

# Perkutana implantacija aortne valvule u usporedbi s kirurškom zamjenom valvule u bolesnika niskog rizika

---

Matić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:393249>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Katarina Matic**

**Perkutana implantacija aortne valvule u usporedbi s kirurškom  
zamjenom valvule u bolesnika niskog rizika**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Sestre Milosrdnice na Klinici za bolesti srca i krvnih žila pod vodstvom doc.dr.sc. Vjekoslava Radeljića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **POPIS KRATICA**

AF - Atrijska fibrilacija

AS - Aortalna stenoza

ACC - Američki kardiološki fakultet, eng. American College of Cardiology

AHA - Američko udruženje za srce, eng. American Heart Association

AVA - Površina aortalne valvule, eng. Aortic valve area

BAV - Balonska aortalna valvuloplastika

CA - Koronarna angiografija

CABG - Aortokoronarno premoštenje, eng. Coronary artery bypass grafting

CCT - Kompjutorizirana tomografija srca, eng. Cardiac Computed Tomography

CPB - Izvantjelesna cirkulacija, eng. Cardiopulmonary bypass

DSE - Dobutamin stres ehokardiografski test ,eng. Dobutamine stress

echocardiography

EACTS - Europsko društvo za kardiotorakalnu kirurgiju, eng. European Association  
for Cardio-Thoracic Surgery

ECHO - Ehokardiografija

EFLV - Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

EKG - Eletrokardiografija

ESC - Europsko kardiološko društvo, eng. European Society of Cardiology

EuroSCORE - eng. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

FAD - Američka agencija za hranu i lijekove, eng. Food and Drug Administration

LV - Lijevi ventrikul

NOTION – Nordiac Aortic Valve Intervention

PARTNER - Placement of AoRTic TraNscathetER Valves

PCI - Perkutana koronarna intervencija, eng. Percutaneous coronary intervention

PVR - Paravalvularna regurgitacija

RCT - Randomizirani kontrolirani klinički pokusi, eng. Randomized controlled trial

SAVR - Kirurška zamjena aortalnog zaliska, eng. Surgical aortic valve replacement

STS-PROM score - Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality score

SVD - Strukturalno propadanje bioloških zalistaka, eng. Structural valve deterioration

SVi - eng. stroke volume index

TAVI - Transkateterska implantacija aortalne valvule

TEE - Transezofagealni ultrazvuk srca

TVT - Transcatheter Valve Therapy

$V_{\max}$  - eng. Peak transvalvular velocity

## Sadržaj

1. SAŽETAK .....	
2. SUMMARY .....	
3. UVOD .....	1
4. AORTALNA STENOZA .....	3
4.1 Patofiziologija .....	4
4.2 Klinička slika .....	4
4.3 Dijagnostički postupak i klasifikacija.....	5
4.4 Liječenje.....	8
5. KIRURŠKA ZAMJENA AORTALNOG ZALISKA .....	9
5.1 Tehnika operacije.....	9
5.2 Izbor optimalnog umjetnog zaliska.....	10
5.3 Indikacije za kiruršku zamjenu aortalnog zaliska .....	12
6. TRANSKATETERSKA ZAMJENA AORTALNE VALVULE.....	13
6.1 Povijesni razvoj .....	14
6.2 Indikacije .....	16
6.3 Preproceduralna priprema .....	17
6.4 Zahvat .....	19
7. PACIJENTI NISKOGRIZIKA.....	20
7.1 Istraživanja.....	21
7.2 Komplikacije .....	23
8. ZAKLJUČAK.....	27
ZAHVALE .....	28
LITERATURA .....	29
ŽIVOTOPIS .....	37

# 1. SAŽETAK

Naslov rada: Perkutana implantacija aortne valvule u usporedbi s kirurškom zamjenom valvule u bolesnika niskog rizika

Ime i prezime autora: Katarina Matić

Aortalna stenoza (AS) najčešća je bolest srčanih zalistaka, a prevalencija joj svake godine raste kao posljedica starenja stanovništva. Zamjena nativnog aortalnog zaliska definitivna je metoda liječenja teške simptomatske aortalne stenozе. Dugi niz godina kirurška zamjena aortalnog zaliska (SAVR) bila je jedina dostupna metoda liječenja za pacijente s teškom aortalnom stenozom. Razvoj minimalno invazivne kirurgije i perkutane implantacije aortalne valvule započeo je revoluciju u liječenju pacijenata s teškom AS-om. U zadnjem desetljeću, transkateterska implantacija aortalne valvule (TAVI) etablirala se kao učinkovita terapijska metoda kod inoperabilnih pacijenata te pacijenata s visokim i umjerenim operativnim rizikom, a od nedavno indikacije su proširene na pacijente s niskim operativnim rizikom. Minimalna invazivnost zahvata, napredak u tehnici i iskustvo operatera omogućili su tako brzi razvoj i proširivanje indikacija za TAVI. Svaka zamjena aortalnog zaliska nosi rizik od komplikacija, a obje metode imaju svoja ograničenja. Dok su podaci o dugoročnim kliničkim ishodima i izdržljivosti bioloških valvula nakon SAVR dobro poznati, nedostatak istih za pacijenta niskog rizika podvrgnute TAVI-u predstavlja glavno ograničenje primjene TAVI metode kod pacijenta niskog rizika. Daljnja istraživanja i dugoročno praćenje niskorizičnih pacijenata liječenih TAVI-em ostavljaju prostor za daljnje proširivanje indikacija i pomicanje paradigme u liječenju pacijenata s teškom aortalnom stenozom.

Ključne riječi: aortalna stenoza, transkateterska zamjena aortalne valvule, kirurška zamjena aortalne valvule, pacijenti niskog rizika

## 2. SUMMARY

Title: Comparison of percutaneous implantation versus surgical replacement of aortic valve in low-risk patients

Author: Katarina Matic

Aortic stenosis (AS) is the most common heart valve disease and its prevalence is increasing every year as a result of the aging of the population. Replacement of the native aortic valve is the definitive treatment method for severe symptomatic AS. For many years, surgical aortic valve replacement (SAVR) was the only available treatment method. The development of minimally invasive surgery and percutaneous aortic valve implantation revolutionized the treatment of patients with severe AS. In the last decade, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has established as an effective therapeutic method in inoperable patients, patients with high and moderate operative risk, while recently the indications have been extended to patients with low operative risk. The minimal invasiveness of the procedure, advances in technique and the experience of the operator have enabled the rapid development and expansion of indications for TAVI. Every aortic valve replacement method carries risks and has a set of complications accompanied by their limitations. While data on the long-term clinical outcomes and durability of biological valves after SAVR are well known, the lack of data on the low-risk patient undergoing TAVI represents a major limitation to the application of the TAVI method in the low-risk patient. Further research and long-term follow-up of low-risk patients treated with TAVI leave space for further expanding the indications and shifting the paradigm in the treatment of patients with severe aortic stenosis.

Key words: aortic stenosis, transcatheter aortic valve replacement, surgical aortic valve replacement, low risk



### 3. UVOD

Aortalna stenoza (AS) je najčešća bolest srčanih zalistaka koja pogađa između 2% do 5% odraslog stanovništva (1). Prevalencija AS-a u svijetu iz godine u godinu sve više raste kao posljedica starenja stanovništva (2). Sukladno tome raste i potreba za zamjenom aortalnog zaliska kirurškim metodama ili perkutanom implantacijom. Kirurška zamjena aortalnog zaliska (SAVR) je dugo vremena predstavljala standard u liječenju teške simptomatske AS. Pacijentima pod visokim operativnim rizikom alternativne terapijske opcije bilu su palijativna perkutana balonska aortalna valvuloplastika (BAV) i medikamentozna terapija koje nisu imale značajan utjecaj na dugotrajni klinički ishod. Napredak minimalno invazivne kirurgije i razvoj transkateterske implantacije aortalne valvule (TAVI) do tada inoperabilnim pacijentima pružio je novu mogućnost liječenja s značajnim postoperativnim poboljšanjem kvalitete života (3). Prva klinička istraživanja koja su uspoređivala TAVI i SAVR fokus su stavila na neoperabilne pacijente i one pod visokim rizikom (4,5), a dobiveni rezultati prvotno su TAVI etablirali kao metodu izbora za visokorizične pacijente (6). Ohrabrujući rezultati, činjenica da je većina pacijenata s teškom aortnom stenozom pod umjerenim ili niskim operativnim rizikom (7) i minimalna invazivnost zahvata potaknuli su uključivanje sve većeg broja pacijenata svih rizičnih skupina s ciljem proširivanja indikacija za perkutanu implantaciju aortne valvule i mijenjanjem internacionalnih smjernica. Na temelju rezultata PARTNER 2 i SURTAVI istraživanja, koja su pokazala da TAVI ne daje statistički lošije rezultate u odnosu na kirurški zahvat kod pacijenata s umjerenim rizikom (8,9), Europsko kardiološko društvo (ESC) 2017.g proširilo je indikaciju za primjenu TAVI-a na pacijente umjerenog rizika (klasa IIa) (10). Iako su napredak u tehnici izvođenja,

prilagodba i razvoj bioprostetičkih valvula doveli do toga da broj TAVI zahvata kontinuirano raste do te mjere da je u nekim zemljama i premašio broj kirurških zahvata (11), još uvijek ostaje pitanje koja je metoda izbora za pacijente s niskim rizikom. 2019.g Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je primjenu TAVI-a kod pacijenata s niskim rizikom, a temelj za tu odluku bili su rezultati PARTNER 3 i Evolut Low-Risk istraživanja (12,13). Prema zadnjim smjernicama Američkog kardiološkog fakulteta (ACC) TAVI je u SAD-u terapijska opcija za tešku aortnu stenozu kod svih pacijenata neovisno o operativnom riziku (14), dok europske smjernice pacijente s niskim operativnim rizikom vide kao indikaciju za kiruršku zamjenu aortalnog zaliska (15).

