

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Čukman**

# **Valvularna kardiomiopatija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti KBC Sestre Milosrdnice Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu uz mentorstvo doc. dr. sc. Nikole Bulja te je predan na ocjenjivanje u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA

2D- dvodimenzionalno

3D- trodimenzionalno

ACE-engl. angiotensin-converting enzyme- angiotenzin konvertirajući enzim

AS- aortna stenoza

AR- aortna regurgitacija

ARB-engl. angiotensin receptor blocker- blokator angiotenzinskih receptora

AVR- engl. aortic valve replacment- zamjena aortnog zaliska

BNP- engl. brain natriuretic peptide- natriuretski peptid

CMR- engl. cardiac magnetic resonance- magnetna rezonanca srca

CRT- engl. cardiac resynchronization therapy- srčana resinkronizacijska terapija

CT-engl. computed tomography- kompjuterizirana tomografija

EF- ejekcijska frakcija

EKG- elektrokardiografija

engl.- engleski

ESC- engl. European Society of Cardiology- Europsko kardiološko društvo

FA- fibrilacija atrijska

HCM- engl. hypertrophic cardiomyopathy- hipertrofična kardiomiopatija

ICD-engl. implantable cardioverter-defibrillator- ugradbeni kardioverter defibrilator

IM- infarkt miokarda

LA- engl. left atrium- lijeva pretklijetka

lat.-latinski

LDL- engl. low density lipoprotein- lipoprotein niske gustoće

LV-engl. left ventricle- lijeva klijetka

LVAD- engl. left ventricular assist device- uređaj za mehaničku potporu lijeve klijetke

LVEF- engl. left ventricle ejection fraction – ejekcijska frakcija lijeve klijetke

mmHg- milimetara stupca žive (mjerna jedinica)

MR- mitralna regurgitacija

MS- mitralna stenoza

MSCT- engl. multi slice computed tomography- višeslojna kompjutorizirana tomografija

n.- lat.nervus- živac

NOAK- novi oralni antikoagulans

PMBV- perkutana mitralna balonska valvuloplastika

QRS- Q-,R-, S- valovi elektrokardiograma

RA-engl. right atrium- desna pretklijetka

RV- engl. right ventricle- desna klijetka

sl.-slično

SLE- sustavni lupus eritematodes

TAVI- engl.transcatheter aortic valve implantation- transkateterska ugradnja aortnog zaliska

TAVR- engl. transcatheter aortic valve replacment- transkateterska zamjena aortnog zaliska

TEE- transtorakalna ehokardiografija

TTE-transezofagealna ehokardiografija

# SADRŽAJ

SAŽETAK	I
SUMMARY	II
1. UVOD	1
2. ANATOMIJA I FUNKCIJA ZALISTAKA	1
3.0. AORTNA STENOZA	3
3.1. Etiopatogeneza i epidemiologija	3
3.2. Klinička slika	4
3.3. Dijagnostika	5
3.4. Liječenje	6
4.0. AORTNA REGURGITACIJA	7
4.1. Etiopatogeneza i epidemiologija	7
4.2. Klinička slika	9
4.3. Dijagnostika	9
4.4. Liječenje	11
5.0. MITRALNA STENOZA	12
5.1. Etiopatogeneza i epidemiologija	12
5.2. Klinička slika	13
5.3. Dijagnostika	14
5.4. Liječenje	15
6.0. MITRALNA REGURGITACIJA	16
5.1. Etiopatogeneza i epidemiologija	16
6.2. Klinička slika	18
6.3. Dijagnostika	18
6.4. Liječenje	19
7. PROMJENE TRIKUSPIDALNOG UŠĆA	20
8. LIJEČENJE ZATAJIVANJA SRCA U BOLESNIKA S BOLESTIMA SRČANIH ZALISTAKA	22
9. ZAKLJUČAK	24
10. ZAHVALE	25
11. LITERATURA	26
12. ŽIVOTOPIS	30

## SAŽETAK

### Valvularna kardiomiopatija

Autor: Ivan Čukman

Ovaj rad donosi prikaz o najčešćim uzrocima valvularne kardiomiopatije, njihove dijagnostike i liječenja. Dva glavna patofiziološka oblika valvularnih poremećaja su regurgitacija (insuficijencija) i stenoza. Svaki od poremećaja, pojedinačno ili u kombinaciji može uzrokovati valvularnu kardiomiopatiju.

Najčešći valvularni poremećaji su aortna stenoza, aortna regurgitacija, mitralna stenoza, mitralna regurgitacija i poremećaji trikuspidalnog ušća. Aortna stenoza najčešća je bolest zalistaka u zapadnom dijelu svijeta. Uglavnom je uzrokovana degenerativnom kalcifikacijom polumjesečastih zalistaka. Kod pacijenata s AS, stenoza napreduje tijekom godina te dovodi do kompenzatornog zadebljanja lijeve klijetke odnosno koncentrične hipertrofije. Progresijom težine stenoze, javljaju se simptomi zaduhe, srčanog zatajenja, angine i sinkope. AR je uzrokovana poremećajem aortnih listova, potpornih struktura i prstena, ili oboje. Reumatska vrućica ostaje najčešći uzrok AR u svijetu, međutim u razvijenim zemljama češće su urođene bolesti koje zahvaćaju aortne zaliske ( npr.Marfanov sindrom). Mitralna regurgitacija također uzrokovana reumatskom bolešću srca, ali su vodeći uzrok u razvijenim zemljama degenerativne promjene mitralnih zalistaka. Mitralna stenoza uzrokovana je jednakim uzrocima kao i MR. Simptomi su jednaki kod oba poremećaja te uključuju anginu, zaduhu, sinkopu itd.

Metoda izbora u dijagnostici svih poremećaja zalistaka je ehokardiografija kojom su sve strukturne promjene vidljive. Ostale slikovne metode su MSCT ili CMR ukoliko kvaliteta ehokardiografije ne zadovoljava. Liječenje valvularnih poremećaja ovisi o vrsti zalistaka i težini poremećaja. Asimptomatske pacijente s normalnom veličinom LV, neovisno o tipu zalistaka, trebalo bi periodički pratiti, uključujući i ehokardiografski pregled. Simptomatske pacijente i pacijente s teškim stupnjem valvularnog poremećaja treba razmatrati za kiruršku zamjenu ili popravak zalistaka. Danas su sve dostupnije i perkutane metode intervencije. Farmakološka terapija također ovisi o vrsti zalistaka i težini poremećaja, ali najčešći lijekovi su diuretici, beta blokatori, vazodilatatori i ACE inhibitori.

Ključne riječi: kardiomiopatija, aortna stenoza, mitralna regurgitacija, ehokardiografija, srčano zatajenje

## SUMMARY

### Valvular cardiomyopathy

Author: Ivan Čukman

This review discusses about the most common causes of valvular cardiomyopathy, their diagnostics and management. Two main pathophysiological types of valve disorders are regurgitation (insufficiency) and stenosis. Both of these disorders and combinations of them can lead to valvular cardiomyopathy.

The most common valvular disorders to focus on are aortic stenosis, aortic regurgitation, mitral stenosis, mitral regurgitation and changes of tricuspid valve. Aortic stenosis is the most prevalent valvular disease in the Western world. It is usually caused by degenerative calcification of semilunar valves. In the patients with AS, stenosis increases over the years and leads to compensatory left ventricular wall thickening called concentric hypertrophy. With the progression of stenosis severity, symptoms of dyspnea and heart failure, angina and syncope develop. AR is caused by abnormalities of the aortic leaflets, their supporting structures and annulus, or both. Rheumatic fever remains the most frequent cause of AR worldwide, but in the developed countries more frequent are congenital diseases that involve aortic valve (e.g., Marfan syndrome). Mitral regurgitation is also caused by rheumatic heart disease, but leading cause in developed countries are degenerative forms of mitral valves. Mitral stenosis is caused by the same clinical entities as MR. Symptoms are the same for both abnormalities and include angina, dyspnea, syncope etc.

Diagnostic method of choice for all valvular disorders is echocardiography where all structural changes of valves are visible. Other imaging methods are MSCT or CMR if quality of echocardiography does not satisfy. Treatment of valvular disorders depends on the type of valve and severity of abnormalities. Asymptomatic patients with normal left ventricular size, regardless of the type of valves, should undergo periodic examinations, including echocardiography. Symptomatic patients and patients with severe valve disorders should be considered for surgical valve replacement or repair. Today it is possible to perform the procedure percutaneously. Pharmacological therapy also depends about type of valves and severity, but the most common drugs are diuretics, beta blockers, vasodilators and ACE inhibitors.

