

# Transkateterska implantacija aortalnog zaliska u liječenju aortalne stenoze

---

Ćefo, Alda

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:729187>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Alda Ćefo

TRANSKATETERSKA IMPLANTACIJA AORTALNOG ZALISKA

U LIJEČENJU AORTALNE STENOZE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Alda Ćefo

TRANSKATETERSKA IMPLANTACIJA AORTALNOG ZALISKA

U LIJEČENJU AORTALNE STENOZE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Naslovni doc.dr.sc. David Gobić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Vjekoslav Tomulić, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)

2. Izv.prof.dr.sc. Igor Medved, dr.med.

3. Doc.dr.sc. Tomislav Jakljević, dr.med.

Rad sadrži 47 stranica, 0 slika, 0 tablica, 40 literaturnih navoda.

# Zahvala

Veliko hvala mom mentoru, docentu Davidu Gobiću. Hvala Vam na znanju i vremenu koje ste uložili da odgovorite na sva moja pitanja i nedoumice, a u prvom redu zahvalna sam Vam na korektnoj suradnji i izuzetnom ljudskom pristupu.

Neizmjereno sam zahvalna svojim roditeljima i bratu. Ne postoje riječi kojima bih opisala koliko mi znači što ste u svakom trenutku života bili moj čvrsti oslonac i iskrena podrška. Na tome ću Vam biti vječno zahvalna.

Hvala Damiru i Nadji koji su bili važan dio ovog putovanja. Hvala Vam na ljubavi i prijateljstvu. Teške trenutke učinili ste lakšima, a one lijepe dodatno uljepšali.

I za kraj, hvala svim kolegicama i kolegama koji su kroz druženje i prijateljstvo sudjelovali u stvaranju lijepih uspomena na studentske dane.

# Sadržaj

1	Uvod .....	1
1.1	Anatomija, histologija i fiziologija aortalnog zaliska.....	2
1.2	Aortalna stenoza.....	3
1.2.1	Etiologija.....	3
1.2.1.1	Bikuspidalni aortalni zalistak.....	3
1.2.1.2	Reumatska bolest aortalnog zaliska.....	4
1.2.1.3	Degenerativne promjene aortalnog zaliska .....	4
1.2.2	Epidemiologija.....	5
1.2.3	Klinička slika.....	5
1.2.3.1	Simptomi .....	6
1.2.3.2	Fizikalni nalaz .....	6
1.2.4	Dijagnostički postupak .....	7
1.2.5	Procjena težine aortalne stenoze.....	8
1.2.5.1	Stadij A .....	8
1.2.5.2	Stadij B .....	8
1.2.5.3	Stadij C .....	9
1.2.5.4	Stadij D.....	9
1.2.6	Medikamentozno liječenje.....	10

1.2.7	Balonska valvuloplastika aortalnog zaliska .....	10
1.2.8	Indikacije za zamjenu aortalnog zaliska .....	11
1.2.8.1	Teška simptomatska aortalna stenoza .....	11
1.2.8.2	Teška asimptomatska aortalna stenoza.....	11
1.2.9	Kirurška zamjena aortalnog zaliska .....	12
1.2.9.1	Vrste umjetnih zalistaka.....	12
2	Svrha rada.....	13
3	Pregled literature na zadanu temu .....	13
3.1	Povijest transkateterske implantacije aortalnog zaliska .....	14
3.2	PARTNER studija .....	15
3.3	Odabir kandidata za TAVI .....	17
3.3.1	Indikacije.....	17
3.3.2	Kontraindikacije.....	18
3.3.2.1	Apsolutne kontraindikacije .....	18
3.3.2.2	Relativne kontraindikacije.....	18
3.4	Obrada pacijenata za zahvat .....	18
3.4.1	Slikovna obrada .....	19
3.4.1.1	Ehokardiografija .....	19
3.4.1.2	MDCT.....	19
3.4.1.3	Dijagnostička kateterizacija srca .....	20

3.5	Vrste uređaja za TAVI .....	20
3.5.1	Balonom šireći sustavi .....	21
3.5.2	Samošireći sustavi .....	21
3.6	Izvođenje zahvata .....	21
3.6.1	Anestezija .....	22
3.6.2	Antimikrobna profilaksa .....	23
3.6.3	Monitoring, antikoagulantna terapija i elektrostimulacija srca.....	23
3.6.4	Putevi pristupa .....	23
3.6.5	Postupak implantacije zaliska.....	24
3.6.6	Praćenje hemodinamskih parametara .....	26
3.7	Komplikacije.....	26
3.7.1	Periproceduralne komplikacije .....	27
3.7.1.1	Vaskularne komplikacije .....	27
3.7.1.2	Krvarenje .....	27
3.7.1.3	Perforacija ventrikularne stijenke.....	28
3.7.1.4	Valvularne komplikacije .....	28
3.7.1.5	Embolizacija proteze .....	29
3.7.1.6	Poremećaji srčanog ritma .....	29
3.7.1.7	Okluzija koronarnih arterija .....	30
3.7.1.8	Infarkt miokarda.....	30



3.7.1.9	Cerebrovaskularni incidenti .....	31
3.7.1.10	Akutna bubrežna ozljeda .....	31
3.7.2	Dugoročne komplikacije .....	31
3.7.2.1	Valvularna tromboza.....	32
3.7.2.2	Valvularna stenoza .....	32
3.7.2.3	Infektivni endokarditis .....	32
3.7.2.4	Kasno krvarenje.....	33
3.8	Praćenje i skrb nakon zahvata .....	33
3.8.1	Profilaksa infektivnog endokarditisa .....	33
3.8.2	Post-TAVI antitrombotska terapija.....	34
4	Rasprava .....	36
5	Zaključak.....	38
6	Sažetak.....	39
7	Summary .....	40
8	Literatura.....	41
9	Životopis .....	47

# Popis skraćénica i akronima

AS - aortalna stenoza

AVR - Aortic Valve Replacement (zamjena aortalnog zaliska)

SAVR - Surgical Aortic Valve Replacement (kirurška zamjena aortalnog zaliska)

TAVI - Transcatheter Aortic Valve Implantation (transkateterska implantacija aortalnog zaliska)

EKG - elektrokardiografija

RTG - radiografija

CAD - Coronary Artery Disease (koronarna bolest srca)

TTE - Transthoracic Echocardiography (transtorakalna ehokardiografija)

TOE - Transoesophageal Echocardiography (transezofagealna ehokardiografija)

$V_{\max}$  - maksimalna brzina protoka kroz aortalno ušće

$PG_{\text{Mean}}$  - srednji transvalvularni gradijent tlaka

AVA - Aortic Valve Area (površina aortalnog zaliska)

LVEF - Left Ventricle Ejection Fraction (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula)

LFLG AS - Low flow, Low gradient Aortic Stenosis (aortalna stenoza niskog protoka i niskog gradijenta)

AF – Atrial Fibrillation (atrijska fibrilacija)

BAV - Balloon Aortic Valvuloplasty (balonska valvuloplastika aortalnog zaliska)

ESC/EACTS - European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Europsko kardiološko društvo/Europsko udruženje za kardiotorakalnu kirurgiju)

FDA - Food and Drug Administration (američka Agencija za hranu i lijekove)

AHA/ACC – American Heart Association/American College of Cardiology (Američko udruženje kardiologa/Američki kardiološki koledž)

TF-TAVI - transfemoralni put pristupa za TAVI

TA-TAVI - transapikalni put pristupa za TAVI

MDCT - multidetektorska kompjuterizirana tomografija

MAC - Monitored Anesthesia Care (monitorirana anesteziološka skrb)

ARI - Aortic Regurgitation Indeks (indeks aortalne regurgitacije)

BMI – Body Mass Index (indeks tjelesne mase)

# 1 Uvod

Na razini Europe i Sjeverne Amerike aortalna stenoza (AS) najčešća je primarna valvularna bolest koja zahtijeva kiruršku ili transkatetersku intervenciju, a zbog dugoročnog trenda starenja svjetske populacije njena prevalencija u stalnom je porastu (1). Iako su pacijenti s aortalnom stenozom obično asimptomatski dugi niz godina, jednom kada simptomi nastupe, prognoza je loša. Smrtni ishod izgledan je unutar 2 godine od nastupa srčanog zatajenja, unutar 3 godine od nastupa sinkope te unutar 5 godina od nastupa anginozne boli (2). Navedene činjenice upućuju na potrebu za pravovremenim prepoznavanjem simptomatologije i početkom liječenja, a jedina dugoročno uspješna terapijska opcija za pacijente sa simptomatskom aortalnom stenozom jeste zamjena aortalnog zaliska (engl. Aortic Valve Replacement, AVR) (3). Kirurška zamjena aortalnog zaliska (engl. Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR) dugi je niz godina bila zlatni standard u liječenju simptomatske aortalne stenozе. Međutim, u današnje vrijeme sve je popularnija transkateterska implantacija aortalnog zaliska, odnosno TAVI (engl. Transcatheter Aortic Valve Implantation), a svoje mjesto pronašla je prvenstveno u liječenju inoperabilnih pacijenata i onih čiji je kardiokirurški rizik neprihvatljivo visok (1).