Cilj ovog rada je dati uvid u povijesni razvoj TAVI-ja, prikazati prednosti i nedostatke u odnosu na kiruršku zamjenu, te elaborirati rezultate zadnjih istraživanja koja uspoređuju perkutanu implantaciju aortne valvule i kiruršku zamjenu kod pacijenata s niskim rizikom.

## 4. AORTALNA STENOZA

Aortalna stenoza je kronična progresivna bolest srčanih zalistaka uzrokovana suženjem ušća aorte zbog fibroze i kalcifikacije aortalnih listića s posljedičnim otežanim sistoličkim pražnjenjem lijeve klijetke. U razvijenom svijetu AS treća je najčešća kardiovaskularna bolest nakon koronarne srčane bolesti i arterijske hipertenzije (16) s prevalencijom od 3.4% među populacijom starijom od 75 godina (17). Aortalna skleroza pretklinički je stadij AS, prevalencija joj raste s dobi, a od AS razlikuje se u tome što unatoč fibrozi i kalcifikaciji aortalnih listića nema značajnih hemodinamskih utjecaja na protok krvi kroz aortu. Godišnje 1.9% pacijenta s aortalnom sklerozom razvije neki oblik AS (18). U starijoj populaciji AS uzrokovana je kalcifikacijom kongenitalnih bikuspidalnih valvula ili kalcifikacijom istrošenih trikuspidalnih valvula. Hemodinamski signifikantna stenoza manifestira se u petom i šestom desetljeću kod osoba s kongenitalnom bikuspidalnom valvulom, dok osobe s normalnom trikuspidalnom valvulom signifikantnu stenozu razvijaju u sedmom i osmom desetljeću. U mlađoj populaciji AS najčešće je posljedica preboljene reumatske groznice, njezina pojava češća je u zemljama u razvoju, a značajna stenoza razvija se u trećem i četvrtom desetljeću. U uvodu je rečeno kako prevalencija AS raste zbog starenja stanovništva što ukazuje da je jedan od glavnih rizičnih čimbenika upravo starija životna dob, dok podatak da osobe sa kongenitalnom biskupidalnom aortalnom valvulom simptome razvijaju jedan do dva desetljeća ranije nego one s triskupidalnom valvulom ističe važnost anatomske građe aortalne valvule. Ostale faktore rizika vezane uz razvoj AS čine: hiperlipidemija, dijabetes, metabolički sindrom, sistemska hipertenzija i pušenje (1).

## 4.1 Patofiziologija

Patofiziološki proces koji je se krije u podlozi AS je složen, a uključuje upalni proces uslijed mehaničkog oštećenja valvule, oksidativni stres, fibrozu valvula, angiogenezu i krvarenje (19). Listići aortalne valvule postaju rigidni i zadebljani što za vrijeme sistole rezultira nepotpunim otvaranjem ušća aorte i protokom krvi kroz vrlo uski otvor. Smanjenje površine otvora aortalne valvule dovodi do tlačnog opterećenja lijeve klijetke i razvoja koncentrične hipertrofije. Hipertrofija miokarda bez dilatacije lijeve klijetke kompenzacijski je mehanizam putem kojeg sistolička funkcija srca ostaje očuvana dugi niz godina (20). Slom kompenzacijskog mehanizma nastaje zbog sve većeg nesklada u funkciji srca kao pumpe i postopterećenja lijeve klijetke (21). Smanjena popustljivost srca dovodi do razvoja dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke sa porastom teledijastoličkog tlaka lijeve klijetke, povećanjem srednjeg tlaka u lijevom atriju i povećanjem plućnog kapilarnog tlaka što vodi do razvoja plućnog edema. Pad ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (EFLV) i porast plućnog kapilarnog tlaka obično su točka u kojoj dolazi do razvoja simptoma teške AS (21).

## 4.2 Klinička slika

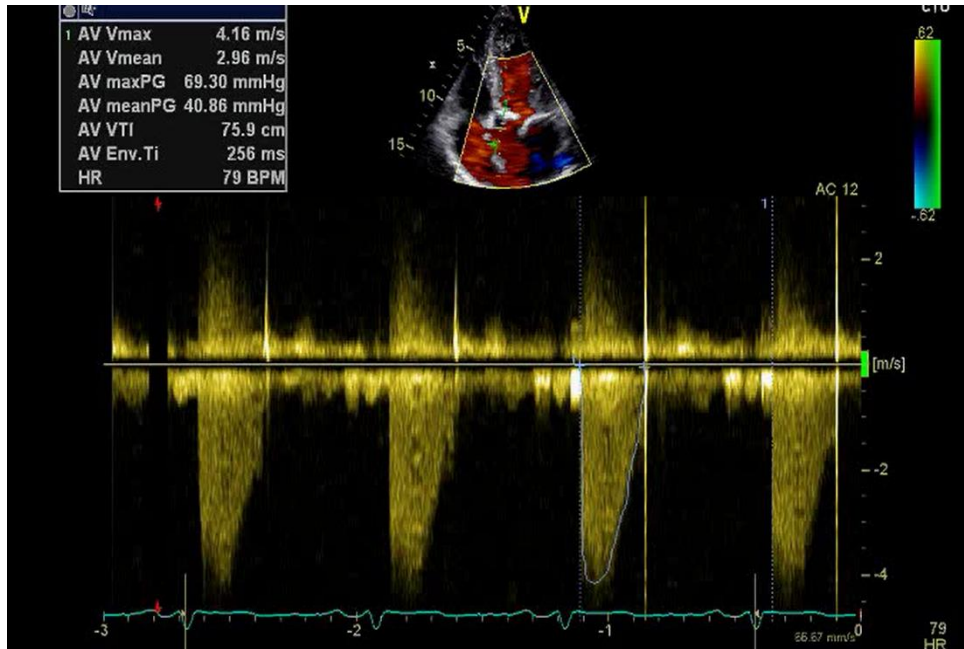
Aortalna stenoza može dugo vremena biti bez simptoma. Jednom kada je dijagnosticirana teška AS ( $V_{\max} \geq 4.0$  mm/s ili srednji gradijent tlaka  $\geq 40$  mmHg), razvoj simptoma nastupa unutar 2 – 5 godina (14). Najčešći prvi simptom AS je dispneja te otežano podnošenje napora. Klasični trijas simptoma AS-a čine: sinkopa, angina pectoris i zatajenje srca. Angina pectoris nastaje radi hipoperfuzije miocita zbog povećane potrebe hipertrofičnog miokarda za kisikom ili uslijed konkomitantne

koronarne bolesti koja zahvaća 50% oboljelih. U naporu osim zaduhe može doći do povremene sinkope zbog fiksnog minutnog volumena i pada tlaka. Jednom kada se razviju simptomi, bolest ubrzano napreduje sa smrtnim ishodom unutar 3 do 5 godina, ako se ne liječi (22). U fizikalnom nalazu karakterističan je pulsni val male amplitude i sporog uspona (pulsus parvus et tardus) (23). Auskultacijski čuje se oštar, ejekcijski krešendo - dekrešendo sistolički šum praćen izostankom aortalne komponente (A2) drugog srčanog tona (S2). Šum se širi od aortalnog polja prema vratu i karotidama, no kod starijih pacijenata šum se može umjesto prema karotidama širiti prema vršku srca (23,24).

### **4.3 Dijagnostički postupak i klasifikacija**

U ordinaciji primarne zdravstvene zaštite osim fizikalnog nalaza moguće je napraviti dvanaest kanalni EKG. Na EKG zapisu moguće je uočiti hipertrofiju LV-a, blok lijeve grane, a u uznapredovanoj fazi ST-denivelaciju i inverziju T vala u lateralnim odvodima kao posljedicu fibroze LV-a. Nedostatak EKG nalaza krije se u tome što ne postoji korelacija između EKG nalaza i ozbiljnosti hemodinamskih promjena uzrokovanih AS-om pa tako nalaz može biti uredan unatoč teškoj AS (22). Slikovne metode čine osnovu za postavljanje dijagnoze i procjenu stupnja težine AS. Doppler ehokardiografija (ECHO) zlatni je standard u procjeni površine i anatomije aortalne valvule, funkciji LV-a i njegovim dimenzijama, pruža uvid u srčanu morfologiju i eventualno postojanje neke druge valvularne patologije te u konačnici daje informacije za prognozu definirane bolesti (25,26). Tri su primarna hemodinamska parametra prema kojima se vrši klinička procjena težine AS: površina aortalne

valvule (AVA) izražena u  $\text{cm}^2$ , brzina protoka ( $V_{\text{max}}$ ) izražena u m/s i srednji transvalvularni gradijent tlaka izražen u mmHg. (Slika 1.)