Keywords: cardiomyopathy, aortic stenosis, mitral regurgitation, echocardiography, heart failure

## 1.UVOD

Kardiomiopatije su heterogena skupina bolesti čija je glavna karakteristika oštećenje srčane funkcije. Valvularna kardiomiopatija odnosi se na stanje oštećenja srčane funkcije uslijed poremećaja srčanih zalistaka (valvula). Glavna uloga srčanih zalistaka je usmjeravanje krvi kroz srce u jednom smjeru. Glavne patološke promjene koje mogu zahvatiti sve skupine zalistaka su stenoza i regurgitacija, a moguća je i kombinacija istih. Stenoza je suženje odnosno nepotpuno otvaranje zalistaka što onemogućava adekvatan protok krvi. Regurgitacija (insuficijencija) je stanje gdje koaptacija zalistaka nije potpuna zbog čega postoji povrat krvi. Srce na ta stanja odgovara kompenzacijskim mehanizmima do njihova sloma što rezultira srčanim zatajenjem.(1)

Dijagnostika valvularne srčane bolesti i praćenje njene progresije započinje kliničkim pregledom s naglaskom na auskultacijski nalaz. Temelj postavljanja dijagnoze, određivanja stupnja valvularnog oštećenja te progresije je TTE kojim je moguća vizualizacija zalistaka, određivanje protoka i gradijenta tlaka na njima i ostalih parametara detaljnije opisanih kod svakog kliničkog stanja posebno. Ukoliko TTE ne daje jasnu sliku, dijagnostika se proširuje invazivnijim metodama poput TEE.(1) Terapijski pristup u konačnici ovisi o kliničkom entitetu te će biti opisan kod svakog posebno. U ovom radu bit će opisani poremećaji aortnog, mitralnog i trikuspidalnog ušća koji patofiziološki dovode do remodeliranja i promjene funkcije srca.

## 2. ANATOMIJA I FUNKCIJA ZALISTAKA

Srčani zalisci (valvule) su vezivnotkivne strukture pričvršćene za fibrozne prstenove srčanog vezivnog kostura. Glavna uloga srčanih zalistaka je anterogradno usmjeravanje krvi kroz srce. Obzirom na anatomsku građu i funkciju, zalisci se dijele na dvije glavne skupine;



atrioventrikularni zalisci (mitralni i trikuspidalni) i semilunarni zalisci ( aortalni i pulmonalni). Atrioventrikularni zalisci kao mitralni (bikuspidalni) nalaze se između lijeve pretklijetke i lijeve klijetke, odnosno trikuspidalni između desne pretklijetke i klijetke. Semilunarni zalisci nalaze se na ušćima velikih arterija srca, kao što im samo ime govori.

Aortni zalistak građen je od tri polumjesečasta listića pričvršćena za aortni fibrozni prsten te im je glavna zadaća otvaranje tijekom sistole LV i zatvaranje padom tlaka u LV tijekom dijastole.(2) Površina aortalnog ušća normalno iznosi između 3 do 5 cm<sup>2</sup>. Jednaku građu imaju pulmonalni zalisci, s tom razlikom da se u sinusima aortnih zalistaka nalaze ishodišta koronarnih arterija.

Mitralni fibrozni prsten, mitralni listovi, chordae tendinae i papilarni mišići zajedno čine dinamičan kompleks mitralnog valvularnog aparata. Ta struktura čini komunikaciju između LA i LV. Tijekom dijastole, padom tlaka unutar LV i povećanim tlakom u LA, mitralni zalisci se otvaraju i omogućavaju protok. Porastom tlaka unutar LV tijekom sistole dolazi do njihova zatvaranja. Na fibrozni prsten pričvršćena su dva lista, prednji koji je veći i deblji oblika jedra i stražnji polumjesečastog oblika. Listovi su dugi između 0.5 cm do 1 cm. Povezani su vlaknastim strukturama, nazvanim chordae tendinae, s anterolateralnim i posteromedijalnim papilarnim mišićem koji su izravan nastavak miokarda LV. Površina mitralnog ušća iznosi oko 6 cm<sup>2</sup>.(3)

Slično kao i mitralni valvularni aparat, trikuspidalno ušće sastoji se od četiri glavne komponente: fibroznog prstena, trikuspidalnih listova, chordae tendinae i papilarnih mišića. S tom razlikom da ovdje postoji tri lista (septalni, prednji i stražnji) i tri papilarna mišića (prednjeg koji je uglavnom najveći, stražnjeg i septalnog). Princip građe i funkcije jednak je kao i kod mitralnog ušća. Trikuspidalno ušće površinom je najveće od preostala tri ušća površinom od oko 8 cm<sup>2</sup>.(4)

### 3.0. AORTNA STENOZA

#### 3.1. Etiopatogeneza i epidemiologija

Aortni zalisci su najčešća lokalizacija patoloških promjena na zaliscima. Od tih procesa najčešća je AS s prevalencijom od 5% u populaciji od 65 godina dok se u populaciji od 75 godina prevalencija penje na 12.5% što je povezano s progresivnošću bolesti.(5) Najčešći uzrok AS u razvijenim zemljama je kalcifikacija i degenerativne promjene povezane s dobi ili progresivnim degenerativnim promjenama urođenih bikuspidalnih ili unikuspidalnih aortnih zalistaka. Faktori rizika koji doprinose degenerativnim promjenama su hipertenzija, pušenje, šećerna bolest i povišene razine LDL-a.(6) U zemljama u razvoju kao uzrok AS prednjači reumatska bolest srca.(1)

Aortni zalisci su izloženi povećanom mehaničkom stresu, a gore navedeni entiteti dodatno povećavaju taj učinak što rezultira upalnom reakcijom endotela, pojačanim odlaganjem lipida te u konačnici fibroznim i kalcificirajućim promjenama.(7) Zadebljani i kalcificirani aortni zalisci dovode do suženja aortalnog ušća. Suženjem dolazi do smanjenog protoka kroz aortno ušće, povećanja transvalvularnog gradijenta tlaka i tlačnog opterećenja LV .(8) Kompenzacijski mehanizam LV na suženje i smanjeni protok je zadebljanje zidova klijetke uz očuvanje jednakog volumena klijetke odnosno koncentrična hipertrofija. Na taj način sistolička funkcija i minutni volumen ostaju očuvani čak nekoliko godina od pojave suženja ušća što je uzrok prozora latencije do pojave prvih simptoma. Progresijom stenozirajućih promjena smanjuje se popustljivost LV i kompenzacijski mehanizmi postaju nedostatni čime dolazi do gubitka sistoličke funkcije.(6) Zadebljanje zidova dovodi do povećane potrošnje kisika u miokardu dok istovremeno dolazi do smanjenog koronarnog protoka i reducirane opskrbe kisikom što rezultira ishemijskom.(1) U konačnici kod neliječenih pacijenata AS rezultira srčanim popuštanjem.

### 3.2. Klinička slika

U početku AS ima asimptomatski tijek sve dok kompenzacijski mehanizmi uspijevaju zadovoljiti potrebe. U takvoj latentnoj fazi pacijenti mogu biti godinama bez izraženih simptoma. (9) Međutim progresijom stenozе dolazi do pojave klasičnog trijasa simptoma AS : sinkopa, angina i simptomi srčanog zatajenja.(7) Simptomi su u početku najviše povezani s tjelesnom aktivnošću i naporom. Angina se javlja u 35% pacijenata, sinkopa i presinkopa u 15% pacijenata dok su simptomi srčanog popuštanja prisutni u 50% pacijenata.(6)

Angiozna bol posljedica je nesrazmjera između potrebe hipertofičnog miokarda LV za kisikom i mogućnošću koronarnih arterija da tu potrebu zadovolje. Intramuralne koronarne arterije imaju reducirani protok kroz zadebljan miokard uz istovremeno skraćenu dijasolu uslijed tahikardije prilikom tjelesne aktivnosti. Ne treba zanemariti i postojanje od ranije postojeće koronarne bolesti koja je vodeći uzrok angiozne boli. (9)

Presinkopa i sinkopa najčešće se javljaju prilikom napora gdje dolazi do pada srčanog minutnog volumena i sistemskog tlaka što uzrokuje cerebralnu hipoperfuziju. Osim naporom inducirane sinkope, sinkopu mogu uzrokovati atrijske i ventrikularne aritmije povezane s promijenjenom morfologijom komora. (9) Simptomi srčanog zatajenja javljaju se u podmakloj fazi AS te idu u prilog s težinom stenozе. Smanjeno podnošenje napora, umor, dispneja javljaju se kao posljedica napredovanja sistoličke disfunkcije LV i smanjenog udarnog i minutnog volumena.(6)

