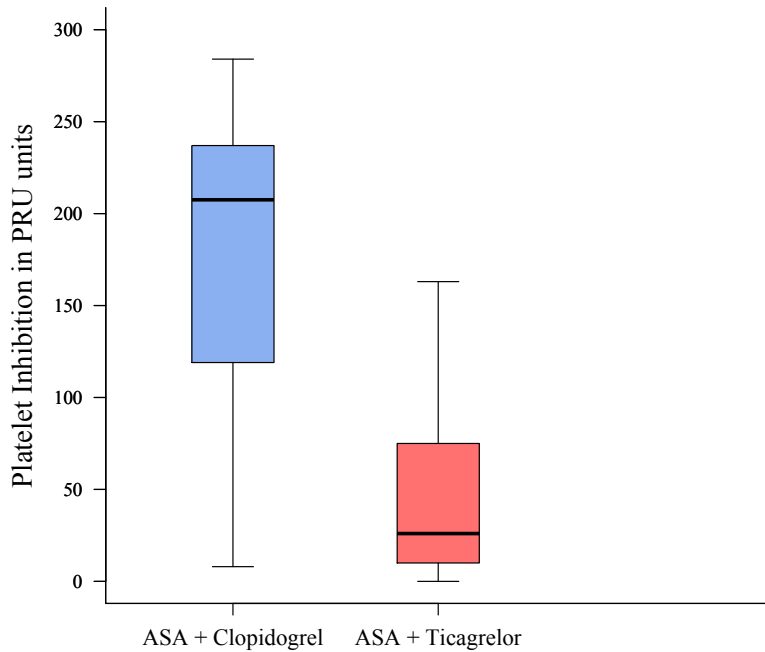
Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, από τις μεταβλητές: ηλικία, φύλο, CHA₂DS₂VASc score, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και διάρκεια της ΔΕΑΒ, μόνο η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και η διάρκεια της επέμβασης συσχετιζόντουσαν σημαντικά με τα HITS. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση με μοντέλο παλινδρόμησης, οι ασθενείς που λάβανε τικαγκρελόρη είχαν κατά μέσο όρο 256.7 (p <0.001) λιγότερα συνολικά επεμβατικά HITS σε σύγκριση με αυτούς που λάβανε κλοπιδογρέλη. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 2 επιπλέον HITS για κάθε επιπλέον λεπτό που διαρκούσε η ΔΕΑΒ.

Πίνακας. Γραμμική Παλινδρόμηση

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Unadjusted Coefficients (95% CI)	p	Adjusted Coefficients (95% CI)	p
Ηλικία	-1.5 (-7.4, 4.4)	0.61		
Άνδρες	-41.2 (-138.3, 55.8)	0.4		
CHA ₂ DS ₂ VASc	-13.4 (-53.5, 26.8)	0.5		
Επεμβατικό ACT	-0.03 (-3.3, 3.3)	0.99	0.11 (-2.6, 2.8)	0.93
BMI	-8.2 (-19.8, 3.5)	0.17	-1.2 (-11.6, 9.2)	0.81
Υπέρταση	34.5 (-91.5, 160.4)	0.5	18.9 (-87.3, 125.1)	0.72
Διαβήτης	-68.3 (-172.7, 36.1)	0.2	-64.0 (-150.2, 22.1)	0.14
Εξωστεφανιαία αρτηριοπάθεια	-24.1 (-125.7, 77.5)	0.64	4.6 (-83.8, 93)	0.92
Αντιαμοπεταλιακή Αγωγή (Ασπιρίνη & Τικαγκρελόρη)	-260.6 (-335.2, -185.9)	<0.0001	-256.8 (-337, -176.5)	<0.001
Διάρκεια ΔΕΑΒ	2.3 (0.1, 4.4)	0.04	2.1 (0.3, 3.9)	0.02
Βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι	-27.4 (-144.3, 89.5)	0.64	-41.4 (-138.1, 55.5)	0.39
Ασβέστιο Αορτικής βαλβίδας (Mild)				
Moderate	-104.5 (-337.2, 128.2)	0.37	-68.9 (-267.6, 129.8)	0.49
Severe	-134.4 (-356.5, 87.8)	0.23	-42.0 (-229.3, 145.3)	0.66

Την ημέρα του εξιτηρίου, ανιχνεύθηκαν HITS σε δύο ασθενείς στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (2 και 4 HITS) ενώ δεν ανιχνεύθηκαν HITS στην ομάδα της τικαγκρελόρης.

Η αιμοπεταλιακή αναστολή μετρήθηκε σε μονάδες PRU για 84 ασθενείς την ημέρα της επέμβασης και για 74 ασθενείς την ημέρα του εξιτηρίου. Το PRU ήταν αξιοσημείωτα χαμηλότερο στους ασθενείς που λάβανε τικαγκρελόρη την μέρα της επέμβασης 26 [10, 74.5] PRU, σε σύγκριση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης 207.5 [120, 236.2] PRU, $p < 0.001$, με ποσοστά αιμοπεταλιακής αναστολής 89.0% [73.3, 96.8] και 12% [0, 30.5] αντίστοιχα ($p < 0.001$).



Γράφημα. Αιμοπεταλιακή αναστολή μετρημένη σε PRU ανά ομάδα.

Για να αξιολογηθεί η επίδραση της αιμοπεταλιακής αγωγής (ομάδα 1- τικαγκρελόρη και ασπιρίνη έναντι ομάδας 2- κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη) στο PRU, χρησιμοποιήθηκε μια επιπλέον γραμμική παλινδρόμηση με το PRU ως εξαρτώμενη μεταβλητή και ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, τον αριθμό των αιμοπεταλίων, αιματοκρίτης και BMI⁶⁴.