**Slika 1.** Color-Doppler ehokardiografija kod pacijenta sa teškom aornom stenozom

Europsko i američko kardiološko društvo (ESC/ACC) prema vrijednostima tri ključna parametra dijeli AS u tri stupnja (27,28):

- *blaga*:  $AVA > 1.5 \text{ cm}^2$ ,  $V_{\text{max}} 2.6\text{-}2.9 \text{ m/s}$ , srednji gradijent tlaka  $< 20 \text{ mmHg}$
- *umjerena*:  $AVA 1.0\text{-}1.5 \text{ cm}^2$ ,  $V_{\text{max}} 3.0\text{-}4.0 \text{ m/s}$ , srednji gradijent tlaka  $20\text{-}40 \text{ mmHg}$
- *teška*:  $AVA < 1.0 \text{ cm}^2$ ,  $V_{\text{max}} \geq 4.0 \text{ m/s}$ , srednji gradijent tlaka  $> 40 \text{ mmHg}$ .

Teoretski je površina aortalne valvule izvrstan parametar za procjenu stupnja težine AS, ali problem postoji kada je  $AVA < 1 \text{ cm}^2$ , a srednji transvalvularni gradijent tlaka manji od  $40 \text{ mmHg}$  i brzina protoka manja od  $4 \text{ m/s}$  (23). Radi što preciznije procjene

težine AS i daljnjih kliničkih postupanja potrebno je uzeti u obzir transvalvularni protok koji je definiran kao vrijednost SVi (stroke volume index) i ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula (EFLV). Stroke volume index (SVi) je volumen krvi koje srce izbaci u sistoli (mL) podijeljen s površinom tijela ( $m^2$ ), a niski protok definiran je vrijednostima  $SVi \leq 35 \text{ mL}/m^2$  (15). Prema proširenim europskim i američkim smjernicama (14,15) četiri su potkategorije AS, kada je  $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$ :

1. Aortna stenoza s visokim gradijentom tlaka (srednji gradijent tlaka  $\geq 40$  mmHg,  $V_{\max} \geq 4.0 \text{ m/s}$ ,  $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$ ). Kod ovakvih vrijednosti radi se o teškoj AS bez obzira na vrijednosti EFLV-a i SVi-a.
2. Aortna stenoza s niskim gradijentom tlaka, s niskim protokom i smanjenom ejekcijskom frakcijom (srednji gradijent tlaka  $< 40$  mmHg,  $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$ ,  $EFLV < 50\%$ ,  $SVi \leq 35 \text{ mL}/m^2$ ). Potrebno je napraviti dobutamin stres ehokardiografski test (DSE) da se razluči da li se radi o teškoj ili pseudo-teškoj aortnoj stenozii.
3. Aortna stenoza s niskim gradijentom tlaka, niskim protokom i očuvanom ejekcijskom frakcijom (srednji gradijent tlaka  $< 40$  mmHg,  $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$ ,  $EFLV \geq 50\%$ ,  $SVi \leq 35 \text{ mL}/m^2$ ).
4. Aortna stenoza s niskim gradijentom tlaka, normalnim protokom i očuvanom ejekcijskom frakcijom (srednji gradijent tlaka  $< 40$  mmHg,  $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$ ,  $EFLV \geq 50\%$ ,  $SVi \geq 35 \text{ mL}/m^2$ ). Ova skupina obično ima umjerenu AS.

Kada je indicirana zamjena aortalne valvule potrebno je učiniti koronarografiju radi evaluacije potrebe za konkomitantnom revaskularizacijom. Kateterizacija LV-a je danas rezervirana samo za pacijente s teškom simptomatskom AS-om kod kojih neinvazivne metode ne pružaju dovoljno informacija.

## 4.4 Liječenje

Tijek bolesti aortalne stenozе nije moguće usporiti ili promijeniti medikamentnom terapijom već se kao jedina trajna opcija preporučuje zamjena aortalne valvule. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) i Europskog društva za kardiotorakalnu kirurgiju (ESCT) zamjena aortalne valvule preporuča se kod svih simptomatskih pacijenata s teškom AS-om, osim ako se zbog teških komorbiditeta ne očekuje poboljšanje u kvaliteti života nakon intervencije ili je stanje toliko ugrožavajuće da se očekuje smrt unutar godine dana (15). Intervencija je indicirana (preporuka klase I, razina dokaza B) kod simptomatskih pacijenata koji imaju tešku aortnu stenozu s visokim gradijentom tlaka i pacijenata s niskim protokom, niskim gradijentom tlaka i smanjenom ejijskom frakcijom te dokazom kontraktilne rezerve (srednji gradijent tlaka <40 mmHg, AVA 1 cm<sup>2</sup>, EFLV <50%, SVi ≤35 mL/m<sup>2</sup>). Kod asimptomatskih pacijenata intervencija je indicirana ukoliko imaju tešku AS praćenu sistoličkom disfunkcijom (EFLV <50%) bez drugog poznatog uzroka (preporuka klase I, razina dokaza B) i kod pacijenata koji razviju simptome za vrijeme testa opterećenja (preporuka klase I, razina dokaza B). U ostalim slučajevima u obzir treba uzeti konkomitantne bolesti i rizične faktore te individualiziranim pristupom procijeniti korisnost intervencije (15).

Kliničko praćenje ( watchful waiting ) preporuča se kod svih pacijenata, a ovisno o težini aortne stenozе ovisi i učestalost kontrolnih pregleda. Kod pacijenata s teškom AS preporuča se pregled svakih 6 mjeseci, kod umjerene AS svakih godinu dana dok se kod mlađih pacijenata s blagom AS kontrolni pregled preporuča svake 2-3 godine (15). Iako lijekovi ne mijenjaju tijek AS, poželjno je da svi pacijenti uzimaju odgovarajuću farmakološku terapiju za priležeće bolesti i faktore rizika.



Pacijentima s hipertenzijom terapiju treba započeti niskim dozama s postepenim titriranjem doze uz pomno kliničko praćenje kako bi se izbjegla hipotenzija (14).

Primjena ACE-inhibitora sigurna je u pacijenta s AS-om, a daje se pacijentima i prije razvoja simptoma i nakon kirurške i perkutane intervencije zbog mogućeg pozitivnog učinka na miokard (29). Statinima je potrebno liječiti hiperlipidemiju, iako za sada istraživanja govore da ne usporavaju tijek bolesti (30). Osobe koje nisu prikladne ili čekaju intervenciju, a razvile su simptome zatajivanja srca liječe se prema ESC smjernicama za zatajivanje srca (31).

Indikacije za određeni oblik intervencije opisane su u odgovarajućim podnaslovima u nastavku rada.

## **5. KIRURŠKA ZAMJENA AORTALNOG ZALISKA**

Kirurška zamjena aortalnog zaliska (SAVR), jedan je od najčešće izvođenih kardiokirurških zahvata s dugoročnim poboljšanjem simptoma i produljenjem stope preživljavanja kod bolesnika s teškom AS (32). Prvu uspješnu zamjenu aortalnog zaliska izveo je dr. Dwight Harken 1960.g, nedugo nakon revolucionarnog izuma stroja za izvantjelesnu cirkulaciju koji je zauvijek promijenio povijest kardiokirurgije (33). Otvorena operacija srca bila je više od 50 godina zlatni standard u liječenju teške AS s perioperativnom stopom smrtnosti od 1% (34).

### **5.1 Tehnika operacije**

Osnovna tehnika pristupa srcu tijekom kirurške zamjene aortalnog zaliska je putem medijane sternotomije. Pacijent je spojen na stroj za izvantjelesnu cirkulaciju (CPB)

dvostupanjskom kanilom, kanilacijom distalnog dijela uzlazne aorte i desnog atrija. Kako bi se postigao zastoj srca u dijastoli, otopina za kardioplegiju primjenjuje se izravno u ušća koronarnih arterija. Vaskularnim hvataljkama podveže se proksimalni dio uzlazne aorte te operator poprečnom incizijom aorte pristupa patološki promijenjenom zalisku. Promijenjeni se zalistak ekscidira, a s prstena aorte, koji ostaje *in situ*, pažljivo se uklanjaju nakupine kalcija u što većem opsegu kako bi se omogućila pravilna implantacija mehaničke ili biološke valvule. Umjetni se zalistak zašije u razini aortalnog prstena nakon čega se kirurški zatvara aorta (35).

Starija dob bolesnika, slabija funkcija LV-a, ženski spol, aktivni endokarditis, hitna operacija, NYHA stadij IV neki su od rizičnih faktora koji utječu na perioperacijsku stopu smrtnosti. Ovisno o promatranoj skupini stopa perioperacijske smrtnosti je između 1% (ispod 1% za one bez ijednog čimbenika rizika) i 6% (36).

Najčešće komplikacije zahvata su moždani udar ( 2%), infarkt miokarda ( 2%) i novonastali srčani blok koji zahtjeva ugradnju trajnog elektrostimulatora srca (<1%) .

Petogodišnje preživljenje iznosi između 75% do 85%. Najvažnija determinanta preživljenja nakon kirurškog zahvata je preoperativna funkcija srca kao pumpe, što je ejekcijska frakcija LV-a bolja to je stopa preživljenja nakon operacije duža (35).