Pojava simptoma kod pacijenata s AS znači ubranu progresiju i povećanje rizika od iznenadne smrti. Prosječno preživljenje od pojave prvih simptoma, posebno simptoma srčanog zatajenja iznosi 2 do 3 godine zbog čega je potreban intenzivan nadzor i planiranje intervencije.(9)

### 3.3. Dijagnostika

Prilikom kliničkog pregleda pacijent sa sumnjom na AS potrebno je posebno obratiti pažnju na palpaciju karotidnog pulsa gdje je moguće osjetiti spororastući puls reduciranog vrhunca tzv. *pulsus parvus et tardus*, međutim takav nalaz može izostati kod starijih pacijenata s izraženom rigidnošću krvnih žila.(9) Karakterističan auskultacijski nalaz je sistolički šum crescendo-decrescendo s punctum maximum u drugom desnom interkostalnom prostoru uz sternum sa širenjem prema karotidnim arterijama, ali ponekad se može širiti prema vrhu LV zbog čega je moguća zamjena s MR (Gallavardin fenomen). Intenzitet šuma nije u korelaciji s težinom stenoze, ali slabljenjem funkcije LV šum postaje blaži i može se potpuno izgubiti.(1) Osim karakterističnog pulsa i sistoličkog šuma, u kliničkom nalazu moguće je uočiti reduciran S<sub>2</sub>.(9)

Sljedeća osnovna dijagnostička neinvazivna metoda je EKG gdje je moguće uočiti hipertorfiju u lijevim odvodima (V5 i V6) što odgovara već navedenoj pojavi koncentrične hipertorfije LV. Uz to moguć je nalaz povećanja LA uz poremećaje provođenja zbog zahvaćanja provodnog sustava kalcificirajućim promjenama. (6)

Ehokardiografska evaluacija je standardna dijagnostička metoda kojom se dobije velik broj informacija. Moguće je vizualizirati i dokazati prisutnost AS, funkciju i debljinu zida LV, stupanj kalcifikacije zalistaka i procjenu hemodinamičkih parametara na aortalnom ušću. Dobivenim podacima moguće je procijeniti težinu AS i morfološke promjene LV.(1) Prema smjernicama ESC-a teška AS definirana je Doppler ehokardiografskim nalazom gdje je površina aortalnog ušća  $<1 \text{ cm}^2$ , brzinom protoka na ušću većom ili jednakom 4 m/s i srednjim gradijentom tlaka jednakim ili većim od 40 mmHg.(10) Osim toga, očekivan je i nalaz zadebljanog zida LV te smanjene sistoličke funkcije u poodmakloj fazi bolesti.(6) Kod asimptomatskih pacijenata s očuvanom EF za potvrđivanje AS indicirano je stres testiranje s EKG monitoriranjem i praćenjem krvnog tlaka.(10)

Ukoliko ehokardiografski nalaz nije zadovoljavajuć, alternativa je CMR ili CT srca. CT je koristan pri procjeni stupnja kalcifikacije zalistaka te je potrebna za evaluaciju morfoloških karakteristika aortalnog ušća prije TAVI zahvata. CMR ima prednost prilikom procjene stupnja fibroznih promjena miokarda LV.(10)

### 3.4. Liječenje

Kod pacijenata s teškom AS i povezanom disfunkcijom LV terapija izbora koja usporava progresivan tijek bolesti i poboljšava preživljenje je zamjena aortalnih zalistaka koja može biti kirurška zamjena ili u posljednje vrijeme sve zastupljenija transkateterska metoda zamjene zalistaka (TAVI).(6) Svim pacijentima sa simptomatskom teškom AS indicirana je što ranija kirurška intervencija, iznimno ne kod pacijenata s teškim komorbiditetima kod kojih je očekivano preživljenje manje od 1 godine ili gdje njihovo stanje u kombinaciji s dobi ne bi poboljšalo preživljenje ili kvalitetu života.(10) Odluka za kiruršku intervenciju kod asimptomatskih pacijenata s teškom AS donosi se kada je LVEF < 50% ili kod pacijenata kod kojih stres test bude pozitivan (pojava simptoma ili pad krvnog tlaka).(10) Izbor između kirurškog i transkateterskog pristupa ovisi o rizičnosti operacije, težini kliničkog stanja i komorbiditetima. Kirurška zamjena aortalnih zalistaka indicirana je kod pacijenata s niskim i srednjim rizikom dok je TAVI metoda izbora kod pacijenata s kontraindikacijama za operaciju i visokorizičnih za operativni zahvat.(9)

Farmakološka terapija nije pokazala zadovoljavajuće rezultate u smanjenju progresije bolesti ili poboljšanju preživljenja. Klinička istraživanja poput istraživanja Anne B. Rossebø i ostalih nisu dokazala usporavanje progresije AS statinima, gdje se ispitivao učinak simvastatina i ezitimiba koji nisu utjecali na progresivan tijek AS i vezanih komplikacija.(11) Međutim farmakološka terapija indicirana je kod pacijenata koji čekaju zamjenu zalistaka, a razvili su simptome srčanog zatajenja. (10) Vazodilatatori su pokazali pozitivan učinak kod pacijenata s

disfunkcijom LV iako su duže vremena bili kontraindicirani kod težih oblika AS.(9) U kliničkom istraživanju Umesh N. Khota i ostalih, intravenskom primjenom nitroprusida kod pacijenata s teškom AS i razvijenim kongestivnim srčanim zatajenjem dokazan je pozitivan učinak na poboljšanje srčane funkcije u ispitanika.(12) Primjenom vazodilatatora moguće je premostiti razdoblje između čekanja zamjene zalistaka i progresije slabljenja srčane funkcije.

Kratkoročno poboljšanje simptoma može se postići perkutanom balonskom valvuloplastikom, ali zasada se ta metoda koristi kao odgađanje progresije do definitivnog zahvata (kirurškog ili transkateterskog).(10)

#### 4.0. AORTNA REGURGITACIJA

##### 4.1. Etiopatogeneza i epidemiologija

Aortna insuficijencija odnosno regurgitacija (AR) je stanje obilježeno disfunkcijom semilunarnih listova pri čemu dolazi do povrata krvi iz aorte u LV tijekom diastole. Prevalencija AR u općoj populaciji iznosi oko 4.9% te se povećava s dobi i razlikuje se između spolova.(13) Tako se kod muškaraca javlja u 13% dok je kod žena prevalencija 8.5%.(14) Poremećaj može biti uzrokovan primarno promjenama strukture samog zalistaka odnosno sekundarno promjenama na perivalvularnom aparatu (fibroznom prstenu ili korijenu aorte). (15) Etiološki čimbenici koji dovode do AR, a zahvaćaju same zalistake, najčešći su kao i kod AS aterosklerotske degenerativne promjene povezane s dobi i promjene zalistaka zbog urođene bikuspidalne valvule. (15) Ostala stanja koja mogu uzrokovati oštećenje zalistaka i dovesti do AR, ali rjeđe, su infektivni endokarditis, reumatska vrućica gdje dolazi do retrakcije listova, poremećaji vezivnog tkiva (Marfanov sindrom), tumori i sistavne bolesti poput SLE, velikostaničnog arteritisa, Chronove bolesti i sl.(6) Stanja koja uzrokuju promjene fibroznog prstena i korijena aorte su također

degenerativne promjene vezane s bikuspidalnom aortnom valvulom, poremećaji vezivnog tkiva poput Marfanovog sindroma, osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlosovog sindroma, te aortitis koji može biti uzrokovan sifilisom, ankilozirajućim spondilitisom, velikostaničnim arteritisom, psorijatičnim artritisom, Behcetovim sindromom i sl.(15) Većina tih stanja uzrokuje aneurizmatске promjene korijena aorte i posljedično proširenje fibroznog prstena. (6)