Από το μοντέλο αυτό, οι ασθενείς που λάβανε τικαγκρελόρη είχαν κατά μέσο όρο 130.9 λιγότερο PRU από αυτούς με τικαγκρελόρη. Από το ίδιο μοντέλο, ο αιματοκρίτης επηρέαζε σημαντικά το PRU, με αύξηση μιας μονάδας να σχετίζεται με 4 λιγότερα HITS κατά μέσο όρο.

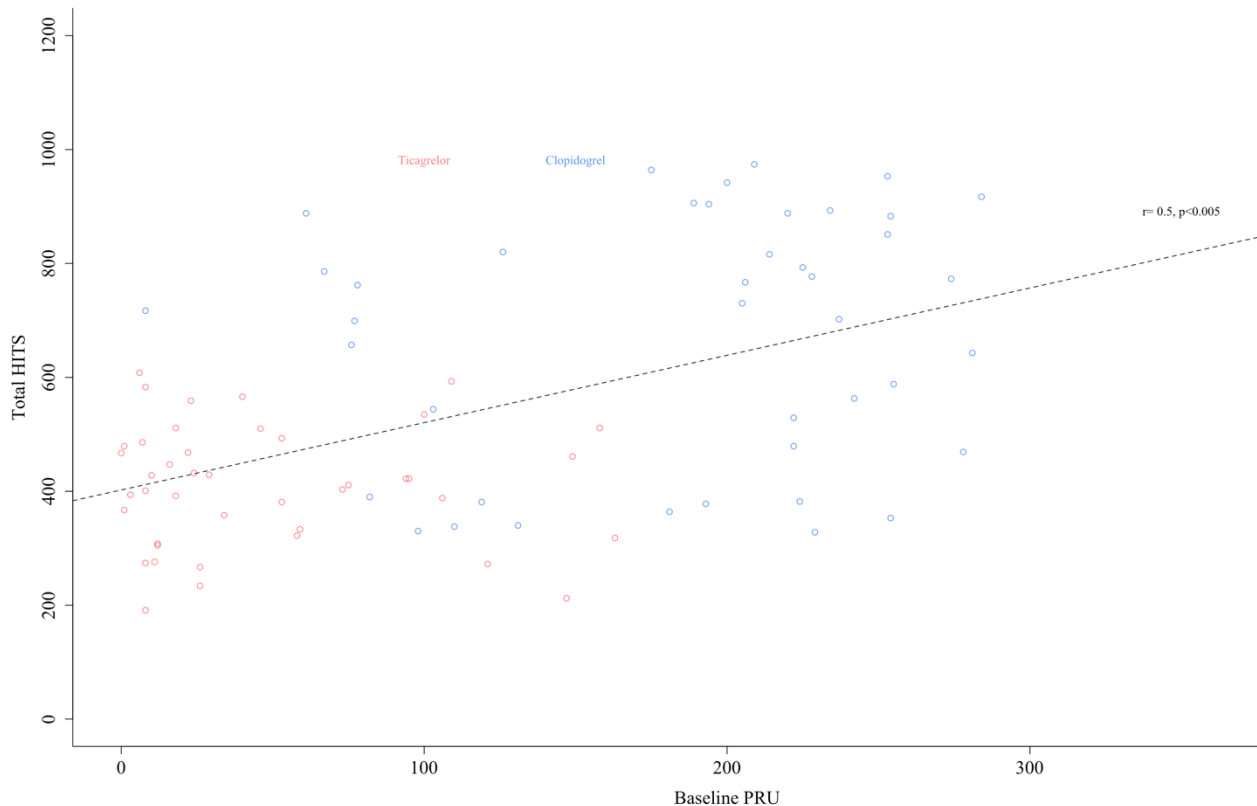
	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Unadjusted Coefficients (95% CI)	p	Adjusted Coefficients (95% CI)	p
Αντ αιμοπεταλιακή αγωγή	-136.690	<0.01	-130.9	>0.01
BMI	-5.729	0.023	-0.6	0.7
Φύλο (Ανδρες)	-29.55	0.158	-17	0.23
Αιμοπετάλια	-3.3	0.8	0.001	0.23
Αιματοκρίτης	-5.641	0.004	-3.7	0.007

Πίνακας. Γραμμική Παλινδρόμηση με εξαρτώμενη μεταβλητή την αιμοπεταλιακή αναστολή μετρημένη ως PRU.

Την ημέρα του εξιτηρίου, οι μονάδες δραστηριότητας P2Y12 (PRU) ήταν χαμηλότερες στην ομάδα ασπιρίνης και τικαγκρελόρης, 50 [9,100], σε σύγκριση με την ομάδα ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης, 204 [125,247], $p < 0.001$. Το ποσοστό αιμοπεταλιακής αναστολής την ημέρα του εξιτηρίου ήταν 20% [4.5, 36.7] και 81% [69, 96] στο γκρουπ της κλοπιδογρέλης και της τικαγκρελόρης αντίστοιχα, ($p < 0.001$).

Τέλος, το βασικό PRU (base PRU), το οποίο αντιπροσωπεύει αιμοπεταλιακή αναστολή των P2Y12 υποδοχέων, μέσω των υποδοχέων θρομβίνης, δεν διέφεραν μεταξύ των δυο ομάδων 253.5 [221, 274.8] (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) και 249.0 [233.8, 280] (ασπιρίνη και τικαγκρελόρη), $p = 0.34$.

Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των HITS και της αιμοπεταλιακής αναστολής ($r = 0.5, p < 0.005$).