## **5.2 Izbor optimalnog umjetnog zaliska**

Patološki aortalni zalistak može biti zamijenjen biološkim ili mehaničkim umjetnim zaliskom. Mehaničke umjetne valvule su dugotrajnije, ali i trombogene pa se uz njihovu implantaciju veže povećan rizik od krvarenja zbog nužnosti doživotne antikoagulacijske terapije antagonistima vitamina K. Stentirani ksenografti svinjskog ili goveđeg podrijetla najčešće su korištene biološke valvule, a njihova prednost je što

ne iziskuju dugogodišnju primjenu antikoagulacijske terapije. Ograničen vijek trajanja, zbog strukturalnog uništavanja bioloških zalistaka, te posljedična potreba za reintervencijom glavni su nedostaci bioloških umjetnih zalistaka (22). Meta analize pokazuju da strukturalno propadanje kirurških bioloških valvula (SVD) započinje 8 godina nakon implantacije, dok se hemodinamski značajnija SVD razvija nakon 10 godina (37). Izbor vrste umjetnog zaliska kod svakog pacijenta ovisi o dobi pacijenta, njegovim željama i prioritetima, riziku povezanom s uzimanjem antikoagulacijske terapije, ali i riziku od potrebe za reintervencijom zbog propadanja biološke valvule. Stoga se upotreba mehaničke valvule preporučuje pacijentima mlađim od 50 godina, ako ne postoje kontraindikacije za primjenu antagonista vitamina K. Kod pacijenata starijih od 65 godina, razumna je opcija implantacija biološke valvule, kako bi se izbjegao rizik od krvarenja povezan s antikoagulacijskom terapijom. Rizik za reintervencijom niži je nego kod mlađih pacijenta, jer očekivano trajanje biološke valvule premašuje očekivani životni vijek pacijenata (14). Velike retrospektivne opažajne studije, koje su uspoređivale kliničke ishode i stopu preživljenja kod pacijenta u dobi od 50 do 69 godina s implantiranom biološkom valvulom naspram onih s mehaničkom, pokazale su slične ishode za obje vrste umjetnih zalistaka (38–40). Stoga se kod pacijenata u dobi od 50 do 65 godina odluka donosi zajednički, nakon detaljnog informiranja pacijenta o prednostima i rizicima pojedinog umjetnog zaliska. Zaključno, mehaničke valvule preporučaju se mlađim pacijentima zbog mehaničke otpornosti, dok se biološke preporučuju starijima zbog povećanog rizika od krvarenja. Bitno je da se odluka donesene nakon informativnog razgovora s pacijentom te da se uvažavaju pacijentove želje i afiniteti u terapiji (14).

### 5.3 Indikacije za kiruršku zamjenu aortalnog zaliska

Jednom kada je postavljena indikacija za zamjenu zaliska biološkom umjetnom valvulom sljedeći je korak odabir između kirurške i transkateterske intervencije.

Odluku o vrsti intervencije donosi multidisciplinarni heart team, koji čine kardiolog, kardiokirurg, anesteziolog, radiolog i po potrebi drugi specijalisti, a odluka se temelji na pomnoj procjeni svakog pacijenta, potencijalnih kontraindikacija za pojedini zahvat (15,41). Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za kardiorakalnu kirurgiju ( ECS/EACTS) iz 2021.g kriteriji koji se procjenjuju i pokazuju prednost kirurške metode su: (15)

- kliničke karakteristike: kod mlađih pacijenata niskog rizika (pacijenti mlađi od 75 godina ,STS-PROM / EuroSCORE II <4%); preporuka klase I B
- anatomske i proceduralne kriterije: otežan ili nemoguć transfemoralni pristup, dimenzije prstena aorte neprikladne za TAVI, bikuspidni aortalni zalistak, valvularna morfologija (nisko ušće koronarnih arterija, stupanj i pozicija kalcifikata), prisutnost tromba u aorti ili lijevom ventrikulu
- konkomitantne kardiološke bolesti koje zahtijevaju intervenciju: koronarna bolest koja zahvaća više koronarnih žila i nužna je kirurška revaskularizacija, teška primarna bolest mitralne ili trikuspidalne valvule, proširenje/ aneurizma korijena aorte ili uzlaznog dijela aorte, hipertrofija septalne pregrade koja zahtjeva miektomiju (prema ECS smjernicama za liječenje kroničnog koronarnog sindroma iz 2019.g (42)).

Smjernice Američkog kardiološkog fakulteta (ACC) razlikuju se u tome što pacijenti s niskim operativnim rizikom nisu više indikacija samo za kiruršku metodu već je TAVI

postao metoda izbora za sve pacijente neovisno o operativnom riziku (14). Činjenica da je prosječna dob pacijenta uključena u PARTNER III i Evolut Low-Risk istraživanja, glavnih istraživanja na temelju kojih je došlo do proširivanja indikacija za TAVI, bila 73.4 godine (12,13) i nedostatak dokaza za primjenu TAVI-a u dobi mlađoj od 65 godina razlog su zašto i američke smjernice SAVR vide kao metodu izbora kod pacijenta mlađih od 65 godina (14).

U usporedbi s perkutanom implantacijom, pacijenti koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu duže borave u bolnici te je postoperativni opravak i povratak dnevnim normalnim aktivnostima duži. Teško krvarenje, akutno zatajenje bubrega i novonastala fibrilacija atriya učestalije su komplikacije kod pacijenata liječenih kirurškom metodom nego onih liječenih transkateterskom (14,15).

## **6. TRANSKATETERSKA ZAMJENA AORTALNE VALVULE**

Transkateterska implantacija aortalne valvule (TAVI) je područje minimalno invazivne kirurgije koje se ubrzano razvija unatoč prvim kritikama koje su pratile prvu izvršenu implantaciju 2002.g na inoperabilnom pacijentu sa teškom aornom stenozom (43).

TAVI se brzo etablirao kao metoda liječenja AS u razvijenom svijetu te je u zadnjem desetljeću izvedeno više od 400 000 perkutanih implantacija diljem svijeta (43).

U početku TAVI je bila terapijska opcija za inoperabilne pacijente i pacijente s visokim operativnim rizikom. Randomizirani kontrolirani klinički pokusi (RCT), koji su pokazali učinkovitost i sigurnost TAVI-a, doveli su do toga da je TAVI postao standard u liječenju pacijenta s visokim i umjerenim rizikom (44). Zadnja istraživanja na pacijentima niskog rizika (12,13,45,46) pokazala su da je TAVI u usporedbi s

SAVR jednako učinkovit te tako otvorila mogućnost daljnjeg proširivanja indikacija. Napredak tehnike i iskustvo operatera omogućili su brzi razvoj metode i proširivanje indikacija za perkutanu implantaciju u posljednjem desetljeću.

## 6.1 Povijesni razvoj

Prve korake prema minimalno invazivnom liječenju AS učinio je 1985.g Alain Cribier. On je izveo prvu balonsku aortalnu valvuloplastiku na 77 godišnjoj pacijentici s teškom neoperabilnom AS-om (47). Iako je neposredno nakon balonske valvuloplastike zamijećeno hemodinamsko poboljšanje, u 80% slučajeva došlo bi do ponovne stenoze aortne valvule te je metoda napuštena sredinom 90 godina prošlog stoljeća. Prva prava prekretnica dogodila se 2002.g kada je Alain Cribier sa svojim timom u francuskom gradu Rouenu izveo prvu transkatetersku ugradnju biološke valvule. 57-godišnji pacijent se nakon operacije odlično oporavljao te je došlo do značajnog hemodinamskog poboljšanja, ali je 4 mjeseca nakon zahvata preminuo uslijed infekcije nakon amputacije ishemične noge (47). Ovaj slučaj zainteresirao je znanstvenu zajednicu i otvorio vrata daljnjem istraživanju i evoluciji ove metode.

Randomizirani kontrolirani klinički pokusi postali su okosnica uvođenja TAVI-a u sve širu kliničku upotrebu. Prva su istraživanja provedena na pacijentima koji su do tada smatrani neoperabilnima (48,49). TAVI se pokazao kao učinkovitija metoda liječenja u usporedbi s tadašnjom standardnom terapijom koja je uključivala medikamentoznu terapiju i BAV (48,49). U prilog tome govore podatci objavljeni 2010.g u PARTNER B istraživanju gdje je mortalitet pacijenta liječen TAVI-em iznosio 30.7% naspram 50.7% kod onih liječenih dotadašnjom standardnom terapijom (48). Kod pacijenata s

visokim rizikom, TAVI je imao sličnu stopu mortaliteta kao i SAVR (5,50,51).

Međutim, TAVI je u istraživanju (PARTNER A) bio povezan s višom stopom vaskularnih komplikacija i neuroloških zbivanja (5,50). Slijedeći korak u procesu proširivanja indikacija za TAVI metodu dogodio se nakon objave rezultata istraživanja (PARTNER 2A, SURTAVI) koja su uspoređivala TAVI i SAVR kod pacijenata s umjerenim operativnim rizikom (1,8,9). TAVI je mao slične rezultate kao i SAVR kada se uspoređivao postotak preživljenja pacijenata i incidencija moždanog udara, ali je perkutana metoda imala veću incidenciju periproceduralnih vaskularnih komplikacija i veću stopu razvoja značajne paravalvularne regurgitacije (8,9,52,53). Na temelju dokaza proizašlih iz RCT-a, došlo je do promjena u američkim i europskim smjernicama za liječenje teške simptomatske aortalne stenoze. Američko i europsko kardiološko društvo (AHA/ACC i ECS/EACTS) je za TAVI kod neopreabilnih pacijenata (očekivano trajanje života >1.g) i pacijenta s visokim rizikom izdalo preporuku klase I (razina dokaza A), dok je kod pacijenata s umjerenim rizikom izdana preporuka klase IIa (razina dokaza B) (10,54).