Kod AR važno je razlikovati dinamiku nastanka poremećaja koji se može prezentirati akutno pri čemu izostaje odgovor kompenzatornih mehanizama srca ili kronično pri čemu dolazi do funkcionalnih i morfoloških promjena srca kao odgovor. Akutna AR predstavlja hitno životno ugrožavajuće stanje, najčešće uzrokovano infektivnim endokarditisom, akutnom disekcijom aorte ili traumatski. (13) Prilikom toga dolazi do naglog povećanja endodijastoličkog tlaka LV koji nadvladava tlak u LA zbog čega se prerano zatvaraju mitralni zalisci i u konačnici dolazi do porasta tlaka u plućnim venama i plućnog edema što zahtijeva hitnu intervenciju.(13) Suprotno od akutne, u kroničnoj AR povratak krvi nastupa postepeno omogućavajući LV postepenu prilagodbu. Postepeno povećavanje volumena u LV na kraju dijastole dovodi do povećanja napetosti zida LV što je u skladu s Laplaceovim zakonom. Povećanje napetosti srčane stijenke uzrokuje kompenzatornu ekscentričnu hipertrofiju, za razliku od koncentrične u AS. (15) Dolazi do serijske replikacije sarkomera, elongacije miocita i mišićnih vlakana kako bi se održao omjer šupljine LV i debljine stijenke klijetke da bi napetost LV ostala optimalna i kako bi sistolička funkcija ostala održana.(6) Ekscentričnom hipertrofijom održava se optimalan minutni volumen unatoč povratku dijela volumena tijekom dijastole i usporava se nagli porast endodijastoličkog tlaka LV. Kod pacijenata s teškom AR, kompenzacijski odgovor omogućava povećanje dijastoličkog volumena LV nekoliko puta višestrukom dilatacijom LV prije pojave značajnih simptoma te se za takvo srce koristi izraz *cor bovinum*.(15) Progresijom AR dolazi do sloma daljnjeg remodeliranja miokarda pri čemu dolazi do fibroziranja, smanjenja daljnje rastegljivosti LV, porasta endodijastoličkog tlaka LV i smanjenja sistoličke funkcije čime dolazi do kliničke

prezentacije AR. Dolazi do povećanja tlaka u lijevoj pretkljetci i plućnim venama što ima reperkusije na tlak u desnoj kljetki i pretkljetki te u konačnici razvojem srčanog zatajenja.(13)

#### 4.2. Klinička slika

U slučaju akutno nastale AR, pacijenti se prezentiraju naglo nastalim teškim nedostatkom zraka i simptomima cirkulacijske nestabilnosti poput hipotenzije, tahikardije i izrazito oznojene kože. Osim ovih simptoma, mogu se javiti simptomi ovisno o uzroku AR, poput razdiruće boli u slučaju akutne disekcije aorte.(13)

Kronična AR, kao što je već navedeno, zbog adaptacije LV može biti asimptomatska duži niz godina, iako može biti riječ o težem stupnju AR. Prvi simptomi se javljaju kada LV iskoristi fiziološke rezerve. Pacijenti se javljaju s klasičnim simptomima srčanog popuštanja poput dispneje koja je izraženija u naporu, ortopneje te paroksizmalne noćne dispneje.(1) Još jedan simptom koji se javlja u kasnijoj fazi AR je angina pectoris uzrokovana povećanim potrebama za kisikom hipertofiranog LV. Angina se često pogoršava noću tijekom noćne bradikardije čime se produžuje vrijeme dijastole i razdoblje povrata krvi u LV što dovodi do pada dijastoličkog tlaka u aorti te smanjene koronarne perfuzije. Ventrikulske ekstrasistole uzrokovane remodeliranjem i povećanjem LV stvaraju neugodan osjećaj u prsima.(13)

Klinički tijek nakon pojave simptoma je brzoprogridirajuće pogoršanje srčane funkcije, tako nakon pojave angine smrtni ishod nastupa uglavnom unutar 4 godine, dok je pojavom srčanog zatajenja smrtni ishod očekivan unutar 2 godine ukoliko se ne intervenira kirurški.(13)

#### 4.3. Dijagnostika

Kliničkim pregledom kod pacijenata sa sumnjom na AR nalaze se znakovi hemodinamske nestabilnosti poput tahikardije, sniženog krvnog tlaka bez proširenog tlaka pulsa. Zbog ranijeg zatvaranja mitralnih zalistaka povećanjem tlaka LV, auskultacijski se nalazi smanjen intenzitet



S<sub>1</sub>. (15) Pacijent je tahipnoičan, a auskultacijski nalaz pluća može ukazati na postojanje plućnog edema. Daljnje postupanje s takvim pacijentom zahtijeva hitnu dijagnostiku gdje se polazi od rendgenograma srca i pluća na kojem se ne vide značajne promjene u veličini srca ili aorte dok se na plućima nalaze zastojne promjene.(6) Promjene na EKG-u očituju se kao nespecifične promjene ST spojnice što nije indikativno. Standard u evaluaciji hemodinamskih parametara je ehokardiografski nalaz gdje je moguće odrediti brzinu izjednačavanja dijastoličkih tlakova u aorti i LV, potom je moguće odrediti visinu endodijastoličkog tlaka LV te vizualizirati promjene protoka i morfologiju zalistaka.(13) Izbor daljnjih dijagnostičkih koraka temeljit će se na pretpostavljenoj etiologiji koja je uzrokovala akutnu AR.

Kod pacijenata s kroničnom AR kliničkim pregledom auskultacijski se nalazi visokofrekventni dijastolički decresendo šum nad prekordijem s punctum maximum u 3. i 4. lijevom međurebrenom prostoru parasternalno. Intenzitet šuma često korelira s težinom AR.(13) Sistolički tlak je povišen dok je dijstolički snižen, a tlak pulsa je proširen. Palpacijom perifernog pulsa nalazi se Coriganov puls, odnosno pulsni val brzo poraste i brzo dođe do njegova pada što se uspoređuje s vodenim čekićem.(6) Kao posljedica povišenog sistoličkog tlaka i snažnog kompenzatornog udarnog volumna osim specifičnog pulsa moguće je pronaći klimanje glavom (de Mussetov znak), pulsacije uvule (Mullerov znak) i zvuk pucnja pištolja nad femoralnom aretrijom koja je pritisnuta (Traubov znak). Ukoliko je AR progredirala, moguće je vidjeti znakove zatajenja desne strane srca poput nabreklih jugularnih vena ili periferne edeme.(15)

Ključna dijagnostička pretraga je kao i kod svih valvularnih poremećaja ehokardiografija (TTE ili TEE) kojom je potrebno odrediti nekoliko parametara potrebnih za evaluaciju težine AR na temelju čega se donosi odluka o daljnjem praćenju i intervenciji. Potrebno je vizualizirati morfologiju zalistaka (trikuspidalni ili poremećaj broja listića). Procjenjuje se dimenzija LV i LVEF. Prikazuju se anatomske karakteristike korijena aorte 2D prikazom gdje se vizualizira fibrozni prsten, Valsalvin sinus, sinotubularni spoj i ascedentna aorta. Osim morfoloških

karakteristika potrebno je odrediti smjer (centralni ili ekscentrični) i mehanizam regurgitacije.(10) Od ostalih slikovnih metoda može se primijeniti CMR ukoliko se ehokardiografski ne mogu dobiti zadovoljavajući podaci dok se za preoperativnu evaluaciju preporučuje evaluacija dimenzija uz pomoć MSCT-a. (10) Kateterizacija srca se primjenjuje za preoperativnu vizualizaciju anatomije koronarnih arterija. Testiranje pod naporom koristi se kod pacijenata s nejasnim simptomima i evaluaciju kontraktilne rezerve LV.(6)

Na temelju dobivenih dijagnostičkih podataka kronična AR definira se kao blaža, srednja ili teška te se na temelju toga pacijenti rutinski prate. Pacijente s blažim i srednjim stupnjem AR prati se jednom godišnje, s ehokardiografskim pregledom svake 2 godine dok je kod teškog stupnja nužna reevaluacija svakih 6 mjeseci do 1 godinu.(10)

#### 4.4. Liječenje

U slučaju akutne AR indiciran je hitni kirurški zahvat koji ovisi o primarnom uzroku AR koji najčešće bude infektivni endokarditis ili akutna disekcija aorte. Prije zahvata važna je hemodinamska stabilizacija pacijenta inotropima ili vazodilatatorima ovisno o kliničkom nalazu, najviše krvnom tlaku. Iako su beta blokatori indicirani u slučaju akutne disekcije aorte, ne preporuča se s istovremenom AR zbog produživanja dijastole. U slučaju infektivnog endokarditisa potrebna je antibiotska terapija prije samog zahvata.(13)

Metoda izbora u zbrinjavanju simptomatskih pacijenata, po smjernicama ESC-a, jest kirurški zahvat, neovisno o vrijednosti LVEF ili težini AR dok god kirurški zahvat nije kontraindiciran zbog kliničkog stanja pacijenta. Kod asimptomatskih pacijenata koji se redovito prate, kirurški zahvat je indiciran kada  $LVEF \leq 50\%$  ili kada je endodijastolički promjer LV  $>70$  mm ili promjer LV na kraju sistole  $>50$  mm. (10) Kirurški zahvat koji se koristi je AVR i ovisno o promjeru korijena aorte, odnosno ukoliko je širi od 45 mm indicirana je istovremena zamjena proširenog dijela graftom. (13) Ukoliko je operativni zahvat kontraindiciran kod pacijenata,