Γράφημα. Γραμμική συσχέτιση των παροδικών σημάτων υψηλής έντασης (HITS) με την αιμοπεταλιακή αναστολή (PRU)

Επιπλέον, παρατηρήθηκε πως μια μονάδα αύξησης του PRU συσχετιζόταν με ένα επιπλέον HIT κατά την διάρκεια της ΔΕΑΒ, ανεξάρτητα από διαβήτη, μη στεφανιαία αρτηριοπάθεια, υπέρταση, BMI, περιεχόμενο ασβεστίου αορτικής βαλβίδας και βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι πριν την εμφύτευση της βαλβίδας ($p < 0.001$), ενώ αύξηση του ποσοστού αναστολής των αιμοπεταλίων κατά 1% συσχετιζόταν με, κατά μέσο όρο, 3 λιγότερα συνολικά HITS ($p < 0.001$). Και στα δύο μοντέλα, ομοίως με το κεντρικό μοντέλο της μελέτης, κάθε επιπλέον λεπτό στην διάρκεια της ΔΕΑΒ, συσχετιζόταν με κατά μέσο όρο δύο επιπλέον επεμβατικά HITS.

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Unadjusted Coefficients	p	Adjusted Coefficients	p
PRU baseline	1.1822	>0.01	1.1740	<0.01
Διαβήτης	-68.31	0.197	- 942.08	0.06
Περιφερειακή Αρτηριοπάθεια	-24.10	0.638	-11.54	0.80
Υπέρταση	34.46	0.588	38.85	0.5
BMI	- 8.142	0.169	-2.14	0.70
Ασβέστιο Αορτικής βαλβίδας (Mild)				
Moderate	-104.5	0.374	-91.90	0.39
Severe	- 134.4	0.232	-94.587	0.356
Βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι	-27.41	0.642	-22.9496	0.66

Γραμμική Παλινδρόμηση με εξαρτώμενη μεταβλητή τα παροδικά σήματα υψηλής έντασης.

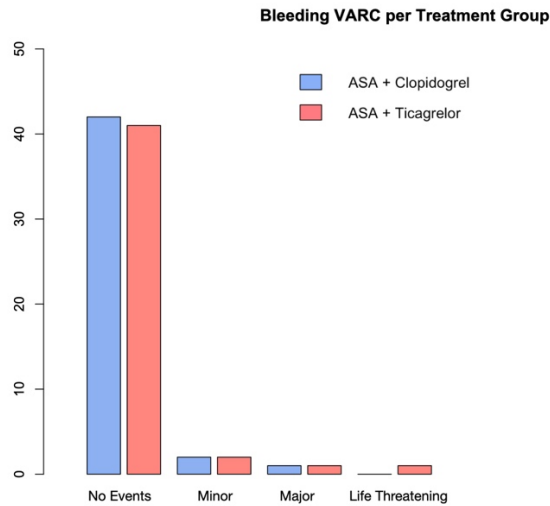
	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Unadjusted Coefficients	p	Adjusted Coefficients	p
% αναστολή των αιμοπεταλίων	-2.8650	<0.01	-2.861	<0.01
Διαβήτης	-68.31	0.197	- 96.90	0.06
Περιφερειακή Αρτηριοπάθεια	-24.10	0.638	-17.837	0.7
Υπέρταση	34.46	0.588	36.19	0.5
BMI	-8.142	0.169	-2.633	0.6462
Ασβέστιο Αορτικής βαλβίδας (Mild)				
Moderate	-104.5	0.374	-100.260	0.3562
Severe	- 134.4	0.232	- 97.255	0.3435
Βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι	-27.41	0.642	-15.798	0.7684

Γραμμική Παλινδρόμηση με εξαρτώμενη μεταβλητή τα παροδικά σήματα υψηλής έντασης.

Κατά την διάρκεια της μελέτης δεν σημειώθηκαν περί επεμβατικοί θάνατοι μεταξύ της επέμβασης και του εξιτηρίου. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τον αριθμό σε ανεπιθύμητα συμβάντα μεταξύ των δυο ομάδων ($p = 0.124$). Καταγράφηκαν 3 σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (1 αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που οδήγησε σε αριστερή ημιπληγία, 1 περικαρδιακή συλλογή που προκλήθηκε από εμφύτευση προσωρινού βηματοδότη, 1 επεισόδιο παραπληγίας λόγω τραυματισμού της αρτηρίας του Adamkiewicz από αορτικό διαχωρισμό). Δεν καταγραφήκανε επιπλέον ανεπιθύμητα συμβάντα στην ομάδα της κλοπιδογρέλης. Στην ομάδα της τικαγκρελόρης, σημειώθηκαν 4 σοβαρά συμβάντα (ένα επεισόδιο αιματοουρίας, μια αιμορραγία, ένα επεισόδια θρομβοπενίας, και ένα αιμάτωμα λόγω

εμφύτευσης βηματοδότη) και 4 μη σοβαρά συμβάντα (1 παροδική θρομβοκυτταροπενία, δυο επεισόδια νέας κολπικής μαρμαρυγής και 1 επεισόδια δύσπνοιας).

Οι αιμορραγικές επιπλοκές δεν διαφέραν σημαντικά μεταξύ των δυο ομάδων. Κατά την διάρκεια νοσηλείας 4 ασθενείς στην ομάδα της τικαγκρελόρης και 3 στην κλοπιδογρέλη ανέπτυξαν αιμορραγικές επιπλοκές με βάση τα κριτήρια VARC 2. Στην ομάδα της τικαγκρελόρης, παρατηρήθηκαν 2 ελάσσων και 1 μείζων αιμορραγία.