Tri zadnje randomizirane kliničke studije ( PARTNER III, Evolut Low-Risk, NOTION) uspoređivale su TAVI i SAVR kod pacijenata niskog operativnog rizika (12,13,45,46).

U PARTNER III istraživanju među pacijentima s niskim rizikom liječenim TAVI-em stopa smrtnosti, razvoja moždanog udara i potrebe za rehospitalizacijom unutar 1 godine bila je statistički značajno niža nego kod pacijenta liječenih kirurškom metodom (12). Temeljeno na zadnjim istraživanja,zadnji pomak paradigme liječenja aortalne stenoze prema minimalno invazivnom načinu liječenja dogodio se 2019. g, proširenjem indikacija za perkutanu implantaciju i na pacijente niskog rizika od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) (55).

## 6.2 Indikacije

Jednom kada je postavljena indikacija za zamjenu zaliska biološkom umjetnom valvulom sljedeći je korak odabir između kirurške i transkateterske intervencije. Odluku o vrsti intervencije donosi multidisciplinarni heart team, koji čine kardiolog, kardiokirurg, anesteziolog, radiolog i po potrebi drugi specijalisti, a odluka se temelji na pomnoj procjeni svakog pacijenta, potencijalnih kontraindikacija za pojedini zahvat (15,41). Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za kardiorakalnu kirurgiju ( ECS/EACTS) iz 2021.g kriteriji koji se procjenjuju i pokazuju prednost perkutane metode su: (15)

- kliničke karakteristike: kod starijih pacijenata visokog rizika (pacijenti stariji od 75 godina ,STS-PROM / EuroSCORE II > 8%), prethodna kardiokirurška operacija (prisutnost aortokoronarne prenosnice), krhkost bolesnika (Katz index procjene >2 faktora); preporuka klase I A
- anatomske i proceduralne kriterije: mogućnost transfemoralnog pristupa, ukoliko je transfemoralni pristup nemoguć, a operacija kontraindicirana preporuča se neki od alternativnih pristupa, komplikacije radioterapije toraksa, porculanska aorta (teška kalcifikacija ascendentne aorte), očekivani nesklad veličine umjetnog zaliska i površine tijela pacijenta (  $AVA < 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \text{ BSA}$ ), teški deformitet toraksa ili skolioza.

Nakon zadnjeg odobrenja TAVI-a kod pacijenata niskog rizika, Američko kardiološko društvo (ACC/AHA) promijenilo je smjernice. Prema smjernicama iz 2020.g TAVI je sada sigurna opcija za sve pacijente starije od 65 godina s teškom aortnom stenozom neovisno o kirurškom riziku. Iako niski operativni rizik nije više



kontraindikacija za TAVI, zbog nedovoljne količine podataka o dugoročnoj izdržljivosti bioloških valvula, koje se implantiraju perkutano, SAVR se još uvijek preporuča kod mlađih pacijenata (14). Konačna odluka o metodi izbora kod pacijenata bez kontraindikacija za SAVR i TAVI donosi se nakon procjene: vaskularnog pristupa, kardioloških i nekardioloških komorbiditeta, očekivanog postoperativnog oporavka i stope preživljenja nakon zamjene zaliska te uvažavanja pacijentovih želja i afiniteta. Tu se ponovno ističe važnost multidisciplinarnog heart team-a (14,15).

U usporedbi s kirurškom zamjenom aortalnog zaliska, pacijenti nakon transkateterske implantacije aortalnog zaliska kraće borave u bolnici, brže se vraćaju dnevnim aktivnostima i normalnom životu zbog manje invazivnosti zahvata i manje postoperativne boli. Nakon transfemoralnog TAVI-a niža je stopa smrtnosti i rizik za razvoj postoperativnog moždanog udara, ali je veća incidencija vaskularnih komplikacija, paravalvularne regurgitacije, potrebe za ugradnjom trajnog elektrostimulatora i ponovne reintervencije zbog strukturalnog propadanja biološke valvule (14,15,56).

### **6.3 Preproceduralna priprema**

Dobra preproceduralna priprema ključan je faktor u procjeni operacijskog rizika i smanjenju komplikacija vezanih uz sam zahvat. Iako je ECHO zlatni standard u dijagnosticiranju i procjeni težine AS-e, kompjutorizirana tomografija (CCT) omogućuje uvid u anatomiju aorte, zaliska te distribuciju kalcifikata (57).

Prema ECS smjernicama prije samog TAVI zahvata potrebno je napraviti CCT radi što bolje procjene (15):

- a) anatomije aortalnog zaliska
- b) veličine i oblika prstena i korijena aorte
- c) opsega i distribucije kalcifikata na zalisku i žilama
- d) rizika za opstrukciju ušća koronarnih žila
- e) optimalne fluoroskopske projekcije
- f) pogodnog vaskularnog pristupa (transfemoralni, transapikalni, transaksijalni, transkavalni, transaortalni i transkarotidni) .

U slučaju kada je CCT kontraindiciran (npr. renalna insuficijencija) ili je nalaz teško protumačiti, transezofagealni ultrazvuk srca (TEE) može se koristiti kao alternativna metoda. Jedna od mana TEE-a je što interpretacija UZV nalaza ovisi o iskustvu i preciznosti operatera te se neke stvari mogu previdjeti (15).

Prije zamjene aortalne valvule kirurškim ili perkutanom pristupom indicirana je koronarna angiografija zbog visoke učestalosti konkomitantne koronarne bolesti srca (CAD) kod pacijenata s teškom AS (15). Prevalencija CAD među pacijentima s AS iznosi 30-50% (58,59), a prema nedavnim istraživanjima prevalencija iznosi  $\approx 60\%$  kod pacijenata podvrgnutih TAVI-u (8,9). Konkomitanta koronarna bolest srca povezana je s većim rizikom od komplikacija nakon zamjene aortalne valvule (60,61), stoga europsko i američko kardiološko društvo preporuča koronarnu revaskularizaciju kod pacijenata s indikacijom za zamjenu aortalne valvule (14,15).

Prema najnovijim ECT smjernicama preporuke za oblik revaskularizacije su:

- CABG se preporuča kod pacijenata s primarnom indikacijom za SAVR i suženjem koronarne arterije  $\geq 70\%$  (preporuka klase I, razina dokaza C)
- CABG treba razmotriti kod pacijenata s primarnom indikacijom za SAVR i

suženjem koronarne arterije  $\geq 50-70\%$  (preporuka klase II, razina dokaza C)

- PCI treba razmotriti kod pacijenata s primarnom indikacijom za TAVI i

suženjem koronarne arterije  $\geq 70\%$  (preporuka klase II, razina dokaza C)

- PCI treba razmotriti kod pacijenata s primarnom indikacijom za TAVI i

suženjem  $>70\%$  koje zahvaća proksimalne dijelove koronarne žile (preporuka klase II, razina dokaza C)

Rezultati nedavne metaanalize pokazali su da perkutani pristup (PCI i TAVI) ima slične kliničke ishode kao i kirurški pristup (SAVR i CABG) (62), što pokazuje da konkominatna kardiovaskularna bolest rješiva PCI-em ne bi trebala činiti zapreku za TAVI. PCI je u nekim istraživanjima izveden usporedno s TAVI-em, dok je u nekima prethodio TAVI-u, a pitanje učinkovitosti konkomitantne intervencije područje je interesa novih kontroliranih kliničkih studija s otvorenim pitanjem daljnjeg napretka minimalno invazivne kirurgije (15,62).

## 6.4 Zahvat

Transkateterska implantacija aortalne valvule može se izvesti u dubokoj sedaciji ili općoj anesteziji. Iako se u počecima TAVI izvodio samo u općoj anesteziji, uz duboku sedaciju veže se brži oporavak, kraći boravak u bolnici te niža smrtnost unutar prvih 30 dana od zahvata, stoga ne čudi podatak da je 2019.g 64% posto zahvata obavljeno u dubokoj sedaciji (63). Danas su za implantaciju dostupna dva tipa bioprostetičkih valvula: samošireće i balon šireće valvule. (64). Više je mogućnosti za implantacijski pristup, ali se u najviše slučajeva bira transfemoralni. Ukoliko on nije moguć zbog značajne kalcifikacije krvne žile, teške periferne arterijske bolesti, velikog tortuoziteta ilijačnih arterija ili prethodne operacija iliofemoralnog područja,

bira se jedan od alternativnih pristupa: transapikalni, transaksijalni, transkavalni, transaortalni i transkarotidni (65). Koji god pristup odabran, putem žice vodilice balonski se kateter uvodi u LV i postavlja na aortalni zalisak kako bi se stvorio dovoljno velik otvor za bioprostetiču valvulu. Nakon proširivanja aortalnog zaliska, putem žice vodilice do nativnog aortalnog zaliska uvodi se kateter sa bioprostetičkom valvulom smještenom na vrhu katetera. Stent je sastavni dio bioprostetičke valvule, a omogućuje učvršćivanje postavljene proteze. Kada je kateter smješten na odgovarajuće mjesto, do tada komprimirana bioprostetička se valvula širi, obliterirajući nativni aortalni zalistak koji postaje udloga za protezu (35). Za vrijeme balonske valvuloplastike i implantacije proteze potrebna je kratkotrajna ventrikularna tahikardija desnog ventrikula kako bi se umirio aortalni zalistak i omogućila što bolja implantacija (64).

