

# Kliničke karakteristike bolesnika sa stenozom aortnog zalistka liječenih klasičnom operacijom i transkateterskom implantacijom zalistka

---

Čupić, Ana Maria

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:367903>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-05**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Maria Čupić**

**KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA STENOZOM AORTNOG  
ZALISTKA LIJEČENIH KLASIČNOM OPERACIJOM I TRANSKATETERSKOM  
IMPLANTACIJOM ZALISTKA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Anita Jukić, dr. med**

**Split, srpanj 2022.**

# SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....                             | 1  |
| 1.1. Anatomija i fiziologija srca .....   | 2  |
| 1.2. Srčani zalisci .....                 | 2  |
| 1.3. Aortni zalistak .....                | 4  |
| 1.3.1. Anatomija i osnovna funkcija ..... | 4  |
| 1.3.2. Fiziologija – osnovni pojmovi..... | 6  |
| 1.3.3. Bolesti aortnog zalistka .....     | 7  |
| 1.4. Aortna stenoza.....                  | 8  |
| 1.4.1. Etiologija i patogeneza .....      | 8  |
| 1.4.2. Epidemiologija .....               | 11 |
| 1.4.3. Patofiziologija .....              | 12 |
| 1.4.4. Klinička slika.....                | 14 |
| 1.4.5. Dijagnostika .....                 | 15 |
| 1.4.6. Liječenje .....                    | 20 |
| 1.4.6.1. Konzervativno liječenje.....     | 20 |
| 1.4.6.2. Zamjena zalistaka.....           | 21 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....                | 28 |
| 2.1. Ciljevi istraživanja.....            | 29 |
| 2.2. Hipoteza .....                       | 29 |
| 3. ISPITANICI I METODE .....              | 30 |
| 3.1. Ustroj istraživanja .....            | 31 |
| 3.2. Ispitanici .....                     | 31 |
| 3.3. Metode.....                          | 31 |

|  |    |
|--|----|
| 3.3.1. Definicije proučavanih varijabli..... | 32 |
| 3.3.2. Statističke metode .....              | 32 |
| 4. REZULTATI.....                            | 33 |
| 5. RASPRAVA .....                            | 49 |
| 6. ZAKLJUČCI.....                            | 54 |
| 7. LITERATURA .....                          | 56 |
| 8. SAŽETAK .....                             | 66 |
| 9. SUMMARY .....                             | 68 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....                          | 70 |

*Od srca se zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Aniti Jukić na posvećenom vremenu, strpljenju i stručnom vodstvu prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala obitelji i svim dragim prijateljima i kolegama koji su uvijek bili uz mene.*

*Posebno hvala mojoj sestri Matiji na nesebičnoj pomoći i potpori. Hvala što si se uvijek veselila mojim uspjesima i motivirala me da budem bolja.*

*Najveće hvala mojoj mami Marijani, baki Anici i Dominiku na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i podršci. Bez vas ne bih bila tu gdje jesam.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija i fiziologija srca

Srce je organ koji djeluje kao dvije odvojene mišićne crpke tako da desno srce istiskuje krv prema plućima, a lijevo srce prema perifernim organima. Obje cjeline se dijele na dvije šupljine koje se nazivaju atrijska i ventrikularna šupljina. Atriji uglavnom ostvaruju slabu istisnu silu te potpomažu završnom potiskivanju krvi u ventrikule. Nasuprot tome, ventrikuli postižu značajni udio ukupne sile kojom tada desni ventrikul izbacuje krv u plućnu cirkulaciju, a lijevi ventrikul u periferni cirkulacijski sustav (1).

Deoksigenirana krv s periferije pristiže preko gornje i donje šuplje vene u desni atrij te se nakon kontrakcije desnoga atrija, potiskuje prema desnom ventrikulu kroz otvorenu trikuspidalne zalistke. Nakon što se desni ventrikul napunio, trikuspidalni zalisci se zatvaraju te se tako sprječava povratak krvi prema atriju. Kontrakcijom desnog ventrikula, krv se izbacuje kroz plućni zalistak u plućnu arteriju, prema plućima, gdje će se oksigenirati.

Oksigenirana krv iz pluća pristiže u lijevi atrij preko plućne vene te se zatim izbacuje kroz otvoreni mitralni zalistak u lijevi ventrikul prilikom atrijske kontrakcije. Kada je punjenje lijevog ventrikula dovršeno, mitralni zalistak se zatvara čime se onemogućuje retrogradni povratak krvi u lijevi atrij. Slijedi kontrakcija lijevog ventrikula kojom se krv pumpa preko otvorene aortalnog zalistka u aortne sinuse, uzlaznu aortu i s time u cijelo arterijsko stablo, uključujući koronarne arterije (2)

## 1.2. Srčani zalisci

Srčani zalisci su podvostručena endokarda koji čini unutrašnji sloj srčane stijenke. Endokard oblaže srčane šupljine i proteže se preko raznih struktura kao što su zalisci, tetivne niti i papilarni mišići (3). Srčani zalisci se dijele na trikuspidalne i mitralne atrioventrikularne te aortne i pulmonalne polumjesečaste zalistke. Svi zalisci se otvaraju i zatvaraju pasivno tj. ovisno o promjeni gradijenta tlaka. Otvaraju se kada ih tlak krvi potiskuje prema naprijed, a zatvaraju se kada ih tlak krvi potiskuje prema natrag (2).

Zalisci atrioventrikularnih ušća su oblikovani poput jedra tako da su jednim krajem pričvršćeni za stijenku srca, a slobodnim krajem s tetivnim nitima i papilarnim mišićima. Tetivne niti (lat. *chordae tendinae*) su fibrozne kolagenozne strukture koje podržavaju listove

atrioventrikularnih zalistaka te na taj način potpomažu njihovom zatvaranju i otvaranju. One mogu biti povezane s raznim dijelovima ventrikula preko papilarnih mišića (1). Anatomska građa atrioventrikularnih zalistaka je mnogo nježnija od građe semilunarnih zalistaka stoga će se oni zatvoriti već i pri neznatnom povratku krvi (2). Papilarni mišići su neophodni za djelovanje atrioventrikularnog ušća tako što se prilikom sistole klijetke kontrahiraju i osiguravaju napetost tetivnih niti. Takvim djelovanjem je spriječeno izvrtnje zaliska prema pretklijetkama prilikom sistole (3).

Trikuspidno ušće se sastoji od tri listića tj. kuspisa koja se nalaze između desnog atrija i desnog ventrikula te sprječavaju povratak krvi prema desnom atriju. Kuspisi su trokutastog oblika i orijentirani tako da je baza prilegnuta na unutarnju stranu desne klijetke, a slobodni rubovi su vezani za tetivne strune i papilarne mišiće (4). Svaki pojedini papilarni mišić je spojen tetivnim nitima na dva susjedna lista. Dva glavna papilarna mišića u desnom ventrikulu su smješteni u anteriorni i posteriorni položaj. Treći, septalni, leži medijalno skupa s nekoliko manjih, varijabilnih mišića koji su pričvršćeni za ventrikularni septum (3). Tijekom dijastole, dok je desni ventrikul opušten, zalistak je otvoren i krv neometano prolazi prema desnom ventrikulu. Međutim, tijekom sistole i kontrakcije ventrikula, tri listića zalistka se čvrsto spoje i tako čine trolisni raspored trikuspidnog ušća (1)

Zalistak mitralnog ušća čine dva listića, prednji i stražnji, na granici između lijevog atrija i lijevog ventrikula. Svaki od listića je povezan sa oba papilarna mišića. Tijekom pasivnog ventrikularnog punjenja i atrijske sistole, listovi mitralnog zalistka se brzo otvaraju kako tlak u lijevom atriju nadvlada dijastolički tlak lijevog ventrikula. Tako se osigurava pravilan tok krvi prema središtu i vrhu lijevog ventrikula (1). Nakon što se postiglo maksimalno punjenje ventrikula, listovi zalistka se zatvaraju. Na jednak način, papilarni mišići i njihove tetivne niti podupiru mitralni zalistak tijekom sistole lijevog ventrikula te mu omogućuju da izdrži pritisak koji se pritom razvije. Tetivne niti se napnu netom prije i tijekom ventrikularne sistole te na taj način onemogućuju okretanje listova i povrat krvi prema lijevom atriju (5).

Ušća velikih arterija sadržavaju takozvane polumjesečaste listiće (lat. *valvulae semilunares*). Polumjesečasti listići zatvaraju zatone zajedno s krvožilnom stijjenkom. Svako ušće obuhvaća tri takva polumjesečasta listića. Konveksni rub zaliska je utkan u ušće dok je slobodan rub podijeljen u dva konkavna segmenta – lunule (lat. *lunulae valvularum semilunarium*). Na



mjestima gdje se dodiruju lunule, nalaze se zadebljanja – noduli (lat. *nodulus valvulae semilunaris*). Listovi zalistaka sa stijenkama plućne arterije i aorte zatvaraju Valsalvine sinuse koji su otvoreni prema velikim arterijama. U aornim sinusima se također nalaze ušća koronarnih arterija. Suprotno od atrioventrikularnih zalistaka, radi lunula i nodula koji se čvrsto priljube prilikom spajanja listova, semilunarni zalisci se ne mogu preokrenuti (3). Glavna funkcija polumjesečastih zalistaka je da onemoguće vraćanje krvi iz plućne arterije i aorte unutar ventrikula. Zalisci plućne arterije i aorte su građeni od izrazito jake, ali i savitljive vezivne osnove, da bi mogli podnijeti veliko fizičko opterećenje. Kako su polumjesečasti zalisci mnogo deblji od atrioventrikularnih, nužan je brz povrat krvi. Također, oni djeluju na posve drugačiji način od atrioventrikularnih zalistaka. Prvo, radi visokog tlaka koji je uobičajen u arterijama, oni se brže zatvaraju. Drugo, brzina koju krv ostvaruje protjecanjem kroz uža ušća plućne arterije i aorte je mnogo veća. Treće, posljedično brzom zatvaranju i brzom izbacivanju krvi, rubni dijelovi zalistaka plućne arterije i aorte su izloženi znatno većem trenju. Četvrto, polumjesečaste zalistke ne podupiru tetivne niti kao što je to slučaj sa atrioventrikularnim zaliscima (2).

Pulmonalni zalistak održava odljev krvi iz desne klijetke prema plućnoj arteriji. Smješten je na određenoj udaljenosti od ostala tri srčana zalistaka. Građen je od desnog, lijevog i prednjeg semilunarnog listića koji su pričvršćeni za zid desnog ventrikula i djelomično početni dio stabla plućne arterije (lat. *truncus pulmonalis*). Slobodni rubovi svakog lista sadržavaju centralno lokalizirano kolegenozno zadebljanje preklopljenih lunula koje se naziva nodul. Tijekom ventrikularne sistole, pulmonalni zalisci se pasivno otvaraju, a zatim se brzo zatvaraju krajem sistole (1).

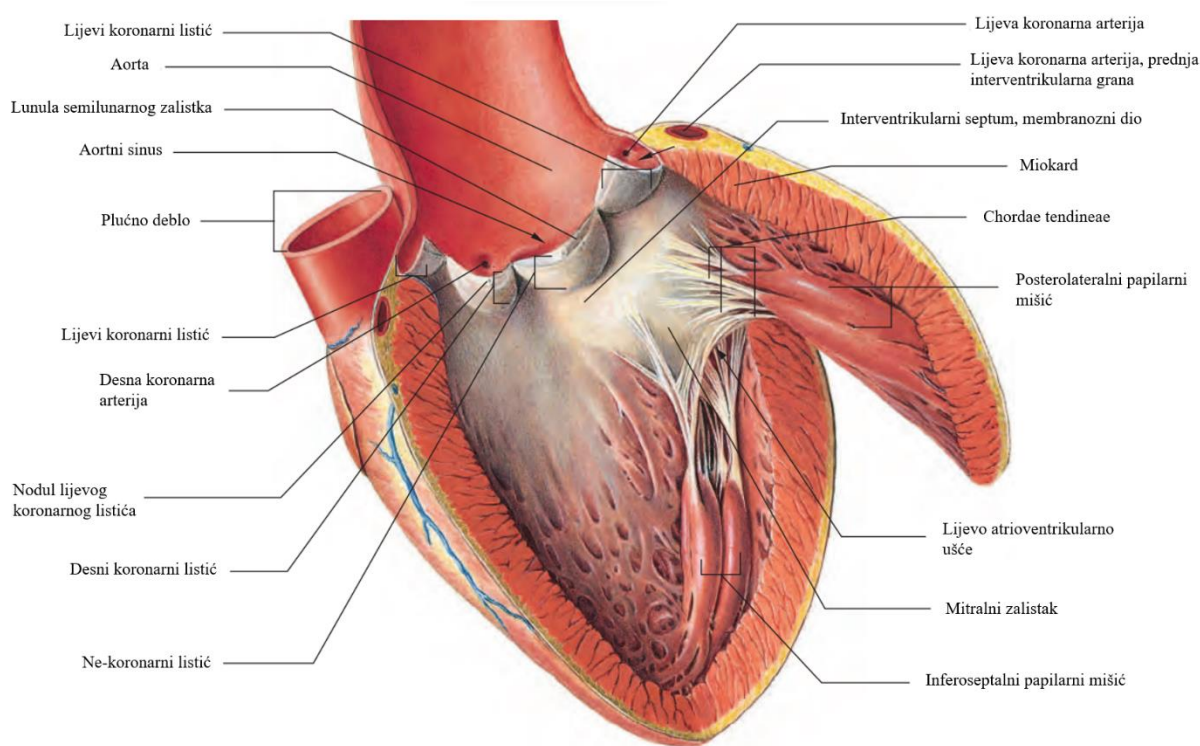
### **1.3. Aortni zalistak**

#### **1.3.1. Anatomija i osnovna funkcija**

Aortni zalistak se nalazi između izlaznog dijela lijevog ventrikula i ishodišnog dijela aorte. Listići aortnog zalistka su jednim dijelom pričvršćeni za stijenku aorte, a drugim dijelom na pridružene ventrikularne strukture. Listići i Valsalvini sinusi su nazvani kao desni, lijevi i ne-koronarni prema polazištu koronarnih arterija. Polazište koronarnih arterija se nalazi u gornjem dijelu sinusa, tako da je otvor lijeve koronarne arterije pozicioniran nešto više nego otvor desne koronarne arterije (6). Mjesta gdje se listići međusobno dodiruju se nazivaju komisurama. Funkcija

aortalnog zalistka primarno ovisi o hvatanju semilunarnih listića. Listići su nabori endokarda sa središnjim zadebljanjem, koje je nastalo nakupljanjem fibroznog tkiva, i slobodnih rubova koji su neznatno zadebljani.

Tijekom dijastole, zatvoreni aortni zalistak odolijeva visokom, ali polako opadajućem tlaku krvi koji postoji u početnom dijelu aorte. Kako se ventrikuli kontrahiraju i sistolički tlak se povećava, nadvlada se tlak u aorti i zalistak se pasivno otvara (1). U vrijeme trajanja ejskcije, većina krvi ulazi u uzlaznu aortu čiju stijenku rasteže i time povećava tlak, dok preostali dio ulazi u sinuse čime nastaju mali vrtlozi koji pomažu održavanju trokutastog srednjeg položaja listića tijekom ventrikularne sistole (2). Aortni sinusi smanjuju mogućnost regurgitacije te turbulentnog toka krvi. Po završetku sistole, slijedi čvrsto i potpuno zatvaranje zalistka (1).



**Slika 1.** Lijevi ventrikul s otvorom aornog ušća otvoren od naprijed. Prikaz aornih listića, njihovih nodula, lunula, komisura te trostruko nazubljene linije njihovog anularnog pripoja. Preuzeto i prilagođeno prema: Susan S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41. izdanje. New York: Elsevier; 2016. 1109 str.

### 1.3.2. Fiziologija – osnovni pojmovi

Srčani minutni volumen označava volumen krvi koji se izbacila iz ventrikula u jednoj minuti. Volumen krvi kojim je ventrikul napunjen na kraju dijastole se naziva završnim dijastoličkim volumenom (ZDV). Udarni volumen (UV) govori koliko krvi koji se izbacila iz ventrikula tijekom sistole dok volumen krvi koji je preostao u ventrikulu čini završni sistolički volumen. Ejekcijska frakcija (EF) tj. frakcija izbacivanja je mjera, izražena u postotku, koja pokazuje količinu izbačene krvi kao udio od završnog dijastoličkog volumena (2).

Predopterećenje (engl. preload) ili volumno opterećenje je stupanj napetosti mišića na kraju dijastole, prije samog početka sistole. Što je veće predopterećenje, to je veći volumen koji se izbacila tijekom sistole (7). Predopterećenjem se najčešće smatra ZDV ili završni dijastolički tlak. Stanja koja smanjuju intravaskularni volumen i s time predopterećenje srca, dovode do smanjenog ZDV-a kao i UV-a. Suprotno, stanja koja povećavaju volumen krvi u lijevom ventrikulu prilikom dijastole, rezultiraju UV-om većim od normalnoga (6). Naknadno opterećenje (engl. afterload) ili tlačno opterećenje je otpor koji mišić treba svladati prilikom kontrakcije. Što je veće naknadno opterećenje, to veću mehaničku energiju srčani mišić mora predati krvnoj masi za započinjanje kontrakcije (7). Ono predstavlja tlak krvi u arteriji na izlazištu iz ventrikula i odgovara sistoličkom tlaku (2). Zadebljanje stijenke služi kao kompenzatorni mehanizam smanjenja tlaka na stijenku zbog raspodjele sile na veću površinu, što LaPlace-ova jednadžba podupire. Kontraktilnost odražava promjene u snazi mišića za dane uvjete predopterećenja i naknadnog opterećenja na koje utječu kemijske tvari i hormoni (6).

Koronarne krvne žile se sastoje od velikih, proksimalnih epikardijalnih segmenata, manjih, distalnih arteriola te na kraju pleksusa kapilara (6, 7). Proksimalne epikardijalne žile su konduktivne žile i one su iznimno podložne aterosklerozi koja rezultira stenotičkim plakovima. Glavna karakteristika distalnih arteriola je da mogu podesiti svoj vazomotorni tonus prema metaboličkim potrebama čime predstavljaju rezervu srčanom mišiću. Na toj razini je većina otpora koronarnom protoku (6). Kada postoji pojačana potreba za kisikom, protok se može povećati za tri do četiri puta zbog srčane rezerve i regrutacije dodatnih kapilara (7).

Opskrba srčanog mišića krvlju ovisi o količini kisika u krvi i toku krvi u koronarnim krvnim žilama. Protok krvi kroz koronarne krvne žile je proporcionalan perfuzijskom tlaku žile i obrnuto proporcionalan otporu u žilama. Najveći dio perfuzije koronarne arterije koja opskrbljuje

lijevi ventrikul se odvija tijekom dijastole zbog kompresije malih koronarnih ogranaka kontrahirajućim srčanim mišićem (8). Tim mehanizmom, ciklička kontrakcija i relaksacija lijevog ventrikula proizvodi fazični protok krvi kroz koronarnu arteriju. Protok kroz desnu koronarnu arteriju je relativno konstantan tijekom cijelog srčanog ciklusa zbog niskog intramuralnog tlaka i kompresije u desnom ventrikulu. Perfuzijski tlak je otprilike jednak aortnom dijastoličkom tlaku. U slučaju povišenja dijastoličkog tlaka u lijevom ventrikulu, dolazi do ugrožavanja koronarne perfuzije te potencijalne ishemijske ozljede. Koronarni otpor uvjetuju vanjske kompresije ili intrinzični faktori (7).

Lijevi ventrikul je tlačna, nepravilno oblikovana šupljina. Glavne determinante koje određuju potrebu srčanog mišića za kisikom su napetost stijenke ventrikula, frekvencija i kontraktilnost. Stanja koja povećavaju tlak u lijevom ventrikulu, povisuju i napetost stijenke ventrikula i na taj način potrošnju kisika. Jednako, kako je napetost stijenke ventrikula direktno proporcionalna polumjeru ventrikula, stanja koja dovode do uvećanja lijevog ventrikula, povećavaju napetost stijenke te potrošnju kisika. Suprotno tome, napetost stijenke ventrikula je obrnuto proporcionalna deblji stijenke pa će stoga potrošnja kisika biti manja s debljinom stijenke jer je snaga raspoređena preko veće površine mišićne mase. Povišena srčana frekvencija i kontraktilnost također zahtijevaju povećan dotok kisika. Mijenjajući pojedine navedene varijable, srce može kompenzirati određene promjene do neke mjere (7).