Γράφημα. Αιμορραγικές επιπλοκές σύμφωνα με τα VARC-2 κριτήρια, ανά ομάδα

Τα Mini-Mental σκορ πριν την επέμβαση ήταν 26.78 ± 3.09 για τους ασθενείς που λάβανε τικαγκρελόρη και 27.37 ± 2.07 για τους ασθενείς που λάβανε κλοπιδογρέλη ($p = 0.317$). Την ημέρα του εξιτηρίου, τα Mini-Mental σκορ για το γκρουπ της τικαγκρελόρης 26.54 ± 3.01 και κλοπιδογρέλης 27.18 ± 2.65 δεν διαφέραν ($p = 0.316$). Για την συνολική διάρκεια της μελέτης (ημέρες), ο ασθενής που ανέπτυξε παραπληγία λόγω τραυματισμού της αρτηρίας του Adamkiewicz κατέληξε. Ένας ασθενής στην ομάδα της τικαγκρελόρης ανέπτυξε αιματοουρία που οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου. Δεν καταγράφηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και τα Mini-Mental σκορ ήταν όμοια με την ημέρα του εξιτηρίου και δεν ήταν διαφορετικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Συζήτηση

Η συγκεκριμένη μελέτη, για πρώτη φορά, σύγκρινε τον αριθμό των εγκεφαλικών μικροεμβολικών επεισοδίων, όπως αυτά ανιχνεύονται σαν HITS με διακρανιακό Doppler, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΔΕΑΒ και λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικαγκρελόρη και ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη. Η επιτυχούσα αιμοπεταλιακή αναστολή με τικαγκρελόρη ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με κλοπιδογρέλη καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, ενώ ο συνολικός αριθμός των HITS κατά την διάρκεια της ΔΕΑΒ ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς που λάβανε τικαγκρελόρη. Επιπλέον, ο βαθμός της αιμοπεταλιακής αναστολής συσχετιζόταν σημαντικά με τον αριθμό των HITS.

Παρατηρήσαμε υψηλό αριθμό HITS κατά την διάρκεια της ΔΕΑΒ. Χρησιμοποιήσαμε σκοπίμως το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης HITS για να αυξήσουμε την ευαισθησία ανίχνευσης μικρό-εμβόλων (3 dB)⁶². Το συγκεκριμένο όριο αποκλείει την ανίχνευση ψευδώς σημάτων από την φυσιολογική ροή του αίματος ενώ ταυτόχρονα ανιχνεύει τόσο συμπαγή όσο και αέρια έμβολα. Πιθανά σημεία σχηματισμού θρόμβου, άρα και πηγές εμβόλων, αποτελούν τα ξένα σώματα (καθετήρες, τεχνητή βαλβίδα κτλπ) που εισάγονται στην αρτηριακή κυκλοφορία κατά την διάρκεια της επέμβασης, καθώς και τραύμα στην ανιούσα αορτή ή την αυτόχθον αορτική βαλβίδα.

Παρά τον υψηλό αριθμό των HITS, και ο αριθμός ήταν σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς που λάβανε τικαγκρελόρη, παρατηρήθηκε μόνο ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ενώ δεν παρατηρήθηκαν γνωστικά ελλείματα μέσω του Mini-Mental τεστ σε καμία από τις δύο ομάδες. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει πως ορισμένες κλινικά σιωπηλές αλλοιώσεις που ανιχνεύονται με μαγνητική τομογραφία, αναπαριστούν δομικές αλλαγές του εγκεφάλου και αντιδραστική αστρογλίωση, δηλαδή αντιδράσεις σε ιστική βλάβη⁴⁰. Ο De Carlo και συνεργάτες επίσης αναφέρουν πως 27% των μετά επεμβατικών εγκεφαλικών αλλοιώσεων που ανιχνεύονται με μαγνητική τομογραφία, εξελίσσονται τελικά σε γλιωτική ουλή, αλλά και ότι οι κλινικά σιωπηλές ισχαιμικές εγκεφαλικές αλλοιώσεις που ανιχνεύονται με μαγνητική τομογραφία σχετίζονται με πιο έντονα νευρογνωστικά ελλείματα και χαμηλότερα σκορ σε νευροδιαγνωστικά τεστ⁴³.

Το CHA₂DS₂VASc σκορ, που αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για εγκεφαλικά επεισόδια και και θνητότητα μετά από ένα χρόνο σε ασθενής με ΔΕΑΒ, ήταν σχετικά χαμηλό στον πληθυσμό της μελέτης μας⁶⁵. Επιπλέον, το γεγονός ότι ασθενείς με σοβαρή στένωση καρωτίδων δεν συμπεριληφθήκαν στην μελέτη, με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού, συνέβαλε στον χαμηλό αριθμό καταγεγραμμένων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η βέλτιστη αντί-αιμοπεταλιακή αγωγή πριν, κατά την διάρκεια αλλά και μετά την TAVI εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες από το American College of Cardiology (ACC) και American Heart Association (AHA)⁶⁶, προτείνουν την χρήση ασπιρίνης σε ασθενείς που δεν έχουν άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή (Ένδειξη 2Α) ενώ προτείνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς που υπόκεινται σε ΔΕΑΒ, μη υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (Ένδειξη 2Β). Αυτή η οδηγία βασίζεται στο σκεπτικό ότι ο σκελετός της βιοπροσθετικής βαλβίδας, συμπεριφέρεται παρόμοια με ένα στεντ, και άρα απαιτεί 3-6 μήνες αντί αιμοπεταλιακής αγωγής όσο εξελίσσεται η ενδοθηλιοποίηση του ξένου σώματος⁶⁷.