Komplikacije TAVI-a mogu se razviti za vrijeme operacije, postoperativno u kratkom roku nakon operacije ili nekoliko godina nakon zahvata. Najteže komplikacije uključuju smrt, moždani i srčani udar. Rezultati nedavno provedene metaanaliza, koja je uspoređivala kliničke ishode perkutane i kirurške implantacije kod pacijenata svih rizičnih skupina, pokazali su da pacijenti liječeni TAVI-em imaju statistički značajno nižu stopu ukupnog mortaliteta i niži rizik za razvoj moždanog udara naspram pacijenata liječenih kirurškom metodom, ali viši rizik za razvoj vaskularnih komplikacija i potrebu za trajnom elektrostimulacijom srca (56).

## **7. PACIJENTI NISKOGRIZIKA**

Za procjenu kirurškog rizika i kategoriziranje pacijenata u one s niskim, srednjim ili visokim rizikom, koriste se dva bodovna sustava: EuroSCORE II i STS-PROM score.

Pacijenti koji se smatraju osobama s niskim operativnim rizikom imaju EuroSCORE II i STS-PROM score <4% (14,15). U procjeni rizika za TAVI, bodovni sustavi imaju svoja ograničenja jer ne uzimaju u obzir slabost pacijenta (eng. Frailty – označava nemogućnost samostalnog obavljanja dnevnih funkcija; hranjenje, oblačenje, osobna higijena, hodanje..) i anatomske karakteristike kao što su: porculanska aorta, deformiteti toraksa, prethodno zračenje toraksa (66). Zbog toga s se ne mogu koristiti kao samostalni pokazatelji operativnog rizika.

Pacijenti koji su bili uključeni u randomizirane kontrolirane kliničke pokuse Evolut Low-Risk i PARTNER III morali su zadovoljiti stroge kriterije uključivanja . Prema tadašnjim smjericama za liječenje valvularnih bolesti srca pacijent niskog rizika mora imati STS-PROM score <4%, biti samostalan u obavljanju dnevnih i životnih funkcija (eng. „lack of frailty“), mora imati odsustvo teških oštećenja organskih sustava i anatomske ograničenja za operaciju. Ukoliko je prisutan ijedan od rizičnih faktora, unatoč niskom STS-PROM score, pacijent se nalazi u kategoriji s umjerenim operativnim rizikom (27).

## **7.1 Istraživanja**

Rezultati randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa koji uspoređuju perkutanu implantaciju i kiruršku zamjenu aortalne valvule doveli su do proširivanja indikacija za TAVI i revolucije u liječenju pacijenata s teškom simptomatskom aortnom stenozom. Posljednja dva istraživanja (PARTNER III i Evolut Low-Risk) pokazala su da transkateterska implantacija nije manje učinkovita od kirurške zamjene aortalne valvule kod pacijenata s niskim rizikom u dvogodišnjem praćenju (12,13,56,67). Primarni ishod u PARTNER III istraživanju uključivao je smrt pacijenta od bilo kojeg

uzroka, razvoj moždanog udara i potrebu za hospitalizacijom iz kardiovaskularnih razloga. Neki od primarnih ishoda u razdoblju od 2 godine razvio se u 11.5% pacijenata liječenih TAVI-em. Usporedno, u grupi pacijenata liječenih kirurškom metodom, kod 17.4% pacijenata razvio se neki od definiranih primarnih ishoda što govori o superiornosti TAVI-a nad kirurgijom kada se promatraju samo primarni ishodi (67). U Evolut Low-Risk istraživanju primarni ishod definiran je kao smrt bilo kojeg uzroka i moždani udar s trajnim posljedicama. U dvogodišnjem razdoblju praćenja, u grupi pacijenata liječenih TAVI-em 5.3% pacijenta razvilo je neki od primarnih ishoda. Kod pacijenata liječenih kirurškom zamjenom aortalne valvule u 6.7% pacijenata zabilježen je neki od primarnih ishoda. Kada se uspoređuju samo primarni ishodi, rezultati Evolut Low-Risk istraživanja pokazuju da perkutana implantacija nije manje učinkovita nego kirurška zamjena aortalne valvule kod niskorizičnih pacijenata u radoblju praćenja od 2 godine (13). Sveukupno je u istraživanjima sudjelovalo 2528 pacijenta, većinom muškaraca s prosječnom dobi od 73 godine, a prosječni STS-PROM score iznosio je 1.9%. U istraživanju nisi sudjelovali pacijenti s bikuspidalnom aortalnim zaliskom, složenom koronarnom patologijom (SYNTAX > 22/32) i očekivanim trajanjem života manjim od 24 mjeseca (12,13).

NOTION istraživanje je pokazalo da ne postoji statistički značajna razlika u kliničkim ishodima između TAVI i SAVR metoda kod pacijenata starijih od 70 godina s niskim operativnim rizikom (45,68–70). Notion istraživanje je inicijalno uspoređivalo perkutanu i kiruršku zamjenu kod pacijenata svih rizičnih skupina (45,68), ali 81.8% pacijenata (njih 280) je imalo STS-PROM score <4% (69,70).

## 7.2 Komplikacije

Uz svaku zamjenu aortalnog zaliska povezan je rizik od razvoja komplikacija.

Najčešće komplikacije uključuju moždani udar, infarkt miokarda, novonastalu fibrilaciju atriya (AF) , akutno zatajenje bubrega, paravalvularnu regurgitaciju (PVR), potrebu za ugradnjom elektrostimulatora srca, vaskularne komplikacije i strukturalno propadanje biološke valvule (SVD). U tablici ( Tablica 1.) nalazi se prikaz učestalosti komplikacija u istraživanjima koja su uspoređivala TAVI i SAVR kod pacijenata s niskim rizikom.

Cerebrovaskularni incident važan je uzrok mortaliteta i morbiditeta koji prati zamjenu aortalne valvule, a može nastati kao posljedica operacije ili kao kasna komplikacija (71). Polovica moždanih udara javlja se unutar prvih 48 sati nakon TAVI-a, a najčešće su posljedica embolizacije cerebralnih arterija (72). U kasnoj fazi rizik za razvoj cerebrovaskularnog incidenta može povećati i novonastala fibrilacija atriya.

Paravalvularna regurgitacija nastaje kao posljedica neadekvatnog kontakta anulusa aorte i biološke valvule (73). Rizični faktori za razvoj PVR su: masivna kalcifikacija i asimetrija listića aortalnog zaliska, malpozicija ili kriva procjena veličine biološke proteze (72). Razvoj i težina paravalvularne regurgitacije utječu na oporavak pacijenta te je teška PVR prediktivni faktor ranog i kasnog mortaliteta (74). SAVR je uvijek imao nižu incidenciju paravalvularne regurgitacije jer se nativni zalistak ekscidira za vrijeme operacije, ali razvoj i primjena novih bioloških proteza doveli su do značajnog pada u razvoju PVR-a nakon TAVI-a (75).

Poremećaj u provođenju i potreba za ugradnjom trajnog elektrostimulatora srca je komplikacija, koja se unatoč unaprjeđenju tehnike i iskustva operatera često javlja

nakon transkateterske zamjene aortalne valvule (66). Najčešće se za vrijeme implantacije mehanički ozlijedi Hisov snop, koji prolazi ispod prstena aorte, ili lijeva grana snopa što dovodi do razvoja kompletnog bloka provođenja ili bloka lijeve grane (76,77). Točan utjecaj na jednogodišnje preživljenje se ne zna. Neke studije pokazuju da ugradnja elektrostimulatora srca nema utjecaj na mortalitet unutar 1 godine, dok rezultati TVT registra pokazuju da ugradnja elektrostimulatora negativno utječe na preživljenje (78–80).

Jedan od najvećih problema bioloških zalistaka je njihova izdržljivost i strukturalno propadanje (SVD). Kalcifikacije ili rascjep listića umjetnog zaliska mogu dovesti do ponovne stenoze ili aortalne regurgitacije uzrokujući deterioraciju funkcije valvule (81). Incidencija zatajenja funkcije biološke valvule i potreba za reoperacijom kod pacijenta kojima je ugrađena kirurška biološka valvula iznosila je 23% u razdoblju praćenja od 15 godina. Izdržljivost kirurške biološke valvule ovisi o dobi u kojoj je ugrađena pacijentu. Pacijenti mlađi od 65 godina imaju incidenciju od  $\approx 26\%$ , dok oni stariji od 65 godina  $\approx 9\%$ . Izdržljivost kirurških umjetnih zalistaka dobro je poznata, ali takvih podataka za umjetne zaliske ugrađene TAVI-em nedostaje (82). Incidencija SVD nakon TAVI-a razlikuje se u literaturima te oscilira u vrijednostima od  $<5\%$  do  $10\%$  unutar 1 godine,  $12-20\%$  nakon 5 godina i približno  $13-23\%$  nakon 8 godina (37,83). Prilikom evaluacije pacijenata za zamjenu aortalnog zaliska, nužno je procijeniti premašuje li očekivani životni vijek pacijenta strukturalnu izdržljivost biološke valvule te koliki je rizik za reoperaciju. Uzimajući u obzir tu problematiku, kod mlađih pacijenata s niskim operativnim rizikom i očekivanim životnim vijekom dužim od 15 godina preporuča se implantacije mehaničkih valvula. Incidencija SVD kod pacijenata liječenih TAVI-em područje je interesa novih istraživanja, stoga manjak



podataka o praćenju razvoja SVD kod TAVI valvula kroz duži vremenski period treba uzeti u obzir prilikom odlučivanja o vrsti zahvata.