### **1.3.3. Bolesti aortnog zalistka**

Bolesti aortnog zalistka uzrokuju značajan morbiditet i dovode to preuranjene smrti. Globalno gledajući, reumatska vrućica je dominirajući uzrok bolesti aortnog zalistka i to pretežno u zemljama u razvoju. Nasuprot tome, u visoko razvijenim zemljama, glavninu čine degenerativni i inflamatorni procesi koji dovode do zadebljanja, kalcifikacije te na kraju disfunkcije zaliska. Prevalencija bolesti aortnog zaliska raste značajno s godinama i za muškarce i žene. Prirodna bolest bikuspidnog aortalnog zalistka pogađa 0,5 do 1,4% generalne populacije i povezuje se s povećanom incidencijom aortopatija koje uključuju korijen aorte ili aneurizmu uzlazne aorte te koarktaciju. Kako se povećava broj preživjelih od kongenitalnih srčanih bolesti, tako se kasnije tijekom života sve češće susreću bolesti zalistaka. Globalni teret bolesti zalistaka je u porastu (9).

## **1.4. Aortna stenoza**

Aortna stenoza (AS) je najčešći uzrok opstrukcije odljeva krvi iz lijevog ventrikula u aortu (10). Karakterizirana je abnormalno promijenjenim aortalnim listićima što dovodi do fiksno suženog otvora i narušene mobilnosti aortnog zalistka (11).

### **1.4.1. Etiologija i patogeneza**

Etiologija AS varira ovisno o starosti pacijenta u vrijeme prezentacije bolesti. U djetinjstvu, najčešći uzrok su kongenitalne abnormalnosti zalistaka. Aortalni zalisci mogu biti unikuspidni, bikuspidni, trikuspidni ili, vrlo rijetko, čak kvadrikuspidni. Unikuspidni zalisci su većinom ozbiljno suženi već pri rođenju i uzrokuju simptome u ranom djetinjstvu. Naspram toga, bolesti bikuspidnih i malformiranih trikuspidnih zalistaka rijetko pokazuju simptome tijekom djetinjstva. Te dvije bolesti mijenjaju protok krvi kroz zalistke čime polagano čine traume na listićima zalistaka te dovode do progresivne fibroze, kalcifikacije i konačno, stenoze zalistaka između 40-e i 70-e godine (10).

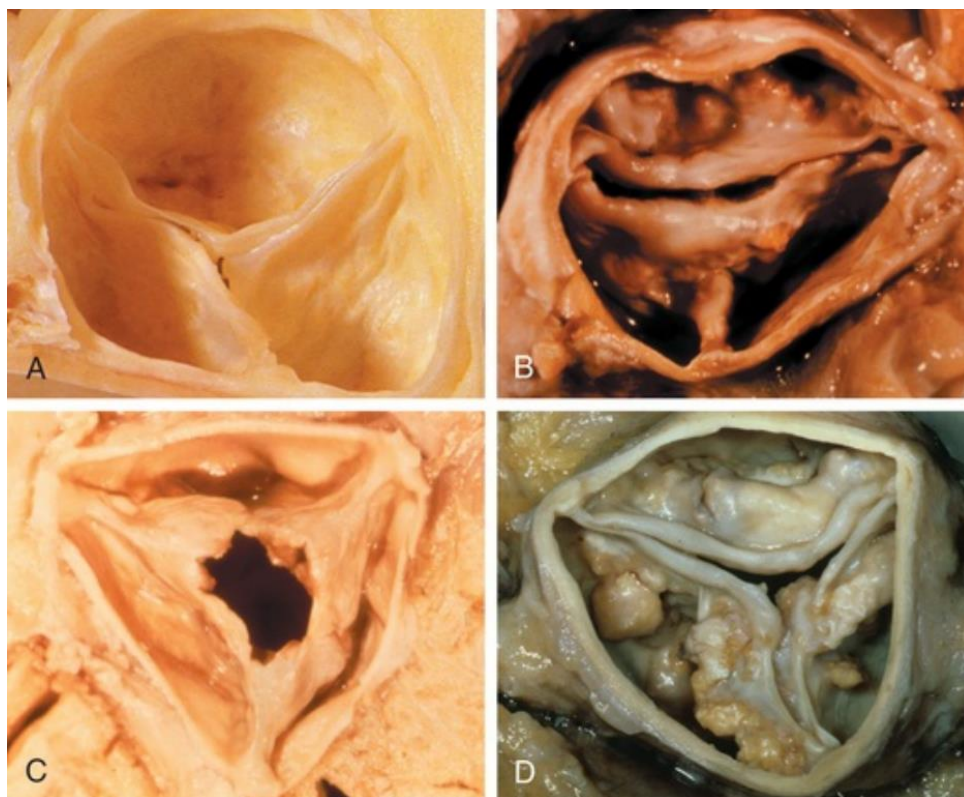
AS u odraslih nastaje radi degenerativne kalcifikacije listova kao posljedica najčešće jedne od triju bolesti; bolesti bikuspidnog aortnog zalistka, senilna kalcificirajuće degeneracije ili prethodne reumatske vrućice (9).

Bolest bikuspidnog aortnog zalistka čini značajni dio bolesti aortalnih zalistaka i javlja se u oko 0,5 do 1,4% populacije, kod muškaraca mnogo češće nego kod žena s omjerom 2-4:1 (6, 9). Pacijenti s ovom bolesti tipično razviju simptome teške AS otprilike jedno desetljeće ranije nego pacijenti s trikuspidnom degenerativnom AS (6). Iako točan mehanizam nasljeđivanja još uvijek nije potpuno jasan, smatra se da bolest bikuspidnog aortnog zalistka može biti sporadična, nasljedna kao autosomno dominantno stanje s nepotpunom penetracijom ili kao dio sindroma aortalne aneurizme (9, 12). Također, nije identificiran jedan jedinstveni genski defekt koji bi mogao objasniti većinu slučajeva. Neki od dosada opisanih genskih mutacija su na NOTCH1, NKX2.5 genu te genu za sintetazu endotelnog nitratnog oksida (9). Bolest bikuspidnog aortnog zalistka vrlo često dovodi do AS i aortalne regurgitacije i povezana je povećanom incidencijom infektivnog endokarditisa (12). Dodatan razlog zašto je bolest bikuspidnog aortnog zalistka važna je povezanost s genetskim poremećajima koji dovode do naglašene elastolize stijenke aorte i ubrzanu apoptozu stanica glatkih mišića medije aorte. Te abnormalnosti uzrokuju smanjenu elastičnost i

dilataciju prstena, aortnog korijena i uzlazne aorte s povećanim rizikom za nastanak aortne disekcije i aneurizme (10). Mogućnost aortne disekcije je 5 do 9 puta veća nego u generalne populacije iako je apsolutni rizik i dalje vrlo nizak (13, 14). Tako, pacijenti s bolešću bikuspidnog aortnog zalistka imaju veće aorte od pacijenata s bolešću trikuspidnog zalistka. Ove aortopatije se razvijaju neovisno o razini poremećaja hemodinamike zaliska, ali snaga trenja koju diktira anatomska konfiguracija zalistka može utjecati na njegovu ekspresiju (9). Smatra se da je prolaps mitralnog zalistka također povezan s bikuspidnim zalistkom (15). Najčešća anatomija bikuspidnog zalistka ili takozvani tipični oblik koji čini 70% do 80% pacijenata, je spojeni lijevi i desni koronarni listić. Druga najčešća prezentacija je fuzija desnog i ne-koronarnog listića i obuhvaća otprilike 20% do 30% pacijenata. Fuzija lijevog i ne-koronarnog listića je vrlo rijetka (16).

Reumatska vrućica je nekoć bila vrlo česta pedijatrijska bolest, ali danas se rijetko susreće u visoko razvijenim zemljama (4). Međutim, u nisko razvijenim zemljama je i dalje najučestaliji uzrok bolesti zalistaka kod mladih (17). Razlog pada pojave reumatske vrućice su bili napredci u životnim uvjetima, zdravstvenom sustavu, liječenju streptokoknog faringitisa te korištenje sekundarne profilakse (12). Dodatno, došlo je do spontane redukcije u virulenciji streptokoknih serotipova (18). Od reumatske vrućice najčešće obolijevaju djeca dobi 5 do 15 godina kao posljedica odgovora na faringitis uzrokovan grupom A beta-hemolitičkog streptokoka (12). Protutijela protiv streptokoknog proteina M križno reagiraju s raznim molekulama ljudskih tkiva (4). Reumatska vrućica je česta u ponavljanih epizoda faringitisa, a rijetka nakon samo jedne epizode. Posljedice se mogu očitovati mnogo godina nakon prve epizode. Razvoj kronične reumatske bolesti ovisi o dobi u vrijeme akutne epizode te težini i učestalosti epizoda. Najčešće se simptomatski prezentira u dobi od 30 do 50 godina (4, 10). Veća je vjerojatnost sa zahvaćenošću više zalistaka, ne traženjem medicinske pomoći i nedostatkom sekundarne profilakse (12). Zahvaća upalom sva tri sloja srca – endokard, miokard i perikard. Na taj način uzrokuje endokarditis, miokarditis te perikarditis. Ako je zahvaćeno cijelo srce, govori se o reumatskom pankarditisu (4). Tipična je kombinacija stenoze i regurgitacije aortnog zalistka s konkomitantnom bolešću mitralnog zalistka. Reumatski zalistak je karakteriziran fuzijom i kalcifikacijom komisura (10). Kalcificirani noduli se razvijaju na obje strane lista tako da je otvor zalistka sužen u obliku malog okruglog ili trokutastog otvora (19). Takav zalistak je mnogo podložniji traumi što dovodi do još brže progresije bolesti (9).

Senilna kalcifikacija zalistka može zahvaćati kongenitalni bikuspidni ili normalni trikuspidni zalistak i danas je najčešći uzrok AS u odraslih (20). Senilni kalcifikacija aortnog zalistka nije rezultat pasivnog, degenerativnog procesa već aktivnog lipidnog odlaganja, upale, neoangiogeneze i kalcifikacije. Rizični faktori se djelomično preklapaju s onima za ateroskleroza. Takvi faktori uključuju muški spol, dijabetes, dislipidemiju, lipoproteine, metabolički sindrom i pušenje (21–23). Skleroza aortnog zalistka je također povezana s kardiovaskularnim bolestima i marker je za visoki rizik od srčanog udara (24, 25). Otprilike 30% pacijenata starijih od 65 godina pokazuju neki stupanj skleroze aortnog zalistka (9). Kod kalcifikacije aortnog zalistka dolazi do odlaganja kolagena i diferencijacije miofibroblasta zalistaka fenotipski u osteoblaste koji aktivno proizvode proteine matriksa kostiju što posljedično dovodi do depozita kalcijevog hidroksiapatitnih kristala. Taj proces rezultira zadebljanjem i otvrdnućem zalistaka. Započinje lipidnom infiltracijom i oksidativnim stresom koji privlači i aktivira upalne stanice i potiče citokine. Dodatno se pogoršava abnormalnim silama trenja koje se susreću kod kongenitalnih bikuspidnih zalistaka (6, 9, 26).



**Slika 2.** Glavne vrste aortne stenoze. A, Normalni aortni zalistka. B, Kongenitalna bikuspidna aortna stenoza. C, Reumatska aortna stenoza. D, Senilna kalcificirajuća aortna stenoza. Preuzeto i prilagođeno prema: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's Heart Disease. 11. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2018. 1389 str.

Od ostalih uzroka AS, bitno je spomenuti iradijaciju mediastinuma, sistemske bolesti kao što su Pagetova bolest, Fabryjeva bolest, okronoza te završni stadij bubrežne bolesti (9, 10).

#### 1.4.2. Epidemiologija

Većina studija su pokazale konzistentnu i značajnu poveznicu između dobi i prevalencije aortne stenoze. Smatra se da sa progresivnim starenjem populacije u razvijenim državama će se povećati i broj pacijenata sa klinički značajnom AS. Uz generalno starenje populacije, vrlo je važan rizični čimbenik i nezdrav način života koji s kalorijski prezasićenom prehranom i smanjenim tjelesnim kretanjem također uvelike pridonosi sve većem broju oboljelih. Da se broj ljudi s AS povećava pokazuju i podaci o sve više zamjena aortnih zalistaka. (27).



AS je relativno rijetka pojava u populaciji mlađoj od 65 godina ako uz to ne postoji jedna od kongenitalnih anomalija kao što je bikuspidni aortni zalistak (28). Prevalencija teške AS u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama se procijenjuje na 3,4% stanovništva starijeg od 75 godina (29). Prema novijim istraživanjima, postoji eksponencijalni porast u prevalenciji AS s godinama s 0,2% u dobnoj skupini od 50-59 godina, 3,9% u dobnoj skupini od 70-79 godina te 9,8% u dobi 80-89 godina. Projekcije studija prognoziraju da će se za dobnu skupinu preko 70 godina do 2040. godine udvostručiti prevalencija AS, a do 2060. godine, utrostručiti (30).

### **1.4.3. Patofiziologija**

Kako je tijekom AS narušen protok krvi kroz aortni zalistak, glavna hemodinamska osobina AS je razlika tlakova između lijevog ventrikula i aorte tijekom sistole. Tipično se AS razvija postupno s progresivnom redukcijom površine aortnog otvora što zahtjeva povišenje sistoličkog tlaka u lijevom ventrikulu za nadvladati otpor protoku. Značajne patogenetske posljedice se razvijaju kada se površina ušća smanji za otprilike 50% svoje početne površine (6, 31).

Tipični odgovor lijevog ventrikula na kronično i progresivno tlačno opterećenje je koncentrična hipertrofija. Međutim, ne razvije svaki pacijent hipertrofiju čak ni u slučajevima teške stenozе te postoje značajne razlike između spolova i stupnja hipertrofije. Patofiziološki, hipertrofija lijevog ventrikula je rezultat potrebe održavanja pritiska na stijenkę normalnim tako što se poveća debljina stijenke. Na taj način, sila je raspoređena na veću površinu, a tlak ostaje približno sačuvan. U većini slučajeva kontraktilnost i ejekcijska frakcija (EF) budu uredni sve do kasnog stadija bolesti. Sistolička funkcija lijevog ventrikula se može činiti oslabljena kod pacijenata s teškom zaprekom protoka radi tri razloga. Prvi razlog je što se EF može sniziti radi pretjeranog porasta u naknadnom opterećenju. Drugo, radi nepopustljivog, hipertrofičnog lijevog ventrikula, izostaje Frank-Starling mehanizam. Na posljetku, treći razlog je nekoordinirana ventrikulska kontrakcija. Hipertrofija se viđa u otprilike 54% muškaraca te 81% žena s AS. Isto tako, kod žena je karakteristična jača hipertrofija s normalnom ili hiperkontraktilnom sistoličkom funkcijom i ranom dijastoličkom disfunkcijom, a u muškaraca se često javlja samo blaža hipertrofija s većim narušavanjem sistoličke funkcije. Dijastolička disfunkcija također ovisi o dobi pa pacijenti stariji od 65 godina imaju veću šansu za raniju i težu dijastoličku disfunkciju (12).

Studije su dokazale da hipertrofija srca unatoč svojoj korisnosti u tijeku AS, zapravo povećava dugotrajne štetne efekte koji dovode do težih kliničkih ishoda i većeg mortaliteta (32, 33).

Ispočetka, hipertrofija ima značajnu ulogu u smanjivanju tlaka na stijenku lijevog ventrikula, ali tijekom vremena, ona ujedno smanjuje i popustljivost ventrikula. Tada, lijevi ventrikul može manje krvi primiti što dovodi do povećanja dijastoličkog tlaka u ventrikulu te uzrokuje hipertrofiju lijevog atrija. Inače, kontrakcija lijevog atrija vrlo malo doprinosi ukupnom volumenu kojeg lijevi ventrikul izbaci u aortu, ali u slučajevima AS, može doprinijeti više od 25% udarnog volumena (6). Prema tome, hipertrofija lijevog atrija je iznimno korisna ovim pacijentima za održavanje minutnog volumena jer sprječava povećanje plućnog venskog i kapilarnog tlaka koji bi doveli do plućne kongestije (19). Mehanizam kojim atriji čine svoj doprinos se zasniva na Frank-Starlingovom pravilu. Povećavanjem punjenja lijevog ventrikula, istežanjem se povećava i dužina mišićnih vlakana na kraju dijastole što ih dovodi u najpovoljniji položaj za stvaranje sile (2, 6). Gubitak atrijskog doprinosa se najčešće javlja pri atrijskoj fibrilaciji ili atrioventrikularnoj disocijaciji te može vrlo brzo uzrokovati pogoršanje simptoma (9).

U kasnijim stadijima bolesti, hipertrofija postaje nedovoljna i srčana pričuva je iscrpljena. Tada kompenzacijski mehanizmi mogu zapravo pogoršati simptome i uzrokovati kongestiju i edem pluća. Posljedično, kontraktilna funkcija srca opada, ejekcijaska frakcija i srčani minutni volumen se smanjuju dok plućni kapilarni tlak raste. Sve navedeno uzrokuje plućnu hipertenziju te retrogradno povišenje tlaka u desnom ventrikulu i desnostranu srčanu dekompenzaciju (9, 31).

Abnormalnosti u koronarnom protoku, čak i bez značajne koronarne ateroskleroze, doprinose kliničkoj prezentaciji i dugoročnom ishodu pacijenata s AS. Iako kod AS dolazi do povećanog protoka kroz povećane koronarne arterije, to obično nije dovoljno da zadovolji potrebe kisikom sada zadebljanog srčanog mišića (34, 35). Hipertrofično srce je povezano i sa smanjenom kapilarnom gustoćom, povećanom difuzijskom udaljenošću te većom kompresijom na intramiokardijalne koronarne žile tijekom sistole. Također je smanjeno vrijeme dijastole, a ujedno i povećan otpor na stijenku u tijeku dijastole (36). Sve navedeno pridonosi neuravnoteženom omjeru opskrbe i potrebe za kisikom. Koronarna rezerva je najmanja u subendokardu tako da je taj sloj srčanog mišića posebno osjetljiv na ishemiju koja se nastaje ovih mehanizmom (9, 37). U skladu s navedenim, tjelesni napor ili stanja koja zahtijevaju povećanu potrebu za kisikom će

dodatno pogoršati ovu neravnotežu i uzrokovati anginozne tegobe te potencijalni infarkt miokarda (19).

Hipertrofično i tlačno opterećen lijevi ventrikul prenosi povećani tlak retrogradno na plućnu vaskulaturu što dovodi do plućne hipertenzije u mnogih pacijenata s AS (38). Dok pacijenti mogu inicijalno prezentirati samo s plućnom hipertenzijom, neki će pacijenti razviti povećani plućni otpor (39, 40). Stupanj plućne hipertenzije korelira sa završnim dijastoličkim volumenom u lijevom ventrikulu, ali ne i s težinom AS ili EF lijevog ventrikula (41).

Sistemska vaskulatura čini veliki doprinos ukupnom tlačnom opterećenju lijevog ventrikula. Tvari koje dilatiraju sistemska vaskulaturu dovode do akutnog porasta u udarnom volumenu lijevog ventrikula (40).

#### **1.4.4. Klinička slika**

Većini pacijenata se simptomi razvijaju postepeno i to u kasnijim stadijima. Osim u slučajevima bikuspidnog zalistka kada se bolest manifestira jedno ili dva desetljeća ranije, AS najčešće postaje očigledna između šestog i osmog desetljeća (9, 19). Čak i vrlo teška AS može postojati mnogo godina bez da potakne ikakve simptome. To je sve moguće zbog mogućnosti lijevog ventrikula da hipertrofira i proizvede povišene intraventrikularne tlakove potrebne za održavanje normalnog udarnog volumena (9). Kardinalne kliničke manifestacije stečene AS su dispneja, angina, sinkopa te na kraju svi znakovi zatajenja prvo lijevog, a zatim i desnog srca (19, 42).

Dispneja je posljedica smanjene popustljivosti hipertrofičnog lijevog ventrikula koja dovede do povećanog dijastoličkog tlaka i posljedično retrogradno, plućnog kapilarnog tlaka (9, 12). Dodatno se pogoršava pri tjelesnom naporu i praćena je vrlo brzim zamorom (12).