## 1.1 Anatomija, histologija i fiziologija aortalnog zaliska

Aortalni zalistak smješten je na aortalnom ušću, a zadaća mu je da za vrijeme sistole usmjeri struju krvi u aortu i spriječi njezin povratak u lijevi ventrikul. Za razliku od kuspidalnih zalistaka atrioventrikularnih ušća, aortalni zalistak je semilunaran. Građen je od tri polumjesečasta listića (lat. valvulae semilunares) po kojima je i dobio ime. Njihovu osnovu čini vezivno tkivo koje je sa obje strane obloženo endokardom te u njima nisu razvijena ni mišićna vlakna niti krvne žile (4). Kod imenovanja semilunarnih listića aortalnog zaliska koriste se tri skupine naziva. Prva skupina naziva temelji se na embrionalnom položaju listića koji prethodi potpunoj rotaciji srca, pa tako govorimo o stražnjem, desnom i lijevom listiću. Druga skupina naziva temelji se na njihovim približnim pozicijama u zrelom srcu pa stoga govorimo o prednjem, lijevom stražnjem i desnom stražnjem listiću. Međutim, zbog svoje jednostavnosti i nedvosmislenosti, danas je najrasprostranjenija treća skupina naziva, odnosno klinička terminologija koja nazive listića povezuje s koronarnim arterijama. Prema potonjoj nomenklaturi, listići aortalnog zaliska su desni koronarni, lijevi koronarni i nekoronarni listić, koji se često naziva i nesusjedni listić (5). Svaki od listića ima dva ruba i dvije površine. Dulji, insercijski rub, drži se na stijenci žile, a kraći, slobodni rub, okrenut je u smjeru lumena žile. Konveksna površina okrenuta je prema lumenu klijetke, a konkavna sa stijjenkom aorte omeđuje prostor nalik džepu koji se otvara periferno, a naziva se aortalnim sinusom (lat. sinus aortae). Ukupno tri aortalna listića na vanjskoj strani stijjenke proizvode izbočenja koja zadebljavaju početni dio uzlazne aorte u bulbus aorte (lat. bulbus aortae) (4). Semilunarni zalisci funkcioniraju bez aktivnog sudjelovanja muskulature. Za vrijeme sistole krv iz lijevog ventrikula nesmetano prolazi između semilunarnih listića u aortu, pri čemu se semilunarni listići priljubljuju uz stijjenku aorte. Završetkom sistole i početkom dijastole, krv se usmjerava

iz područja višeg tlaka u područje nižeg, odnosno, iz aorte natrag u lijevi ventrikul. Krv ispunjava aortalne sinuse pri čemu se semilunarni listići maksimalno udaljavaju od žilne stijenke, a slobodni rubovi im se priljubljuju jedan uz drugi zatvarajući na taj način aortalno ušće i sprječavajući povratak krvi iz aorte u lijevi ventrikul (4).

## 1.2 Aortalna stenoza

Aortalna stenoza (AS) je valvularna srčana bolest koja nastaje uslijed promjena na listićima aortalnog zaliska. Te promjene rezultiraju suženjem aortalnog ušća i posljedičnom opstrukcijom sistoličkog protoka krvi iz lijeve klijetke u aortu, što dugoročno dovodi do promjena u strukturi lijeve klijetke (6).

### 1.2.1 Etiologija

Uzroci aortalne stenozе dijele su dvije osnovne skupine: kongenitalni i stečeni. Najčešći kongenitalni uzrok je bikuspidalni aortalni zalistak, a u skupini stečenih uzroka najčešći su reumatska bolest aortalnog zaliska te degenerativne promjene aortalnog zaliska (6).

#### 1.2.1.1 Bikuspidalni aortalni zalistak

S prevalencijom od oko 1%, bikuspidalni aortalni zalistak jedna je od najčešćih kongenitalnih anomalija srca. Pojavljuje se sporadično ili kao autosomno dominantni nasljedni poremećaj promjenjive penetracije. Može biti izolirana lezija ili povezana s drugim prirođenim kardiovaskularnim poremećajima ili sindromima aortopatije (7). Zbog poremećaja u građi i motilitetu listića aortalnog zaliska dolazi do njihova mehaničkog oštećenja, fibroze i kalcifikacije. Bolest se obično očituje između 4. i 5. desetljeća života, a osim za nastanak

aortalne stenozе, bikuspidalni aortalni zalistak važan je čimbenik rizika za razvoj aortalne regurgitacije te infektivnog endokarditisa (8).

#### 1.2.1.2 Reumatska bolest aortalnog zaliska

Reumatska bolest aortalnog zaliska posljedica je preboljele reumatske vrućice (8). Karakterizirana je oštećenjem, fuzijom i sekundarnom kalcifikacijom listića zaliska uz zaostajanje manjeg otvora u sredini koji pruža otpor sistoličkom protoku krvi iz lijeve klijetke u aortu. Reumatski proces obično zahvaća i mitralni zalistak pa većina pacijenata uz reumatsku aortalnu stenozu ima i mitralnu stenozu ili regurgitaciju (9).

#### 1.2.1.3 Degenerativne promjene aortalnog zaliska

Degenerativne promjene aortalnog zaliska najčešći su uzrok aortalne stenozе u razvijenim zemljama (8). Skleroza aortalnog zaliska bez stenozе česta je pojava kod starijih osoba, a incidencija joj raste s dobi. Definira se kao zadebljanje aortalnog zaliska, obično uz barem blagu kalcifikaciju, bez značajnog gradijenta tlaka. Najčešće se detektira kao sistolički šum tijekom fizikalnog pregleda ili tijekom ehokardiografskog pregleda učinjenog zbog neke druge indikacije (9). Čimbenici rizika za njen razvoj su pušenje, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija, pretilost, metabolički sindrom te povišena koncentracija mokraćne kiseline u krvi (6). Skleroza aortalnog zaliska klinički je važna jer može progredirati u aortalnu stenozu o kojoj govorimo kada se zbog opsežne kalcifikacije stvara značajan gradijent tlaka, odnosno kada anterogradna brzina strujanja krvi preko abnormalnog aortalnog zaliska iznosi najmanje 2 m/s (9).

## 1.2.2 Epidemiologija

Učestalost uzroka aortalne stenozе pokazuje određene geografske varijacije. Na svjetskoj razini najčešći uzrok je reumatska bolest aortalnog zaliska dok su u Sjevernoj Americi i Europi vodeći uzrok degenerativne promjene trikuspidalnog i bikuspidalnog aortalnog zaliska (9).

Rezultati randomizirane prospektivne populacijske studije „The Tromsø Study“ koju je provela Sveučilišna bolnica Sjeverne Norveške, a koja je uključivala 3273 osobe, pokazali su da prevalencija aortalne stenozе raste s dobi. Od ukupnog broja ispitanika, 164 osobe imale su aortalnu stenozu, a njena prevalencija varirala je unutar pojedinih dobnih skupina. Za dobnu skupinu od 50 do 59 godina iznosila je 0,2%, za dobnu skupinu od 60 do 69 godina 1,3%, za dobnu skupinu od 70 do 79 godina 3,9% te za dobnu skupinu od 80 do 89 godina 9,8% (10).

## 1.2.3 Klinička slika

Pacijenti s aortalnom stenozom obično su asimptomatski dugi niz godina. Postoji velika varijabilnost u stupnju opstrukcije protoka koji je potreban za razvoj simptomatologije, što je rezultat razlike u konstituciji i fizičkoj aktivnosti pacijenata. U najvećem broju slučajeva simptomi se rijetko javljaju prije razvoja teške aortalne stenozе (11). Međutim, čak i teška aortalna stenozа može godinama biti asimptomatska zbog sposobnosti hipertrofirane lijeve klijetke da stvori povišen intraventrikularni tlak potreban za održavanje normalnog udarnog volumena. Kod većina pacijenata opstrukcija protoka postupno se povećava, a simptomatska postaje tek između 6. i 8. desetljeća života. Kod pacijenata s bikuspidalnim aortalnim zaliskom simptomi se razvijaju 1 do 2 desetljeća ranije (12).



### 1.2.3.1 Simptomi

Tri glavna simptoma su zaduha, bol u prsištu i sinkopa. Zaduha je najčešći simptom. Javlja se u oko 70-90% bolesnika, a rezultat je plućne kongestije uzrokovane povišenim teledijastoličkim tlakom. U početku se javlja samo pri naporu, a u poodmaklim fazama bolesti i u mirovanju. Bol u prsištu prisutna je u oko 60% bolesnika, a može se javiti u obliku prave anginozne boli ili osjećaja retrosternalne težine i nelagode. Sinkopa se javlja u oko 10% bolesnika kao rezultat smanjenja cerebralnog protoka. Ovisno o tome je li vezana uz napor ili ne, uzroci mogu biti različiti. Sinkopa u naporu posljedica je hipotenzije uzrokovane vazodilatacijom i fiksnim minutnim volumenom, a sinkope koje nisu vezane uz napor obično su uzrokovane poremećajima srčanog ritma ili preosjetljivošću karotidnog sinusa (8).

### 1.2.3.2 Fizikalni nalaz

Nalaz dobiven fizikalnim pregledom obično dobro korelira s težinom aortalne stenozе, a tri najznačajnija nalaza jesu: pulsni val male amplitude i sporog uspona (pulsus parvus et tardus), grubi ejectionski šum te nepocijepanost drugog srčanog tona (11). Kvaliteta arterijskog pulsa u aortalnoj stenozі odraz je opstrukcije protoka krvi prema periferiji, a najbolje se detektira auskultacijom nad karotidnim arterijama. Aortalnu stenozu prati grubi sistolički šum. Najbolje je čujan u drugom interkostalnom prostoru desno parasternalno, a širi se prema vratu (13). Intenzitet šuma odraz je veličine i brzine protoka krvi kroz aortalno ušće te turbulencije izazvane stenozom. Glasan šum (gradus  $\geq 4/6$ ) visoko je specifičan za tešku aortalnu stenozu, međutim, većina pacijenata sa teškom aortalnom stenozom ipak ima šum gradusa 3/6, a mnogi i gradusa 1/6 ili 2/6. Aortalna stenozа često je udružena s blagom aortalnom regurgitacijom zbog čega uz opisani sistolički šum aortalne stenozе može biti čujan i blagi dijastolički šum aortalne regurgitacije (11). Prvi srčani ton (S1) obično je normalan. Aortalna

komponenta (A2) drugog srčanog tona (S2), koja je posljedica zatvaranja aortalnog zaliska, kasni i javlja se istovremeno s pulmonalnom komponentom (P2) drugog srčanog tona (S2) čime se gubi njegova fiziološka pocijepanost u inspiriju pa je drugi srčani ton mekan i nepocijepan (11).