TAVR se pokazala kao alternativa kirurškom zahvatu kod visokorizičnih pacijenata s teškom AR i LVEF između 30 i 50%.(16) Ograničenje transkateterske metode je često istovremeno postojanje poremećaja zalistaka i proširenja korijena aorte i uzlaznog dijela aorte. (15)

Farmakološka terapija ne utječe na progresiju AR, međutim omogućava bolje kontroliranje simptoma i povišenog tlaka kod simptomatskih pacijenata s težim stupnjem AR. Lijekovi koji su indicirani kod pacijenata sa simptomima srčanog zatajenja su ACE inhibitori, inhibitori angiotenzinskih receptora te beta blokatori.(10) Istraživanja su pokazala kako primjena beta blokatora i losartana kod pacijenata s Marfanovim sindromom i AR smanjuje rizik aortnih komplikacija i usporava širenje početnog dijela aorte.(17,18)

## 5.0. MITRALNA STENOZA

### 5.1. Etiopatogeneza i epidemiologija

Klinički značajno suženje mitralnog ušća definira se kada je površina manja od 2 cm<sup>2</sup>. (1) Vodeći uzrok MS u svijetu još je uvijek reumatska bolest srca koja je posljedica imunološke reakcije križne reaktivnosti između antigena β-hemolitičkog streptokoka grupe A i tkiva zalistaka koja nastaje nakon neadekvatno liječenog tonzilofaringitisa.(19) U razvijenim zemljama incidencija reumatske vrućice i reumatske bolesti srca je u padu iako reumatska bolest srca uzrokuje 22% valvularnih bolesti u Europi, od kojih MS čini 12% svih valvularnih bolesti srca.(20) U zemljama u razvoju reumatska bolest srca i MS još su uvijek vodeće valvularne bolesti (21) dok ulogu vodećeg uzroka MS u razvijenim zemljama zbog starenja populacije preuzima degenerativna mitralna anularna kalcifikacija koja na poslijetku dovodi do stenoze ušća.(22) Ostali uzroci koji su rjeđi su urđena MS, radijacijski valvulitis, sustavne upalne bolesti (SLE, reumatoidni artritis), tumori srca, infektivni endokarditis. (19)

Kod reumatske bolesti srca dolazi do spajanja komisura, zadebljanja listova zalistaka, skraćenja chorde tendineae što rezultira suženjem mitralnog ušća i karakterističnog izgleda “ribljih usta”. (19) Suženje mitralnog ušća dovodi do povećanja tlaka u LA kako bi se održalo punjenje LV i udarnog volumena unutar optimalnih granica. Punjenje LV, osim o tlaku i završnoj kontrakciji LA tijekom dijastole, ovisi i trajanju dijastole. Skraćenjem trajanja dijastole pojavom tahikardije dovodi do nedostatnog punjenja LV i klasične slike srčanog zatajenja.(1) Istovremeno porast tlaka u LA uzrokuje porast tlaka plućnih vena i razvoja plućnog edema. Međutim ne mora doći odmah do razvoja plućnog edema, to ovisi o brzini nastanka stenozе. Plućna cirkulacija na dugotrajan porast tlaka reagira zadebljanjem alveolarne bazalne membrane, smanjenjem kapilarne propustljivosti, vazokonstrikcijom plućnih arteriola čime dolazi do razvoja plućne hipertenzije.(6) Porast tlaka u plućnoj cirkulaciji rezultira opterećenjem desne strane srca i u konačnici gubitkom funkcije i desnostranog popuštanja srca.(21) Osim toga povišen tlak LA rezultira remodeliranjem i hipertrofijom što predstavlja rizik za nastanak fibrilacije atriya. Povećan LA, sklon nastanku fibrilacije, dovodi do usporenog protoka i staze krvi što povećava mogućnost nastanka tromba unutar LA ili plućne cirkulacije.(19)

## 5.2. Klinička slika

Klinički se MS počinje manifestirati kada površina mitralnog ušća bude manja od  $1.5 \text{ cm}^2$ , iako se prvi simptomi vezani uz napor mogu javiti i kada površina padne ispod  $2.5 \text{ cm}^2$ .(6) Prvi simptomi se javljaju kao teže podnošenje napora prilikom fizičkih aktivnosti kada se javlja dispneja, umor i iscrpljenost zbog potrebe za većim minutnim volumenom koji izostaje zbog tahikardije gdje nedostaje završna kontrakcija LA kojom se u stanju mirovanja nadomješta smanjen protok kroz mitralno ušće. Osim fizičke aktivnosti, pogoršanje simptoma mogu uzrokovati i ostala stanja koja dovode do tahikardije i potrebe povećanja minutnog volumena poput infekcije, vrućice, trudnoće, hipertireoze ili aritmija.(21)

Osim simptoma srčanog zatajenja koji je vodeći uzrok smrti kod MS (60% pacijenata), mogu se javiti simptomi fibrilacije atrijske, odnosno neugodnih senzacija u prsnom košu uz rizik za pojavu tromboembolijskog incidenta koji je drugi vodeći uzrok smrti.(21)

Ostali simptomi koji se mogu javiti su bol u prsima povezana s nastankom plućnog edema, hemoptiza, disfagija i promuklost koja nastaje zbog kompresije povećane LA na n. recurrens laryngeus.(1)

Preživljenje pacijenata je povezano s pojavom simptoma. Tako asimptomatski pacijenti imaju 10-godišnje preživljenje 80%, a pojavom simptoma pada na 15% (6) dok je pojavom teške plućne hipertenzije preživljenje manje od 3 godine.(21)

### 5.3. Dijagnostika

Auskultacijski se čuje naglašen  $S_1$ , nakon  $S_2$  čuje se pljesak otvaranja mitralnih zalistaka ako je zadržana njihova fleksibilnost koja se gubi u kasnijoj fazi kalcificirajućim promjenama. Čuje se niskofrekventni dijastolički šum čije je trajanje proporcionalno s težinom stenoze. (23) Napredovanjem plućne hipertenzije dolazi do rascjepa  $S_2$ . Šum se najbolje čuje u lijevom ležećem položaju zvonom stetoskopa.(1)

Elektrokardiografski nalaz ukazuje na povećanje LA što se najbolje vidi u II. odvodu kao proširenje P-vala. Moguć je nalaz fibrilacije atrijske, a progresijom plućne hipertenzije nalazi se hipertrofija RV. (6) Na rendgenogramu prsnog koša može se također uočiti povećanje LA i RV uz Kerleyeve B linije. (23)

Zlatni standard u evaluaciji MS je ehokardiografija kojom se nalaze morfološke promjene zalistaka u obliku zadebljanja, spajanja komisura i kalcificirajućih promjena. Karakteristična morfološka promjena je izgled kupole ili hokejskog štapa prednjeg lista i nepokretljivost stražnjeg lista zalistaka. (21) Osim morfologije, ehokardiografski je važno odrediti površinu

mitralnog ušća direktno uz 2D ili 3D planimetriju TTE. (24) Potrebno je odrediti srednji dijastolički gradijent tlaka kontinuiranim Dopplerom kroz mitralno ušće te sekundarne promjene srca koje uključuju povećanje LA, plućnu hipertenziju, proširenje RV i pojavu trikuspidalne regurgitacije. (19) TEE je indiciran ukoliko se uz TTE nisu mogle dobiti odgovarajuće informacije te prije samog terapijskog zahvata kako bi se isključilo postojanje tromba unutar LA.(10) Na temelju dobivenih ehokardiografskih podataka procjenjuje se težina i predviđa se dugotrajni ishod pacijenata nakon intervencije, odnosno mogućnost samog izvođenja intervencije. Postoji nekoliko sustava bodovanja od kojih se po smjernicama ESC-a koristi Wilkinsova, Cormierova te novija Echo ljestvica.(10,25) Kateterizacija srca više se ne provodi rutinski te je indicirana u slučaju kada ehokardiografski podaci nisu zadovoljavajuće kvalitete. Obzirom na površinu ušća, MS može se podijeliti na blaži stupanj (površina ušća 1.5-2 cm<sup>2</sup>), srednji (površina ušća 1-1.5 cm<sup>2</sup>) i teški stupanj (površina ušća ≤1 cm<sup>2</sup>). (21)

Pacijenti se rutinski prate ovisno o stupnju MS. Preporučljivo je praćenje asimptomatskih pacijenata sa značajnom MS klinički i ehokardiografski svake godine, dok je kod blažeg i srednjeg stupnja taj interval svake 2 do 3 godine.(10)