Angina je simptom koji se javlja nešto kasnije i obično nalikuje angini koja se susreće kod pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću. Često je precipitirana naporom i popušta u mirovanju. Rezultat je neravnoteže između potrebe srčanog mišića za kisikom i mogućnosti opskrbe. Također može biti izazvana bilo kojim hemodinamskim stresom kao što je trudnoća, anemija ili febrilna bolest (9, 19).

Sinkopa u pacijenata s AS predstavlja važan simptom koji se tipično javlja tijekom tjelesnog napora zbog toga što on smanjuje sistemski vaskularni otpor koji se ne može kompenzirati sada fiksnim udarnim volumenom. Ova kombinacija rezultira cerebralnom i srčanom hipoperfuzijom. Uz to, značajno povišen sistolički tlak u lijevom ventrikulu tijekom tjelovježbe aktivira ventrikularne baroreceptore koji mogu uzrokovati pretjerani vazodepresorski učinak (10). Sinkopu u AS mogu izazvati i razne aritmije kao što su fibrilacija i ventrikularna tahikardija. Pacijenti vrlo često javljaju prodromalne simptome u obliku vrtoglavice i slabosti (19).

Gastrointestinalno krvarenje se može razviti u vrlo teške AS. Povezano je najčešće s angiодisplazijom ili embolijskim događajima radi otkinuća malih kalcijevih depozita (10, 19). Cerebralni emboli rezultiraju moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom. Mlađi pacijenti s bikuspidnim zalistkom također imaju povećan rizik od infektivnog endokarditisa (19).

Relativno kasni simptomi još mogu biti ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja i plućni edem koji odražava stadij plućne hipertenzije (19). Teška plućna hipertenzija tada dovodi zatajenja desnog ventrikula i sistemske venske hipertenzije. Najčešći popratni simptomi zatajenja desne strane srca su periferni edemi, ascites te uvećana i bolna, jetra i slezena (4).

#### **1.4.5. Dijagnostika**

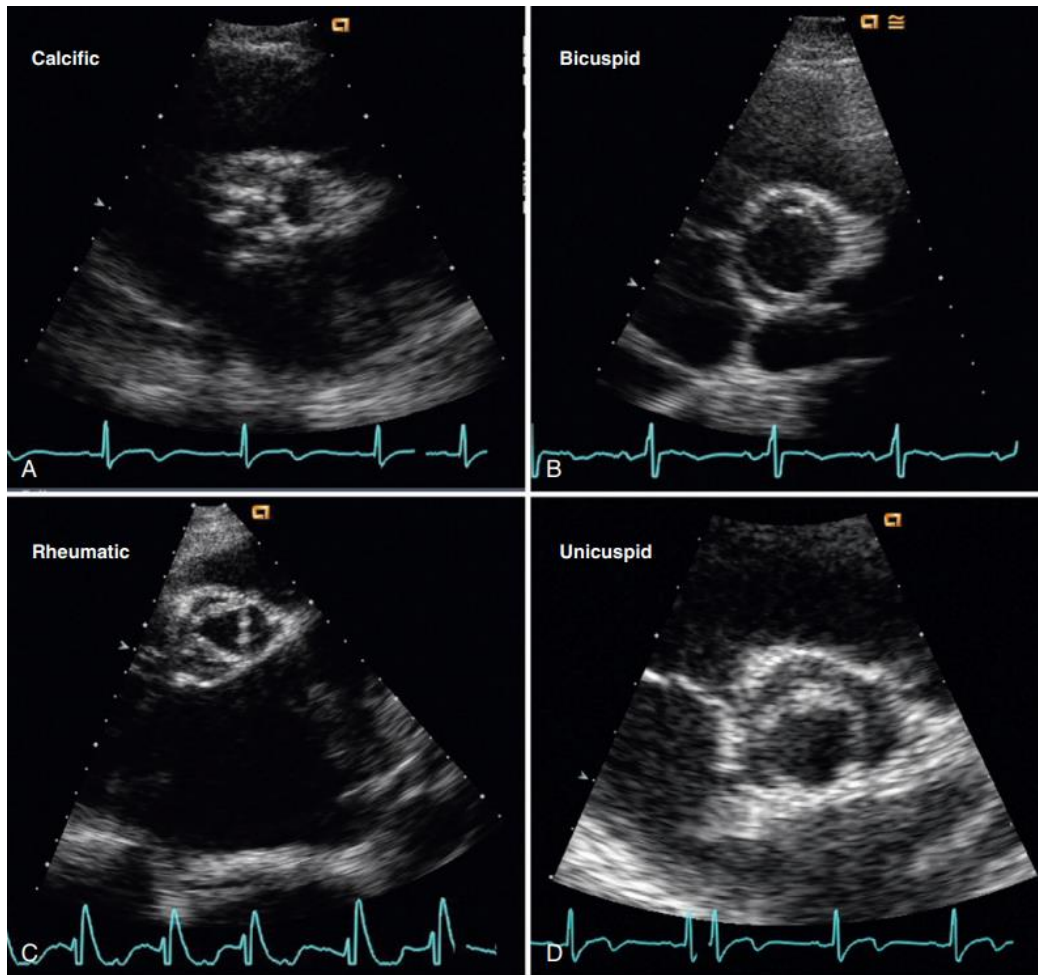
Tjelesnim pregledom pacijenata sa AS će se većinom pronaći uredan ritam srca sve do kasnijih stadija bolesti. Hipertenzija je češća kod starijih pacijenata s AS. Karotidni arterijski puls je niske amplitude, raste polako do odgođenog vrhunca (engl. *pulsus parvus et tardus*). Takozvano strujanje (engl. *thrill*) može biti palpabilno iznad karotidnih arterija, najčešće lijevo. Kod starijih, ukrućenje stijenki arterija može maskirati taj vrlo važni znak. U mnogih, a val jugularnog venskog pulsa može biti naglašen kao posljedica smanjene rastezljivosti šupljine desnog ventrikula radi izbočenog, hipertrofiranog interventrikularnog septuma. Iktus lijevog ventrikula je ponekad pomaknut lateralno u kasnijim stadijima bolesti. Sistolički *thrill* može biti prisutan na bazi srca prema desnoj strani sternuma kada se pacijent naginje put naprijed (9, 43).

Osnovni dio svakog tjelesnog pregleda pacijenata kod kojih postoji sumnja na AS je auskultacija. Karakterističan nalaz uključuje e젝cijski sistolički šum koji počinje kratko nakon prvog srčanog tona (S1), raste u intezitetu do svog vrhunca sredinom sistole i završava netom prije

zatvaranja aortnog zaliska (engl. *crescendo-decrescendo*) (9). On je nisko frekventan, grub, hrapav i istisnog karaktera. Najglasnije se čuje na bazi srca, najčešće u drugom desnom interkostalnom prostoru. Širi se u vrat, u obje karotide, osobito desnu. Najbolje je čujan u sjedećem položaju, a pojačava se dodatno pri čučanju jer se tako poveća udarni volumen (43). Smanjuje se pri Valsalvinom manevru i stajanjem jer u oba slučaja je smanjen protok kroz ventrikul (19). U gotovo svih pacijenata s teškom opstrukcijom i sačuvanim udarnim volumenom, šum je minimalno gradusa III/IV (9). Generalno, glasniji šum i šum s kasnijim vrhuncem indicira težu AS. Kada lijevi ventrikul zataji i udarni volumen opadne, sistolički šum AS postaje blaži, ili rijetko, potpuno nestane (19). Što je teža AS, to je sistola duža i aortna komponenta drugog srčanog tona (S2) više ne prethodi pulmonalnoj nego se pojavljuje paralelno s njom ili čak nakon uzrokujući paradoksalnu pocijepanost S2. Četvrti srčani ton (S4) se može čuti na apeksu srca i označava hipertrofiju lijevog ventrikula i povećan završni dijastolički tlak. Treći srčani ton (S3) se može pojaviti kasnije kada je lijevi ventrikul dilatiran i sistolička funkcija postane teško oštećena (9).

Ehokardiografija je standardni pristup za evaluaciju i praćenje pacijenata s AS. Prema nalazima ehokardiografije se vrši odabir pacijenata za zahvat. Ona omogućuje preciznu analizu anatomije zalistka, uključujući uzrok i težinu AS te direktan prikaz površine otvora aortnog zalistka, koristeći se trodimenzionalnim metodama. Također je nezamjenjiva za evaluaciju hipertrofije lijevog ventrikula i njegove sistoličke funkcije s izračunom EF, dimenzija aortnih sinusa i dijagnozi pridruženih bolesti mitralnog zalistka (12, 19, 44). Ehokardiografija bi se trebala raditi kada je krvni tlak dobro kontroliran kako bi se izbjegli zbunjujući učinci povećanog naknadnog opterećenja na protoke. Trenutne preporuke ehokardiografske evaluacije težine AS ovise o srednjem gradijentu tlaka, vršnoj brzini kroz zalistak te površini otvora zalistka (area) (45). Doppler ehokardiografija omogućuje mjerenje vršne brzine, izračun površine stenoziranog otvora preko jednadžbe kontinuiteta i srednjeg gradijenta tlaka preko modificirane Bernoullijeve jednadžbe (12). Zbog velike varijabilnost gradijenta tlaka, smatra se da je površina otvora aortnog zaliska (aree) pouzdanija mjera za određivanje težine AS. U nekih pacijenata s niskim udarnim volumenom u stadiju zatajanja lijevog srca, vrlo niski gradijent može biti zbunjujući. Tim pacijentima je opravdano davati intravenozno inotropne lijekove ili predložiti tjelovježbu prije ehokardiografije kako bi im se povećao udarni volumen. U tom slučaju, AS je potvrđena ako je došlo do povećanja gradijenta s nepromijenjenom površinom otvora zalistka (10). Ehokardiografija je korisna za diferenciranje AS od drugih oblika opstrukcije protoka kroz lijevi

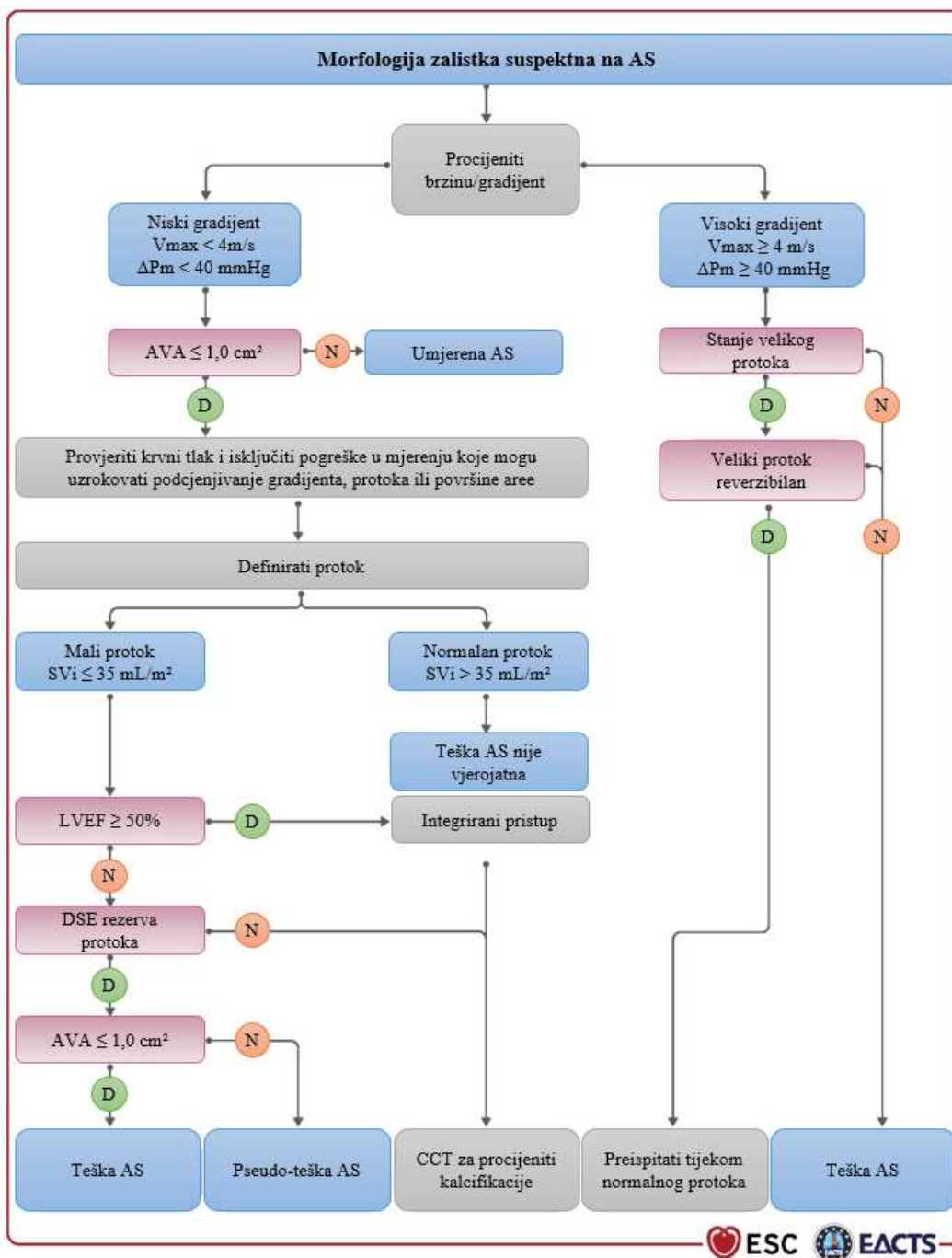
ventrikul. Pomoću nje se mogu mjeriti dimenzije korijena aorte i proksimalne uzlazne aorte (9). Transezofagealna ehokardiografija može prikazati opstrukciju iznimno dobro, ali se ne koristi rutinski za procjenu AS (46).



**Slika 3.** Ultrazvučni prikaz glavnih vrsta aortne stenoze. A, senilna kalcificirajuća aortna stenoza. B, kongenitalna bikuspidna aortna stenoza. C, reumatska aortna stenoza. D, unikuspidna aortna stenoza. Preuzeto i prilagođeno prema: Otto CM, Bonow RO. Valvular Heart Disease, A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2014. 73 str.

Blaga AS je karakterizirana s maksimalnom brzinom od 2,0-2,9 m/s, srednjim transvalvularnim gradijentom tlaka manjim od 20 mmHg i površinom otvora od 1,5-2,0 cm<sup>2</sup>. Srednje teška AS je karakterizirana maksimalnom brzinom 3,0-3,9 m/s, srednjim transvalvularnim gradijentom tlaka 20-39 mmHg i površinom otvora 1,0-1,5 cm<sup>2</sup>. Teška AS je obično karakterizirana jednim od slijedećih: maksimalna brzina 4 m/s i više, srednji transvalvularni gradijent tlaka najmanje 40 mmHg u prisustvu normalnog protoka ili površina otvora ne veća od 1,0 cm<sup>2</sup>. Stupanj težine stenoze i pojava simptoma ne koreliraju uvijek jednako kod svakog pacijenta te niti jedan zasebno parametar ne može definirati tešku ili kritičnu AS kod pojedinog pacijenta. Kliničke odluke se temelje na razmatranju simptomatskog statusa, odgovoru lijevog ventrikula na kronično tlačno opterećenje kao i hemodinamskom statusu (19).

Postoje četiri odvojene kategorije AS. Prva je *high-gradient* AS kojoj je srednji gradijent  $\geq 40$  mmHg, vršna brzina  $\geq 4,0$  m/s i površina otvora zaliska  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>. Za tu kategoriju se može pretpostaviti da je teška aortna stenoza bez obzira na funkciju lijevog ventrikula i uvjete protoka. Druga kategorija je *low-flow, low-gradient* AS sa sniženom ejekcijskom frakcijom (srednji gradijent  $< 40$  mmHg, površina  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>, EF  $< 40\%$ , indeks udarnog volumena  $\leq 35$  mL/m<sup>2</sup>). Kod ovakvih pacijenata se mogu koristiti niske doze dobutamina i učiniti stres-ehokardiografija za razlikovati pravu od pseudo-teške AS i identificirati pacijente bez protočne ili kontraktilne rezerve. Treća kategorija je *low-flow, low-gradient* AS s očuvanom ejekcijskom frakcijom (srednji gradijent  $< 40$  mmHg, površina  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>, EF  $\geq 50\%$ , indeks udarnog volumena  $\leq 35$  mL/m<sup>2</sup>). Tipično se pronalazi kod hipertenzivnih starijih pacijenata s hipertrofičnim ventrikulom smanjenog volumena šupljine. Kompjuterizirana tomografija srca (engl. *cardiac computer tomography – CCT*) daje važne informacije za dijagnozu onih koji pripadaju ovoj kategoriji. Četvrtu kategoriju čine pacijenti s *normal-flow, low-gradient* AS koja ima očuvanu ejekcijsku frakciju (srednji gradijent  $< 40$  mmHg, površina  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>, EF  $\geq 50\%$ , indeks udarnog volumena  $> 35$  mL/m<sup>2</sup>). Ti pacijenti obično imaju samo umjerenu aortnu stenozu (45).



**Slika 4.** Integrirana slikovna procjena aortne stenoze. AS – aortna stenoza; AVA – area aortnog zalistka; DSE – dobutamin stres ehokardiografija; LVEF – ejskijska frakcija lijevog ventrikula; SVi – indeks udarnog volumena;  $V_{max}$  – vršna brzina kroz zalistak; CCT – kompjuterizirana tomografija srca. Preuzeto i prilagođeno prema: Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J i sur. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43:561–632.



Od dodatnih metoda koje se koriste za dijagnozu AS, važno je spomenuti CCT aorte i kateterizaciju srca. CCT je kompjuterska tomografija koja se sve više koristi kod pacijenta sa sumnjom ili dokazanom bolesti korijena aorte, posebno kod bikuspidnog zalistka. Prikazuje detaljnije anatomiju korijena i uzlazne aorte kao i opseg i raspoređenost kalcifikacija zalistka i krvnih žila (45, 47). Ove informacije su važne za donošenje kliničkih odluka i plan operacije. Rutinski se izvodi pred-operacijski za evaluaciju pacijenata, isključivanje porculanske aorte, određivanje dimenzija zalistka te analize aortne i periferne vaskularne anatomije (47, 48).

Kateterizacija srca pruža važne hemodinamske informacije koje su potrebne za vođenje pacijenta (49). Posebno je korisna kod tri grupe pacijenata: pacijenti s bolešću više zalistaka; mladi asimptomatski pacijenti s ne-kalcifičnom kongenitalnom AS; pacijenti kod kojih se sumnja da opstrukcija protoka kroz lijevi ventrikul nije na razini aortnog zalistka (9). Danas se preporučuje samo kad su ne-invazivni testovi dvosmisleni, kad su klinički i ehokardiografski nalazi proturječni i za koronarnu angiografiju prije operacije (49). Razlozi za to su dokazana povezanost s cerebralnim embolima (10).

## **1.4.6. Liječenje**

### **1.4.6.1. Konzervativno liječenje**

Pacijentima s teškom AS (površina otvora aortnog zalistka  $<1 \text{ cm}^2$ ) se savjetuje da izbjegavaju svaki teži fizički napor i kompetitivne sportove čak i u asimptomatskoj fazi. Također, trebaju izbjegavati dehidraciju jer hipovolemija može dovesti do pada udarnog volumena (9). Farmakološka terapija je ograničena na ublažavanje simptoma i liječenje komplikacija (10).

Lijekovi koji se koriste za liječenje hipertenzije ili koronarne bolesti, uključujući beta blokatore i inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), se generalno smatraju sigurnima za asimptomatske pacijente sa sačuvanom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula (9). Vrlo često se oklijeva pri liječenju hipertenzije radi zabrinutosti da će vazodilatacija pogoršati simptome smanjujući udarni volumen. Međutim, nekoliko studija je pokazalo da je vazodilatacija praćena povećanim udarnim volumenom, čak i kod pacijenata s teškom AS (40). Hipertenzija predstavlja dodatan napor za lijevi ventrikul i povezana je s nepovoljnom hipertrofijom lijevog ventrikula (50). Prisutnost konkomitantne koronarne bolesti je povezana s dobi i česta je kod

pacijenata s AS. AS ne bi trebala utjecati na odluku propisivanja statina u takvim slučajevima. Randomizirana istraživanja nisu pokazala poboljšanje po pitanju mortaliteta niti brzine progresije kod pacijenata kojima su se davali statini naspram onih koji su primali placebo kod izolirane AS (51).