Η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχει συγκριθεί με την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε προηγούμενες μελέτες^{49,68,69}. Η μελέτη ARTE κατέγραψε μια τάση για μεγαλύτερο αριθμό απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, σε σύγκριση με μονή, με παράλληλα ίδιο βαθμό μυοκαρδιακής ισχαιμίας και εγκεφαλικών επεισοδίων. Ομοίως, η POPular-TAVI κατέγραψε πως η μονοθεραπεία με ασπιρίνη συσχετιζόταν με λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές, χωρίς διαφορά στον συνολικό κίνδυνο για θάνατο, εγκεφαλικό επεισόδιο ή μυοκαρδιακή ισχαιμία σε σχέση με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 3 μήνες, μετά από ένα χρόνο⁴⁹. Αξίζει να σημειώσουμε βέβαια πως καμία από αυτές τις μελέτες δεν αξιολόγησε τον αριθμό των μικρό-εμβολικών επεισοδίων προς την εγκεφαλική κυκλοφορία κατά την διάρκεια της επέμβασης με διακρανιακό Doppler. Επιπλέον στην συγκεκριμένα μελέτη δεν υπήρχε μετεπεμβατικά απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία για ανίχνευση εγκεφαλικών αλλοιώσεων. Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι δεν επαληθεύθηκε η ανταπόκριση των ασθενών στην κλοπιδογρέλη.

Παρά την μεγαλύτερη αιμοπεταλιακή αναστολή με την τικαγκρελόρη, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά διαφορές όσον αφορά τα αιμορραγικά συμβάντα στην μελέτη μας. Όμως, η μελέτη μας και ο αριθμός του δείγματος δεν είχαν σχεδιαστεί για να

ανιχνεύσουν τέτοιες διαφορές (underpowered). Η χαμηλή συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών στην μελέτη μας μπορεί να ερμηνευτεί με τα ακόλουθα: 1) χαμηλό HAS-BLED σκορ του πληθυσμού 1.75-1.88 2) αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού και αυστηρός προ-επεμβατικός έλεγχος για γαστρεντερικές αιμορραγίες 3) επεμβατικές παράμετροι όπως επιλογή της βέλτιστης αγγειακής προσπέλαση με την βοήθεια αξονικής τομογραφίας καθώς και η χρησιμοποίηση συσκευών σύγκλεισης στο τέλος της επέμβασης. 4) και τα δύο κέντρα αποτελούν εξειδικευμένα κέντρα ΔΕΑΒ με μεγάλη πείρα.

Υπάρχουν περιορισμοί στην μελέτη μας. Ενώ οι χειριστές του διακρανιακού Doppler δεν γνώριζαν την τυχαιοποίηση των ασθενών και ήταν τυφλοποιημένοι, η κύρια θεραπευτική ομάδα που πραγματοποιούσε την TAVI καθώς και οι ασθενείς γνώριζαν την τυχαιοποιημένη θεραπεία στην οποία είχαν ορισθεί. Επίσης, η αιμοπεταλιακή λειτουργία δεν μετρήθηκε πριν την χορήγηση τικαγκρελόρης ή κλοπιδογρέλης. Όμως, η συσκευή VerifyNow υπολογίζει αυτόματα το βασικό (base) PRU που υπολογίζει τον βαθμό και την έκταση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης μέσω των υποδοχέων θρομβίνης, ανεξάρτητα από την αναστολή των P2Y12 υποδοχέων, το οποίο ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων.

Η τοποθεσία των μικρό εμβόλων ήταν επίσης άγνωστη λόγω της έλλειψης απεικόνισης στην μελέτη μας. Για αυτό το λόγο δεν μπορέσαμε να καταγράψουμε τον βαθμό της εγκεφαλικής βλάβης σε κάθε ομάδα και να την συσχετίσουμε τον αριθμό των HITS με καταγεγραμμένες εγκεφαλικές αλλοιώσεις. Επιπλέον, το διακρανιακό Doppler δεν μπορεί να διαφοροποιήσει αέρια με συμπαγή έμβολα. Για αυτό το λόγο τα καταγεγραμμένα HITS μπορεί να οφείλονται και σε άλλες αιτιολογίες όπως υλικά της βαλβίδας, παγιδευμένος αέρας καθώς και μικρό-φυσαλίδες που εισάγονται στην κυκλοφορία κατά την διάρκεια της επέμβασης (έγχυση σκιαγραφικού κτλπ), αιτιολογίες οι οποίες είναι ανεπηρέαστες από αιμοπεταλιακή αναστολή. Η μελέτη μας περιλάμβανε μόνο αυτό εκπτυσσόμενες βαλβίδες, συνεπώς τα αποτελέσματά μας δεν μπορούν να εφαρμοσθούν σε εκπτυσσόμενες με μπαλόνι βαλβίδες είναι άγνωστα. Τέλος, η μελέτη δεν σχεδιάστηκε με αρκετό αριθμό συμμετεχόντων για να αξιολογήσει κλινικά και ανεπιθύμητα συμβάματα μεταξύ των δύο ομάδων. Τα αποτελέσματά μας δημιουργούν νέα ερωτήματα και πιθανές υποθέσεις για μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες στο μέλλον που θα αξιολογούν κλινικά τελικά σημεία (endpoints).