#### 5.4. Liječenje

Konzervativna terapija MS obuhvaća prevenciju ponavljanja reumatske vrućice ukoliko je MS uzrokovana reumatskom bolešću srca, simptomatska terapija za ublažavanje tegoba kod simptomatskih pacijenata te prevencija tromboembolijske epizode.(6) Primarna prevencija reumatske bolesti srca odnosi se na pravovremenu antibiotsku terapiju penicilinom za vrijeme akutnog tonzilofaringitisa uzrokovanog BHS-A. Sekundarna prevencija je dugotrajna primjena penicilina (10 godina ili dok pacijent ne navrši 21 godinu) od posljednje epizode reumatske vrućice.(21) Simptomatska terapija uključuje primjenu digoksina, beta blokatora, diuretika, blokatora kalcijevih kanala za olakšavanje simptoma srčanog zatajenja. (10) Profilaksa

tromboembolijskog incidenta primjenjuje se kod pacijenata s paroksizmalnom FA, dokazanom hipertrofijom LA, dokazanim trombom unutar LV i kod pacijenata s ranijom tromboembolijskim događajem. Primjenjuje se antikoagulantna terapija varfarinom dok se NOAKi ne preporučuju.(10)

Perkutana mitralna balonska valvuloplastika metoda je izbora intervencije kod pacijenata s pogodnim kliničkim i morfološkim karakteristikama i glavna je metoda liječenja kada za intervenciju postoje indikacije. Prihvatljivost za intervenciju donosi se bodovanjem po Wilkinsovoj ljestvici gdje se prate 4 parametra: debljina listova, njihova mobilnost, kalcificirajuće promjene i stupanj zadebljanja chordae tendinae.(19) Indikacije za intervenciju su simptomatski pacijenti s teškom MS (površina ušća  $<1.5 \text{ cm}^2$ ), asimptomatski pacijenti s izrazito teškom MS, simptomatski pacijenti sa srednjom MS ukoliko se simptomi ne mogu objasniti drugim uzrokom.(10) Relativna kontraindikacija je postojanje tromba u LA gdje se intervencija odgađa do njegove razgradnje primjenom antikoagulantne terapije.(21,19) Kirurški zahvat provodi se kod pacijenata s indikacijama za intervenciju kod kojih PMBV nije moguća, ukoliko PMBV nije bila uspješna ili ukoliko je istovremeno potrebna druga kardiokirurška intervencija.(1)

## 6.0. MITRALNA REGURGITACIJA

### 5.1. Etiopatogeneza i epidemiologija

Mitralna regurgitacija je druga najčešća indikacija operacije srčanih zalistaka u Europi. Procjenjuje se da se javlja u 10% opće populacije dok se starenjem iznad 65 godina taj postotak povećava na 22%. (26,27) Glavna podjela MR je na primarnu i sekundarnu ovisno koje su anatomske strukture primarno zahvaćene patološkim procesom. Svima je zajednička manjkava

koaptacija prednjeg i stražnjeg lista mitralnog zaliska pri čemu dolazi do retrogradnog protoka krvi iz LV u LA tijekom sistole. Primarna MR karakterizirana je oštećenjem listića, chorde tendinea ili papilarnih mišića dok je sekundarna uzrokovana promjenama oblika, odnosno funkcije LV ili mitralnog ušća.(1) Primarna MR najčešće je uzrokovana prolapsom mitralne valvule koji je definiran kao pomak listova više od 2 mm iznad razine prstena mitralnog ušća. To stanje može biti posljedica miksomatozne degeneracije (Barlowljeva bolest) ili manjkavosti vezivnog tkiva. Prolaps mitralnog zaliska vrlo je čest i procjenjuje se da postoji u 3% populacije, najčešće se javlja kod žena. Ostali uzroci primarne MR su infektivni endokarditis, reumatska bolest srca koja je vodeći uzrok MR u slabije razvijenim zemljama, degenerativne promjene, ozlijede, kongenitalni poremećaji. (1,19) Sekundarna MR uzrokovana je ishemijskom kardiomiopatijom, HCM ili kalcifikacijom mitralnog ušća.(1)

Obzirom na pokretljivost zalistaka stvorena je klasifikacija po Carpentieru koja ima važnu ulogu u planiranju kirurške intervencije. Na temelju Carpentierove klasifikacije razlikuje se tip I (normalna pokretljivost kao kod proširenja ušća ili perforiranih listova), tip II (pojačana pokretljivost) i tip III (restriktivne kretnje) koji se dodatno dijeli na podtipove IIIa ( dijastolička restrikcija kretnji, primjer reumatska bolest srca) i IIIb (sistolička restrikcija u funkcionalnoj MR).(28)

Vremenski razvoj MR može biti akutan ili kroničan ovisno o mehanizmu nastanka. U slučaju akutne MR, koja je najčešće posljedica ruptуре papilarnog mišića uslijed IM ili infektivnog endokarditisa, dolazi do značajnog porasta volumnog opterećenja LV koji nema prostora za kompenzaciju. Povećanje tlačnog opterećenja ponajviše se prenosi na LA i plućnu cirkulaciju s brzim razvojem simptoma plućnog edema, dok se zbog istovremenog smanjenja udarnog volumena na račun retrogradnog protoka razvija slika kardiogenog šoka.(19) Ukoliko je MR sporoprogresivna i kronična, smanjenje udarnog volumena LV kompenzira povećanjem kontraktilnosti dok se endodijastolički volumen održava povećanim remodeliranjem miokarda i



razvojem ekscentrične hipertrofije. LA se također kompenzacijski povećava kako bi se smanjilo volumno opterećenje što povećava sklonost FA.(1) U toj ranoj fazi pacijenti su duže vremena asimptomatski, sve dok su LVEF i minutni volumen održani. Napredovanjem dilatacije LV, LVEF i minutni volumen padaju zbog čega dolazi do dekompenzacije i srčanog zatajenja.(1)

## 6.2. Klinička slika

Kao što je ranije navedeno, sama klinička slika ovisi o brzini razvoja MR, odnosno radi li se o akutnoj ili kroničnoj MR. U akutnom razvoju, klinički se prezentira naglim gubitkom daha zbog razvoja plućne kongestije te se javljaju znakovi hipotenzije uslijed pada sistoličke funkcije LV.(29) U kroničnoj MR, kao i kod svih valvularnih grešaka koje dovode do remodeliranja miokarda i pada srčane funkcije, dolazi do zaduhe, slabijeg podnošenja tjelesne aktivnosti i umora te neugodnog osjećaja u prsnom košu zbog FA.

Asimptomatski pacijenti u 30 do 40% slučajeva tijekom 5 godina progrediraju u simptomatske. Petogodišnje preživljenje simptomatskih pacijenata kod kojih ne dođe do intervencije varira između 27% do 97% ovisno o stupnju MR.(28)

## 6.3. Dijagnostika

Nalaz fizikalnog pregleda ovisi o stupnju srčane dekompenzacije. Ictus cordis je snažan i hiperdinamičan u ranoj fazi, kasnije površina može biti povećana i lokalizacija biti pomaknuta lateralnije. (6) Auskultacijski  $S_1$  je oslabljen,  $S_2$  je široko rascijepljen te je prisutan  $S_3$ . Osim tonova, čujan je holosistolički šum s punctum maximum u srčanom vrhu s tendencijom širenja u aksilu. U slučaju prolapa mitralnog zaliska, šum je mezosistolički ili telesistolički uz klik zalistaka koji se pojačava pri Valsalvinom manevru.(23)

Temeljna slikovna pretraga kao i kod ostalih valvularnih poremećaja jest ehokardiografija. TTE omogućava vizualizaciju anatomskih struktura, potvrđuje prisutnost kalcificirajućih

promjena ušća te lokalizaciju lezije, ali TEE preporučljiva je zbog bolje kvalitete slike i procjene mogućnosti popravka zalistaka. Glavni parametri koji se utvrđuju su LVEF i dimenzije LV. Kod pacijenata s endosistoličkim promjerom LV 45 mm i EF <60% prisutna je značajna disfunkcija LV. Dodatni parametri koji se procjenjuju su veličina LA, sistolički tlak plućne aretrijske, prisutnost TR i funkcija RV.(10,28) Doppler ehokardiografskim metodama se dobivaju kvantitativne informacije regurgitacijskog volumena, efektivne površine regurgitacije, frakcije regurgitacije kojima se procjenjuje težina MR. Teška MR je definirana s efektivnom regurgitacijskom površinom većom od 40 mm<sup>2</sup> i povratnim volumenom većim od 60 mL po udaru, srednja s površinom između 20-39 mm<sup>2</sup> i volumenom 30-59 mL.(28) Stres ehokardiografija korisna je za procjenu funkcionalnog kapaciteta i provokaciju simptoma MR kod asimptomatskih pacijenata.(10)

Važna laboratorijska dijagnostička pretraga u procjeni težine i ishoda je razina BNP-a koji je koristan u praćenju pacijenata. Niske razine imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost u praćenju asimptomatskih pacijenata.(10)