Atrijska fibrilacija se može pojaviti u kasnijim stadijima bolesti i može rezultirati značajnom hemodinamskom pogoršanju. Kako pacijenti s AS ovise o atrijskom doprinosu za održavanje udarnog volumena, vrlo je važno liječiti je (10). Kada je ovakva aritmija prisutna, treba razmotriti mogućnost povezane bolesti mitralnog zalistka. Atrijska fibrilacija može uzrokovati pojavu angine pectoris i značajnu hipotenziju (52). Ona se liječi na uobičajeni način, s naglaskom na održavanje normalnog sinusnog ritma. Antikoagulansi se uvode ako postoje faktori rizika trombogeneze. Pri teškoj hipertrofiji lijevog ventrikula, amiodaron je najsigurniji lijek. Hemodinamski kompromitiranim pacijentima se vrši hitna kardioverzija (10).

Kod pacijenata sa srčanim zatajenjem i velikim volumnim opterećenjem se primjenjuju diuretici za smanjenje kongestije prije zamjene zalistka. Nitroprusid se može primijeniti za rasteretiti lijevi ventrikul i poboljšanje protoka. Slično, inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 su pokazali poboljšanje plućne i sistemske hemodinamike pa tako i rasterećenja oba ventrikula. Ovi lijekovi mogu popraviti hemodinamski status pacijenta i tako omogućiti sigurnije izvođenje daljnjih postupaka (19, 40).

Infektivni endokarditis se češće javlja kod kongenitalnih abnormalnosti zalistaka nego kod senilnog kalcificiranog zalistka (10). Profilaksa je ograničena samo za pacijente s ranije preboljenim endokarditisom (9).

#### **1.4.6.2. Zamjena zalistaka**

S obzirom da trenutno ne postoji učinkovita farmakološka terapija koja bi usporila progresiju AS, zlatni standard i jedino definitivno rješenje je i dalje zamjena aortnog zalistka kirurški ili perkutano (6).

Kirurška zamjena aortnog zalistka (engl. *surgical aortic valve replacement* – SAVR) je već preko 50 godina standardni tretman za tešku, simptomatsku aortnu stenozu i aortnu regurgitaciju. Vrste zalistaka koji se koriste su mehaničke, biološke ili alograftovi. Rezultati

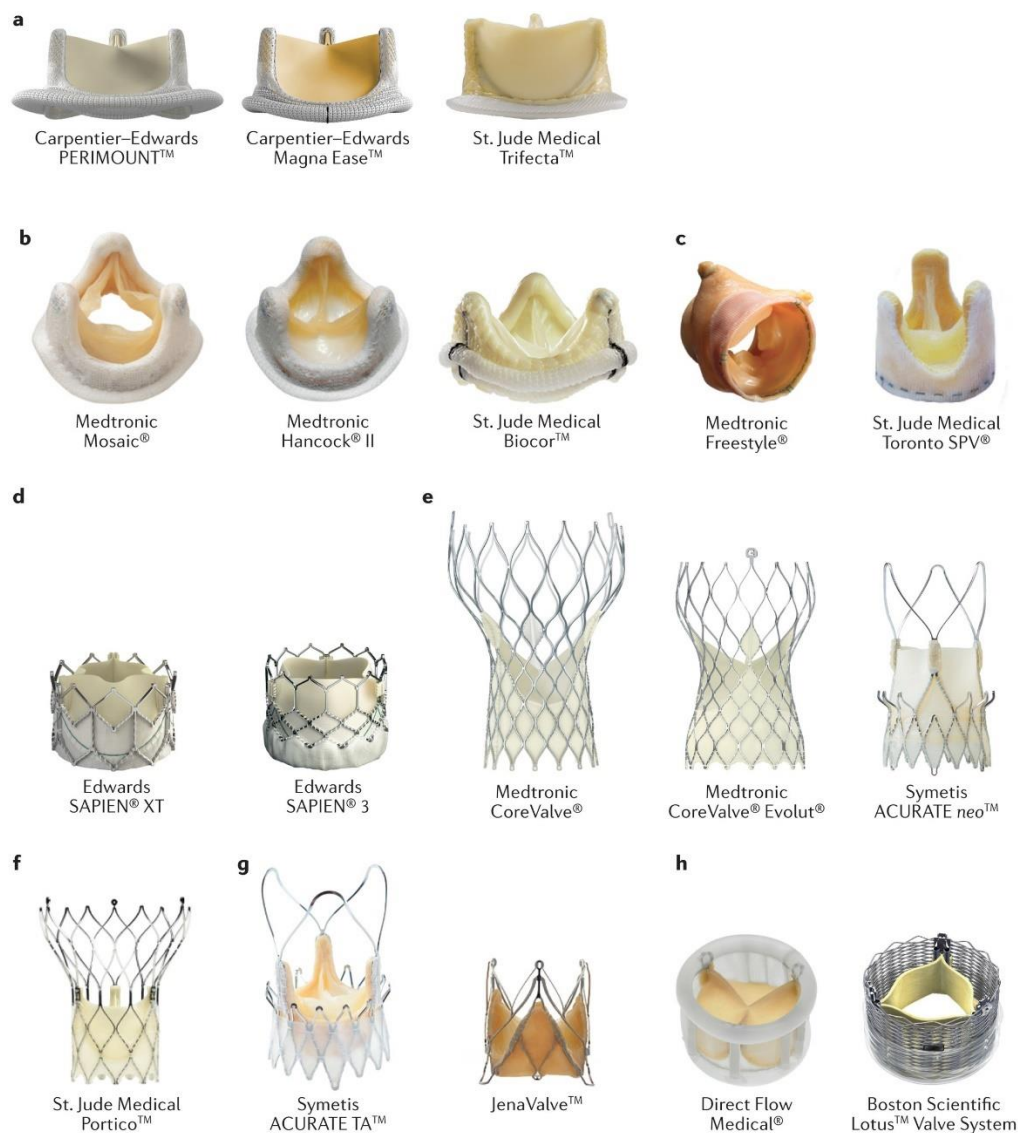
mehaničkog zalistka su dugotrajni, ali postoji rizik od zgrušavanja krvi uz zalistka. Potrebno je uzimati antikoagulantnu terapiju cijeli život nakon ugradnje mehaničkog zalistka. Biološki ili bioprostetički zalistak je zapravo najčešće svinjsko ili kravlje tkivo. Imaju kraće trajanje i nisu potrebni antikoagulansi. Alograft je aortni ili pulmonalni zalistak od doniranog ljudskog srca. Može se koristiti u slučajevima endokarditisa, kada je zahvaćen korijen aorte. Mehanički, biološki i alograftni zalisci svi pružaju poboljšanje simptoma i smanjenje stope mortaliteta. Pacijenti kojima se ugrađuje mehanički zalistak su obično mlađi od 65 godina jer se smatra da postoji značajan rizik od degeneracije zalistka i potrebe za ponovnim zahvatom ako se koristi biološki zalistak. Suprotno, stariji od 65 se mogu liječiti sa biološki zalistkom, s nižim rizikom od tromboembolije i manjom potrebom za antikoagulantom terapijom bez da ikada iskuse degeneraciju zalistka tijekom svog životnog vijeka (10, 53). Sve vrste SAVR operacija uključuju mijenjanje oboljelog aortnog zalistka s novim. Razlika je kako se zamjena izvodi. Tako postoji tradicionalna operacija s otvaranjem prsnog koša, korištenjem *bypass* uređaja, s velikim rezom preko prsiju te mini AVR s manjim rezom i manjim oštećenjem prsnog zida i okolnih struktura (54).



**Slika 5.** Prikaz jednih od najkorištenijih mehaničkih i bioloških zalistaka pri klasičnoj operaciji zamjene aortnog zalistka. Preuzeto i prilagođeno prema: Otto CM, Bonow RO. Valvular Heart Disease, A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2014. 215-16 str.

Perkutana aortna balonska valvuloplastika (engl. *percutaneous balloon valvuloplasty* – BAV) je postupak kojim se jedan ili više velikih balona perkutano umeće unutar stenoziranog zalistka da bi se smanjio stupanj opstrukcije. Preferira se kod mnoge djece i mladih odraslih osoba sa kongenitalnom, ne-kalcifičnom AS. Obično se ne koristi kao definitivna terapija u odraslih sa teškom kalcifiranom AS jer postoji visoki rizik ponovne stenozе i komplikacija tijekom procedure. Ponekad se koristi palijativno kao „most do operacije“ u pacijenata sa teškom disfunkcijom lijevog ventrikula ili onih koji su u preteškom stanju da bi podnijeli operaciju. Izvodi se rutinski kao dio transkateterske zamjene aortnog zalistka (9, 10).

Transkateterska zamjena aortnog zalistka (engl. *transcatheter aortic valve replacement* – TAVI) je minimalno invazivna tehnika koja uključuje perkutanu inserciju specifično dizajniranog bioprostetičkog zalistka u suženi otvor stenoziranog zalistka koji je prvo proširen balonskom valvuloplastikom. Izvodi se najčešće transfemoralno, ali moguće je i preko apeksa lijevog ventrikula, arterije subklavije i karotidne arterije (6, 9, 19). Metoda je u široj kliničkoj primjeni zadnjih desetak godina, a od prvog TAVI zahvata na bolesniku prošlo je dvadeset godina (Alain Cribier, Rouen, France).



**Slika 6.** Prikaz jednih od najkorištenijih mehaničkih i bioloških zalistaka pri transkateterskoj implantaciji aortnog zalistka. Preuzeto i prilagođeno prema: Arsalan M, Walther T. Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:360–7.

Kod simptomatske aortne stenoze se preporučuje rana intervencija. Jedini izuzeci su oni za koje postoji mala šansa za popravak kvalitete života, preživljenja ili ako postoji povezanost sa konkomitantnim stanjima sa očekivanim životnim vijekom manjim od godine dana. Intervencija se preporučuje u simptomatskih pacijenata sa *high-gradient* aortnom stenozom bez obzira na e젝cijsku funkciju lijevog ventrikula. Odluka o liječenju *low-gradient* aortne stenoze je

zahtjevnija. *Low-flow, low-gradient* aortne stenoze i sačuvana ejekcijska frakcija i njihov ishod nakon SAVR-a i TAVI-ja su i dalje predmet kontroverzi. Intervencija bi se trebala razmatrati samo u onih sa simptomima i značajnom opstrukcijom zalistaka. *Normal-flow, low-gradient* aortne stenoze i sačuvana ejekcijska frakcija su slične srednje teškoj aortnoj stenozu te se kod njih preporučuje redoviti klinički i ehokardiografski nadzor (45).

Asimptomatski pacijenti sa teškom AS generalno imaju prihvatljivu prognozu bez zamjene zalistaka sa stopom iznenadne smrti manjom od 1% godišnje (10). Intervencija se preporučuje kod onih sa teškom aortnom stenozom i oslabljenom funkcijom lijevog ventrikula kao i kod onih koji su asimptomatski tijekom normalnih aktivnosti, ali razviju simptome tijekom testiranja tjelovježbom. Tretiranje asimptomatske teške aortne stenoze je inače predmet brojnih debata i zahtjeva pažljivu procjenu koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno. Generalno je preporučen *watchful waiting* i praćenje serijskim ehokardiografijama s brзом intervencijom kada simptomi nastupe (9, 45). Prediktori za razvoj simptoma uključuju kliničke karakteristike, ehokardiografske parametre, LVEF, stupanj hemodinamske progresije, rast srednjeg gradijenta >20 mmHg tjelovježbom, tešku hipertrofiju lijevog ventrikula, udarni volumen, volumen lijevog atrija, ukupno longitudinalno naprezanje i abnormalne razine biomarkera (natriuretski peptidi, troponin) (45).

Kako je većina pacijenata s AS dio starije populacije, posebna pažnja se mora posvetiti adekvatnosti hepaticke, renalne i pulmonalne funkcije prije nego se preporuči operacijski zahvat zamjene zalistka (9). U ljudi mlađih od 70 godina s minimalnim brojem komorbiditeta, operativni rizik mortaliteta je manji od 1% u mnogim centrima. Istraživanja pokazuju da se mortalitet kod pacijenata dobi 65> u 30 dana nakon operacije smanjio, pogotovo kod pacijenata dobi 85>. Stoga se odmakla dob ne bi trebala smatrati kontraindikacijom za operaciju (55). Perioperativni mortalitet ovisi mnogo o pacijentovom perioperativnom kliničkom i hemodinamskom stanju. Odluke o daljnjem liječenju za pacijente niskog operativnog rizika bi trebale biti donešene od strane multidisciplinarnog tima (9).

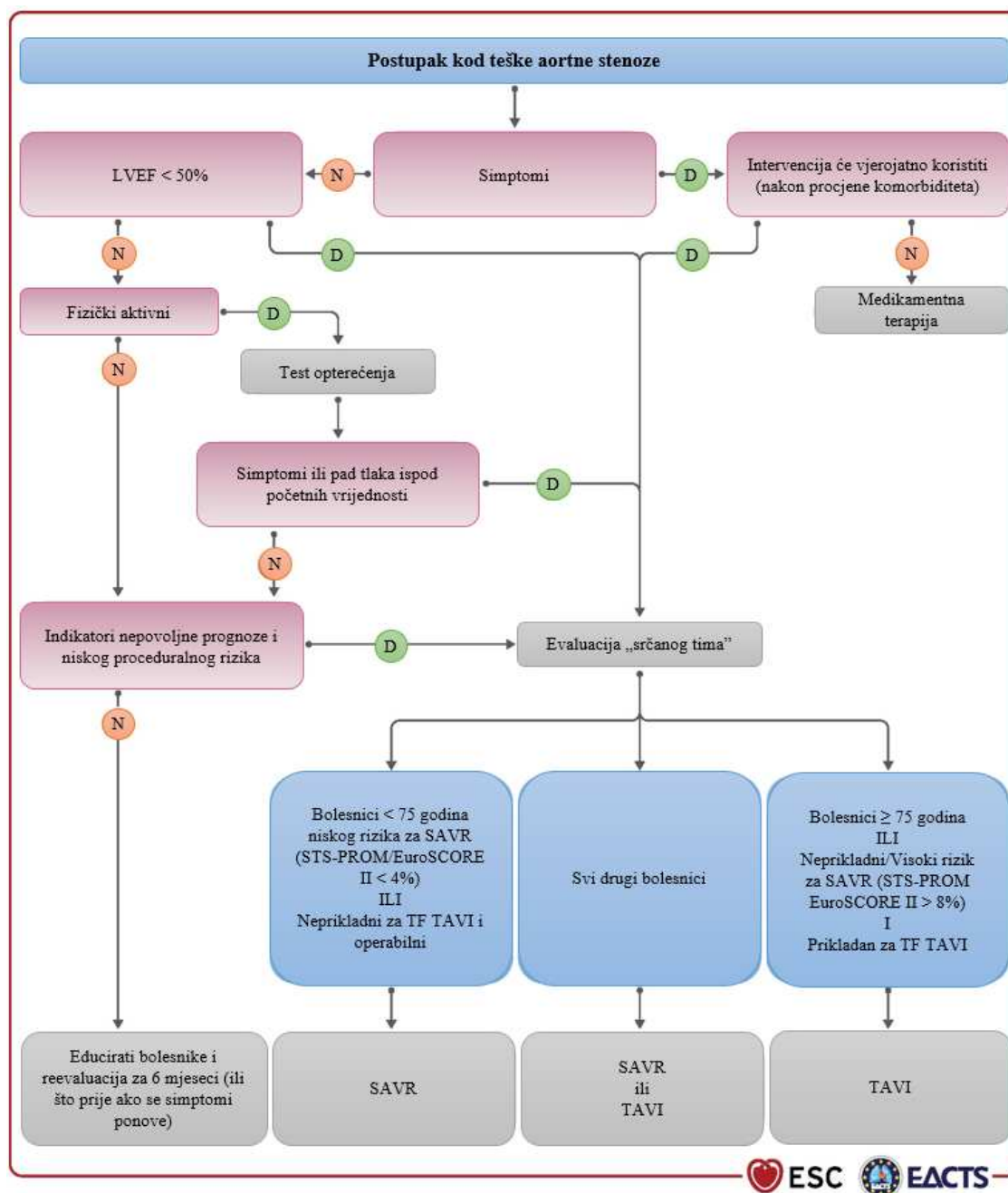
Kao pomoć pri odabiru ispravne procedure za bolesnike s AS, koristi se EuroSCORE II (engl. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). To je globalno korišten model za predviđanje operativnog mortaliteta. U izračunavanje rizika ulaze dob, spol, NYHA klasifikacija, LVEF, CCS stupanj angine, postojanje plućne hipertenzije, nedavnog infarkta

miokarda, izvansrčane arteriopatijske, dijabetesa, kronične plućne bolesti, otežane pokretljivosti, renalne disfunkcije, prijašnje srčane operacije, aktivnog endokarditisa, kritičnog preoperativnog stanja te žurnost i težina procedure (56, 57).

Korištenje SAVR-a i TAVI-ja kao komplementarnih opcija liječenja je dozvolilo značajan porast pacijenata podvrgnutih kirurškoj ili transkateterskoj intervenciji u prošlom desetljeću. TAVI je superiorniji konzervativnoj terapiji visokorizičnih pacijenata i nije inferiorniji SAVR-u visokorizičnih pacijenata i onih sa srednjim rizikom, 5 godina nakon zahvata. Zadnja istraživanja pokazuju da TAVI nije inferioran SAVR-u kod niskorizičnih pacijenata 2 godine nakon zahvata (45).

Stopa vaskularnih komplikacija, implantacije pacemakera i paravalvularne regurgitacije je viša kod TAVI-ja nego kod SAVR-a dok su teško krvarenje, akutna ozljeda bubrega, endokarditis i novonastala atrijska fibrilacija češća nakon SAVR-a (10, 45). Većina pacijenata koja se podvrgne TAVI-ju ima brzi oporavak, kraći period hospitalizacije i brzo se vraćaju svojim svakodnevnim aktivnostima. Unatoč koristima, postoji velika varijacija u dostupnosti ovim procedurama širom svijeta (45).

Glavna diskusija pri odabiru intervencije bi trebao biti omjer između očekivanog životnog vijeka i trajnosti novog, prostetičkog zaliska. Očekivani životni vijek varira ovisno o dobi, spolu i prisutnim komorbiditetima. Puno su češće ponovljene intervencije nakon TAVI-ja nego nakon SAVR-a pri kontroli 5 godina nakon zahvata dok se stope degeneracije zalistka ne razlikuju značajno. Dugotrajnost novog zalistka bi trebala biti glavna stavka promišljanja kod pacijenata dobi <75, koji imaju niži intraoperativni rizik i stoga se njima u većini slučajeva preporučuje SAVR. Suprotno, kod pacijenata dobi >75 koji su inoperabilni ili imaju visoki intraoperativni rizik, dugotrajnost nije prioritet pa se preferira TAVI. Unatoč svim preporukama, svakako se odluke vrše individualno, prema specifičnim karakteristikama svakog pacijenta (45).



**Slika 7.** Liječenje bolesnika s teškom aortnom stenozom. EuroSCORE – engl. *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; LVEF – ejskijska frakcija lijevog ventrikula; SAVR – kirurška zamjena aortnog zalistka; STS-PROM – engl. *Society of Thoracic Surgeons*, procijenjeni rizik od mortaliteta; TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka; TF – transfemoralno. Preuzeto i prilagođeno prema: Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J i sur. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43:561–632.



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Ciljevi istraživanja**

- Utvrditi postoje li razlike u kliničkim karakteristikama i komorbiditetima pacijenata s teškom stenozom aortnog zaliska liječenih u KBC Split klasičnom operacijom ili transkateterskom implantacijom zaliska
- Usporedba dobivenih podataka s podacima iz literature
- Istražiti promjene ehokardiografskim parametara prije i nakon procedure kod bolesnika liječenih transkateterskom implantacijom zaliska

## **2.2. Hipoteza**

Bolesnici s teškom stenozom aortnog zaliska liječeni zamjenom zaliska kardiokirurškim zahvatom i transkateterskom implantacijom zaliska se razlikuju s obzirom na dob, kliničke karakteristike i komorbiditete.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Provedeno istraživanje je opazajno retrospektivno s usporedivim grupama i u skladu je s Helsinškom deklaracijom. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split. Povjerenstvo nije zahtijevalo potpisivanje informiranog pristanka bolesnika s obzirom da se radi o retrospektivnom istraživanju koje ne predstavlja nikakav rizik niti ispitanici imaju koristi od istoga.

### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje je uključeno ukupno 144 pacijenta koji su u razdoblju od 1. siječnja 2021. do 31. prosinca 2021. godine bili hospitalizirani na Klinici za bolesti srca i krvnih žila te Zavodu kardiokirurgije u Kliničkom bolničkom centru Split zbog izvođenja transkateterske zamjene zaliska ili operacijskog zahvata zamjene zaliska pod dijagnozom teške aortne stenoze. Od navedenih 144 pacijenta, 93 su boravila na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, a 51 na Zavodu kardiokirurgije. Pacijenti koji su preminuli odmah po prijemu ili tijekom hospitalizacije nisu uključeni u istraživanje.

### **3.3. Metode**

Podatci su prikupljeni pretraživanjem arhive te Bolničkog informacijskog sustava (BIS) Klinike za bolesti srca i krvnih žila te Zavoda za kardiokirurgiju Kliničkog bolničkog centra u Splitu. Svi podatci su unijeti u Microsoft Excel. Svakom pacijentu je analizirana: dob, spol, EuroSCORE II, NYHA stadij, komorbiditeti, srčana premosnica, perkutana koronarna intervencija, laboratorijski parametri, dani hospitalizacije te ultrazvučni parametri prije procedure. Parametar indeksa tjelesne težine kod skupine bolesnika sa Klinike za bolesti srca i krvnih žila te parametri vezani za ultrazvuk nakon procedure bolesnika sa Zavoda kardiokirurgije nisu bili zabilježeni te se stoga isključuju za usporedbu obje skupine pacijenata.

### 3.3.1. Definicije proučavanih varijabli

EuroSCORE II je često upotrebljavani model za predviđanje operativnog mortaliteta. Prilikom izračunavanja rizika od mortaliteta nakon operacije, korišten je EuroSCORE II kalkulator. Pacijenti dobi <75 godina, niskog rizika za SAVR, koji imaju EuroSCORE II manji od 4% ili se smatraju neprikladnima za TAVI, preporučuju se za SAVR zahvat. Pacijenti dobi  $\geq 75$  godina ili visokog rizika za SAVR, koji imaju EuroSCORE II >8% te su prikladni za TAVI, preporučuju se za TAVI zahvat.

NYHA klasifikacija se primjenjuje u procjeni stupnja zatajenja srca. NYHA II se definira kao umor, dispneja, palpitacije pri uobičajenoj tjelesnoj aktivnosti. NYHA III/IV su definirane kao simptomi pri aktivnosti manjoj od uobičajene, odnosno već u mirovanju.

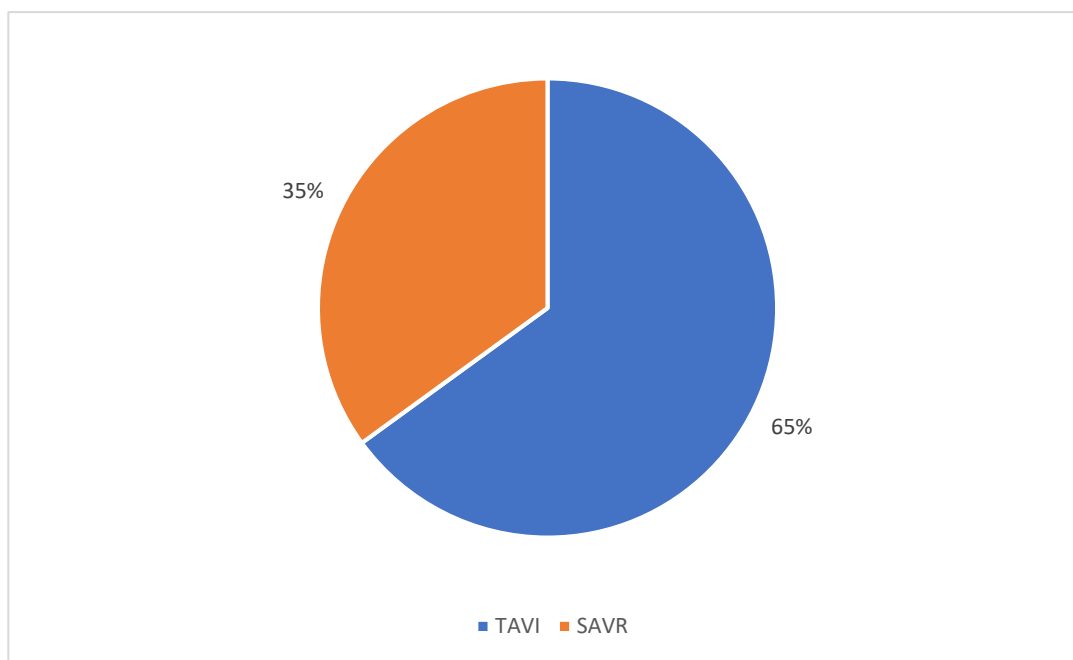
Ostale karakteristike, laboratorijski i ultrazvučni parametri su prikupljeni iz povijesti bolesti pacijenata.

### 3.3.2. Statističke metode

Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli ispitana je putem Shapiro-Wilk testa. Ako su podaci slijedili normalnu raspodjelu, rezultati su prikazani pomoću srednje vrijednosti ( $\bar{x}$ ) i standardne devijacije (SD), a ukoliko je raspodjela značajno odstupala od normalne, rezultati su prikazani pomoću medijana i interkvartilnog raspona (IQR, engl. interquartile range). Kako bi se mjerene varijable usporedile između dvije skupine pacijenata ovisno o napravljenom zahvatu te unutar istog zahvata ovisno o dobnoj skupini pacijenta, korišteni su sljedeći testovi: hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, T-test za parametrijske kontinuirane varijable te Mann-Whitney U test za neparametrijske kontinuirane varijable. U svim je analizama P vrijednost manja od 0,05 smatrana statistički značajnom razlikom. Za cjelokupnu statističku obradu podataka korišten je statističko-programski jezik R v3.2.2 (58).

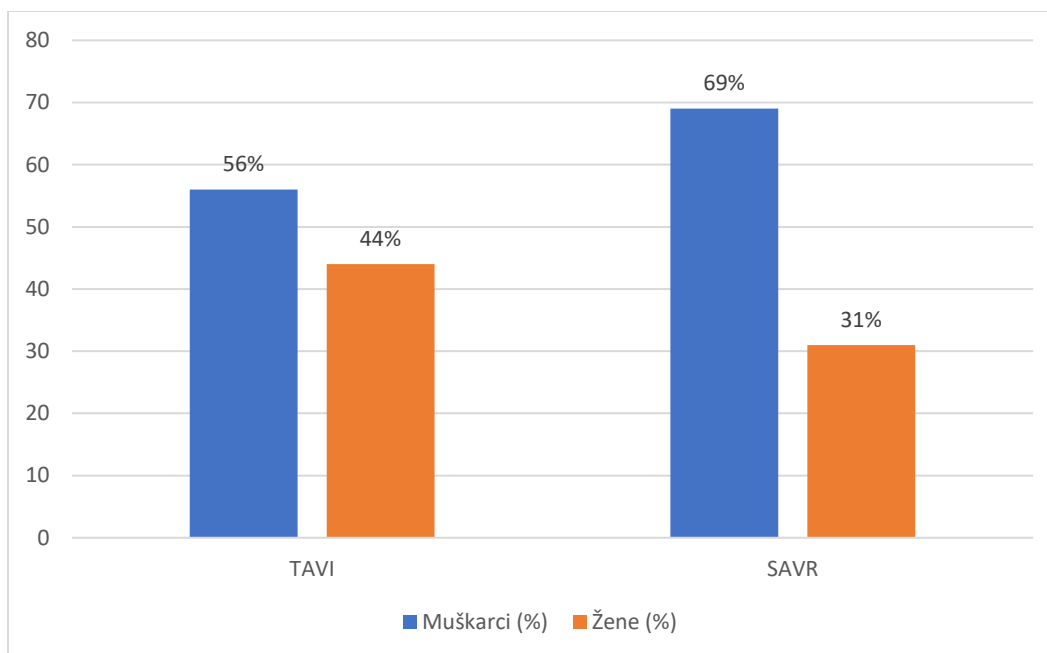
## **4. REZULTATI**

Tijekom 2021. godine na Klinici za bolesti srca i krvnih žila te Zavodu za kardiokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split, hospitalizirano je ukupno 144 pacijenta, od kojih je 93 (65%) bilo podvrgnuto transkateterskoj implantaciji aortnog zalistka (TAVI), a 51 (35%) klasičnoj operaciji zamjene aortnog zalistka (SAVR) (Slika 8.).



**Slika 8.** Omjer pacijenata podvrgnutih transkateterskoj implantaciji aortnog zalistka naspram klasičnoj operaciji zamjene aortnog zalistka tijekom 2021. godine na Klinici za bolesti srca i krvnih žila te Zavodu za kardiokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split. KRATICE: TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka; SAVR – klasična operacija zamjene aortnog zalistka

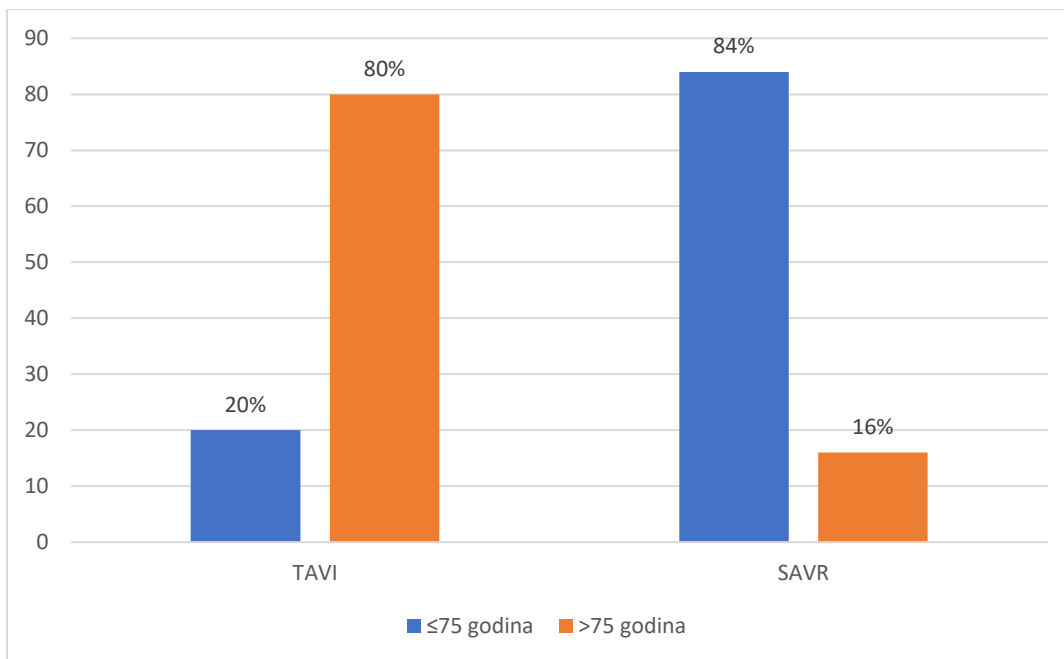
Od ukupnog broja ispitanika u obje skupine bilo je 87 muškaraca i 57 žena. Od toga je TAVI-ju bilo podvrgnuto 52 muškarca (56%) i 41 žene (44%), a SAVR-u 35 muškaraca (69%) i 16 žena (31%). U obje skupine su prevladavali muškarci (Slika 9.).



**Slika 9.** Raspodjela pacijenata prema spolu i vrsti zahvata. KRATICE: TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka; SAVR – klasična operacija zamjene aortnog zalistka

Od ukupnog broja ispitanika u obje skupine 62 pacijenta su bila dobi  $\leq 75$  godina, a 82 dobi  $>75$  godina. Na slici 10. je prikazana raspodjela pacijenata prema vrsti zahvata i dobi, u dvije skupine:  $\leq 75$  godina i  $>75$  godina. Skupina pacijenata podvrgnutih TAVI-ju sadržavala je 19 pacijenata (20%) dobi  $\leq 75$  godina i 74 pacijenta (80%) dobi  $>75$  godina. Suprotno tome, skupina pacijenata podvrgnutih SAVR-u sadržavala je 43 pacijenta (84%) dobi  $\leq 75$  godina i 8 pacijenata (16%) dobi  $>75$  godina.





**Slika 10.** Raspodjela pacijenata prema dobi i vrsti zahvata. KRATICE: TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka; SAVR – klasična operacija zamjene aortnog zalistka

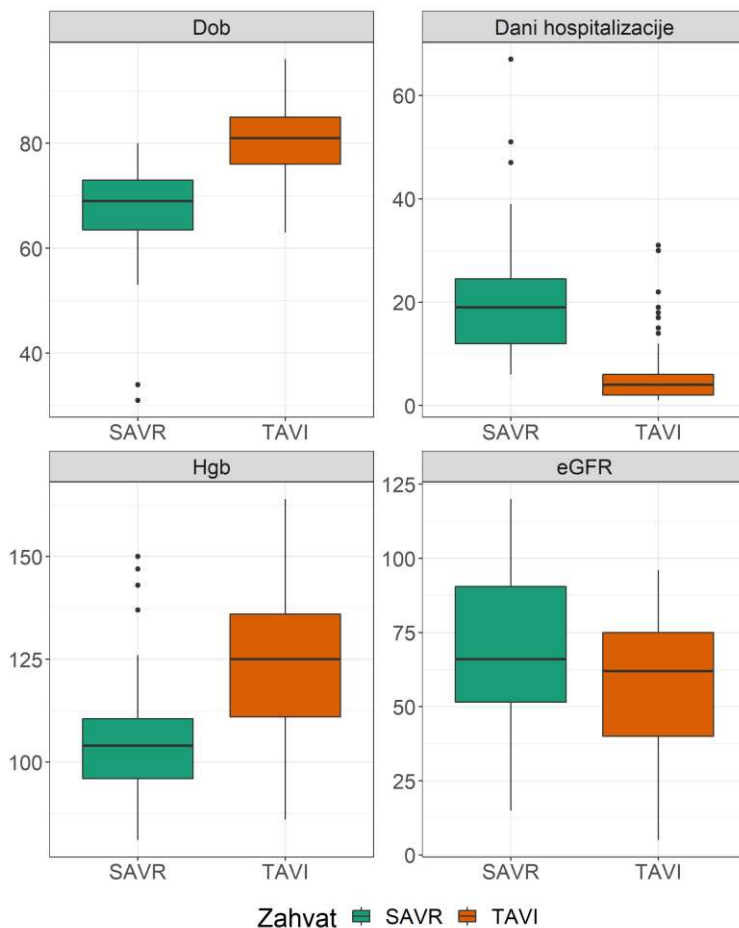
U tablici 1. su usporedno prikazani osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri u odnosu na urađeni zahvat. Rezultati upućuju na postojanje statistički značajnih razlika između dobi unutar skupina ( $P < 0,001$ ). Ističe se starija dob kod bolesnika u TAVI skupini s medijanom životne dobi od 81 godine (IQR=9) u odnosu na SAVR skupinu s medijanom životne dobi od 69 godina (IQR=9,5). U prikazanim laboratorijskim nalazima statistički su značajno veće vrijednosti hemoglobina ( $P < 0,001$ ) u TAVI skupini, dok je parametar bubrežne funkcije eGFR bio veći u SAVR skupini ( $P = 0,016$ ). Medijan hemoglobina u TAVI skupini iznosi 125 (IQR=25), a u SAVR skupini 104 (IQR=14,5). Dokazana je statistički značajna razlika u danima hospitalizacije bolesnika ( $P < 0,001$ ) s medijanom dana u TAVI skupini od 4 dana (IQR=4) i medijanom dana u SAVR skupini od 19 dana (IQR=12,5) (slika 11, 12). Nije dokazana statistički značajna razlika vrijednosti ehokardiografskih parametara prije zahvata ( $V_{max1}(P = 0,243)$ ,  $PPG_1(P = 0,191)$ ,  $EF_1(P = 0,941)$ ).

**Tablica 1.** Osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri TAVI i SAVR skupine.

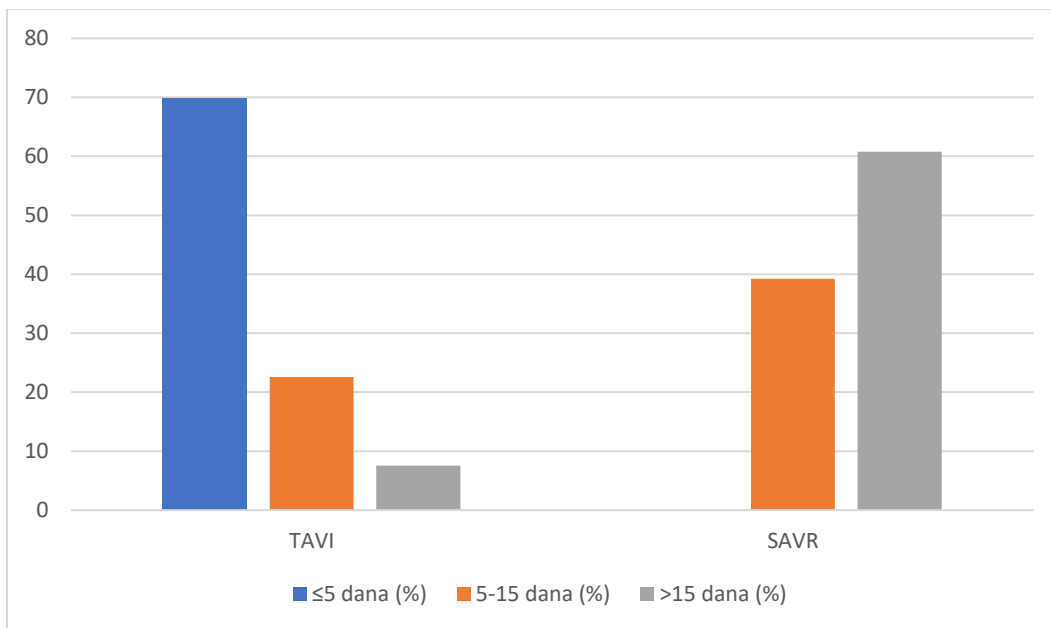
|   | <b>TAVI (N=93)</b> | <b>SAVR (N=51)</b> | <b>P</b>         |
|---|--------------------|--------------------|------------------|
| <b>Dob, median (IQR)</b>                  | 81 (9)             | 69 (9,5)           | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Spol, N (%)</b>                        |                    |                    |                  |
| Žene                                      | 41 (44,09)         | 16 (31,37)         | 0,189            |
| Muškarci                                  | 52 (55,91)         | 35 (68,63)         |                  |
| <b>EUROSCORE II, median (IQR)</b>         | 3,13 (3,18)        | 3,46 (4,1)         | 0,145            |
| <b>NYHA, N (%)</b>                        |                    |                    |                  |
| 2   | 19 (20,43)         | 12 (23,53)         | 0,738            |
| 3   | 69 (74,19)         | 35 (68,63)         |                  |
| 4   | 5 (5,38)           | 4 (7,84)           |                  |
| <b>Prisutnost komorbiditeta, N (%)</b>    |                    |                    |                  |
| DM  | 26 (27,96)         | 13 (25,49)         | 0,902            |
| Fibrilacija atrija                        | 34 (36,56)         | 11 (21,57)         | 0,095            |
| KOPB                                      | 6 (6,45)           | 6 (11,76)          | 0,431            |
| MI  | 17 (18,28)         | 5 (9,8)            | 0,267            |
| CVI                                       | 8 (8,6)            | 0                  | 0,076            |
| PAD                                       | 6 (6,45)           | 0                  | 0,156            |
| HA  | 79 (84,95)         | 39 (76,47)         | 0,299            |
| CABG                                      | 4 (4,3)            | 2 (3,92)           | 1,000            |
| PCI                                       | 15 (16,13)         | 4 (7,84)           | 0,251            |
| Onkološke bolesti                         | 25 (26,88)         | 8 (15,69)          | 0,186            |
| <b>Hgb, median (IQR)</b>                  | 125 (25)           | 104 (14,5)         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>eGFR, mean (SD)</b>                    | 57,95 (20,82)      | 67,67 (25,97)      | <b>0,016</b>     |
| <b>Dani hospitalizacije, median (IQR)</b> | 4 (4)              | 19 (12,5)          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>V<sub>max1</sub>, mean (SD)</b>        | 4,43 (0,62)        | 4,29 (0,84)        | 0,243            |
| <b>PPG<sub>1</sub>, median (IQR)</b>      | 77 (26,16)         | 70,56 (43,28)      | 0,191            |
| <b>EF<sub>1</sub>, median (IQR)</b>       | 55 (10)            | 55 (18)            | 0,941            |
| <b>V<sub>max2</sub>, mean (SD)</b>        | 2,27 (0,5)         | /                  | /                |
| <b>PPG<sub>2</sub>, median (IQR)</b>      | 20 (11)            | /                  | /                |
| <b>BMI, mean (SD)</b>                     | /                  | 28,55 (3,98)       | /                |

\* P vrijednost dobivena hi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, Mann-Whitney U testom za neparametrijske kontinuirane varijable, te T-testom za parametrijske kontinuirane varijable. KRATICE: TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka; SAVR – klasična operacija zamjene aortnog zalistka; N – broj ispitanika; IQR – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*);  $\bar{x}$  – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; DM – diabetes mellitus; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; MI – infarkt miokarda (engl.