#### 1.2.4 Dijagnostički postupak

Nakon što se na osnovu anamnestičkih podataka i nalaza dobivenih fizikalnim pregledom postavi sumnja na aortalnu stenozu, zlatni standard za postavljanje konačne dijagnoze i procjenu težine bolesti je ehokardiografija. EKG i RTG grudnih organa nisu nužni za postavljanje dijagnoze, ali se rutinski rade u sklopu obrade pacijenata sa simptomima i znacima koji upućuju na srčanu patologiju (11). Kateterizacija srca više nije dio rutinskog dijagnostičkog postupka. Indicirana je prije intervencijskih postupaka za liječenje aortalne stenozе kako bi se isključila ili dokazala koronarna bolest srca (engl. Coronary Artery Disease, CAD), a njezina primjena u svrhu dobivanja hemodinamskih parametara za procjenu težine aortalne stenozе rijetko je kada potrebna (8). Ehokardiografija omogućuje prikaz anatomskih i strukturnih promjena aortalnog zaliska. Identificira se broj listića aortalnog zaliska te procjenjuje njihova debljina, pokretljivost i stupanj kalcifikacije. Dodatkom Dopplerskih mjerenja moguće je izmjeriti površinu aortalnog ušća i brzinu protoka kroz aortalno ušće. Na temelju dobivenih vrijednosti izračunavaju se srednji i maksimalni transvalvularni gradijent tlaka koji su bitni za procjenu težine aortalne stenozе. Rutinski se primjenjuje transtorakalna ehokardiografija (TTE), dok je transezofagealna ehokardiografija (TOE) korisna u slučajevima kada kvaliteta slike dobivena transtorakalnom ehokardiografijom nije optimalna (14).

## 1.2.5 Procjena težine aortalne stenozе

Aortalna stenozа progresivna je bolest, a stupnjevanje njezine težine temelji se na anatomiji aortalnog zaliska, hemodinamici, hemodinamskim posljedicama aortalne stenozе i simptomatologiji. Najvažniji hemodinamski parametri za stupnjevanje jesu maksimalna brzina protoka kroz aortalno ušće ( $V_{max}$ ), srednji transvalvularni gradijent tlaka ( $PG_{Mean}$ ) te površina aortalnog zaliska (engl. Aortic Valve Area, AVA). Na temelju izmjerene površine aortalnog zaliska dodatno se izračunava i indeksirana površina aortalnog zaliska koja predstavlja omjer površine aortalnog zaliska i ukupne tjelesne površine (15).

### 1.2.5.1 Stadij A

Stadiju A pripadaju pacijenti koji zbog postojanja jednog ili više rizičnih čimbenika imaju visok rizik za razvoj aortalne stenozе. Tu u prvom redu spadaju pacijenti s bikuspidalnim aortalnim zaliskom ili drugim kongenitalnim anomalijama aortalnog zaliska te pacijenti s aortalnom sklerozom. Kod pacijenata u ovoj skupini  $V_{max}$  je manja od 2 m/s (11).

### 1.2.5.2 Stadij B

Stadij B definiran je kao progresivna aortalna stenozа s blagom do umjerenom kalcifikacijom listića aortalnog zaliska uz smanjenje njihove pokretljivosti ili reumatskim promjenama aortalnog zaliska uz fuziju komisura (15). Pacijenti su asimptomatski, a u fizikalnom pregledu auskultacijom se može detektirati sistolički šum. Blagu aortalnu stenozu definirana  $V_{max}$  između 2,0 i 2,9 m/s ili  $PG_{Mean}$  manji od 20 mmHg, a umjerenu aortalnu stenozu  $V_{max}$  između 3,0 i 3,9 m/s, odnosno,  $PG_{Mean}$  između 20 i 39 mmHg (11).

### 1.2.5.3 Stadij C

Stadiju C pripadaju asimptomatski pacijenti s teškom aortalnom stenozom. U anatomskom smislu tešku aortalnu stenozu karakteriziraju opsežne kalcifikacije listića aortalnog zaliska uz značajnu redukciju njihovog motiliteta, a u hemodinamskom  $V_{\max} \geq 4$  m/s ili  $PG_{\text{Mean}} \geq 40$  mmHg (15). Iako je površina aortalnog zaliska često  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup>, specifične mjere površine aortalnog zaliska nisu nužne za postavljanje dijagnoze teške aortalne stenozе. Stadij C se ovisno o ejectiveskoj frakciji lijevog ventrikula (engl. Left Ventricle Ejection Fraction, LVEF) dodatno dijeli u podstadije C1 i C2, pa je tako u podstadiju C1 LVEF normalna, a u podstadiju C2 manja od 50% (11).

### 1.2.5.4 Stadij D

Stadiju D pripadaju simptomatski pacijenti s teškom aortalnom stenozom, a dodatno se dijeli u 3 podstadija. Podstadij D1 predstavlja tešku aortalnu stenozu visokog gradijenta. Definiraju je  $V_{\max} \geq 4$  m/s ili  $PG_{\text{Mean}} \geq 40$  mmHg. Iako je AVA uglavnom  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup>, a indeksirana AVA  $\leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, one mogu biti i veće u slučajevima kada je aortalna stenozа udružena s aortalnom regurgitacijom. Podstadij D2 predstavlja tešku aortalnu stenozu niskog protoka i niskog gradijenta (LFLG AS) s reduciranom LVEF (LVEF <50%). U mirovanju je AVA  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup> uz pridruženu  $V_{\max}$  manju od 4 m/s ili  $PG_{\text{Mean}}$  manji od 40 mmHg. Nakon niskodoznog dobutaminskog stres testa ehokardiografijom se prikazuje AVA <1,0 cm<sup>2</sup> uz  $V_{\max} \geq 4$  m/s (15). Podstadij D3 predstavlja tešku aortalnu stenozu niskog gradijenta i očuvane LVEF, a poznat je i pod nazivom paradoksalna teška aortalna stenozа niskog gradijenta. AVA je  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup> ili je indeksirana AVA  $\leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> uz  $V_{\max} < 4$  m/s ili  $PG_{\text{Mean}} < 40$  mmHg. Lijevi ventrikul je mali s niskim udarnim volumenom, a indeks udarnog volumena manji je od 35 mL/m<sup>2</sup> (11).

### 1.2.6 Medikamentozno liječenje

Medikamentozno liječenje rezervirano je za pacijente s asimptomatskom aortalnom stenozom, a primarni ciljevi su liječenje kardiovaskularnih čimbenika rizika i komorbiditeta, praćenje bolesti te rano uočavanje razvoja simptoma. Međutim, ne postoji medikamentozna terapija koja dokazano sprječava progresiju bolesti (16). Iako su rezultati retrospektivnih studija terapije statinima bili obećavajući, velika randomizirana prospektivna studija ipak je pokazala kako terapija statinima nema utjecaj na samu progresiju bolesti. Ipak, njihovu primjenu treba razmotriti kao mjeru primarne i sekundarne prevencije neželjenih događaja vezanih uz aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest kod visokorizičnih pacijenata (12). Većina odraslih pacijenata s aortalnom stenozom ima pridružene srčane komorbiditete, najčešće hipertenziju, koronarnu bolest srca (engl. Coronary Artery Disease, CAD) i atrijsku fibrilaciju (AF). Njihovom liječenju pristupa se sukladno važećim smjernicama (16). Profilaksa endokarditisa ograničena je samo na pacijente s endokarditisom u ranijoj anamnezi (12). Kod pacijenata sa simptomatskom aortalnom stenozom sama medikamentozna terapija nije pokazala značajnu učinkovitost u ublažavanju simptoma. Za ovakve pacijente terapija izbora je zamjena aortalnog zaliska (AVR) pri čemu se medikamentozna terapija može primijeniti u svrhu stabilizacije hemodinamskih parametara prije zahvata (17).

### 1.2.7 Balonska valvuloplastika aortalnog zaliska

Balonska valvuloplastika aortalnog zaliska (engl. Balloon Aortic Valvuloplasty, BAV) postupak je kojim se balon pomoću katetera uvodi na mjesto stenotičnog aortalnog zaliska. Potom se balon napuhuje pri čemu dolazi do proširivanja aortalnog prstena, odvajanja kalcificiranih listića aortalnog zaliska te posljedičnog poboljšanja hemodinamskih parametara

i olakšanja simptoma. Zbog velikog postotka restenoza unutar 6 mjeseci od zahvata i malog utjecaja na poboljšanje jednogodišnjeg preživljenja, ovaj zahvat danas se izvodi samo u iznimnim situacijama (18). Prema najnovijim ESC/EACTS smjernicama iz 2021. godine indiciran je kao privremena terapijska mjera kod hemodinamski nestabilnih pacijenata predviđenih za TAVI ili kiruršku zamjenu aortalnog zaliska (SAVR) te kod pacijenata s teškom aortalnom stenozom koji zahtijevaju hitnu visokorizičnu operaciju unutar nekog drugog organskog sustava (1).

### 1.2.8 Indikacije za zamjenu aortalnog zaliska

Zamjena aortalnog zaliska jedini je dugoročno učinkovit način liječenja teške aortalne stenozе. Kako bi se postavila indikacija za zamjenu aortalnog zaliska potrebno je učiniti obradu koja uključuje određivanje simptomatskog statusa pacijenta, stadija bolesti i ejekcijske frakcije lijeve klijetke te utvrditi proceduralni rizik i eventualno postojanje dodatne indikacije za kardiokiruršku operaciju (19).

#### 1.2.8.1 Teška simptomatska aortalna stenoza

Zamjena aortalnog zaliska indicirana je kod svih pacijenata s teškom simptomatskom aortalnom stenozom, uz izuzetak onih kod kojih je očekivani životni vijek čak i uz uspješno izveden zahvat  $\leq 1$  godine te u slučajevima kada je zbog prisutnosti značajnih komorbiditeta malo vjerojatno da će sama zamjena aortalnog zaliska u znatnijoj mjeri poboljšati kvalitetu života bolesnika (1).

#### 1.2.8.2 Teška asimptomatska aortalna stenoza

Zamjena aortalnog zaliska indicirana je kod asimptomatskih pacijenata s teškom aortalnom stenozom koji su posljedično razvili poremećaj funkcije lijevog ventrikula te kod

pacijenata koji su asimptomatski tijekom uobičajenih aktivnosti, ali razvijaju simptome tijekom testa opterećenja. U svim ostalim slučajevima, liječenje teške asimptomatske aortalne stenozе nije jasno indicirano te odluka o intervenciji zahtijeva pažljivu procjenu potencijalne koristi i rizika za svakog pacijenta (1).