#### 6.4. Liječenje

Kod akutne MR indicirani su nitrati koji reduciraju naknadno opterećenje i regurgitacijsku frakciju, uz njih su indicirani i diuretici za dodatnu redukciju tlaka punjenja LV. U slučaju hemodinamske nestabilnosti indicirani su inotropi i upotreba intraaortalne balonske pumpe do stabilizacije kliničkog stanja.(10) Farmakološka terapija kronične MR indicirana je kod pacijenata s razvijenim srčanim zatajenjem ukoliko nisu pogodni za operativni zahvat, prema smjernicama koriste se ACE inhibitori. Osim njih moguće je koristiti beta blokatore i antagoniste mineralokortikoida.(10)

U primarnoj MR poželjna intervencija je popravak zalistaka ukoliko to njihova morfologija i kliničko stanje pacijenat dopuštaju i smatra se da ima prednost nad zamjenom zalistaka. Kirurški

zahvat popravka indiciran je kod simptomatskih pacijenata s teškim stupnjem MR i LVEF >30%, kod asimptomatskih pacijenata s LVEF između 30% i 60% i promjerom LV na kraju sistole  $\geq 40$  mm, kod asimptomatskih pacijenata s očuvanom funkcijom LV bez dilatacije kod kojih je veća vjerojatnost popravka nad zamjenom i očekivanim smrtnim ishodom <1%. (10) Transkateterska metoda koja je trenutno široko prihvaćena jest “rub na rub” popravak i indiciran je kod neoperabilnih pacijenata.(19)

Za sekundarnu MR još uvijek ne postoje dokazi poboljšanja preživljenja redukcijom regurgitacije. Kirurška metoda izbora je također popravak zalistaka. Perkutana transkateterska metoda je manje rizična opcija, ali ima manju učinkovitost u reduciranju MR. Kod pacijenata s izrazito smanjenom funkcijom LV koji su simptomatski unatoč optimalnoj farmakološkoj terapiji srčanog zatajenja, opcije su paliјativna kirurška ili transkateterska intervencija MR, ugradnja LVAD-a ili transplantacija srca.(10)

## 7. PROMJENE TRIKUSPIDALNOG UŠĆA

Kao i prethodna dva ušća, glavna dva poremećaja koji uzrokuju poremećaj srčane funkcije su stenoza i regurgitacija. Trikuspidalna regurgitacija najčešći je poremećaj trikuspidalnog ušća koji se u blažem obliku javlja čak u 65% populacije što se ne smatra patološki.(30) Ovisno o zahvaćenoj strukturi ušća, TR se može podijeliti u primarnu ili sekundarnu TR. Sekundarni oblik je češći i posljedica je poremećaja funkcije lijeve strane srca, osobito poremećaja zalistaka. Poremećaji funkcije lijeve strane srca dovode do povećanja tlaka u plućnoj cirkulaciji što dovodi do remodeliranja te dilatacije RV i fibroznog prstena. Primarna TR je znatno rjeđa te se javlja u svega 10% pacijenata s TR. Uzroci su naječešće kongenitalni poremećaji (Ebsteinova

anomalija), infektivni endokarditis, trauma, reumatska vrućica i jatrogeni čimbenici (biopsija, elektrode elektrostimulatora). (30)

S druge strane TS je rjeđi poremećaj ušća i najčešće je uzrokovan reumatskom bolešću srca, od ostalih uzroka mogu biti kongenitalni poremećaji (atrezija), tumori RA, akutni infektivni endokarditis i metabolički poremećaji (Fabryeva bolest, karcinoidni sindrom). (31)

Klinički prezentacija često TR izostaje ukoliko nije prisutna plućna hipertenzija i ukoliko nije riječ o težem stupnju TR te se manifestira simptomima desnostranog srčanog zatajenja odnosno umorom, slabošću, pojavom ascitesa i perifernih edema.(1) Na isti se način prezentira i TS.

Kliničkim pregledom pacijenata s TR moguće je pronaći hepatomegaliju, distendirane jugularne vene uz prominirajući sistolički “cv” val. Auskultacijski može biti prisutan sistolički šum uz donji lijevi rub sternuma koji se pojačava u inspiriju.(23) Kod pacijenata s TS u kliničkom nalazu također je moguće naći hepatomegaliju, distendirane jugularne vene s razlikom presistolčkih pulsacija.(1) Auskultacijski je prisutan dijastolički šum uz lijevi rub sternuma koji se također povećava u inspiriju.(23)

Konačna dijagnoza oba stanja potvrđuje se ehokardiografski. U procjeni stupnja TR ključni parametri su dimenzija RV i njegova funkcija, dimenzije trikuspidalnog prstena, sistolički plućni tlak i tlak u RA. Značajno proširenje prstena je promjer iznad 40 mm (ili  $\geq 21 \text{ mm/m}^2$ ) kod kojeg se razmatra intervencija.(32) U evaluaciji TS važna je procjena srednjeg tlačnog gradijenta između RA i RV koji je veći od 5 mmHg pri teškom stupnju i površine ušća koja je pri teškoj TS manja od  $1 \text{ cm}^2$ .(10)

Konzervativno liječenje oba poremećaja uključuje primjenu diuretika, dok su kod TR s plućnom hipertenzijom indicirani i plućni vazodilatatori, a u TS redukcija unosa soli. (30) Kirurška intervencija kod pacijenata s TR indicirana je kod simptomatskih s teškom TR, ali i

asimptomatskih s progresivnom dilatacijom RV i gubitkom funkcije. Zahvat kod sekundarne TR preporučljivo je izvesti istovremeno s lijevostranom intervencijom. Metoda izbora je popravak zalistaka ispred zamjene.(10) Intervencija kod pacijenata s TS indicirana je kod simptomatskih pacijenata unatoč adekvatnoj farmakološkoj terapiji i istovremeno sa zahvatom na drugim zaliscima. Izbor između zamjene i popravka zalistaka ovisi o njihovoj anatomskej predispoziciji. U slučaju izolirane TS bez TR, moguća je balonska komisurotomija ukoliko su zalisci anatomskei pogodni.(10)

## 8. LIJEČENJE ZATAJIVANJA SRCA U BOLESNIKA S BOLESTIMA SRČANIH ZALISTAKA

U pacijenata kod kojih je uslijed sloma kompenzatornih mehanizama došlo do zatajivanja srca i pojave simptoma, indicirana je primjena farmakološke i nefarmakološke terapije prema odgovarajućim smjernicama.(10)

Prema smjernicama ESC-a od farmakološke terapije indicirana je primjena ACE inhibitora, beta blokatora te antagonist mineralokortikoidnih receptora. Za navedene skupine lijekova dokazano je smanjenje mortaliteta i ublažavanje simptoma kod simptomatskih pacijenata. (33) U posljednje vrijeme dokazana je učinkovitost kombinacije valsartana i inhibitora neprilizina (sacubitrila) koja smanjuje rizik smrti i hospitalizacije više od enalapрила (ACE inhibitora).(34) Kod pacijenata koji slabije toleriraju ACE inhibitore, primijenjuju se inhibitori angiotenzinskih receptora (ARB). (33) Osim navedenih lijekova, za ublažavanje simptoma indicirana je primjena diuretika kod pacijenata sa znakovima zastoja (33), što je uočljivo kod pacijenata s MS i poremećajima trikuspidalnog ušća.(10) Digoksin je indiciran za ublažavanje simptoma, iako nema utjecaja na smanjenje mortaliteta, osobito kod MS.(10,35)

Kao što je ranije navedeno, kod AS farmakološka terapija ne utječe na tijek bolesti, ali je indicirana zbog ublažavanja simptoma. Potreban je individualni pristup u titraciji pacijenta kako bi se izbjegala hipotenzija. Kod simptomatskih pacijenata s AR korisna je primjena ACE inhibitora, ARBa i beta blokatora.(10)

Osim farmakološke terapije, u poboljšanju simptoma i preživljenja pacijenata moguća je primjena nefarmakoloških mjera koje uključuju edukaciju, dijetetske mjere te primjenu srčane resinkronizacijske terapije (CRT) i ugradnju implatibilnog kardioverter defibrilatora (ICD).(35) Posljednje dvije navedene metode korisne su kod pacijenata sklonim razvoju aritmija i poremećaja provođenja koji nastaju uslijed remodeliranja miokarda.(33) Njihova ugradnja je indicirana ukoliko je LVEF  $\leq 30\%$  te je procijenjeno preživljenje više od godinu dana. Odluku o izboru uređaja za ugradnju ovisi o širini QRS kompleksa. Ukoliko QRS traje dulje od 130 ms, indiciran je CRT, u suprotnom je metoda izbora ICD. (33)

Pacijenti čiji se simptomi i kliničko stanje ne poboljšavaju na navedenu terapiju te je prognoza loša, kandidati su za ugradnju uređaja za mehaničku potporu (LVAD) ili transplantaciju srca.(33)

## 9. ZAKLJUČAK

Valvularne bolesti srca nisu izgubile na važnosti unatoč uspješnijem suzbijanju reumatske vrućice u razvijenom dijelu svijeta. Potiskivanjem jednog uzroka njegovo mjesto zamijenio je novi, u ovom slučaju degenerativne promjene zalistaka u sve brojnijoj starijoj populaciji. Ipak, u današnje vrijeme migracija, ne treba zanemariti reumatsku bolest srca unutar populacije migranata iz slabije razvijenih zemalja. Zbog relativno dugog asimptomatskog tijeka koji neprepoznat u konačnici rezultira srčanim zatajenjem, važno je obratiti pozornost prilikom kliničkog pregleda jer je za postavljanje sumnje i potvrđivanje dijagnoze dovoljan status srca i ehokardiografija. Pravovremenim otkrivanjem i intervencijom moguće je spriječiti kronično srčano remodeliranje i gubitak kvalitete života pacijenta.