*myocardial infarction*); CVI – cerebrovaskularni inzult; PAD – periferna arterijska bolest (engl. *peripheral arterial disease*); HA – arterijska hipertenzija; CABG – operacija aortokoronarnog premoštenja, premosnica (engl. *coronary artery bypass graft*); PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*); Hgb – hemoglobin; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*);  $V_{\max 1}$  – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak prije zahvata;  $PPG_1$  – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak prije zahvata (engl. *peak pressure gradient*);  $EF_1$  – ejekcijska frakcija prije zahvata;  $V_{\max 2}$  – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak nakon zahvata;  $PPG_2$  – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak nakon zahvata (engl. *peak pressure gradient*); BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)



**Slika 11.** Statistički značajne razlike u dobi, duljini hospitalizacije te parametrima Hgb i eGFR između pacijenata TAVI i SAVR skupine. KRATICE: TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka; SAVR – klasična operacija zamjene aortnog zalistka; Hgb – hemoglobin; eGFR - procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*)



**Slika 12.** Raspodjela pacijenata TAVI i SAVR skupine pacijenata prema danima hospitalizacije. KRATICE: TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka; SAVR – klasična operacija zamjene aortnog zalistka

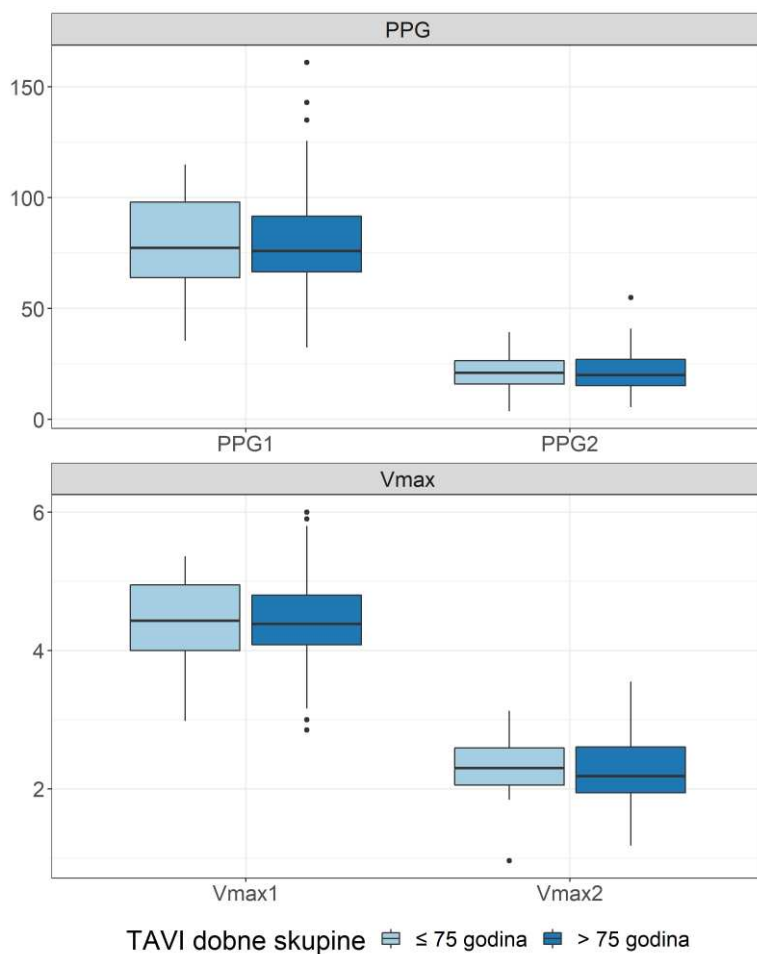
U tablici 2. su usporedno prikazani osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri pacijenata podvrgnutih TAVI-ju, dobne skupine  $\leq 75$  godina i  $> 75$  godina. Uspoređeni parametri nisu bili statistički značajno različiti izuzev statistički značajno većeg broja kardiokirurškog aortnokoronarnog premoštenja (CABG) u anamnezi skupine  $\leq 75$  godina (15,79%,  $P=0,033$ ). Postproceduralno nema statistički značajne razlike u danima hospitalizacije između dobnih skupina ( $P=0,588$ ). Ehokardiografski parametri mjereni prije i nakon TAVI procedure kod mlađe i starije dobne skupine nisu statistički značajno različiti (slika 13.).

**Tablica 2.** Osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri TAVI skupine prema dobi.

|   | <b>TAVI ≤ 75 (N=19)</b> | <b>TAVI &gt; 75 (N=74)</b> | <b>P</b>         |
|---|-------------------------|----------------------------|------------------|
| <b>Dob, mean (SD)</b>                     | 71 (3,2)                | 82,58 (4,17)               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Spol, N (%)</b>                        |                         |                            |                  |
| Žene                                      | 8 (42,11)               | 33 (44,59)                 | 1,000            |
| Muškarci                                  | 11 (57,89)              | 41 (55,41)                 |                  |
| <b>EUROSCORE II, median (IQR)</b>         | 2,97 (2,28)             | 3,13 (3,31)                | 0,365            |
| <b>NYHA, N (%)</b>                        |                         |                            |                  |
| 2   | 4 (21,05)               | 15 (20,27)                 | 0,506            |
| 3   | 15 (78,95)              | 54 (72,97)                 |                  |
| 4   | 0                       | 5 (6,76)                   |                  |
| <b>Prisutnost komorbiditeta, N (%)</b>    |                         |                            |                  |
| DM  | 8 (42,11)               | 18 (24,32)                 | 0,210            |
| Fibrilacija atrija                        | 5 (26,32)               | 29 (39,19)                 | 0,440            |
| KOPB                                      | 0                       | 6 (8,11)                   | 0,447            |
| MI  | 4 (21,05)               | 13 (17,57)                 | 0,986            |
| CVI                                       | 1 (5,26)                | 7 (9,46)                   | 0,902            |
| PAD                                       | 3 (15,79)               | 3 (4,05)                   | 0,182            |
| HA  | 15 (78,95)              | 64 (86,49)                 | 0,645            |
| CABG                                      | 3 (15,79)               | 1 (1,35)                   | <b>0,033</b>     |
| PCI                                       | 4 (21,05)               | 11 (14,86)                 | 0,761            |
| Onkološke bolesti                         | 4 (21,05)               | 21 (28,38)                 | 0,725            |
| <b>Hgb, mean (SD)</b>                     | 121,58 (19,63)          | 124,51 (17,39)             | 0,524            |
| <b>eGFR, median (IQR)</b>                 | 73 (48)                 | 58,5 (33,5)                | 0,179            |
| <b>Dani hospitalizacije, median (IQR)</b> | 3 (4,5)                 | 4,5 (4)                    | 0,588            |
| <b>V<sub>max1</sub>, mean (SD)</b>        | 4,47 (0,63)             | 4,42 (0,62)                | 0,775            |
| <b>PPG<sub>1</sub>, median (IQR)</b>      | 77,44 (34,1)            | 75,87 (25,25)              | 0,710            |
| <b>EF<sub>1</sub>, median (IQR)</b>       | 60 (8)                  | 55 (15)                    | 0,073            |
| <b>V<sub>max2</sub>, mean (SD)</b>        | 2,32 (0,5)              | 2,26 (0,5)                 | 0,649            |
| <b>PPG<sub>2</sub>, median (IQR)</b>      | 21 (10,5)               | 20 (11,91)                 | 0,724            |

\* P vrijednost dobivena hi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, Mann-Whitney U testom za neparametrijske kontinuirane varijable, te T-testom za parametrijske kontinuirane varijable. KRATICE: TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka; N – broj ispitanika; IQR – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*);  $\bar{x}$  – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; DM – diabetes mellitus; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; MI – infarkt miokarda (engl. *myocardial infarction*); CVI – cerebrovaskularni inzult; PAD – periferna arterijska bolest (engl. *peripheral arterial disease*); HA – arterijska hipertenzija; CABG –

operacija aortokoronarnog premoštenja, premosnica (engl. *coronary artery bypass graft*); PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*); Hgb – hemoglobin; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*);  $V_{\max 1}$  – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak prije zahvata;  $PPG_1$  – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak prije zahvata (engl. *peak pressure gradient*);  $EF_1$  – ejekcijska frakcija prije zahvata;  $V_{\max 2}$  – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak nakon zahvata;  $PPG_2$  – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak nakon zahvata (engl. *peak pressure gradient*); BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)



**Slika 13.** Prikaz ehokardiografskih parametra TAVI skupine prema dobi. KRATICE: TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka;  $V_{\max 1}$  – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak prije zahvata;  $PPG_1$  – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak prije zahvata (engl. *peak pressure gradient*);  $V_{\max 2}$  – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak nakon zahvata;  $PPG_2$  – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak nakon zahvata (engl. *peak pressure gradient*)

U tablici 3. su usporedno prikazani osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri pacijenata podvrgnutih SAVR-u, dobne skupine <65 godina i  $\geq 65$  godina. Utvrđuje se statistički značajna razlika ( $P=0,006$ ) operacijskog rizika bolesnika u starijoj dobnoj skupini medijan od 3.35 (IQR 4,58) u odnosu na mlađu skupinu uz medijan od 1,84 (IQR 1,97). Bolesnici u starijoj dobnoj skupini su bili u klinički težoj fazi bolesti (73,91% NYHA<sub>3</sub>, 13,04% NYHA<sub>4</sub>) prije zahvata u odnosu na mlađu dobnu skupinu ( $P=0,040$ ). Nije dokazana statistički značajna razlika između komorbiditeta u ove dvije skupine. U laboratorijskim nalazima nalazi se statistički značajna razlika u parametru funkcije bubrega (eGFR), koji je niži kod starije dobne skupine ( $P=0,003$ ). Ne utvrdi se statistički značajne razlike u ehokardiografskim parametrima prije zahvata.

**Tablica 3.** Osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri SAVR skupine prema dobi.

|   | SAVR < 65 (N=12) | SAVR ≥ 65 (N=23) | P                |
|---|------------------|------------------|------------------|
| <b>Dob, median (IQR)</b>                  | 59,5 (6,25)      | 72 (7,5)         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Spol, N (%)</b>                        |                  |                  |                  |
| Žene                                      | 2 (16,67)        | 11 (47,83)       | 0,149            |
| Muškarci                                  | 10 (83,33)       | 12 (52,17)       |                  |
| <b>EUROSCORE II, median (IQR)</b>         | 1,84 (1,97)      | 3,35 (4,58)      | <b>0,006</b>     |
| <b>NYHA, N (%)</b>                        |                  |                  |                  |
| 2   | 6 (50)           | 3 (13,04)        | <b>0,040</b>     |
| 3   | 6 (50)           | 17 (73,91)       |                  |
| 4   | 0                | 3 (13,04)        |                  |
| <b>Prisutnost komorbiditeta, N (%)</b>    |                  |                  |                  |
| DM  | 2 (16,67)        | 6 (26,09)        | 0,837            |
| Fibrilacija atrija                        | 2 (16,67)        | 7 (30,43)        | 0,633            |
| KOPB                                      | 0                | 5 (21,74)        | 0,217            |
| HA  | 6 (50)           | 17 (73,91)       | 0,299            |
| PCI                                       | 0                | 1 (4,35)         | 1                |
| Onkološke bolesti                         | 2 (16,67)        | 4 (17,39)        | 1,000            |
| <b>Hgb, median (IQR)</b>                  | 102,5 (11)       | 104,65 (15,44)   | 0,671            |
| <b>eGFR, mean (SD)</b>                    | 85,83 (21,36)    | 58,35 (25,43)    | <b>0,003</b>     |
| <b>Dani hospitalizacije, median (IQR)</b> | 18 (6,75)        | 13 (14)          | 0,356            |
| <b>V<sub>max1</sub>, mean (SD)</b>        | 4,4 (0,83)       | 4,1 (0,81)       | 0,309            |
| <b>PPG<sub>1</sub>, median (IQR)</b>      | 80,06 (29,49)    | 68,77 (25,13)    | 0,243            |
| <b>EF<sub>1</sub>, median (IQR)</b>       | 56,58 (16,83)    | 51,39 (14,21)    | 0,342            |
| <b>BMI, mean (SD)</b>                     | 27,3 (3,36)      | 28,69 (4,37)     | 0,343            |

\* P vrijednost dobivena hi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, Mann-Whitney U testom za neparametrijske kontinuirane varijable, te T-testom za parametrijske kontinuirane varijable. KRATICE: SAVR – klasična operacija zamjene aortnog zalistka; N – broj ispitanika; IQR – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*);  $\bar{x}$  – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; DM – diabetes mellitus; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; HA – arterijska hipertenzija; PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*); Hgb – hemoglobin; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*); V<sub>max1</sub> – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak prije zahvata; PPG<sub>1</sub> – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak prije zahvata (engl. *peak pressure gradient*); EF<sub>1</sub> – ejskijska frakcija prije zahvata; BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)



U tablici 4. su usporedno prikazani osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri pacijenata podvrgnutih TAVI zahvatu  $\leq 75$  godina ili SAVR zahvatu  $\geq 65$  godina. Nije bilo statistički značajne razlike u dobi sa medijanom dobi od 71 godine (IQR 3,2) u TAVI skupini u odnosu na medijan dobi od 72,35 godina (IQR 4,44) u SAVR skupini ( $P=0,275$ ). Zastupljenost po spolu, operacijski rizik, težina simptoma zatajivanja srca i komorbiditeti nisu se statistički razlikovali između ispitivanih skupina. Vrijednost hemoglobina u SAVR skupini bila je statistički značajno niža ( $P=0,003$ ). Ne prikaže se statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima mjerenim prije zahvata u tim dobnim skupinama. Statistički je značajna razlika u danima hospitalizacije ( $P<0,001$ ) uz medijan od 3 dana (IQR 4,5) za TAVI skupinu i medijan od 13 dana (IQR 14) za SAVR skupinu.

**Tablica 4.** Osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri pacijenata dobi  $\leq 75$  godina TAVI skupine te pacijenata dobi  $\geq 65$  godina SAVR skupine.

|   | <b>TAVI <math>\leq 75</math> (N=19)</b> | <b>SAVR <math>\geq 65</math> (N=23)</b> | <b>P</b>         |
|---|---|---|------------------|
| <b>Dob, mean (SD)</b>                     | 71 (3,2)                                | 72,35 (4,44)                            | 0,275            |
| <b>Spol, N (%)</b>                        |   |   |                  |
| Žene                                      | 8 (42,11)                               | 11 (47,83)                              | 0,953            |
| Muškarci                                  | 11 (57,89)                              | 12 (52,17)                              |                  |
| <b>EUROSCORE II, median (IQR)</b>         | 2,97 (2,28)                             | 3,35 (4,58)                             | 0,146            |
| <b>NYHA, N (%)</b>                        |   |   |                  |
| 2   | 4 (21,05)                               | 3 (13,04)                               | 0,233            |
| 3   | 15 (78,95)                              | 17 (73,91)                              |                  |
| 4   | 0                                       | 3 (13,04)                               |                  |
| <b>Prisutnost komorbiditeta, N (%)</b>    |   |   |                  |
| DM  | 8 (42,11)                               | 6 (26,09)                               | 0,443            |
| Fibrilacija atrijske                      | 5 (26,32)                               | 7 (30,43)                               | 1,000            |
| KOPB                                      |   | 5 (21,74)                               | 0,092            |
| MI  | 4 (21,05)                               | 0                                       | 0,074            |
| CVI                                       | 1 (5,26)                                | 0                                       | 0,923            |
| PAD                                       | 3 (15,79)                               | 0                                       | 0,169            |
| HA  | 15 (78,95)                              | 17 (73,91)                              | 0,986            |
| CABG                                      | 3 (15,79)                               | 0                                       | 0,169            |
| PCI                                       | 4 (21,05)                               | 1 (4,35)                                | 0,236            |
| Onkološke bolesti                         | 4 (21,05)                               | 4 (17,39)                               | 1,000            |
| <b>Hgb, mean (SD)</b>                     | 121,58 (19,63)                          | 104,65 (15,44)                          | <b>0,003</b>     |
| <b>eGFR, median (IQR)</b>                 | 73 (48)                                 | 58 (40)                                 | 0,622            |
| <b>Dani hospitalizacije, median (IQR)</b> | 3 (4,5)                                 | 13 (14)                                 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>V<sub>max1</sub>, mean (SD)</b>        | 4,47 (0,63)                             | 4,1 (0,81)                              | 0,111            |
| <b>PPG<sub>1</sub>, mean (SD)</b>         | 81,17 (22,15)                           | 68,77 (25,13)                           | 0,101            |
| <b>EF<sub>1</sub>, median (IQR)</b>       | 60 (8)                                  | 55 (21,5)                               | 0,270            |
| <b>V<sub>max2</sub>, mean (SD)</b>        | 2,32 (0,5)                              | /                                       | /                |
| <b>PPG<sub>2</sub>, mean (SD)</b>         | 22,21 (8,98)                            | /                                       | /                |
| <b>BMI, mean (SD)</b>                     | /                                       | 28,69 (4,37)                            | /                |

\* P vrijednost dobivena hi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, Mann-Whitney U testom za neparametrijske kontinuirane varijable, te T-testom za parametrijske kontinuirane varijable. KRATICE: TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka; SAVR – klasična operacija zamjene aortnog zalistka; N – broj ispitanika; IQR – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*);  $\bar{x}$  – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; DM – diabetes mellitus; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; MI – infarkt miokarda (engl.