### 1.2.9 Kirurška zamjena aortalnog zaliska

Kirurška zamjena aortalnog zaliska izvodi se operacijom na otvorenom srcu. Pacijent se uvodi u opću anesteziju, intubira i spaja na uređaj za izvantjelesni krvotok, a grudni koš otvara kako bi kirurg imao pristup srcu i aorti. Osnovni pristup kod izvođenja operacije je medijana sternotomija kojom kirurg u medijanoj liniji prsnog koša pravi rez od oko 25 cm te otvara grudni koš uzdužnim rezom prsne kosti. Međutim, postoji i minimalno invazivna kirurška zamjena aortalnog zaliska pri kojoj se pravi rez od oko 2 cm, a srcu pristupa kroz međurebrene prostore čime se izbjegava presijecanje prsne kosti. Većina pacijenata koji zahtijevaju izoliranu operaciju aortalnog zaliska kandidati su za minimalno invazivni zahvat, a njegova prednost je kraće trajanje samog zahvata, manja učestalost komplikacija te brži postoperativni oporavak (20).

#### 1.2.9.1 Vrste umjetnih zalistaka

Dvije osnovne vrste umjetnih zalistaka su mehanički i biološki, a izbor prvenstveno ovisi o dobi bolesnika, komorbiditetima te očekivanom životnom vijeku. Mehanički umjetni zalisci građeni su od materijala na bazi ugljika. Najčešće imaju dva listića, a glavna prednost im je neograničen vijek trajanja. Glavni nedostatak mehaničkih umjetnih zalistaka je potreba za doživotnim uzimanjem antikoagulantne terapije. Biološki umjetni zalisci izrađeni su od goveđeg perikarda ili obrađenih svinjskih aortalnih zalistaka. Zbog njihove podložnosti

degenerativnim promjenama životni vijek ograničen im je na 10 do 15 godina. Glavna prednost je što ne zahtijevaju antikoagulantnu terapiju. Obzirom na navedeno, osobama mlađim od 65 godina bez kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju preporučuju se mehanički zalisci. Onima kojima je antikoagulantna terapija kontraindicirana i osobama starijim od 65 godina preporučena je ugradnja biološkog aortalnog zaliska (21).

## 2 Svrha rada

Aortalna stenoza jedna je od najčešćih valvularnih bolesti u svijetu. Prevalencija bolesti raste sa dobi, a u općoj populaciji procjenjuje se na 2 do 10%. Nekada je kardiokirurška zamjena aortalnog zaliska bila zlatni standard u liječenju teške aortalne stenoze, međutim, zbog značajnih komorbiditeta i visokog kirurškog operativnog rizika mnogi pacijenti ne zadovoljavaju kriterije za izvođenje iste. Kod takvih pacijenata zlatnim standardom liječenja danas se smatra TAVI, odnosno, transkateterska implantacija aortalnog zaliska. Stoga je svrha ovoga rada dati uvid u kriterije koji moraju biti zadovoljeni za izvođenje zahvata, pobliže objasniti pripremu za zahvat i način na koji se izvodi, upozoriti na moguće komplikacije i osvrnuti se na tijek oporavka.

## 3 Pregled literature na zadanu temu

Transkateterska implantacija aortalnog zaliska primjer je inovativnog, sigurnog i učinkovitog postupka koji dokazano umanjuje teret bolesti poboljšavajući kvalitetu života i preživljenje pacijenata s aortalnom stenozom. Zbog svoje minimalne invazivnosti i dokazane učinkovitosti u smanjenju valvularne stenoze, ova metoda široko je prihvaćena, kako od strane liječnika, tako i od strane pacijenata. Entuzijizam koji je zavladao oko primjene ove tehnike



poduprla su i brojna istraživanja koja su ukazala na kliničku ekvivalenciju između transkateterske implantacije aortalnog zaliska i kirurške operacije koja zahtjeva opću anesteziju, opsežnu kiruršku traumu te srčani zastoj i upotrebu uređaja za izvantjelesnu cirkulaciju. Stoga se TAVI smatra disruptivnom inovacijom koja je dovela do značajnih promjena u pristupu liječenju bolesti aortalnog zaliska, baš kao što je 40-ak godina ranije uvođenje koronarnih stentova napravilo na polju liječenja koronarne bolesti srca (22).

### 3.1 Povijest transkateterske implantacije aortalnog zaliska

Priča o transkateterskoj implantaciji aortalnog zaliska počela je u veljači 1989. godine kada je doktor Henning Rud Andersen, inspiriran predavanjima Julia Palmaza - izumitelja balonom širećih stentova, došao na ideju umetanja biološkog zaliska unutar velikog stenta i njegove implantacije pomoću tehnike slične onoj koju je opisao doktor Palmaz. Doktor Andersen je samostalno proizveo stent promjera 30 mm koristeći metalne žice te u njega postavio svinjski aortalni zalistak. Prvu implantaciju izveo je na svinji 1. svibnja 1989. godine. Iako je postupak prošao bez neželjenih događaja, u narednim pokusima koji su se provodili povremeno je dolazilo do okluzije koronarnih arterija i embolizacije zaliska. Njegova ideja nije privukla mnogo pažnje, a njegov rad odbili su neki od najuglednijih medicinskih časopisa opisujući ga „niskoprioritetnim“. Za doktora Andersena putovanje je završilo 1995. godine kada je tvrtka Stanford Surgical Technologies licencirala njegov patent uz obećanje da će razviti njegovu tehnologiju. Unatoč obećanju, to se nije dogodilo. Stanford Surgical Technologies je postao Heartport koji je 2001. godine ekskluzivnu licencu prodao kompaniji Percutaneous Valve Technologies osnovanoj 1999. godine. Kompaniju je u prosincu 2003. godine kupila tvrtka Edwards Lifesciences koja je 2004. godine razvila „Sapien Valve“, prvi prostetički aortalni zalistak odobren od strane američke Agencije za hranu i lijekove (engl.

Food and Drug Administration, FDA). U studenom 2011. FDA je dala odobrenje za njegovu primjenu kod inoperabilnih pacijenata, a u listopadu 2012. godine za upotrebu kod pacijenata sa visokim operativnim rizikom (22).

Prva transkateterska implantacija aortalnog zaliska na čovjeku izvedena je 16. travnja 2002. godine u bolnici Charles Nicolle na Sveučilištu u Rouenu u Francuskoj. Izveo ju je jedan od suosnivača kompanije Percutaneous Valve Technologies i otac balonske vavuloplastike, Alain Cribier. Radilo se o 57-godišnjem inoperabilnom pacijentu sa teškom kalcificirajućom stenozom aortalnog zaliska. Pacijent se prezentirao kardiogenim šokom s ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula od samo 12%, a multipli komorbiditeti predstavljali su kontraindikaciju za kiruršku zamjenu aortalnog zaliska. Pacijent je imao i neuspjelu aortobifemoralnu premosnicu te je bolovao od teške periferne vaskularne bolesti. Navedeno je onemogućavalo predviđeni transfemoralni pristup zbog čega je korišten alternativni put pristupa. Zahvat je uspješno izveden te je rezultirao značajnim hemodinamskim poboljšanjem. Nažalost, pacijent je preminuo 4 mjeseca kasnije zbog komplikacija koje nisu bile vezane uz sam zahvat (23).

## 3.2 PARTNER studija

Nakon što je transkateterska implantacija aortalnog zaliska predstavljena svijetu, uslijedila je potreba za procjenom nove tehnike, u prvom redu, potreba za usporedbom nove tehnike sa dotadašnjim modalitetima liječenja aortalne stenozе. Upravo s tim ciljem napravljena je prospektivna, randomizirana studija „PARTNER“. Studija se sastojala od dvije kohorte ispitanika: „PARTNER A“ i „PARTNER B“. Kohortu „PARTNER A“ činilo je 699 pacijenata s visokim rizikom za kardiokirurški zahvat (STS score >10% , procijenjeni rizik smrtnosti >15%), a kohortu „PARTNER B“ 358 inoperabilnih pacijenata (24).

Unutar kohorte „PARTNER A“ cilj je bio usporediti TAVI i kiruršku zamjenu aortalnog zaliska (25). Ispitanici su nasumično podijeljeni u dvije skupine. Prvu skupinu činilo je 348 pacijenata predodređenih za TAVI, od čega 244 pacijenta za transfemoralni pristup (TF-TAVI), a 104 za transapikalni (TA-TAVI). Drugu skupinu činio je 351 pacijent predodređen za kiruršku zamjenu aortalnog zaliska. Pri tome su ispitanici morali zadovoljavati sljedeće kriterije: površina aortalnog zaliska  $<0.8 \text{ cm}^2$ , srednji transvalvularni gradijent tlaka  $>40 \text{ mmHg}$  ili maksimalni transvalvularni gradijent tlaka  $>64 \text{ mmHg}$  te očekivano preživljenje  $>1$  godine. Rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku u jednomjesečnom i jednogodišnjem preživljenju između ove dvije skupine pacijenata čime je pokazano da TAVI uspješno parira dotadašnjem zlatnom standardu u liječenju aortalne stenozе - kirurškoj zamjeni aortalnog zaliska (24). Pacijenti liječeni TAVI tehnikom pokazali su brži oporavak unutar 30 dana, ali i visok postotak vaskularnih komplikacija i moždanih udara, dok su pacijenti podvrgnuti operativnom zahvatu imali visoku incidenciju atrijske fibrilacije i značajnih krvarenja (25).

Unutar kohorte „PARTNER B“, cilj je bio usporediti TAVI i konzervativno liječenje aortalne stenozе, uključujući balonsku valvuloplastiku aortalnog zaliska (BAV) (25). Ispitanici su i ovdje nasumično podijeljeni u dvije skupine. Prvu skupinu činilo je 179 pacijenata predodređenih za TAVI, a drugu skupinu isto toliko pacijenata predodređenih za konzervativno liječenje (24). Rezultati su pokazali da postoji statistički značajno veće jednomjesečno i jednogodišnje preživljenje pacijenata liječenih TAVI-jem u odnosu na pacijente liječene konzervativno. Negativnom stranom TAVI-ja pokazala se povećana incidencija moždanih udara, kako nakon mjesec dana, tako i nakon jedne godine od zahvata (25).