**Tablica 1.** Usporedba komplikacija kod niskorizičnih pacijenata liječenih perkutanom i kirurškom metodom (72)

	<b>PARTNER III</b>	<b>Evolut Low Risk</b>	<b>NOTION</b>
Ukupna smrtnost u razdoblju 1 godine - svi uzroci + CVI	TAVI: 1.0% SAVR:2.5%	TAVI: 2.4% SAVR: 3.0%	TAVI: 4.9% SAVR: 7.5%
Moždani udar s invalidnosti u razdoblju 1 godine	TAVI: 0.2% SAVR:0.9%	TAVI: 0.8% SAVR: 2.4%	TAVI: 2.9% SAVR: 4.6%
Moždani udar bez invalidnosti u razdoblju 1 godine	TAVI: 1.0% SAVR: 2.2%	TAVI: 3.4% SAVR: 2.2%	
TIA u razdoblju 1 godine	TAVI:1.0% SAVR: 1.1%	TAVI: 1.7% SAVR: 1.8%	TAVI: 2.1% SAVR: 1.6%
Velike vaskularne komplikacije u razdoblju od 30 dana	TAVI: 2.2% SAVR: 1.5%	TAVI: 3.8% SAVR: 3.2%	TAVI: 5.6% SAVR: 1.5%
Akutna ozljeda bubrega(stadij II ili III) (u razdoblju od 30 dana)	TAVI: 0.4% SAVR: 1.8%	TAVI: 0.9% SAVR: 2.8%	TAVI: 0.7% SAVR: 6.7%
Novonastala atrijska fibrilacija(u razdoblju 1 godine)	TAVI: 5.0% SAVR: 39.5%	TAVI: 9.8% SAVR: 38.3%	TAVI: 21.2% SAVR: 59.4%
Implantacija trajnog pacemakera u razdoblju od 1 godine	TAVI: 7.5% SAVR: 5.5%	TAVI: 19.4% SAVR: 6.7%	TAVI: 38.0% SAVR: 2.4%
Opstrukcija koronarnih arterija koja zahtijeva intervenciju u razdoblju od 1 godine	TAVI: 0.2% SAVR: 0.7%	TAVI: 0.9% SAVR: 0.4%	Jedan pacijent zahtijevao CABG, nitko nije zahtijevao PCI
Infarkt miokarda u razdoblju od 1 godine	TAVI: 1.2% SAVR: 2.2%	TAVI: 1.7% SAVR: 1.6%	TAVI:3.5% SAVR: 6.0%
Tromboza zalistaka u razdoblju od 1 godine	TAVI: 1.0% SAVR: 0.2%	TAVI: 0.2% SAVR: 0.3%	Nije prijavljeno
Paravalvularna regurgitacija (≥umjereno)	TAVI: 0.6% SAVR: 0.5%	TAVI: 3.5% SAVR: 0.5%	TAVI: 15.7% SAVR: 17.7%
Nesklad između veličine umjetnog zaliska i površine tijela pacijenta u razdoblju od 30 dana, eng. patient-prosthesis mismatch	TAVI umjereno: 29.8% SAVR umjereno: 23.3%	TAVI umjereno: 5.0% SAVR umjereno: 15.7%	Nije prijavljeno
	TAVI teško: 4.3% SAVR teško: 6.3%	TAVI teško: 1.8% SAVR teško: 8.2%	Nije prijavljeno
Rehospitalizacija u razdoblju od 1 godine (radi zaliska ili samog postupka, uključujući kronično zatajenje srca)	TAVI: 7.3% SAVR: 11.0%	TAVI: 3.2% SAVR: 6.5% (hospitalizacija samo radi kroničnog zatajenja srca)	Nije prijavljeno

Kako bi se usporedili klinički ishodi i rizik za komplikacije kod pacijenata s niskim operativnim rizikom liječenih kirurškom ili perkutanom implantacijom aortalne valvule učinjena je metaanaliza 4 randomizirana kontrolirana klinička pokusa (84). Analiza je uključivala rezultate dobivene iz PARTNER III, Evolut Low-Risk, NOTION istraživanja i rezultate dobivene naknadom analizom SURTAVI istraživanja. Prema rezultatima analize niskorizični pacijenti liječeni perkutanom implantacijom imali su niži rizik za smrt bilo kojeg uzroka unutar godinu dana od zahvata. Pacijenti liječeni TAVI-em imali su nižu incidenciju novonastale fibrilacije atrijske, teškog krvarenja i razvoja akutnog zatajenja bubrega u usporedbi s pacijentima liječenim kirurškom metodom (84). Niži mortalitet u grupi pacijenata liječenih TAVI-em može biti posljedica manje invazivnosti zahvata u odnosu na kiruršku metodu, bržeg oporavka, ali i manje incidencije prethodno navedenih komplikacija za koje se zna da pogoršavaju klinički ishod. Incidencija moždanog udara, infarkta miokarda, vaskularnih komplikacija i potreba za hospitalizacijom zbog kardioloških razloga nije se razlikovala među pacijentima liječenim TAVI i SAVR metodom. Ipak, pacijenti liječeni transkatetrskom implantacijom imali su višu incidenciju paravalvularne regurgitacije (PVR) i poremećaja provođenja koji je zahtijevao ugradnju trajnog elektrostimulatora (84).

## 8. ZAKLJUČAK

Rezultati posljednjih istraživanja koja su uspoređivala TAVI i SAVR kod pacijenata s niskim rizikom dovela su do značajnog pomaka i napretka u liječenju teške aortalne stenoze. Pacijenti s niskim operativnim rizikom nisu više kontraindikacija za perkutanu implantaciju aortalne valvule te se očekuje da će broj pacijenata liječenih perkutanom metodom kroz slijedeće godine rasti. Važno je istaknuti da su randomizirana klinička istraživanja uključivala pažljivo izabrane pacijente, stoga rezultati nisu primjenjivi na sve pacijente koji pripadaju u skupinu niskorizičnih pacijenata. Bikuspidalni aortalni zalistak, složena koronarna patologija i kompleksna kalcifikacija prstena aorte bili su isključni kriteriji za sudjelovanje u istraživanjima te je kod takvih pacijenata SAVR još uvijek metoda izbora. Glavna zapreka primjene TAVI-a kod pacijenta niskog rizika je nedostatak podataka o dugoročnim kliničkim ishodima i izdržljivosti biološke valvule ugrađene perkutanom metodom. Nedostatak kliničkih dokaza, činjenica da je većina pacijenta u istraživanju bila starija od 70 godina razlog su zašto smjernice još uvijek kod mlađih pacijenata preporučuju ugradnju mehaničke valvule.

Zaključno, nedavna istraživanja proširila su indikaciju za TAVI-a, ali još uvijek kod svakog pacijenta individualni pristup, procjena rizičnih faktora, dobra periproceduralna obrada pacijenta od strane multidisciplinarnog tima i uvažanje pacijentovih želja nakon informativnog razgovora predstavljaju ključ u uspješnom liječenju pacijenta s teškom aortnom stenozom i niskim operativnim rizikom.

Rezultati dugoročnog kliničkog praćenja i daljni podaci o izdržljivosti valvula ugrađenih perkutanom putem predstavljaju okosnicu u daljnjem napretku minimalno invazivne kirurgije i daljnjoj promjeni smjernica i indikacija.

## ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru, doc. dr. sc. Vjekoslavu Radeljiću, na stručnom vodstvu i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svim svojim prijateljima na neizmornoj podršci, razumijevanju i motivaciji kroz ovih šest godina studiranja.

Najveće hvala mojoj obitelji na nesebičnoj ljubavi i neizmornoj podršci, koju su mi pružili na ovom akademskom putu. Hvala što uvijek vjerujete u mene, ne dopuštate da posustanem i gurate me da hrabro kročim dalje u život.

## LITERATURA

1. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Mar 3;2:16006.
2. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation*. 2020 May 26;141(21):1670–80.
3. Mahmaljy H, Tawney A, Young M. Transcatheter Aortic Valve Replacement. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431075/>
4. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1790–8.
5. Smith CR, Svensson LG, Makkar RR, Thourani VH, Herrmann HC, Pocock SJ. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;12.
6. Morrow RM, Kriza C, Urbán P, Amenta V, Amaro JAB, Panidis D, et al. Assessing the safety and efficacy of TAVR compared to SAVR in low-to-intermediate surgical risk patients with aortic valve stenosis: An overview of reviews. *Int J Cardiol*. 2020;11.
7. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary Real-World Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in 141,905 Low-Risk, Intermediate-Risk, and High-Risk Patients. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jan;99(1):55–61.
8. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609–20.
9. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1321–31.
10. Falk V, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. :53.
11. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 24;76(21):2492–516.

12. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695–705.
13. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1706–15.
14. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb;77(4):e25–197.
15. Beyersdorf F, Vahanian A, Milojevic M, Praz F, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021 Oct 22;60(4):727–800.
16. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan;127(1):143–52.
17. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. 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 Sep 10;62(11):1002–12.
18. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul;63(25):2852–61.
19. Akahori H, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M. Mechanisms of aortic stenosis. *J Cardiol*. 2018 Mar;71(3):215–20.
20. Gravanis MB, Robinson PH, Hertzler GL. Hypertrophic cardiomyopathy evolving into a hypokinetic and dilated left ventricle: Coronary embolization as a probable pathogenetic mechanism. *Clin Cardiol*. 1990;13(7):500–5.
21. Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Approach to Treatment With Percutaneous Valve Implantation. *Circ J*. 2011;75(1):11–9.
22. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, editors. Davidson’s principles and practice of medicine. 23rd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2018. 1417 p.
23. Bakaeen FG, Rosengart TK, Carabello BA. Aortic Stenosis. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):ITC1.
24. Grimard BH, Safford RE, Burns EL, School MM. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Aortic Stenosis*. 2016;93(5):8.

25. Prihadi EA, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul 1;20(7):740–8.
26. Tastet L, Tribouilloy C, Maréchaux S, Vollema EM, Delgado V, Salaun E, et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 30;74(4):550–63.
27. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):2440–92.
28. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012 Oct;42(4):S1-44.
29. Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug;16(8):834–41.
30. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1343–56.
31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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 of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
32. Carrel T, Heinisch PP. History, development and clinical perspectives of sutureless and rapid deployment surgical aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020 Sep;9(5):375–85.
33. Rajput FA, Zeltser R. Aortic Valve Replacement. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537136/>
34. Ryan CT, Almousa A, Zea-Vera R, Zhang Q, Amos CI, Coselli JS, et al. Outcomes of Aortic Valve Replacement for Chronic Aortic Insufficiency: Analysis of the Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg*. 2022 Mar;113(3):763–72.

35. Williams NS, O'Connell PR, McCaskie AW, editors. Bailey & Love's short practice of surgery. 27th edition. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2017. 1 p.
36. Mervar M, Beritić Stahuljak D, Šoša T, Ajduk M, Aljinović-Ratković N, Anić D, et al., editors. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. 1202 p. (Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu = Manualia Universitatis studiorum Zagrabiensis).
37. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, et al. Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):388–99.
38. Weber A, Noureddine H, Englberger L, Dick F, Gahl B, Aymard T, et al. Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov;144(5):1075–83.
39. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct 1;36(4):1152–8.
40. Chan V, Jamieson WRE, Germann E, Chan F, Miyagishima RT, Burr LH, et al. Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Jun 1;131(6):1267–73.
41. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoun JH, Desai MY, Kaul S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar;69(10):1313–46.
42. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
43. Kourkovieli P, Spargias K, Hahalis G. TAVR in 2017—What we know? What to expect? *J Geriatr Cardiol JGC*. 2018 Jan;15(1):55–60.
44. Tamburino C, Valvo R, Criscione E, Reddavid C, Picci A, Costa G, et al. The path of transcatheter aortic valve implantation: from compassionate to low-risk cases. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol*. 2020 Nov 18;22(Suppl L):L140–5.
45. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May;65(20):2184–94.



46. Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 12;73(5):546–53.
47. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet Lond Engl*. 1986 Jan 11;1(8472):63–7.
48. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597–607.
49. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1696–704.
50. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1686–95.
51. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Jun 20;385(9986):2477–84.
52. Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016 Dec 14;37(47):3503–12.
53. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet Lond Engl*. 2016 May 28;387(10034):2218–25.
54. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation [Internet]*. 2017 Jun 20 [cited 2022 Jul 4];135(25). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000503>
55. Commissioner O of the. FDA expands indication for several transcatheter heart valves to patients at low risk for death or major complications associated with open-heart surgery [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-indication-several-transcatheter-heart-valves-patients-low-risk-death-or-major>
56. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for

- treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019 Oct 7;40(38):3143–53.
57. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel MA. Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Sep;12(9):1835–48.
  58. Ortlepp JR, Schmitz F, Bozoglu T, Hanrath P, Hoffmann R. Cardiovascular risk factors in patients with aortic stenosis predict prevalence of coronary artery disease but not of aortic stenosis: an angiographic pair matched case–control study. *Heart*. 2003 Sep;89(9):1019–22.
  59. Rapp AH, Hillis LD, Lange RA, Cigarroa JE. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2001 May 15;87(10):1216–7.
  60. Sankaramangalam K, Banerjee K, Kandregula K, Mohananey D, Parashar A, Jones BM, et al. Impact of Coronary Artery Disease on 30-Day and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2017 Oct 11;6(10):e006092.
  61. Predictors of mortality after aortic valve replacement | *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2022 Jun 23]. Available from:  
<https://academic.oup.com/ejcts/article/32/3/469/5311116?login=false>
  62. Kotronias RA, Bray JH, Scarsini R, Rajasundaram S, Terentes-Printzios D, De Maria GL, et al. Transcatheter aortic valve replacement and percutaneous coronary intervention versus surgical aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting in patients with severe aortic stenosis and concomitant coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Nov;96(5):1113–25.
  63. Butala NM, Chung M, Secemsky EA, Manandhar P, Marquis -Gravel Guillaume, Kosinski AS, et al. Conscious Sedation Versus General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Jun 8;13(11):1277–87.
  64. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 21st edition. New York: McGraw Hill; 2022. 1 p.
  65. Pascual I, Carro A, Avanzas P, Hernández-Vaquero D, Díaz R, Rozado J, et al. Vascular approaches for transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis*. 2017 May;9(Suppl 6):S478–87.
  66. Patel KV, Omar W, Gonzalez PE, Jessen ME, Huffman L, Kumbhani DJ, et al. Expansion of TAVR into Low-Risk Patients and Who to Consider for SAVR. *Cardiol Ther*. 2020 Dec;9(2):377–94.

67. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 9;77(9):1149–61.
68. Søndergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Jun;9(6):e003665.
69. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation*. 2019 Jun 11;139(24):2714–23.
70. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, Nissen H, Petursson P, Kjeldsen BJ, et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2021 Aug 7;42(30):2912–9.
71. Cerebral embolic protection systems for transcatheter aortic valve replacement. [cited 2022 Jun 25]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joic.12573>
72. Spears J, Al-Saiegh Y, Goldberg D, Manthey S, Goldberg S. TAVR: A Review of Current Practices and Considerations in Low-Risk Patients. Khera S, editor. *J Intervent Cardiol*. 2020 Dec 24;2020:1–13.
73. Pinheiro CP, Rezek D, Costa EP, de Carvalho ESL, Moscoso FAB, Taborga PRC, et al. Paravalvular Regurgitation: Clinical Outcomes in Surgical and Percutaneous Treatments. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Jul;107(1):55–62.
74. Jerez-Valero M, Urena M, Webb JG, Tamburino C, Munoz-Garcia AJ, Cheema A, et al. Clinical Impact of Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights Into the Degree and Acuteness of Presentation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Sep 1;7(9):1022–32.
75. Barbanti M, Webb J, Gilard M, Capodanno D, Tamburino C. Transcatheter aortic valve implantation in 2017: state of the art. *EuroIntervention*. 2017 Sep;13(AA):AA11–21.
76. Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, Latib A, Mack M, Mittal S, et al. Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug;74(8):1086–106.
77. Thiele H, Kurz T, Feistritz HJ, Stachel G, Hartung P, Eitel I, et al. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J*. 2020 May 21;41(20):1890–9.

78. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, et al. Predictors and Clinical Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Jan;8(1):60–9.
79. Mas-Peiro S, Fichtlscherer S, Walther C, Vasa-Nicotera M. Current issues in transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Dis.* 2020 Apr;12(4):1665–80.
80. Fadahunsi OO, Olowoyeye A, Ukaigwe A, Li Z, Vora AN, Vemulapalli S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Nov;9(21):2189–99.
81. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Consens STATEMENT.* :10.
82. Rahimtoola SH. Choice of Prosthetic Heart Valve in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun;55(22):2413–26.
83. Costa G, Criscione E, Todaro D, Tamburino C, Barbanti M. Long-term Transcatheter Aortic Valve Durability. *Interv Cardiol Rev.* 2019 May 20;14(2):62–9.
84. Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, Sakhuja R, Passeri JJ, Inglessis I, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep;74(12):1532–40.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 10. studenog 1997. godine u Zagrebu. Od 2004. do 2012. pohađala sam Osnovnu školu Gračani, a svoje daljnje obrazovanje nastavila sam u Gimnaziji Tituša Brezovačkog u Zagrebu. Nakon završetka srednje škole, 2016. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Za vrijeme studija bila sam demonstrator na katedri za histologiju i embriologiju te aktivni član Studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju. U razdoblju pandemije COVID-19 volontirala sam u KB "Sveti Duh" i Klinici za dječje bolesti Zagreb. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.