*myocardial infarction*); CVI – cerebrovaskularni inzult; PAD – periferna arterijska bolest (engl. *peripheral arterial disease*); HA – arterijska hipertenzija; CABG – operacija aortokoronarnog premoštenja, premosnica (engl. *coronary artery bypass graft*); PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*); Hgb – hemoglobin; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*);  $V_{\max 1}$  – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak prije zahvata;  $PPG_1$  – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak prije zahvata (engl. *peak pressure gradient*);  $EF_1$  – ejekcijska frakcija prije zahvata;  $V_{\max 2}$  – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak nakon zahvata;  $PPG_2$  – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak nakon zahvata (engl. *peak pressure gradient*); BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

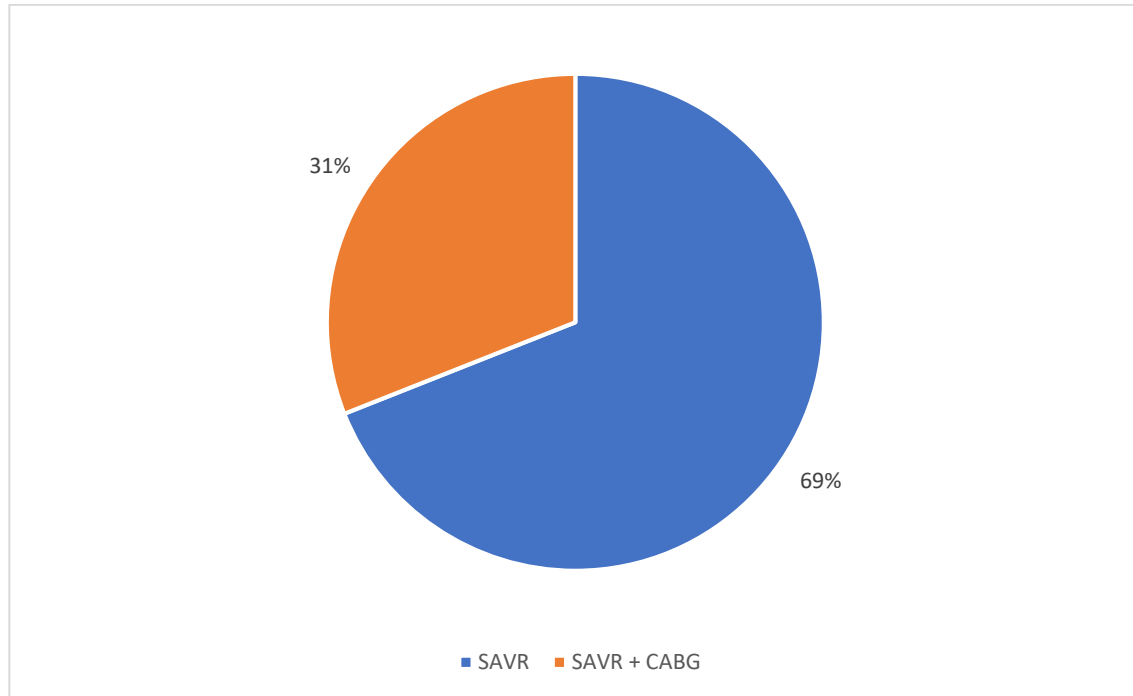
U tablici 5. su usporedno prikazani osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri u odnosu na urađeni zahvat. Od ukupno 51 pacijenta iz SAVR skupine, 16 pacijenata (31%) je u istom aktu urađeno i aortokoronarno premoštenje (CABG – engl. *coronary artery bypass graft*) (slika 14.). Rezultati upućuju na postojanje statistički značajnih razlika između dobi unutar skupina ( $P < 0,001$ ) te izračunatim vrijednostima EuroSCORE-a II ( $P = 0,003$ ). Medijan EuroSCORE-a II kod skupine pacijenata s urađenim SAVR-om i CABG-om u istome aktu je značajno viša te iznosi 6,1 (IQR=3,87). Među komorbiditetima, ističu se infarkt miokarda i arterijska hipertenzija kao značajnima ( $P = 0,006$ ). Uz to su laboratorijski parametri hemoglobina ( $P < 0,001$ ) i glomerularne filtracije ( $P = 0,028$ ) značajno veći u skupini TAVI pacijenata. Dokazana je statistički značajna razlika između dana hospitalizacije pojedinih skupina pacijenata ( $P < 0,001$ ). Medijan dana hospitalizacije kod TAVI pacijenata je bio 4 (IQR=4), SAVR pacijenata 15 (IQR=13) te SAVR + CABG pacijenata 22 (IQR=8,25).

**Tablica 5.** Osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri TAVI, SAVR te SAVR + CABG skupine.

|   | <b>TAVI (N=93)</b> | <b>SAVR (N=35)</b> | <b>SAVR + CABG (N=16)</b> | <b>P</b>         |
|---|--------------------|--------------------|---------------------------|------------------|
| <b>Dob, median (IQR)</b>                  | 81 (9)             | 69 (11,5)          | 69 (7,25)                 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Spol, N (%)</b>                        |                    |                    |                           |                  |
| Žene                                      | 41 (44,09)         | 13 (37,14)         | 3 (18,75)                 | 0,151            |
| Muškarci                                  | 52 (55,91)         | 22 (62,86)         | 13 (81,25)                |                  |
| <b>EUROSCORE II, median (IQR)</b>         | 3,13 (3,18)        | 3,19 (3,2)         | 6,1 (3,87)                | <b>0,003</b>     |
| <b>NYHA, N (%)</b>                        |                    |                    |                           |                  |
| 2   | 19 (20,43)         | 9 (25,71)          | 3 (18,75)                 | 0,897            |
| 3   | 69 (74,19)         | 23 (65,71)         | 12 (75)                   |                  |
| 4   | 5 (5,38)           | 3 (8,57)           | 1 (6,25)                  |                  |
| <b>Prisutnost komorbiditeta, N (%)</b>    |                    |                    |                           |                  |
| DM  | 26 (27,96)         | 8 (22,86)          | 5 (31,25)                 | 0,781            |
| Fibrilacija atrijske                      | 34 (36,56)         | 9 (25,71)          | 2 (12,5)                  | 0,114            |
| KOPB                                      | 6 (6,45)           | 5 (14,29)          | 1 (6,25)                  | 0,342            |
| MI  | 17 (18,28)         | 0                  | 5 (31,25)                 | <b>0,006</b>     |
| CVI                                       | 8 (8,6)            | 0                  | 0                         | 0,098            |
| PAD                                       | 6 (6,45)           | 0                  | 0                         | 0,180            |
| HA  | 79 (84,95)         | 23 (65,71)         | 16 (100)                  | <b>0,006</b>     |
| CABG                                      | 4 (4,3)            | 0                  | 2 (12,5)                  | 0,116            |
| PCI                                       | 15 (16,13)         | 1 (2,86)           | 3 (18,75)                 | 0,111            |
| Onkološke bolesti                         | 25 (26,88)         | 6 (17,14)          | 2 (12,5)                  | 0,291            |
| <b>Hgb, median (IQR)</b>                  | 125 (25)           | 104 (13,5)         | 103,5 (14)                | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>eGFR, mean (SD)</b>                    | 57,95 (20,82)      | 67,77 (27,22)      | 67,44 (23,85)             | <b>0,028</b>     |
| <b>Dani hospitalizacije, median (IQR)</b> | 4 (4)              | 15 (13)            | 22 (8,25)                 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>V<sub>max1</sub>, mean (SD)</b>        | 4,43 (0,62)        | 4,2 (0,82)         | 4,48 (0,89)               | 0,593            |
| <b>PPG<sub>1</sub>, median (IQR)</b>      | 77 (26,16)         | 70 (40,11)         | 81 (39,24)                | 0,287            |
| <b>EF<sub>1</sub>, median (IQR)</b>       | 55 (10)            | 55 (17)            | 55 (16,25)                | 0,972            |
| <b>V<sub>max2</sub>, mean (SD)</b>        | 2,27 (0,5)         | /                  | /                         | /                |
| <b>PPG<sub>2</sub>, median (IQR)</b>      | 20 (11)            | /                  | /                         | /                |
| <b>BMI, mean (SD)</b>                     | /                  | 28,21 (4,05)       | 29,29 (3,84)              | /                |

\* P vrijednost dobivena hi-kvadrat testom ( $\chi^2$ ) za kategoričke varijable, Mann-Whitney U testom za neparametrijske kontinuirane varijable, te T-testom za parametrijske kontinuirane varijable. KRATICE: TAVI – transkateterska implantacija aortnog zalistka; SAVR – klasična operacija zamjene aortnog zalistka; CABG – operacija aortokoronarnog premoštenja, premosnica (engl. *coronary artery bypass graft*); N – broj ispitanika; IQR – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*);  $\bar{x}$  – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; EuroSCORE II – European System for Cardiac

Operative Risk Evaluation; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; DM – diabetes mellitus; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; MI – infarkt miokarda (engl. *myocardial infarction*); CVI – cerebrovaskularni inzult; PAD – periferna arterijska bolest (engl. *peripheral arterial disease*); HA – arterijska hipertenzija; PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*); Hgb – hemoglobin; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*);  $V_{max1}$  – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak prije zahvata;  $PPG_1$  – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak prije zahvata (engl. *peak pressure gradient*);  $EF_1$  – ejekcijska frakcija prije zahvata;  $V_{max2}$  – vršna brzina protoka krvi kroz aortni zalistak nakon zahvata;  $PPG_2$  – vršni tlačni gradijent kroz aortni zalistak nakon zahvata (engl. *peak pressure gradient*); BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)



**Slika 14.** Omjer pacijenata podvrgnutih SAVR-u i SAVR + CABG-u tijekom 2021. godine na Klinici za bolesti srca i krvnih žila te Zavodu za kardiokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split. KRATICE: SAVR – klasična operacija zamjene aortnog zalistka; CABG – operacija aortokoronarnog premoštenja, premosnica (engl. *coronary artery bypass graft*)

## **5. RASPRAVA**

Cilj ovog rada bio je prikazati osnovne demografske, anamnestičke, laboratorijske te ehokardiografske parametre pacijenata koji su bili podvrgnuti transkateterskoj implantaciji aortnog zalistka ili klasičnoj operaciji zamjene aortnog zalistka, ispitati postoje li razlike među njima te usporediti dobivene podatke s onima iz literature.

Od ukupnog broja pacijenata upućenih na zamjenu aortnog zalistka u KBC Split tijekom 2021.godine, većina je bila podvrgnuta TAVI-ju (65%). Takvi rezultati prate današnje trendove u svijetu pa se tako dobiveni podatci podudaraju s onima iz američke, njemačke i finske studije (59–61). Podatci se ne podudaraju s japanskom studijom, gdje i dalje prevladava SAVR (62). Da se sve više odlučuje na TAVI umjesto SAVR je bilo očekivano s obzirom na omjer težine zahvata, duljinu hospitalizacije te duljinu oporavka nakon zahvata. U dokumentaciji smo pronašli da je nekolicina pacijenata uključena u ovo istraživanje odbila SAVR te umjesto preporučenog zahvata izabrala TAVI.

Pronađena je očekivana statistički značajna razlika između dobi pacijenata skupine TAVI i SAVR. Od ukupnog broja pacijenata podvrgnutih TAVI-ju, 82% je bilo dobi 75 godina i više, a od ukupnog broja pacijenata podvrgnutih SAVR-u, 20% pacijenata je bilo dobi 75 godina i više. Pacijenti upućeni na TAVI su stariji od pacijenata upućenih na SAVR što se i podudara s podacima iz talijanske i rumunjske studije te smjernicama Europskog Kardiološkog društva koje navode da bi pacijenti dobi manje 75 i niskog rizika za operaciju trebali biti preporučeni za SAVR zahvat, a za one dobi više od 75 i visokog rizika za operaciju se preporučuje TAVI (45, 63, 64).

Iz dobivenih rezultata vidljivo je da se pacijenti podvrgnuti TAVI-ju nisu značajno razlikovali od pacijenata podvrgnutih SAVR-u prema komorbiditetima. Prema podacima iz literature, očekivali smo veći operacijski rizik te veću stopu komorbiditeta u TAVI skupini pacijenta, međutim, nije pronađena (64–67). U našem istraživanju, najzastupljeniji komorbiditeti su bili arterijska hipertenzija (82%), fibrilacija atrijska (31%) i šećerna bolest (27%). U literaturi se dobiveni rezultati međusobno razlikuju ovisno o promatranim parametrima, no vrlo slične rezultate je pokazala američka studija iz 2021.godine koja također navodi hipertenziju i srčane aritmije kao dva najčešća komorbiditeta (64, 66, 68–70).

Dani hospitalizacije se značajno razlikuju između TAVI i SAVR skupine. U našim rezultatima, TAVI skupina ima pet puta manji medijan postintervencijskog ostanaka u bolnici. Rezultati kraće hospitalizacije za TAVI skupinu su bili i očekivani s obzirom na samu težinu zahvata i podataka dobivenih iz literature (67, 71–73). Međutim, naši rezultati se uvelike razlikuju prema omjeru dana hospitalizacije između obje skupine. Pokazano je da medijan postintervencijske hospitalizacije za TAVI skupinu iznosi 4 dana, a za SAVR skupinu 19 dana. Dok naši rezultati prate svjetske trendove post-intervencijske hospitalizacije za TAVI, za SAVR znatno odstupaju. Prema istraživanjima, medijan postintervencijske hospitalizacije za SAVR skupinu pacijenata se kreće od 6-8 dana (71, 72). Mnogo brži oporavak nakon zahvata značajno pridonosi smanjenju komplikacija produženog boravka u bolnici te smanjuje ukupnu cijenu liječenja (67).

S obzirom na preporuke Europske smjernice (engl. *European Society of Cardiology - ESC*) smjernica, ispitivali smo razliku u dobnim skupinama TAVI, mlađih i starijih od 75 godina (45). Mlađa dobna skupina imala je značajno veći broj kardiokirurških revaskularizacija u anamnezi. U našem istraživanju nismo dokazali značajne razlike ostalih promatranih parametara. Prema literaturi, očekivano je bilo da će mlađa skupina sadržavati pacijente s većim operativnim rizikom te s više komorbiditeta, no to nije dokazano (74, 75).

Američke smjernice (engl. *American College of Cardiology/American Heart Association – ACC/AHA*) predlažu razmotriti odluku spuštanja dobne granice za TAVI na 65 godina i više što je potaknuto dobrim rezultatima studija kod bolesnika nižeg rizika i dokazima dugovječnosti samih proteza pa smo stoga napravili usporedbu starijih od 65 godina kod SAVR skupine te mlađih od 75 godina kod TAVI skupine pacijenata (76). Naši rezultati su pokazali značajne razlike jedino u hemoglobinskom parametru i postintervencijskoj hospitalizaciji. Nije bilo značajne razlike između operacijskog rizika, komorbiditeta niti ehokardiografskih parametara. Time smo indirektno dokazali da je već zaživjela klinička praksa šire primjene TAVI metode kod niskorizičnih bolesnika mlađih od 75 godina.

Ispitali smo ehokardiografske parametre pacijenata skupine TAVI prije i nakon zahvata. Rezultati pokazuju značajno poboljšanje hemodinamskih parametara nakon TAVI zahvata i takvi su rezultati usporedni s drugim studijama (11, 77–80).



U našem istraživanju, SAVR pacijente s teškom aortnom stenozom smo podijelili u dvije dobne skupine, mlađe i starije od 65 godina. Pronađena je statistički značajna razlika operativnog rizika između skupina. Kao što je i očekivano, pacijenti stariji od 65 godina imaju značajno veći operativni rizik od onih koji su mlađi od 65 godina. Studije potvrđuju naše nalaze iako se većina slaže da sama dob nije kontraindikacija za SAVR (81–83). Također je dokazana značajna razlika u kliničkoj slici NYHA stupnjeva pa su u skupini pacijenata mlađih od 65 godina podjednako bili zastupljeni stupanj II i III, s niti jednim pacijentom stupnja IV dok je u skupini pacijenata starijih od 65 godina uvelike prednjačio stupanj III s podjednakim brojem pacijenata stupnja II i IV. U literaturi se ne navode značajne razlike NYHA stupnjeva između dobnih skupina (84, 85). Pronađena je značajna razlika između vrijednosti parametra glomerularne filtracije (eGFR). Pacijenti stariji od 65 godina imaju niži eGFR od pacijenata mlađih od 65 godina. Literatura i potvrđuje da stariji pacijenti te oni koji posjeduju druge komorbiditete često imaju i oštećenje bubrega određenog stupnja (86).

Naposlijetku, radi rastućeg broja obavljanja SAVR-a i CABG-a u istom aktu, analizirali smo i usporedili tri skupine pacijenata; TAVI, SAVR i SAVR + CABG. U KBC Split tijekom 2021. godine od ukupno 51 operacija SAVR-a, 16 ih je bilo obavljeno skupa s CABG-om u istom aktu. Takvi rezultati se podudaraju sa rezultatima studija koje navode da je danas gotovo polovici starijih pacijenata koji se podvrgavaju SAVR-u potreban i CABG (87). Očekivano, pacijenti skupine SAVR + CABG imaju značajno viši operativni rizik te dužu post-intervencijsku hospitalizaciju. Liječenje pacijenata s koegzistirajućom teškom aortnom stenozom (AS) i koronarnom arterijskom bolešću (CAD) još uvijek je suočeno s velikom količinom neizvjesnosti kada je u pitanju odabir između cjelokupnog kirurškog pristupa u odnosu na perkutani pristup, nakon preciznog balansiranja rizika i ishoda. Svi slučajevi se prezentiraju „srčanom timu“ te isti donosi odluku za svakog pacijenta individualno (88).

Ova studija ima nekoliko ograničenja. S obzirom da se radi o retrospektivnom istraživanju, onemogućeno je bilo neposredno prikupljanje podataka napose onih koji uključuju pacijentov subjektivan dojam težine simptoma i tolerancije na fizičku aktivnost potrebnih za računanje točnog NYHA statusa i EuroSCORE II. U istraživanju nismo promatrali indeks tjelesne težine zbog nepotpune dokumentacije pacijenata TAVI skupine, te ehokardiografske parametre SAVR skupine zbog nedostupnih podataka. Također, bilo je potrebno osloniti se na

dobivenu dokumentaciju koja je kod pojedinih pacijenata bila skromna i potencijalno nepotpuna, odnosno s izostavljenim komorbiditetima. Istraživanje je obuhvatilo period od samo godinu dana te isključivo pacijente iz KBC Split. S obzirom da su određene varijable bile na granici statističke značajnosti, povećanjem uzorka ispitanika i uključenjem više institucija u istraživanje, dobili bi bolji uvid u karakteristike i razlike pojedinih skupina pacijenata. Kako je 2021. godina bila obilježena pandemijom COVID-19 virusa, ne možemo znati je li profil liječenih pacijenata bio drugačiji nego inače. Moguće je da su stariji i rizičniji bolesnici radije ostajali kod kuće umjesto dolaska u bolnicu. Uz to je moguće i da je postojala razlika u dostupnosti metoda liječenja te da su se izvodili samo prijeko potrebni zahvati.

Zaključno možemo reći da je u 2021. godini na Klinici za bolesti srca i krvnih žila te Zavodu kardiokirurgije u Kliničkom bolničkom centru Split bilo hospitalizirano 144 pacijenta pod dijagnozom teške aortne stenoze u svrhu zahvata transkateterske implantacije aortnog zalistka ili operativnog zahvata zamjene aortnog zalistka te da nema velikih razlika između njihovih demografskih, anamnestičkih, laboratorijskih te ehokardiografskih parametara. Dobna razdioba bolesnika liječenih TAVI i SAVR je u skladu s preporukama liječenja. Nije dokazana značajna razlika u karakteristikama bolesnika ovisno o izboru metode. U mlađoj TAVI skupini bilo je više kardiokirurški revaskulariziranih bolesnika. Dokazan je vrlo brz oporavak i poboljšanje hemodinamskih parametara nakon TAVI zahvata. Trećina bolesnika je bila u dobi 65-75 godina, nije bilo značajne razlike u izboru metode niti karakteristikama bolesnika te dobi, što potvrđuje širenje primjene TAVI u mlađih i niskorizičnih bolesnika.

## **6. ZAKLJUČCI**

Na temelju rezultata istraživanja doneseni su slijedeći zaključci:

1. Tijekom 2021. godine u KBC Split, od pacijenata hospitaliziranih zbog teške simptomatske stenoze aortnog zalistka, gotovo dvostruko više bolesnika liječeno je transkateterskom implantacijom zalistka (TAVI) u odnosu na kiruršku zamjenu zalistka (SAVR) od kojih je gotovo polovici tijekom te procedure učinjena i kirurška revaskularizacija miokarda (CABG).
2. Pacijenti u TAVI skupini u prosjeku su bili stariji 12 godina, a obje skupine imale su procijenjen nizak postoperativni rizik i podjednaku raspodjelu bolesnika po kliničkom stupnju simptoma bolesti (većinom NYHA III). Nisu utvrđene značajne razlike u komorbiditetima između dvije skupine, a najzastupljeniji komorbiditeti su bili arterijska hipertenzija (82%), fibrilacija atrijska (31%) i šećerna bolest (27%). Veći broj bolesnika s anemijom je bio u SAVR skupini, uz bolje parametre bubrežne funkcije u odnosu na TAVI skupinu. Medijan dana hospitalizacije SAVR pacijenata je gotovo peterostruko veći od dana hospitalizacije TAVI pacijenata.
3. Većina bolesnika liječenih TAVI zahvatom bila je starija od 75 godina (80%). Karakteristike bolesnika starijih i mlađih od 75 godina koji su liječeni TAVI metodom nisu se značajno razlikovale izuzev značajno većeg broja CABG zahvata u anamnezi bolesnika mlađe dobne skupine.
4. Većina bolesnika liječenih SAVR-om bila je starija od 65 godina (66%). Skupina bolesnika starijih od 65 godina imala je statistički značajno veći procijenjeni operacijski rizik, simptomatski teži oblik bolesti (većinom NYHA III/IV) i nižu vrijednost parametra bubrežne funkcije u odnosu na skupinu mlađu od 65 godina liječenu istom metodom. Ostale demografske, kliničke i ehokardiografske karakteristike nisu bile značajno različite.
5. Trećina svih bolesnika bila je u dobi 65-75 godina. U toj dobnoj skupini preporučeno je izbor metode odlukom „srčanog tima“ ovisno o individualnim kliničkim, anatomskim i proceduralnim karakteristikama slučaja. Nije bilo značajne razlike u izboru metode i karakteristikama bolesnika te dvije skupine izuzev značajno više bolesnika s anemijom u SAVR skupini. SAVR skupina imala je 4 puta dužu hospitalizaciju.
6. Ehokardiografski parametri prije i nakon TAVI zahvata su pokazali odličan učinak liječenja na hemodinamske parametre aortnog zalistka.