Temeljem navedenih rezultata, PARTNER studija pokazala je da, unatoč povećanoj incidenciji moždanih udara i vaskularnih komplikacija nakon TAVI-ja, postoji izrazito dobro preživljenje pacijenata liječenih ovom tehnikom. Stoga je nakon objavljivanja studije ova metoda liječenja postala široko prihvaćena, a povećana incidencija navedenih komplikacija ukazala je na potrebu za daljnjim razvojem i usavršavanjem same tehnike (24).

### 3.3 Odabir kandidata za TAVI

Kod pacijenata s indikacijom za zamjenu aortalnog zaliska, izbor između TAVI-ja i konvencionalne kirurške zamjene temelji se na procjeni kirurškog rizika. Konačnu odluku donosi stručni tim, tzv. tim za srce (engl. Heart Team), kojeg čine kardiolozi, kardiokirurzi, anesteziolozi te po potrebi i drugi specijalisti. Ukupni kirurški rizik procjenjuje se za svakog pacijenta pojedinačno kombinacijom bodovnih sustava: EuroSCORE II (engl. Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) i STS-PROM (engl. Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality) (26).

#### 3.3.1 Indikacije

Prema ESC/EACTS smjernicama iz 2021. godine, izvođenje TAVI-ja preporučuje se kod pacijenata starije životne dobi ( $\geq 75$  godina), pacijenata čiji je operativni rizik prema STS-PROM bodovnom sustavu ili EuroSCORE II bodovnom sustavu  $>8\%$  te kod inoperabilnih pacijenata (1). Prema smjernicama AHA/ACC iz 2014. godine TAVI se preporučuje kod svih pacijenata s indikacijom za zamjenu aortalnog zaliska koji imaju prohibitivni operacijski rizik i čije je predviđeno vrijeme preživljenja nakon TAVI-ja najmanje 12 mjeseci (27).

### 3.3.2 Kontraindikacije

Kod odabira kandidata za TAVI iznimno je važno identificirati eventualno postojanje apsolutnih i relativnih kontraindikacija (28).

#### 3.3.2.1 Apsolutne kontraindikacije

Apsolutne kontraindikacije za izvođenje TAVI-ja su očekivano trajanje života nakon zahvata kraće od 12 mjeseci, značajni komorbiditeti zbog kojih poboljšanje kvalitete života nakon samog zahvata nije izvjesno, neadekvatna veličina aortalnog prstena, odnosno manja od 18 ili veća od 34 mm, simetrična kalcifikacija zaliska, premala udaljenost između aortalnog prstena i ušća koronarnih arterija, aterosklerotski plakovi s mobilnim trombima unutar uzlazne aorte te slučajevi kada nema dostupnog kardiokirurga i kada tim za srce nije oformljen ili nije potvrdio opravdanost izvođenja zahvata (28).

#### 3.3.2.2 Relativne kontraindikacije

Relativne kontraindikacije uključuju neadekvatan transfemoralni ili subklavijski pristup, bikuspidalni aortalni zalistak, hemodinamsku nestabilnost te opsežnu disfunkciju lijevog ventrikula (28).

### 3.4 Obrada pacijenata za zahvat

Prije izvođenja zahvata potrebno je učiniti određena testiranja u svrhu procjene bolesnika i odabira optimalnih kliničkih uvjeta za izvođenje zahvata. Navedena testiranja obuhvaćaju rutinske krvne testove, EKG i slikovnu obradu (29).

### 3.4.1 Slikovna obrada

Ciljevi slikovne obrade su potvrditi prikladnost pacijenta za zahvat te procijeniti predviđeni put pristupa i anatomske karakteristike kako bi se odabrala prikladna vrsta i veličina uređaja te osigurali optimalni klinički ishodi (30).

#### 3.4.1.1 Ehokardiografija

Transtorakalna ehokardiografija (TTE) osnovna je pretraga za procjenu težine aortalne stenoze koja osigurava uvid u morfologiju aortalnog zaliska, postojanje pridruženih valvularnih lezija te procjenu funkcije ventrikula i arterijskog plućnog tlaka. Iako su mogućnosti dvodimenzionalne TTE ograničene po pitanju mjerenja aortalnog prstena i aortalnih sinusa, približne mjere ipak je moguće odrediti. Transezofagealna ehokardiografija (TOE) ne izvodi se rutinski, ali je korisna metoda za dimenzioniranje aortalnog prstena i procjenu korijena aorte kod osoba kod kojih je CT pretraga zbog bubrežne bolesti ili alergije na jodni kontrast kontraindicirana (30).

#### 3.4.1.2 MDCT

MDCT, odnosno multidetektorska kompjuterizirana tomografija, osnovna je metoda za određivanje dimenzija aortalnog prstena i procjenu aortalnog korijena, uzlazne i silazne aorte te iliofemoralnog sustava krvnih žila (30). Veličina aortalnog prstena ključna je za izbor adekvatne veličine prostetičkog zaliska. Međutim, mjerenja su komplicirana činjenicom da dimenzije aortalnog prstena variraju u ovisnosti o dijelu srčanog ciklusa u kojem su mjerenja izvedena (31). Prema istraživanju objavljenom u časopisu *European Radiology*, najoptimalnija vremenska točka za mjerenje aortalnog prstena nalazi se na 20% srčanog ciklusa. Tada strukture aortalnog zaliska i aortalnog korijena dostižu maksimalne dimenzije koje su

najvažnije za procjenu i odabir prostetičkog zaliska (31). Obzirom na navedeno, MDCT mjerenja postala su važan prediktivni čimbenik opsežnosti paravalvularne regurgitacije nakon TAVI-ja čime se dodatno podupire njegova primjena u pripremi bolesnika za zahvat. Ograničavajući čimbenici za izvođenje ovog dijagnostičkog postupka su komorbiditeti poput bubrežnog zatajenja, alergije na jod, aritmija te plućnih bolesti (30).

#### 3.4.1.3 Dijagnostička kateterizacija srca

Dijagnostička kateterizacija srca danas se uglavnom koristi za potvrdu ili isključenje koronarne bolesti srca (CAD). Njena primjena u svrhu mjerenja hemodinamskih parametara za procjenu težine aortalne stenoze u pravilu se ne izvodi, a izuzetak su slučajevi kada postoji diskrepancija između ehokardiografskog nalaza i kliničke procjene. Ipak, zbog kontinuiranih poboljšanja na polju ehokardiografije, potreba za invazivnom hemodinamskom procjenom danas je svedena na minimum (30).

### 3.5 Vrste uređaja za TAVI

Uspješnost TAVI zahvata ovisi o nekoliko čimbenika, a glavni među njima su stanje pacijenta te izbor uređaja za TAVI. Zahvaljujući značajnim izmjenama dizajna i tehnološkom napretku prostetičkih zalistaka i njihovih sustava isporuke, danas na tržištu postoji nekoliko odobrenih TAVI uređaja koji su u skladu s regulativama Europske Unije. Svi oni se prema načinu aktivacije prostetičkog zaliska dijele u dvije velike skupine: balonom šireći sustavi i samošireći sustavi (32).

### 3.5.1 Balonom šireći sustavi

Balonom šireći sustavi sastoje se od biološkog srčanog zaliska pričvršćenog unutar proširivog cilindričnog metalnog stenta koji se naknadno postavlja na balon kateter. Kontrolirano napuhivanje balona rezultira širenjem stenta preko nativnog aortalnog prstena i aktivacijom prostetičkog aortalnog zaliska, pri čemu je potrebna brza ventrikularna elektrostimulacija kako bi se omogućilo ispravno pozicioniranje. Trenutno dostupni balonom šireći sustavi su oni iz obitelji Edwards Sapien američke tvrtke Edwards Lifesciences, od kojih su najčešće primjenjivani Sapien XT i novija generacija uređaja Sapien 3, te Myval THV indijske tvrtke Meril Life Sciences (32).

### 3.5.2 Samošireći sustavi

Samošireći sustavi građeni su od biološkog srčanog zaliska pričvršćenog unutar samoširećeg stenta na bazi nitinola koji se zatim postavlja unutar ovojnice za isporuku. Postupno povlačenje ovojnice preko nativnog aortalnog prstena rezultira širenjem stenta i aktivacijom prostetičkog aortalnog zaliska. Trenutno dostupni i najčešće korišteni samošireći sustavi su CoreValve, Evolut R i Evolut Pro američke tvrtke Medtronic, Portico američke tvrtke St. Jude te Symetis Acurate i Acurate Neo švicarske tvrtke Symetis (32).

## 3.6 Izvođenje zahvata

Kompletan postupak izvođenja transkateterske implantacije aortalnog zaliska obuhvaća: odabir najprikladnije vrste anestezije, primjenu antimikrobne profilakse i antikoagulantne terapije, monitoring i privremenu elektrostimulaciju srca, pripremu



pristupnog mjesta, sam postupak implantacije aortalnog zaliska, praćenje hemodinamskih parametara te prevenciju i zbrinjavanje komplikacija (29).

### 3.6.1 Anestezija

TAVI zahvat može se izvoditi u lokalnoj i općoj anesteziji. Lokalna anestezija obično zahtijeva monitoriranu anesteziološku skrb (engl. Monitored Anesthesia Care, MAC) uz umjerenu ili duboku sedaciju, pri čemu anesteziolog nadzire zahvat i po potrebi intravenski aplicira lijekove koji opuštaju i umiruju pacijenta. U općoj anesteziji pacijent je bez svijesti i intubiran. Izbor anesteziološke tehnike ovisi o operateru, praksi ustanove u kojoj se zahvat izvodi, stanju i komorbiditetima pacijenta te o potrebi za izvođenjem transezofagealne ehokardiografije tijekom zahvata (33).

Godine 2020. napravljena je randomizirana studija koja je za cilj imala ispitati ishode TAVI zahvata u ovisnosti o vrsti anestezije. Rezultati su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika u kliničkom ishodu pacijenata kod kojih je zahvat rađen u općoj anesteziji uz intubaciju i onih kod kojih je zahvat rađen u lokalnoj anesteziji uz monitoriranu anesteziološku skrb (33). Unatoč dobivenim rezultatima, danas ipak postoji veća sklonost upotrebi lokalne anestezije uz MAC. Izuzetak su oni zahvati koji zahtijevaju primjenu transezofagealne ehokardiografije u svrhu bolje vizualizacije tijekom pozicioniranja aortalnog zaliska te kvantifikacije paravalvularne regurgitacije nakon aktivacije zaliska. U tim slučajevima pacijenta je potrebno uvesti u opću anesteziju i intubirati. Opisano vrijedi za najčešće korišteni transfemoralni pristup dok je kod ostalih puteva pristupa zabilježena češća upotreba opće anestezije (33).