## 10. ZAHVALE

Prvo bih se posebno želio zahvaliti svom mentoru, doc.dr.sc Nikoli Bulju koji me je prihvatio pod svoje mentorstvo te mi je savjetom, svojim uložnim vremenom, unatoč svakodnevnim obvezama, pomogao u izradi ovog diplomskog rada.

Želim se zahvaliti svojoj obitelji koja mi je bila potpora i motivacija tijekom cijelog razdoblja studiranja te bez njihovog oslonca ne bih uspio.

Zahvalu dugujem i svim prijateljima izvan i na fakultetu koji su mi pružali podršku i motivirali me u potrebnim trenucima te činili studiranje još boljim. Ne mogu i ne smijem navesti nikoga pojedinačno jer svatko od njih čini nit koja je bila važna u nastanku ovog tkanja.



## 11. LITERATURA

1. Mrsic Z, Hopkins SP, Antevil JL, Mullenix PS. Valvular Heart Disease. Sv. 45, Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders; 2018. str. 81–94.
2. Hor KN, Trask AJ. Cardiac Anatomy, Physiology, and Pathophysiology. U: Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine. Elsevier; 2018. str. 373–83.
3. Topilsky Y. Mitral Regurgitation: Anatomy, Physiology, and Pathophysiology—Lessons Learned From Surgery and Cardiac Imaging. Front Cardiovasc Med. 29. svibanj 2020.;7.
4. Dahou A, Levin D, Reisman M, Hahn RT. Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve. JACC Cardiovasc Imaging. 01. ožujak 2019.;12(3):458–68.
5. Arko R, Fankhanel C. Overview of Aortic Stenosis. Sv. 6, Physician Assistant Clinics. Elsevier Inc.; 2021. str. 309–18.
6. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: Diagnosis and management. U: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2010. str. 483–500.
7. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. Sv. 130, American Journal of Medicine. Elsevier Inc.; 2017. str. 253–63.
8. Flachskampf FA, Daniel WG. Aortic valve stenosis Aortenstenose. Sv. 45, Internist. 2004. str. 1281–92.
9. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. Sv. 93, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2018. str. 488–508.
10. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, i ostali. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Sv. 38, European Heart Journal. 2017. 2739–2786 str.
11. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, i ostali. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. N Engl J Med. 25. rujan 2008.;359(13):1343–56.
12. Khot UN, Novaro GM, Popović ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, i ostali.

- Nitroprusside in Critically Ill Patients with Left Ventricular Dysfunction and Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* svibanj 2003.;348(18):1756–63.
13. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol.* 01. kolovoz 2018.;43(8):315–34.
  14. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, i ostali. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 15. ožujak 1999.;83(6):897–902.
  15. Flint N, Wunderlich NC, Shmueli H, Ben-Zekry S, Siegel RJ, Beigel R. Aortic Regurgitation. Sv. 21, *Current Cardiology Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2019. str. 65.
  16. Franzone A, Piccolo R, Siontis GCM, Lanz J, Stortecky S, Praz F, i ostali. Transcatheter Aortic Valve Replacement for the Treatment of Pure Native Aortic Valve Regurgitation: A Systematic Review. *JACC Cardiovasc Interv.* 28. studeni 2016.;9(22):2308–17.
  17. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, i ostali. Marfan Sartan: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 21. kolovoz 2015.;36(32):2160–6.
  18. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, i ostali. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: A randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 21. ožujak 2016.;37(12):978–85.
  19. Harb SC, Griffin BP. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. Sv. 19, *Current Cardiology Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2017. str. 73.
  20. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. Sv. 30, *Canadian Journal of Cardiology.* Pulsus Group Inc.; 2014. str. 962–70.
  21. Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Kùx H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. Sv. 21, *Current Cardiology Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2019. str. 14.
  22. Banovic M, DaCosta M. Degenerative Mitral Stenosis: From Pathophysiology to Challenging Interventional Treatment. Sv. 44, *Current Problems in Cardiology.* Mosby

- Inc.; 2019. str. 10–35.
23. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo JLJ i ostali. Harisonov priručnik medicine. 2016. 678.-683.
  24. Schlosshan D, Aggarwal G, Mathur G, Allan R, Cranney G. Real-time 3D transesophageal echocardiography for the evaluation of rheumatic mitral stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. lipanj 2011.;4(6):580–8.
  25. Soliman OII, Anwar AM, Metawei AK, McGhie JS, Geleijnse ML, Ten Cate FJ. New Scores for the Assessment of Mitral Stenosis Using Real-Time Three-Dimensional Echocardiography. Sv. 4, *Current Cardiovascular Imaging Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2011. str. 370–7.
  26. Wu S, Chai A, Arimie S, Mehra A, Clavijo L, Matthews R V., i ostali. Incidence and treatment of severe primary mitral regurgitation in contemporary clinical practice. *Cardiovasc Revascularization Med*. 01. prosinac 2018.;19(8):960–3.
  27. Chehab O, Roberts-Thomson R, Ng Yin Ling C, Marber M, Prendergast BD, Rajani R, i ostali. Secondary mitral regurgitation: Pathophysiology, proportionality and prognosis. *Heart*. 01. svibanj 2020.;106(10):716–23.
  28. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009.;373(9672):1382–94.
  29. Watanabe N. Acute mitral regurgitation. Sv. 105, *Heart*. BMJ Publishing Group; 2019. str. 671–7. 3
  30. Arsalan M, Walther T, Smith RL, Grayburn PA. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. Sv. 38, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2017. str. 634–8.
  31. Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation—Part I. *Clin Cardiol*. veljača 1995.;18(2):97–102.
  32. Rodés-Cabau J, Taramasso M, O’Gara PT. Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: current and future perspectives. Sv. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. str. 2431–42.

33. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, i ostali. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution . Eur J Heart Fail. 01. kolovoz 2016.;18(8):891–975.
34. Jessup M. Neprilysin Inhibition — A Novel Therapy for Heart Failure. N Engl J Med. 11. rujan 2014.;371(11):1062–4.
35. Mazurek JA, Jessup M. Understanding Heart Failure. Heart Fail Clin. 2017.;13(1):1–19.

## 12. ŽIVOTOPIS

Moj životni put počeo je 7.rujna 1996. godine u Bjelovaru. Završio sam osnovnu školu u Velikoj Trnovitici gdje sam proveo cijelo djetinjstvo. Srednjoškolsko obrazovanje završio sam s odličnim uspjehom općeg smjera gimnazije u Bjelovaru. Za to vrijeme sam sudjelovao na brojnim natjecanjima od kojih bi istaknuo najveći uspjeh na njima, osvojeno 2. mjesto na državnom natjecanju iz biologije.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2015. godine. Kao student bio sam demonstrator na Katedri za anatomiju, Katedri za fiziologiju i imunologiju te na nastavi iz Kliničke propedeutike. Sudjelovao sam u radu Studentske sekcije za kardiologiju 2 godine kao član vodstva gdje sam organizirao različite radionice za studente. Kao dio vodstva, sudjelovao sam u organizaciji i provođenju edukativnog projekta po srednjim školama „Čuvajmo naše srce“ za koji smo dobili posebnu dekanovu nagradu. Na petoj godini i sam dobivam Dekanovu nagradu za uspjeh. Volontirao sam na Klinici za infektivne bolesti dr. Fran Mihaljević i u pozivnom centru MiZ-a.

Izvan nastave aktivno volontiram u mjesnom dobrovoljnom vatrogasnom društvu duži niz godina te sudjelujem na intervencijama istog.