## **7. LITERATURA**

1. Susan S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41. izdanje. New York: Elsevier; 2016. 997-1011 str.
2. John E. Hall. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13. izdanje. London, England: WB Saunders; 2015. 101-110 str.
3. Marušić A, Krmpotić-Nemanić J. Anatomija Čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2007. 200-204 str.
4. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 255-260 str.
5. Moore KL, Dalley AF, Agur A. Clinically Oriented Anatomy, 8. izdanje. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2017. 878-880 str.
6. Lilly LS. Pathophysiology of Heart Disease. 6. izdanje. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. 136-141; 204-207; 223-224 str.
7. Cohn L. Cardiac Surgery in the Adult. 5. izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2011. 56-60 str.
8. Beyar R, Manor D, Sideman S. Myocardial Mechanics and Coronary Flow Dynamics. Adv Exp Med Biol. 1993;346:125–36.
9. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20. izdanje. New York: McGraw Hill; 2018. 1802-1808 str.
10. Runge MS, Patterson C, Stouffer GA. Netter's Cardiology, 2. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2010. 289-294 str
11. Bulum J, Ostojić Z, Strozzi M, Šafradin I, Ivančev V, Šeparović-Hanževački J i sur. Transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI) u liječenju bolesnika s teškom aortalnom stenozom: prikaz metode i rezultata u kliničkome bolničkom centru Zagreb. Liječ vjesn. 2017;139.
12. Otto CM, Bonow RO. Valvular Heart Disease, A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2014. 139-142; 179-180 str.

13. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM i sur. Incidence of Aortic Complications in Patients With Bicuspid Aortic Valves. *JAMA*. 2011;306:1104.
14. Bonow RO. Bicuspid Aortic Valves and Dilated Aortas: A Critical Review of the Critical Review of the ACC/AHA Practice Guidelines Recommendations. *Am J Cardiol*. 2008;102:111–4.
15. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH i sur. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart*. 2008;94:1634–8.
16. Fernández B, Durán AC, Fernández-Gallego T, Fernández MC, Such M, Arqué JM i sur. Bicuspid Aortic Valves With Different Spatial Orientations of the Leaflets Are Distinct Etiological Entities. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2312–8.
17. Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. *N Engl J Med*. 2007;357:439–41.
18. Soler-Soler J. Valve Disease: Worldwide perspective of valve disease. *Heart*. 2000;83:721–5.
19. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's Heart Disease. 11. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2018. 1390-1413 str.
20. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2852–61.
21. Katz R, Budoff MJ, Takasu J, Shavelle DM, Bertoni A, Blumenthal RS i sur. Relationship of Metabolic Syndrome With Incident Aortic Valve Calcium and Aortic Valve Calcium Progression. *Diabetes*. 2009;58:813–9.
22. O'Brien KD. Epidemiology and Genetics of Calcific Aortic Valve Disease. *J Investig Med*. 2007;55:284–91.
23. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis - From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N Engl J Med*. 2014;371:744–56.

24. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *N Engl J Med.* 1999;341:142–7.
25. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol.* 1999;83:599–600.
26. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM i sur. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16006.
27. Bonow RO, Greenland P. Population-Wide Trends in Aortic Stenosis Incidence and Outcomes. *Circulation.* 2015;131:969–71.
28. Ancona R, Comenale Pinto S. Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world? *J Cardiol Pract.* 2020;18.
29. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, van Mieghem NM, Nkomo VT, Lereun CM i sur. Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1002–12.
30. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: The AGES–Reykjavík study. *Int J Cardiol.* 2014;176:916–22.
31. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija.* 8. izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2018. 900-901 str.
32. Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, Marwick T, Edwards ST, Nowicki ER i sur. Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:362-369.
33. Duncan AI, Lowe BS, Garcia MJ, Xu M, Gillinov AM, Mihaljevic T i sur. Influence of Concentric Left Ventricular Remodeling on Early Mortality After Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:2030–9.



34. Kaufmann P, Vassalli G, Lupi-Wagner S, Jenni R, Hess OM. Coronary artery dimensions in primary and secondary left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:745–50.
35. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased Coronary Reserve. *N Eng J Med.* 1982;307:1362–6.
36. Garcia D, Camici PG, Durand LG, Rajappan K, Gaillard E, Rimoldi OE i sur. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *J Appl Physiol.* 2009;106:113–21.
37. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ i sur. Mechanisms of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients With Aortic Stenosis and Angiographically Normal Coronary Arteries. *Circulation.* 2002;105:470–6.
38. Lindman BR, Chakinala MM. Modulating the nitric oxide - cyclic GMP pathway in the pressure-overloaded left ventricle and group II pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract Suppl.* 2010;64:15–22.
39. Lindman BR, Zajarias A, Maniar HS, Miller DC, Suri RM, Arnold S i sur. Risk stratification in patients with pulmonary hypertension undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Heart.* 2015;101:1656–64.
40. Lindman BR, Zajarias A, Madrazo JA, Shah J, Gage BF, Novak E i sur. Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibition on Systemic and Pulmonary Hemodynamics and Ventricular Function in Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *Circulation.* 2012;125:2353–62.
41. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, D'Aloia A, Ferrero V, Cervesato E i sur. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2000;85:204–8.
42. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet.* 2009;373:956–66.
43. Hozo I i sur. *Internistička Propedeutika.* 1. izdanje. Split: Hrvatsko Gastroenterološko Društvo; 2013. 160–161 str.

44. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP i sur. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1–23.
45. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J i sur. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43:561–632.
46. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic Hypertension in Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2013;128:1349–53.
47. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA i sur. The Complex Nature of Discordant Severe Calcified Aortic Valve Disease Grading. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2329–38.
48. Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR i sur. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1200–54.
49. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the Cardiac Catheterization Laboratory of the 21st Century. *Circulation.* 2012;125:2138–50.
50. Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT i sur. Hypertension in Aortic Stenosis. *Hypertension.* 2012;60:90–7.
51. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1854–63.
52. Burup Kristensen C, Jensen JS, Sogaard P, Carstensen HG, Mogelvang R. Atrial fibrillation in aortic stenosis - echocardiographic assessment and prognostic importance. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10:38.
53. Arsalan M, Walther T. Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:360–7.

54. Rajput FA, Zeltser R. Aortic Valve Replacement. StatPearls [Internet]. Treasure Island, StatPearls Publishing. 2022 [citirano 1. srpnja 2022]. Dostupno sa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537136/>.
55. Barreto-Filho JA, Wang Y, Dodson JA, Desai MM, Sugeng L, Geirsson A i sur. Trends in Aortic Valve Replacement for Elderly Patients in the United States, 1999-2011. *JAMA*. 2013;310:2078.
56. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR i sur. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734–45.
57. EuroSCORE Interactive Calculator [Internet]. 2011 [citirano 1. srpnja 2022]. Dostupno sa: <https://www.euroscore.org/>.
58. R Core Team [Internet]. Vienna, Austr: A language and environment for statistical computing, The R Foundation; 2015 [citirano 1. srpnja 2022]. Dostupno sa: <http://www.R-project.org/>.
59. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G i sur. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2492–516.
60. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany: more than 100,000 procedures and now the standard of care for the elderly. *EuroIntervention*. 2019;14:1549–52.
61. Mäkikallio T, Jalava MP, Husso A, Virtanen M, Laakso T, Ahvenvaara T i sur. Ten-year experience with transcatheter and surgical aortic valve replacement in Finland. *Ann Med*. 2019;51:270–9.
62. Kamon T, Kaneko H, Kiriya H, Itoh H, Fujiu K, Kumazawa R i sur. Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Japan – Analysis of a Nationwide Inpatient Database. *Circ Rep*. 2020;2:753–8.
63. Tarantini G, Nai Fovino L, D’Errigo P, Rosato S, Barbanti M, Tamburino C i sur. Factors influencing the choice between transcatheter and surgical treatment of severe aortic stenosis

- in patients younger than 80 years: Results from the observant study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95.
64. Oancea A, Furnică C, Chistol RO, Mitu F, Leon-Constantin MM, Tinică G. Surgical versus Transvalvular Aortic Valve Replacement in Elderly Patients—The Impact of Frailty. *Diagnostics.* 2021;11:1861.
  65. Paparella D, Santarpino G, Malvindi PG, Moscarelli M, Marchese A, Guida P i sur. Minimally invasive surgical versus transcatheter aortic valve replacement: A multicenter study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;23:100362.
  66. Rudolph TK, Messika-Zeitoun D, Frey N, Thambyrajah J, Serra A, Schulz E i sur. Impact of selected comorbidities on the presentation and management of aortic stenosis. *Open Heart.* 2020;7:e001271.
  67. Shah KK, Elder D, Nguyen MTH, Turner L, Doyle M, Woldendorp K i sur. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Versus Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis (SAVR): A Cost-Comparison Study. *Heart Lung Circ.* 2021;30:1918–28.
  68. Feldman DR, Romashko MD, Koethe B, Patel S, Rastegar H, Zhan Y i sur. Comorbidity Burden and Adverse Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc.* 2021;10.
  69. Lindman BR, Patel JN. Multimorbidity in Older Adults with Aortic Stenosis. *Clin Geriatr Med.* 2016;32:305–14.
  70. Faggiano P, Frattini S, Zilioli V, Rossi A, Nistri S, Dini FL i sur. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process. *Int J Cardiol.* 2012;159:94–9.
  71. Alkhouli M, Alqahtani F, Ziada KM, Aljohani S, Holmes DR, Mathew V. Contemporary trends in the management of aortic stenosis in the USA. *Eur Heart J.* 2020;41:921–8.
  72. Arora S, Strassle PD, Kolte D, Ramm CJ, Falk K, Jack G i sur. Length of Stay and Discharge Disposition After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in the United States. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11.

73. Anselmi A, Dachille A, Auffret V, Harmouche M, Roisne A, Bedossa M i sur. Evolution of Length of Stay After Surgical and Transcatheter Aortic Valve Implantation Over 8 Years in 1,849 Patients  $\geq$ 75 Years of Age and Comparison Between Transfemoral and Transsubclavian Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2018;122:1387–93.
74. Frank D, Abdel-Wahab M, Gilard M, Digne F, Souteyrand G, Caussin C i sur. Characteristics and outcomes of patients  $\leq$ 75 years who underwent transcatheter aortic valve implantation: insights from the SOURCE 3 Registry. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:763–71.
75. Ancona MB, Toscano E, Moroni F, Ferri LA, Russo F, Bellini B i sur. Patients younger than 70 undergoing transcatheter aortic valve implantation: Procedural outcomes and mid-term survival. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;34:100817.
76. Sundt TM, Jneid H. Guideline Update on Indications for Transcatheter Aortic Valve Implantation Based on the 2020 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for Management of Valvular Heart Disease. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1088.
77. Muratori M, Fusini L, Tamborini G, Gripari P, Ghulam Ali S, Mapelli M i sur. Five-year echocardiographic follow-up after TAVI: structural and functional changes of a balloon-expandable prosthetic aortic valve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:389–97.
78. Suzuki-Eguchi N, Murata M, Itabashi Y, Shirakawa K, Fukuda M, Endo J i sur. Prognostic value of pre-procedural left ventricular strain for clinical events after transcatheter aortic valve implantation. *PLoS One.* 2018;13:e0205190.
79. Alatawi FO, Abuelatta RA, AlAhmedi AB, Alharbi IH, Alghamdi SS, Sakrana AA i sur. Clinical outcomes with transcatheter aortic valve implantation at a single cardiac center in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2018;38:167–73.
80. Shirakawa K, Itabashi Y, Tsuruta H, Endo J, Minakata Y, Hayashida K i sur. Impact of preprocedural echocardiographic parameters on increased stroke volume after transcatheter aortic valve replacement. *Asia Intervention.* 2019;5:72–80.

81. Alsara O, AlSarah A, Laird-Fick H. Advanced age and the clinical outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11:163–70.
82. de Rui M, Tarzia V, Mazzochin M, Bertocco A, Ceolin C, Trevisan C i sur. Surgical aortic valve replacement in elderly patients: effects on physical performance, cognitive function and health-related quality of life. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34:643–52.
83. George I, Yerebakan H, Kalesan B, Nazif T, Kodali S, Smith CR i sur. Age alone should not preclude surgery: Contemporary outcomes after aortic valve replacement in nonagenarians. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:1360–1369.
84. Wilke I, Borosch J, Pecha S, Pappmeyer S, Behrens S, von Kodolitsch Y i sur. Age-dependent clinical and echocardiographic manifestations of aortic stenosis in an unselected, non-biased cohort. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9:S238–46.
85. Kim CA, Rasania SP, Afilalo J, Popma JJ, Lipsitz LA, Kim DH. Functional Status and Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Intern Med*. 2014;160:243.
86. Catalano M, Lin D, Cassiere H, Kohn N, Rutkin B, Maurer G i sur. Incidence of Acute Kidney Injury in Patients with Chronic Renal Insufficiency: Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Interv Cardiol*. 2019;2019:1–6.
87. D’Alessandro S, Tuttolomondo D, Singh G, Hernandez-Vaquero D, Pattuzzi C, Galligani A i sur. The early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting added to aortic valve replacement compared to isolated aortic valve replacement in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Vessel*. 2022; 35532809.
88. Tarus A, Tinica G, Bacusca A, Artene B, Popa I, Burlacu A. Coronary revascularization during treatment of severe aortic stenosis: A meta-analysis of the complete percutaneous approach (PCI plus TAVR) versus the complete surgical approach (CABG plus SAVR). *J Card Surg*. 2020;35:2009–16.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ:** Prikazati osnovne kliničke karakteristike i komorbiditete pacijenata s teškom stenozom aortnog zalistka te utvrditi razlike između onih liječenih klasičnom operacijom (SAVR) i transkateterskom implantacijom zalistka (TAVI) tijekom 2021. godine u KBC Split.

**ISPITANICI I POSTUPCI:** U ovo retrospektivno istraživanje je ukupno uključeno 144 pacijenta od kojih je 93 bilo podvrgnuto TAVI-ju, a 51 SAVR-u. Analizirani su dob, spol, EuroSCORE II, NYHA stadij, komorbiditeti, srčana prenosnica, perkutana koronarna intervencija, laboratorijski parametri, dani hospitalizacije te ultrazvučni parametri. Podatci su unijeti u program Microsoft Excel te statistički analizirani u R v3.2.2 programu.

**REZULTATI:** Od ukupno 144 pacijenta hospitalizirana pod dijagnozom teške aortne stenoze, 93 (65%) bilo podvrgnuto TAVI-ju, a 51 (35%) SAVR-u. U obje skupine su prevladavali muškarci, u skupini TAVI 56%, a u SAVR skupini 69% pacijenata. Osnovni demografski, anamnestički, laboratorijski te ehokardiografski parametri u odnosu na urađeni zahvat pokazuju da su TAVI pacijenti stariji, imaju slabiju bubrežnu funkciju te više komorbiditeta. Dokazana je statistički značajna razlika u danima hospitalizacije bolesnika ( $P < 0,001$ ; medijan TAVI 4 dana, SAVR 19 dana). Među TAVI bolesnicima veći broj prethodnih kardiokirurških revaskularizacija (CABG) je bio u mlađoj dobnoj skupini  $\leq 75$  godina ( $P = 0,033$ ). Pacijenti podvrgnuti SAVR-u dobne skupine  $\geq 65$  godina su imali znatno veći operacijski rizik ( $P = 0,006$ ), viši NYHA status ( $P = 0,040$ ) te nižu glomerularnu filtraciju ( $P = 0,003$ ) naspram dobne skupine  $< 65$  godina. Analizom parametara pacijenata podvrgnutih TAVI zahvatu  $\leq 75$  godina i SAVR zahvatu  $\geq 65$  godina je dokazana značajna razlika u danima hospitalizacije ( $P < 0,001$ ; medijan TAVI 3 dana, SAVR 13 dana). Pacijenti podvrgnuti SAVR-u i CABG-u u istom aktu imaju mnogo veći operativni rizik ( $P = 0,003$ ) te dužu hospitalizaciju ( $P < 0,001$ ).

**ZAKLJUČCI:** Trećina bolesnika bila je u dobi 65 do 75 godina. Nije bilo značajne razlike u izboru metode niti karakteristikama bolesnika te dobi što potvrđuje širenje primjene TAVI u mlađih i niskorizičnih bolesnika. Bolesnici liječeni TAVI metodom su imali vrlo brz oporavak i izvrsne hemodinamske parametre nakon zahvata.



## **9. SUMMARY**

**DIPLOMA THESIS TITLE:** Clinical characteristics of patients with aortic valve stenosis treated by conventional surgery and transcatheter valve implantation

**OBJECTIVE:** To present basic clinical characteristics and comorbidities of patients with severe aortic valve stenosis and to determine the differences between those treated with conventional open-heart surgery (SAVR) and transcatheter valve implantation (TAVI) during 2021 at University Hospital of Split.

**PATIENTS AND METHODS:** A total of 144 patients were included in this observational retrospective study, of whom 93 underwent TAVI procedure, and 51 SAVR. Age, gender, EuroSCORE II, NYHA stage, comorbidities, cardiac bypass, percutaneous coronary intervention, laboratory parameters, days of hospitalization and ultrasound parameters were analyzed. The data were entered into the Microsoft Excel program and statistically analyzed in R v3.2.2 program.

**RESULTS:** Out of a total of 144 patients hospitalized with a diagnosis of severe aortic stenosis, 93 (65%) underwent TAVI, and 51 (35%) underwent SAVR. In both groups, men predominated, in the TAVI group 56%, and in the SAVR group 69% of patients. Basic demographic, anamnestic, laboratory and ultrasound parameters in relation to the performed procedure show that TAVI patients are older, have weaker renal function and more comorbidities. A statistically significant difference was found in hospitalization days after the procedure ( $P < 0.001$ ; median TAVI 4 days, SAVR 19 days). Among TAVI patients, a higher number of previous cardiac surgical revascularizations (CABG) was found in the younger age group  $\leq 75$  years ( $P = 0.033$ ). Patients undergoing SAVR aged  $\geq 65$  years had a significantly higher operative risk ( $P = 0.006$ ), higher NYHA status ( $P = 0.040$ ) and lower glomerular filtration ( $P = 0.003$ ) compared to the age group  $< 65$  years. Analysis of the parameters of patients undergoing TAVI procedure  $\leq 75$  years and SAVR procedure  $\geq 65$  years showed a significant difference in hospitalization days ( $P < 0.00$ ; median TAVI 3 days, SAVR 13 days). Patients undergoing SAVR and CABG in the same act have a much higher operative risk ( $P = 0.003$ ) and a longer hospitalization ( $P < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** A third of the patients were aged 65 to 75. There was no significant difference in the choice of the method or the characteristics of the patients and their age, which confirms the spread of the use of TAVI in younger and low-risk patients. Patients treated with the TAVI method had a very quick recovery and excellent hemodynamic parameters after the procedure.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Ana Maria Čupić

**Datum rođenja:** 30. rujna 1995.

**Mjesto rođenja:** Split, Republika Hrvatska

**Adresa stanovanja:** Antuna Branka Šimića 22, 21 000 Split

**E-mail:** [cupic.anamaria@gmail.com](mailto:cupic.anamaria@gmail.com)

## **OBRAZOVANJE**

2002. – 2010. Osnovna škola „Manuš“, Split

2004. – 2008. Škola stranih jezika „Pitagora“

2008. – 2014. Škola stranih jezika „Jantar“

2010. – 2014. II. jezična gimnazija, Split

2015. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicina

## **MATERINSKI JEZIK**

- Hrvatski jezik

## **STRANI JEZICI**

- Engleski jezik (C2)
- Španjolski jezik (B2)
- Korejski jezik (B1)
- Švedski jezik (A2)

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

- Sudjelovanje na skupu predavanja i radionica „Praktična znanja za studente“
- Rad na punktu za cijepljenje protiv COVID-19 u Splitu