### 3.6.2 Antimikrobna profilaksa

Antibiotska profilaksa rutinski se primjenjuje kod svih pacijenata predviđenih za TAVI, a provodi se prema protokolima korištenim u kardiokirurgiji. Najčešći uzročnici infekcija su Gram pozitivne bakterije pa su antibiotici izbora cefalosporini prve i druge generacije. Kod pacijenata koloniziranih MRSA sojem i kod onih koji imaju visok rizik za MRSA infekciju opravdana je primjena vankomicina. U slučaju alergije na beta-laktamske antibiotike, lijekovi izbora za Gram pozitivne bakterije su vankomicin i klindamicin. Za Gram negativne bakterije najčešće primjenjivani lijekovi su aminoglikozidi te nešto rjeđe flurokinoloni (34).

### 3.6.3 Monitoring, antikoagulantna terapija i elektrostimulacija srca

Pacijentima se za TAVI zahvat otvara najmanje jedan široki venski put, a invazivni hemodinamski monitoring vrši se putem arterijske linije. Kao antikoagulantna terapija primjenjuje se intravenski nefrakcionirani heparin. Doziranje ovisi o tjelesnoj masi bolesnika, a ciljane vrijednosti aktiviranog vremena zgrušavanja su između 250 i 300 sekundi (29). Elektrostimulacija srca tijekom TAVI zahvata klasično se postiže postavljanjem privremene elektrode u desnu klijetku transfemoralnim ili transjugularnim venskim putem, a postoji i novija metoda koja uključuje izravnu elektrostimulaciju lijeve klijetke putem žice vodilice. Brzom elektrostimulacijom ventrikula frekvencijom 180 do 200 otkucaja u minuti postiže se privremeno smanjenje srčanog minutnog volumena čime se olakšava pozicioniranje, stabilizacija i aktivacija zaliska (35).

### 3.6.4 Putevi pristupa

Dvije osnovne vrste pristupa aortalnom zalisku tijekom TAVI zahvata su retrogradni arterijski pristup te anterogradni ventrikularni pristup. Predstavnici prve vrste jesu

transfemoralni, subklavijalni/aksilarni, direktni aortalni te transkarotidni put pristupa, a predstavnik druge vrste jest transapikalni put pristupa (26).

Transfemoralni put pristupa najčešće je korišten put pristupa za TAVI zahvat. Izvedivost zahvata transfemoralnim pristupom procjenjuje se MDCT-om tijekom obrade pacijenta za zahvat, a iznimno i invazivnom angiografijom i intravaskularnim ultrazvukom (29). Zbog svoje minimalne invazivnosti obično se izvodi pod lokalnom anestezijom i umjerenom sedacijom, čime se skraćuje vrijeme zahvata i boravak u bolnici te smanjuje učestalost komplikacija. Kada je transfemoralni put pristupa zbog malog promjera krvnih žila, izrazite tortuotičnosti ili opsežnih kalcifikacija kontraindiciran, razmatraju se ostali putevi pristupa, pri čemu izbor u prvom redu ovisi o iskustvu operatera i praksi ustanove u kojoj se zahvat izvodi (26).

### 3.6.5 Postupak implantacije zaliska

Transkateterska implantacija aortalnog zaliska najčešće se izvodi retrogradnim arterijskim transfemoralnim putem. Femoralnoj arteriji može se pristupiti na dva načina: kirurškim rezom ili perkutano. Prednost kirurškog reza je direktna vizualizacija iliofemoralnog sustava krvnih žila i mogućnost izbora najboljeg mjesta za punkciju krvne žile. Nekada se pristup kirurškim rezom rutinski izvodio zbog širokog kalibra vaskularnih uvodnica prijašnjih tehnologija. U današnje vrijeme, kada postoje tehnologije s niskokalibriranim vaskularnim uvodnicama, pristup kirurškim rezom rijetko se izvodi. Ipak, svoju primjenu još uvijek nalazi u slučajevima kada postoji povišen rizik od vaskularnih komplikacija te kada je pristup mjestu punkcije otežan zbog visokog položaja femoralne bifurkacije (32).

Danas se puno češće koristi perkutani pristup. Mjesto punkcije femoralne arterije trebalo bi se nalaziti najmanje 1 cm iznad njene bifurkacije te ne proksimalnije od razine ingvinalnog ligamenta gdje femoralna arterija ponire dublje u tkivo. Najčešće korištena tehnika za precizno punktiranje je umetanje katetera kontralateralno i injektiranje male količine kontrastnog sredstva koja omogućuje vizualizaciju femoralne arterije prilikom punktiranja. Druga tehnika koristi uvođenje „pigtail“ katetera na mjesto predviđeno za punkciju, a potom punktiranje krvne žile u smjeru centra „pigtaila“. U novije vrijeme sve učestalije se koristi punkcija pod kontrolom ultrazvuka (32).

Nakon uspostave pristupnog mjesta, operater koristi dostupne slike korijena aorte i aortalnog prstena koje mu omogućuju odabir adekvatne veličine prostetičkog zaliska te njegovo precizno pozicioniranje (29). U nekim je slučajevima prije uvođenja TAVI uređaja potrebno učiniti predilataciju balonskom aortalnom valvuloplastikom, a indikacije uključuju prisustvo barem jednog od navedenog: bikuspidalni aortalni zalistak, opsežne kalcifikacije, poteškoće pri prolasku prostetičkog zaliska ili iznimno visok transvalvularni gradijent tlaka (29).

Nakon što je eventualna balonska aortalna valvuloplastika učinjena, slijedi implantacija samog zaliska. Iako tehnike implantacije variraju u ovisnosti o pristupnom putu te dizajnu i načinu aktivacije zaliska, postoji nekoliko univerzalnih principa. Zalistak mora biti precizno pozicioniran unutar aortalnog prstena s opsegom širenja 2 do 5 mm u odnosu na njegovu ravninu. Položaj zaliska provjerava se fluoroskopijom i, ako je neophodno, transezofagealnom ehokardiografijom. U slučaju postojanja periprostetičke regurgitacije, ista se mora kvantificirati kombinacijom ehokardiografije, angiografije i mjerenja krvnog tlaka. Dobivene informacije potom se koriste za izračunavanje indeksa aortalne regurgitacije prema sljedećoj

formuli:

$$[(DBP - LVEDP) / SBP] \times 100$$

gdje je DBP dijastolički krvni tlak, LVEDP tlak u lijevoj klijetki na kraju dijastole, a SBP sistolički krvni tlak. Ako se iz bilo kojeg razloga utvrdi potreba za repozicioniranjem prostetičkog zaliska, ako korišteni TAVI sustav to dozvoljava, isto bi trebalo biti učinjeno (29). Na samom kraju potrebno je razmotriti potrebu za balonskom aortalnom valvuloplastikom nakon zahvata. Ona omogućuje optimalno proširenje prostetičkog okvira, smanjuje težinu periprostetičke regurgitacije te stupanj nepodudarnosti između pacijenta i prostetičkog zaliska (36).

### 3.6.6 Praćenje hemodinamskih parametara

Ciljevi praćenja hemodinamskih parametara su rano prepoznavanje i zbrinjavanje hipovolemije, niskog srčanog minutnog volumena i visoke plućne hipertenzije. Kako bi se izbjegla prolongirana hipotenzija, srednji arterijski tlak prije započinjanja brze ventrikularne elektrostimulacije održava se na >75 mmHg uz opreznu primjenu intravenskih vazopresora kao što su adrenalin i noradrenalin. Kod pacijenata s niskim srčanim minutnim volumenom može se razmotriti primjena intravenskih inotropa dok je mehanička cirkulacijska potpora rijetko kada potrebna (29).

## 3.7 Komplikacije

Komplikacije vezane uz TAVI zahvat mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine - periproceduralne komplikacije koje se javljaju tijekom samog zahvata ili neposredno nakon

njega te dugoročne komplikacije koje se javljaju s određenim vremenskim odmakom od zahvata (37).

### 3.7.1 Periproceduralne komplikacije

Periproceduralne komplikacije uključuju: vaskularne komplikacije i krvarenje, perforaciju ventrikularne stijenke, valvularne komplikacije, embolizaciju proteze, aritmije, okluziju koronarnih arterija, infarkt miokarda, cerebrovaskularne incidente, akutnu bubrežnu ozljedu te smrt (37).

#### 3.7.1.1 Vaskularne komplikacije

Vaskularne komplikacije povezane se su s povećanim mortalitetom, smanjenom kvalitetom života i produženjem hospitalizacije. Budući da je najčešći put izvođenja zahvata transfemoralni, najčešće prijavljivane vaskularne komplikacije jesu komplikacije vezane uz femoralne i ilijačne arterije. Rizični faktori za razvoj vaskularnih komplikacija jesu mali promjer krvnih žila i veliki promjer vaskularnih uvodnica, umjerena do teška kalcifikacija te nedovoljno iskustvo operatera. Zbog manjeg promjera vaskularnih uvodnica uređaja novijih generacija, vaskularne komplikacije značajno su se smanjile (26).

#### 3.7.1.2 Krvarenje

Krvarenje se prema opsegu klasificira u tri kategorije: neznačajno, značajno i životno ugrožavajuće. Značajna i životno ugrožavajuća krvarenja povezana su s povećanim stopama ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta unutar 30 dana i 1 godine od zahvata. Učestalost značajnih krvarenja kreće se između 21 i 32%, a životno ugrožavajućih između 13 i 16% (26). Većina krvarenja porijeklom je pristupnog mjesta, a glavni rizični čimbenik za njihov nastanak jest neuspješna primjena uređaja za hemostazu (26).

### 3.7.1.3 Perforacija ventrikularne stijenke

Perforacija ventrikularne stijenke rijetka je komplikacija i javlja se u svega 1% TAVI zahvata. Najčešće je riječ o perforaciji stijenke desnog ventrikula uslijed postavljanja privremene elektrode za brzu ventrikularnu elektrostimulaciju (37).