Συνεπώς, τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν πως η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικαγκρελόρη έχει προστατευτικό ρόλο, όταν συγκρίνεται με την κλοπιδογρέλη στον αριθμό των μικροεμβολικών επεισοδίων, όπως αυτά ανιχνεύονται με το διακρανιακό Doppler, στην μέση εγκεφαλική αρτηρία. Όταν αυτά τα σήματα ανιχνεύονται με μαγνητική τομογραφία, σχετίζονται με νευρογνωστικά ελλείματα σε ασθενείς που υπόκεινται σε ΔΕΑΒ⁴³ άλλα και σε άλλα κλινικά σενάρια⁷⁰. Σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα, αξίζει να ερευνηθεί κατά πόσο ένα σχήμα με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά τον περί-επεμβατικό χρόνο, όταν συμβαίνουν τα περισσότερα εμβολικά επεισόδια, ακολουθούμενη από μονή αντί-αιμοπεταλιακή αγωγή μετά την επέμβαση, όταν οι περισσότερες αγγειακές επιπλοκές συμβαίνουν επηρεάζει τα αιμορραγικά συμβάντα και τα μικροεμβολικά επεισόδια. Επιπλέον μελέτες απαιτούνται για να μελετήσουν αυτή την προσέγγιση σε άλλους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2006;368:1005–1011.
2. Iung B, Vahanian A. Valvular heart diseases in elderly people. *The Lancet*. 2006;368:969–971.
3. Toutouzas K, Drakopoulou M, Synetos A, Tsiamis E, Agrogiannis G, Kavantzias N, Patsouris E, Iliopoulos D, Theodoropoulos S, Yacoub M, Stefanadis C. In Vivo Aortic Valve Thermal Heterogeneity in Patients With Nonrheumatic Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:758–763.
4. Towler DA. Oxidation, inflammation, and aortic valve calcification peroxide paves an osteogenic path. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:851–854.
5. Bahler RC, Desser DR, Finkelhor RS, Brener SJ, Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1999;84:1044–1048.
6. Carabello BA. Evaluation and Management of Patients With Aortic Stenosis. *Circulation*. 2002;105:1746–1750.
7. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 Adults With Asymptomatic, Hemodynamically Significant Aortic Stenosis During Prolonged Follow-Up. *Circulation*. 2005;111:3290–3295.
8. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJJC, Piazza N, Kappetein AP. Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:1002–1012.
9. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M, American Society of Echocardiography, European Association of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1–23; quiz 101–102.
10. Cervantes J. [50th anniversary of the first aortic valve implantation]. *Arch Cardiol Mex*. 2002;72:187–191.

11. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation*. 2002;106:3006–3008.
12. Maas EHA, Pieters BMA, Van de Velde M, Rex S. General or Local Anesthesia for TAVI? A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2016;22:1868–1878.
13. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:1686–1695.
14. Beyersdorf F, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, Bonis MD, Paulis RD, Delgado V, Freemantle N, Jeppsson A, Prendergast BD, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. :72.
15. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:1597–1607.
16. Barker CM, Reardon MJ. The CoreValve US pivotal trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;26:179–186.
17. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:2187–2198.
18. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Davidson MJ, Svensson LG, Akin J. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385:2477–2484.
19. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:1790–1798.
20. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, Kleiman NS, Chetcuti S, Hermiller JB, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian

- G, Hughes GC, Harrison JK, Conte JV, Mumtaz M, Oh JK, Huang J, Adams DH, CoreValve U.S. Pivotal High Risk Trial Clinical Investigators. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2687–2696.
21. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387:2218–2225.
 22. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;374:1609–1620.
 23. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PWJC, Kappetein AP. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:1321–1331.
 24. Waksman R, Corso PJ, Torguson R, Gordon P, Ehsan A, Wilson SR, Goncalves J, Levitt R, Hahn C, Parikh P, Bilfinger T, Butzel D, Buchanan S, Hanna N, Garrett R, Buchbinder M, Asch F, Weissman G, Ben-Dor I, Shults C, Bastian R, Craig PE, Ali S, Garcia-Garcia HM, Kolm P, Zou Q, Satler LF, Rogers T. TAVR in Low-Risk Patients: 1-Year Results From the LRT Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:901–907.
 25. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1695–1705.
 26. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Alu MC, Madhavan MV, Chau KH, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Blanke P, Leipsic JA, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Herrmann HC, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Lu M, Webb JG, Smith CR, Pibarot P, null null. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77:1149–1161.

27. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1706–1715.
28. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2184–2194.
29. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Steinbrüchel DA, Olsen PS, Søndergaard L. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation*. 2019;139:2714–2723.
30. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, Nissen H, Petursson P, Kjeldsen BJ, Steinbrüchel DA, Olsen PS, Søndergaard L. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *European Heart Journal*. 2021;42:2912–2919.
31. Bavaria JE. TAVR Update: New Insights and Perspectives from the U.S. National STS/ACC TVT Registry. :98.
32. Edwards Lifesciences. Evaluation of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared to Surveillance for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 [cited 2021 Dec 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03042104>
33. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Muñoz-García AJ, García Del Blanco B, Zajarias A, Lisko JC, Hayek S, Babaliaros V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto WY, Clavel M-A, de Agustin A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Puri R, Pelletier-Beaumont E, Côté M, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: The TOPAS-TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1297–1308.
34. Maes F, Lerakis S, Barbosa Ribeiro H, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Muñoz-García AJ, García Del Blanco B, Zajarias A, Lisko JC, Hayek S, Babaliaros V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto W, Clavel M-A, de Agustin A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Salah-Annabi M, Pelletier-Beaumont E, Côté M, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Outcomes From Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With

Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Left Ventricular Ejection Fraction Less Than 30%: A Substudy From the TOPAS-TAVI Registry. *JAMA Cardiol.* 2019;4:64–70.

35. Spitzer E, Van Mieghem NM, Pibarot P, Hahn RT, Kodali S, Maurer MS, Nazif TM, Rodés-Cabau J, Paradis J-M, Kappetein A-P, Ben-Yehuda O, van Es G-A, Kallel F, Anderson WN, Tijssen J, Leon MB. Rationale and design of the Transcatheter Aortic Valve Replacement to UNload the Left ventricle in patients with ADvanced heart failure (TAVR UNLOAD) trial. *Am Heart J.* 2016;182:80–88.
36. Généreux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J.* 2017;38:3351–3358.
37. Fukui M, Gupta A, Abdelkarim I, Sharbaugh MS, Althouse AD, Elzomor H, Mulukutla S, Lee JS, Schindler JT, Gleason TG, Cavalcante JL. Association of Structural and Functional Cardiac Changes With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes in Patients With Aortic Stenosis. *JAMA Cardiol.* 2019;4:215–222.
38. Kotronias RA, Teitelbaum M, Webb JG, Mylotte D, Barbanti M, Wood DA, Ballantyne B, Osborne A, Solo K, Kwok CS, Mamas MA, Bagur R. Early Versus Standard Discharge After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2018;11:1759–1771.
39. Bosmans J, Bleiziffer S, Gerckens U, Wenaweser P, Brecker S, Tamburino C, Linke A. The Incidence and Predictors of Early- and Mid-Term Clinically Relevant Neurological Events After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Real-World Patients. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;66:209–217.
40. Kahlert Philipp, Knipp Stephan C., Schlamann Marc, Thielmann Matthias, Al-Rashid Fadi, Weber Marcel, Johansson Uwe, Wendt Daniel, Jakob Heinz G., Forsting Michael, Sack Stefan, Erbel Raimund, Eggebrecht Holger. Silent and Apparent Cerebral Ischemia After Percutaneous Transfemoral Aortic Valve Implantation. *Circulation.* 2010;121:870–878.
41. Kahlert Philipp, Al-Rashid Fadi, Döttger Philipp, Mori Kathrine, Plicht Björn, Wendt Daniel, Bergmann Lars, Kottenberg Eva, Schlamann Marc, Mummel Petra, Holle Dagny, Thielmann Matthias, Jakob Heinz G., Konorza Thomas, Heusch Gerd, Erbel Raimund, Eggebrecht Holger. Cerebral Embolization During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation.* 2012;126:1245–1255.
42. Ghanem A, Müller A, Nähle CP, Kocurek J, Werner N, Hammerstingl C, Schild HH, Schwab JO, Mellert F, Fimmers R, Nickenig G, Thomas D. Risk and Fate of Cerebral Embolism After Transfemoral Aortic Valve Implantation: A Prospective Pilot Study With Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55:1427–1432.

43. De Carlo M, Liga R, Migaleddu G, Scatturin M, Spaccarotella C, Fiorina C, Orlandi G, De Caro F, Rossi ML, Chieffo A, Indolfi C, Reimers B, Cosottini M, Petronio AS. Evolution, Predictors, and Neurocognitive Effects of Silent Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13:1291–1300.
44. Steinvil A, Benson RT, Waksman R. Embolic Protection Devices in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003284.
45. Vranckx P, Windecker S, Welsh RC, Valgimigli M, Mehran R, Dangas G. Thromboembolic prevention after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2017;38:3341–3350.
46. Vavuranakis M, Kalogeras K, Kolokathis AM, Vrachatis D, Magkoutis N, Siasos G, Oikonomou E, Kariori M, Papaioannou T, Lavda M, Moldovan C, Katsarou O, Tousoulis D. Antithrombotic therapy in TAVI. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15:66–75.
47. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361:1045–1057.
48. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, Tolerability, and Initial Efficacy of AZD6140, the First Reversible Oral Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist, Compared With Clopidogrel, in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Primary Results of the DISPERSE-2 Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50:1844–1851.
49. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Toušek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Chan Pin Yin DRPP, Swaans MJ, Rensing BJWM, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, ten Berg JM. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:1447–1457.
50. Dalal JJ, Digrajkar A, Gandhi A. Oral antiplatelet therapy and platelet inhibition: An experience from a tertiary care center. *Indian Heart J*. 2016;68:624–631.
51. Husted Steen, James Stefan, Becker Richard C., Horrow Jay, Katus Hugo, Storey Robert F., Cannon Christopher P., Heras Magda, Lopes Renato D., Morais Joao, Mahaffey Kenneth W., Bach Richard G., Wojdyla Daniel, Wallentin Lars, null null. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5:680–688.
52. Liu S, Xue L, Shi X, Sun Z, Zhu Z, Zhang X, Tian X. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor and AR-C124910XX in Chinese healthy male subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74.