### 3.7.1.4 Valvularne komplikacije

Najčešća valvularna komplikacija jest aortalna regurgitacija. Aortalna regurgitacija može biti paravalvularna i centralna. Paravalvularna je znatno češća, a najčešće je posljedica malpozicioniranja prostetičkog zaliska uslijed opsežnih kalcifikacija aortalnog prstena ili pogrešne procjene njegova promjera (26). Dijagnoza i procjena paravalvularne regurgitacije vrši se kombinacijom ehokardiografije, angiografije i hemodinamskih parametara. Na temelju dobivenih informacija izračunava se ranije spomenuti indeks aortalne regurgitacije (ARI). Dobiven ARI obrnuto je proporcionalan stupnju paravalvularne regurgitacije te je ARI <25 pozitivan prediktor jednogodišnjeg rizika smrtnosti kod pacijenata s paravalvularnom regurgitacijom (37). Centralna regurgitacija znatno je rjeđa, a najčešće je posljedica pogrešnog odabira dimenzija prostetičke valvule ili njezine neadekvatne aktivacije (26).

Ruptura aortalnog prstena rijetka je, ali životno ugrožavajuća komplikacija s visokim stopama mortaliteta. Javlja se u oko 0,4% TAVI zahvata (37). Faktori rizika za razvoj ove komplikacije su manji promjer aortalnog prstena, opsežne kalcifikacije zaliska ili aortalnog prstena, kalcificirani bikuspidalni zalistak, teška asimetrična subaortalna hipertrofija lijevog ventrikula, upotreba balonom širećih sustava te agresivna pre ili post-dilatacija. Stanje se dodatno može zakomplicirati razvojem hematoma aortalnog korijena i kompresijom koronarnih arterija (37). Kako bi se ova komplikacija izbjegla nužno je precizno

dimenzioniranje aortalnog prstena i procjena distribucije kalcifikacija. Hitno zbrinjavanje uključuje drenažu perikarda i kardiokiruršku operaciju (26).

#### 3.7.1.5 Embolizacija proteze

S incidencijom od 0,5-1% embolizacija prostetičkog aortalnog zaliska rijetka je, ali potencijalno životno ugrožavajuća komplikacija. Najčešći uzroci su neadekvatna veličina prostetičkog zaliska te njegovo malpozicioniranje, neuspješna brza elektrostimulacija ventrikula te post-TAVI balonska dilatacija. Posljedice embolizacije prostetičkog zaliska značajno variraju ovisno o veličini proteze i mjestu embolizacije. Kod nekih pacijenata otkriva se tek kao slučajan nalaz pri slikovnoj obradi, a kod drugih pak uzrokuje opstrukciju krvnog protoka do vitalnih organa zahtijevajući hitnu operaciju (38).

Izbor terapijskog postupka ovisi o mjestu embolizacije i hitnosti liječenja. Kada prostetički zalistak embolizira u lijevu klijetku najčešće se uklanja operacijom na otvorenom srcu. Ipak, većina embolizacija nastaje u ascendentnoj aorti i liječi se perkutano pri čemu se uvijek trebaju izbjegavati agresivne manipulacije zbog opasnosti od nastanka aortalne disekcije. Osnovne preventivne mjere uključuju detaljnu preproceduralnu obradu s točnim dimenzioniranjem aortalnog prstena i izborom adekvatne veličine prostetičkog zaliska, uspješnu brzu elektrostimulaciju ventrikula i precizno pozicioniranje prostetičkog zaliska (38).

#### 3.7.1.6 Poremećaji srčanog ritma

Najčešće opisani poremećaji srčanog ritma jesu srčani blok visokog stupnja te novonastala atrijska fibrilacija. Faktori rizika za razvoj atrioventrikularnog srčanog bloka i potrebu ugradnje trajnog pacemakera jesu od ranije postojeći blok desne grane i upotreba CoreValve TAVI sustava. Prema podacima dostupnim u TVT registru (engl. Transcatheter



Valve Therapy Registry), u periodu do 2013. godine novi pacemaker ili kardioverter defibrilator ugrađen je kod 10,93% pacijenata nakon TAVI zahvata, a sličan postotak zabilježen je i u 2019. godini kada je iznosio 10,84% (37).

Novonastala atrijska fibrilacija zabilježena je kod 6,3 % pacijenata nakon TAVI zahvata, a u 30-dnevnom praćenju ista je povezana s povećanom stopom moždanih udara i sistemskih embolijskih incidenata (37).

#### 3.7.1.7 Okluzija koronarnih arterija

Okluzija koronarnih arterija jedan je od uzroka ishemije i hipotenzije neposredno nakon TAVI zahvata. Češća je kod osoba s nisko položenim ušćima koronarnih arterija kao i kod onih s teškim asimetričnim kalcifikacijama zaliska. Stoga svaka preoperativna obrada pacijenata uključuje i mjerenje udaljenosti aortalnog prstena od koronarnih ušća te procjenu stupnja kalcifikacije. Ova komplikacija rješava se repositioniranjem zaliska, perkutanom koronarnom intervencijom ili operativnim postavljanjem premosnica koronarnih arterija (37).

#### 3.7.1.8 Infarkt miokarda

Razvoj akutnog infarkta miokarda rijedak je i javlja se u svega 1% pacijenata (37). Subklinička ozljeda miokarda koja ne zadovoljava standardne kriterije za definiciju infarkta miokarda mnogo je češća pa su tako povišene razine serumskog troponina prijavljene u čak 95 do 100% pacijenata (37). Iako se povišene vrijednosti troponina uočavaju godinu dana nakon zahvata, korelacija između povišenih vrijednosti troponina i jednogodišnjeg mortaliteta nakon TAVI-ja nije uočena (37).

### 3.7.1.9 Cerebrovaskularni incidenti

PARTNER studija bila je prva studija koja je podigla stupanj zabrinutosti oko učestalosti moždanog udara nakon TAVI zahvata. Podatci iz randomizirane kohorte „PARTNER A“ koja je uspoređivala ishode TAVI zahvata i kirurške zamjene aortalnog zaliska pokazala je znatno veću stopu moždanog udara nakon TAVI zahvata nego nakon kirurške zamjene aortalnog zaliska unutar 30 dana i jedne godine (26). Međutim, nakon 5 godina nije bilo značajne razlike u stopi moždanog udara između dvije skupine pacijenata. Neke studije ukazuju na mnogo veću učestalost subkliničkih ozljeda mozga u odnosu na moždani udar. Unatoč činjenici da je većina tih ozljeda klinički inaparentna, postoji zabrinutost da su one povezane sa suptilnim kognitivnim promjenama i povećanim rizikom od naknadne demencije. Stoga su potrebne daljnje studije kako bi se utvrdio njihov klinički značaj (37).

### 3.7.1.10 Akutna bubrežna ozljeda

Akutna bubrežna ozljeda može se javiti unutar 7 dana od samog zahvata. Postoji korelacija između akutne bubrežne ozljede i 30-dnevnog i 1-godišnjeg mortaliteta te je smanjenje renalne funkcije >15% povezano sa visokim stopama mortaliteta (37). Kako bi se ova komplikacija izbjegla nužna je adekvatna periproceduralna hidracija pacijenata i adekvatno doziranje kontrastnog sredstva (26).

### 3.7.2 Dugoročne komplikacije

Dugoročne komplikacije javljaju se s određenim vremenskim odmakom od samog zahvata, a uključuju: paravalvularnu regurgitaciju, valvularnu trombozu, valvularnu stenozu, infektivni endokarditis, kasno krvarenje i smrt (37).

### 3.7.2.1 Valvularna tromboza

Simptomatska ili hemodinamski značajna valvularna tromboza je s učestalošću <1% rijetka komplikacija TAVI zahvata. Kliničko očitovanje je nespecifično, a najizraženiji simptom je zaduha u naporu. Tromb se može, a i ne mora vizualizirati transezofagealnom ehokardiografijom. Mnogo češća je subklinička valvularna tromboza, a za utvrđivanje točne incidencije, kliničkog značenja i odgovarajuće terapije potrebna su daljnja istraživanja. U tijeku su randomizirana ispitivanja kako bi se procijenila sigurnost i djelotvornost antikoagulacije u usporedbi sa standardnom antiagregacijskom terapijom nakon TAVI-ja (37).

### 3.7.2.2 Valvularna stenoza

Valvularna stenoza definirana je kao apsolutni porast srednjeg transprostetičkog tlaka >10 mmHg u periodu između otpusta i posljednje kontrole. Prema rezultatima multicentrične kohorte koja je uključivala 2418 pacijenata, ukupna incidencija valvularne stenoze nakon TAVI zahvata iznosila je 4,5%, a unutar prve godine od zahvata (tzv. rana ventrikularna stenoza) 2,8% (37). Neovisni prediktivni čimbenici za razvoj valvularne stenoze su izostanak antikoagulantne terapije po otpustu, prostetički zalisci  $\leq 23$  mm te visok BMI (engl. Body Mass Index) pacijenta (37).

### 3.7.2.3 Infektivni endokarditis

Svi pacijenti s prostetičkim zaliscima smatraju se visokorizičnima za razvoj infektivnog endokarditisa. Infektivni endokarditis prostetičkog zaliska se ovisno o vremenu nastanka dijeli na rani, umjereno rani/kasni i kasni. Prvi se razvija unutar 60 dana od zahvata, drugi između 60 dana i jedne godine od zahvata, a potonji nakon 1 godine. Komplikacije infektivnog endokarditisa prostetičkog zaliska uključuju paravalvularnu invaziju uz stvaranje

paravalvularnih apscesa, embolijske incidente, valvularnu stenozu te valvularnu i paravalvularnu regurgitaciju. Zbog anatomskog položaja nerijetko je istovremeno zahvaćen i mitralni zalistak. Najčešći uzročnici su koagulaza negativni stafilokoki, *S. Aureus* te enterokoki. Terapijske opcije su antibiotsko liječenje te zamjena zaliska perkutanom transkateterskom implantacijom ili kirurškim putem (37).