53. Jimenez Diaz VA, Tello-Montoliu A, Moreno R, Cruz Gonzalez I, Baz Alonso JA, Romaguera R, Molina Navarro E, Juan Salvadores P, Paredes Galan E, De Miguel Castro A, Bastos Fernandez G, Ortiz Saez A, Fernandez Barbeira S, Raposeiras Roubin S, Ocampo Miguez J, Serra Peñaranda A, Valdes Chavarri M, Cequier Fillat A, Calvo Iglesias F, Iñiguez Romo A. Assessment of Platelet REACTivity After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The REAC-TAVI Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12:22–32.
54. Kahlert Philipp, Doettger Philipp, Mori Kathrine, Al-Rashid Fadi, Thielmann Matthias, Wendt Daniel, Jakob Heinz, Erbel Raimund, Eggebrecht Holger. Abstract 18122: Cerebral Embolization during Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): A Transcranial Doppler Study. *Circulation*. 2010;122:A18122–A18122.
55. Erdoes G, Basciani R, Huber C, Stortecky S, Wenaweser P, Windecker S, Carrel T, Eberle B. Transcranial Doppler-detected cerebral embolic load during transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:778–783; discussion 783-784.
56. Burke H, Boron A, Lee J-H, Kahlon KR. Exploring the Difference in Post-procedural Stroke Rates Between Patients with Aortic Stenosis Who Undergo Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Cureus*. 10:e2494.
57. Dangas GD, Lefèvre T, Kupatt C, Tchetché D, Schäfer U, Dumonteil N, Webb JG, Colombo A, Windecker S, Ten Berg JM, Hildick-Smith D, Mehran R, Boekstegers P, Linke A, Tron C, Van Belle E, Asgar AW, Fach A, Jeger R, Sardella G, Hink HU, Husser O, Grube E, Deliargyris EN, Lechthaler I, Bernstein D, Wijngaard P, Anthopoulos P, Hengstenberg C, BRAVO-3 Investigators. Bivalirudin Versus Heparin Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2860–2868.
58. Lansky AJ, Schofer J, Tchetché D, Stella P, Pietras CG, Parise H, Abrams K, Forrest JK, Cleman M, Reinöhl J, Cuisset T, Blackman D, Bolotin G, Spitzer S, Kappert U, Gilard M, Modine T, Hildick-Smith D, Haude M, Margolis P, Brickman AM, Voros S, Baumbach A. A prospective randomized evaluation of the TriGuard™ HDH embolic DEFLECTION device during transcatheter aortic valve implantation: results from the DEFLECT III trial. *Eur Heart J*. 2015;36:2070–2078.
59. Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, Lehmkuhl L, Lücke C, Woitek F, Holzhey DM, Mohr FW, Gutberlet M, Zivadinov R, Schuler G, Linke A. Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:592–601.
60. Kapadia SR, Kodali S, Makkar R, Mehran R, Lazar RM, Zivadinov R, Dwyer MG, Jilaihawi H, Virmani R, Anwaruddin S, Thourani VH, Nazif T, Mangner N, Woitek F, Krishnaswamy A, Mick S, Chakravarty T, Nakamura M, McCabe JM, Satler L, Zajarias A, Szeto WY, Svensson L, Alu MC, White RM, Kraemer C, Parhizgar A, Leon MB, Linke A,

- SENTINEL Trial Investigators. Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:367–377.
61. Boston Scientific Corporation. PROTECTED TAVR: Stroke PROTECTION With Sentinel During Transcatheter [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 [cited 2021 Dec 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04149535>
 62. Bernd Ringelstein E., Droste Dirk W., Babikian Viken L., Evans David H., Grosset Donald G., Kaps Manfred, Markus Hugh S., Russell David, Siebler Mario. Consensus on Microembolus Detection by TCD. *Stroke*. 1998;29:725–729.
 63. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel M, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJM, Vahanian A, van Es G-A, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium†. *European Heart Journal*. 2011;32:205–217.
 64. Choi SY, Kim MH. Comparison of factors affecting platelet reactivity in various platelet function tests. *Platelets*. 2019;30:631–636.
 65. Orvin K, Levi A, Landes U, Bental T, Sagie A, Shapira Y, Vaknin-Assa H, Assali A, Kornowski R. Usefulness of the CHA2DS2-VASc Score to Predict Outcome in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*. 2018;121:241–248.
 66. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77:e25–e197.
 67. Nishimura Rick A., Otto Catherine M., Bonow Robert O., Carabello Blase A., Erwin John P., Fleisher Lee A., Jneid Hani, Mack Michael J., McLeod Christopher J., O’Gara Patrick T., Rigolin Vera H., Sundt Thoralf M., Thompson Annemarie. 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. *Circulation*. 2017;135:e1159–e1195.
 68. Rodés-Cabau J, Masson J-B, Welsh RC, Garcia del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, Al-Qoofi F, Généreux P, Maluenda G, Thoenes M, Paradis J-M, Chamandi C, Serra V, Dumont E, Côté M. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10:1357–1365.
 69. Stabile E, Pucciarelli A, Cota L, Sorropago G, Tesorio T, Salemme L, Popusoi G, Ambrosini V, Cioppa A, Agrusta M, Catapano D, Moscariello C, Trimarco B, Esposito G, Rubino P. SAT-TAVI (single antiplatelet therapy for TAVI) study: A pilot randomized

study comparing double to single antiplatelet therapy for transcatheter aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology*. 2014;174:624–627.

70. Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, Auricchio A, Hayoz D, Kobza R, Shah D, Novak J, Schläpfer J, Di Valentino M, Aeschbacher S, Blum S, Meyre P, Sticherling C, Bonati LH, Ehret G, Moutzouri E, Fischer U, Monsch AU, Stippich C, Wuerfel J, Sinnecker T, Coslovsky M, Schwenkglenks M, Kühne M, Osswald S, Berger S, Bernasconi R, Fröhlich L, Göldi T, Gugganig R, Kofler T, Krisai P, Mongiat M, Pudenz C, Repilado JR, Schweizer A, Springer A, Stempfeler S, Szucs T, van der Stouwe J, Voellmin G, Zwimpfer L, Aujesky D, Fuhrer J, Roten L, Jung S, Mattle H, Adam L, Aubert CE, Feller M, Schneider C, Loewe A, Flückiger T, Groen C, Schwab N, Beynon C, Dillier R, Eberli F, Fontana S, Franzini C, Juchli I, Liedtke C, Nadler J, Obst T, Schneider X, Studerus K, Weishaupt D, Kuest S, Scheuch K, Hirschler D, Bonetti N, Bello C, Isberg H, Grau A, Villinger J, Papaux M-M, Baumgartner P, Filipovic M, Frick M, Anesini A, Camporini C, Conte G, Caputo ML, Regoli F, Moccetti T, Brenner R, Altmann D, Forrer M, Gemperle M, Firmann M, Foucras S, Berte B, Kaeppli A, Mehmman B, et al. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:989–999.