#### 3.7.2.4 Kasno krvarenje

Opsežna krvarenja 30 i više dana nakon TAVI zahvata česta su pojava i snažan neovisni rizični čimbenik za smrtni ishod unutar 30 dana i 1 godine od zahvata. Prema podacima iz dostupnih registara i PARTNER studije javljaju se u 5,9% pacijenata s medijanom nastupa 132 dana od zahvata, a uvjerljivo najčešća jesu gastroenterološka krvarenja (37).

### 3.8 Praćenje i skrb nakon zahvata

Skrb nakon TAVI zahvata obuhvaća kliničko i ehokardiografsko praćenje funkcije prostetičkog zaliska, uključujući procjenu transvalvularnog gradijenta tlaka i traganje za eventualnim komplikacijama. Rutinska klinička procjena obuhvaća ehokardiografski pregled prije otpusta iz bolnice te 1, 6, i 12 mjeseci nakon zahvata, a potom jednom godišnje. Intenzivniji nadzor potreban je kod pacijenata koji su razvili neku od komplikacija kao i kod pacijenata sa pridruženim komorbiditetima poput hipertenzije i koronarne bolesti srca (26).

#### 3.8.1 Profilaksa infektivnog endokarditisa

Svi pacijenti s prostetičkim zaliscima smatraju se visokorizičnima za razvoj infektivnog endokarditisa. Stoga je vrlo važna edukacija pacijenata koja pruža informacije o riziku za razvoj infektivnog endokarditisa te daje uvid u važnost optimalne dentalne higijene, redovitih

dentalnih pregleda, primjene antibiotske profilakse prije određenih zahvata te pravovremenog traženja medicinske pomoći u slučaju pojave simptoma endokarditisa. Antimikrobna profilaksa preporučena je za one postupke kod kojih postoji opasnost od razvoja bakterijemije uzročnicima koji su sposobni izazvati endokarditis. Primjer takvih zahvata jesu stomatološki zahvati koji uključuju manipulaciju gingivom ili periapikalnim područjem zuba te perforaciju oralne sluznice, kao što je slučaj kod vađenja zuba (26). Preferirani režim primjene antibiotske profilakse za pacijente koji idu na stomatološki zahvat uključuje oralnu primjenu amoksicilina u dozi od 2 g za odrasle, odnosno 50 mg/kg za djecu, 30 do 60 minuta prije zahvata. Ako se antibiotska profilaksa iz nekog razloga ne primjeni prije stomatološkog zahvata, može se primijeniti do dva sata nakon zahvata. Osim stomatoloških zahvata, zahvati koji zahtijevaju antibiotsku profilaksu su postupci koji uključuju inciziju ili biopsiju sluznice dišnog sustava kao što su tonsilektomija, adenoidektomija ili bronhoskopija s biopsijom te kirurški zahvati za liječenje inficirane kože i njenih struktura te mišićno-koštanog tkiva. U navedenim slučajevima antibiotici se daju prema dostupnim smjernicama (39).

### 3.8.2 Post-TAVI antitrombotska terapija

Antitrombotska terapija nakon TAVI zahvata varira u ovisnosti o postojanju pridružene indikacije za antikoagulantnu terapiju, odnosno pridružene indikacije za antitrombocitnu terapiju (40).

Pacijenti koji nemaju pridruženu indikaciju za antikoagulantnu terapiju u pravilu doživotno primaju antitrombocitnu terapiju. Ako ne postoji pridružena indikacija za dvojnju antitrombocitnu terapiju, smjernice predlažu doživotnu antitrombocitnu monoterapiju aspirinom u dozi od 75 do 100 mg dnevno, a ako je upotreba aspirina kontraindicirana, onda klopidoogrelom u dnevnoj dozi od 75 mg. Iako postoji alternativni režim koji za prvih 3-6 mjeseci

od zahvata predlaže dvojni antitrombocitnu terapiju, a potom prelazak na monoterapiju, monoterapija i dalje ima prednost pred dvojnou terapijom. Razlog tomu su istraživanja koja pokazuju da dvojni terapija ne pruža bolje kliničke ishode u odnosu na monoterapiju, ali povećava učestalost krvarenja. Ako pak indikacija za dvojni antitrombocitnu terapiju postoji, trajanje njezine primjene određeno je upravo pridruženom indikacijom. Nakon toga se preporučuje doživotna monoterapija aspirinom u dnevnoj dozi 75-100 mg, odnosno klopidogetrelom u dnevnoj dozi od 75 mg za pacijente kod kojih je primjena aspirina kontraindicirana (40).

Ako pacijent ima pridruženu indikaciju za antikoagulantnu terapiju, bez indikacije za antitrombocitnu terapiju, propisuje mu se antikoagulantna terapija na temelju indikacije, dok dodatna post-TAVI antitrombotska terapija u tom slučaju nije potrebna. U slučaju da pacijent koji je bio na TAVI zahvatu ima pridružene indikacije i za antikoagulantnu i za antitrombocitnu terapiju, propisuju mu se oba terapijska režima uz napomenu da se izbjegava primjena trojne terapije, odnosno primjena antikoagulantne terapije u kombinaciji s dvojnou antitrombocitnom terapijom. Razlog tomu je uočena povećana stopa krvarenja i mortaliteta (40).

## 4 Rasprava

Aortalna stenoza jedna je od najčešćih bolesti srčanih zalistaka, a njezina incidencija u stalnom je porastu zbog progresivnog trenda starenja populacije. Glavni simptomi aortalne stenoze su zaduha, grudna bol i sinkopa. Jednom kada oni nastupe, prognoza je loša te je bez intervencije smrtni ishod izgledan unutar 2 do 5 godina. Zbog navedenoga su pravovremeno prepoznavanje simptoma i početak liječenja od presudnog značaja za preživljenje pacijenata s teškom simptomatskom aortalnom stenozom. Jedina dugoročno uspješna terapijska opcija za ovakve pacijente je zamjena aortalnog zaliska (AVR). Dugo vremena je kardiokirurška operacija (SAVR) bila jedini način zamjene aortalnog zaliska i prema tome zlatni standard u liječenju. Međutim, gotovo trećina bolesnika bila je osuđena na palijativno liječenje zbog visokog kirurškog operativnog rizika i teških komorbiditeta. Razvojem transkateterske implantacije aortalnog zaliska (TAVI) liječenje je postalo dostupno široj populaciji bolesnika pa je tako ova metoda danas općepriznata za liječenje teške aortalne stenoze kod bolesnika čiji je kardiokirurški rizik neprihvatljivo visok ili su iz nekoga drugog razloga proglašeni inoperabilnima. Istraživanja koja su uslijedila nakon što je TAVI predstavljen svijetu, a posebno velika randomizirana prospektivna PARTNER studija, uspoređivala su uspješnost nove tehnike s dotadašnjim modalitetima liječenja. Rezultati su pokazali superiornost nove tehnike prema konzervativnim metodama liječenja, uključujući balonsku valvuloplastiku, a što je još važnije, dokazano je da TAVI uspješno parira dotadašnjem zlatnom standardu liječenja, kirurškoj zamjeni aortalnog zaliska.

Nekoliko je prednosti TAVI-ja u odnosu na kardiokirurški zahvat. Dok se potonji mora izvoditi u općoj anesteziji, TAVI se može izvoditi i u lokalnoj anesteziji uz umjerenu sedaciju čime se skraćuje trajanje zahvata te izbjegavaju komplikacije vezane uz opću anesteziju i

potreba za intenzivnom njegom. Izvođenjem TAVI zahvata izbjegava se i opsežna kirurška trauma pa je oporavak od zahvata kraći te se pacijenti brže mogu vratiti svakodnevnim obavezama i aktivnostima. Također se izbjegavaju i ozbiljne komplikacije koje prate kardiokiruršku operaciju kao što su značajna i životno ugrožavajuća krvarenja.

Prve generacije TAVI uređaja koristile su sustave za isporuku sa širokim vaskularnim uvodnicama zbog čega je izvođenje zahvata bilo onemogućeno kod pacijenata s malim promjerom krvnih žila. Međutim, razvojem dizajna i napretkom tehnologije, danas je proizvodnja novih uređaja usmjerena upotrebi niskokalibriranih vaskularnih uvodnica zbog čega puno veći broj pacijenata zadovoljava kriterije za izvođenje postupka.

Kao glavni nedostatak TAVI zahvata navode se komplikacije vezane uz sam zahvat, a u prvom redu visok postotak cerebrovaskularnih incidenata. Iako su ozljede mozga često na subkliničkoj razini, ostaje još utvrditi njihov klinički značaj. Budući da TAVI tehnologije koriste zaliske građene od bioloških materijala i stoga ograničenog vijeka trajanja, zahvat je za sada rezerviran samo za osobe starije životne dobi ( $\geq 75$  godina), iako su daljnja istraživanja potrebna kako bi se ustanovio točan vijek trajanja prostetičkih zalistaka korištenih u TAVI tehnologijama.

Danas se sve više razmatra primjena TAVI tehnike i kod pacijenata srednjeg i niskog operativnog rizika kao alternativa kardiokirurškom zahvatu pa su na tu temu aktivna brojna istraživanja. Daljnjim napretkom tehnologija i usavršavanjem operatera, u budućnosti bi se mogli izvoditi sve kompleksniji zahvati koji bi kombinirali valvularne i nevalvularne transkateterske intervencije čime bi se indikacije za izvođenje TAVI zahvata dodatno proširile.



## 5 Zaključak

U ovom radu predstavljena je transkateterska implantacija aortalnog zaliska (TAVI) kao metoda liječenja bolesnika s teškom simptomatskom aortalnom stenozom. Iako je i kirurška metoda zamjene aortalnog zaliska odličan terapijski izbor za liječenje ovakvih pacijenata, njen glavni nedostatak leži u činjenici da od aortalne stenozе boluju uglavnom osobe starijih dobnih skupina koje zbog visokog kirurškog operativnog rizika i pridruženih komorbiditeta nisu kandidati za kirurški zahvat. Danas se takvi pacijenti uspješno liječe transkateterskom implantacijom aortalnog zaliska kojom se biološki prostetički zalistak pomoću katetera implantira na mjesto stenotičnog aortalnog zaliska.

Neupitna je činjenica da moderna medicina teži postizanju optimalnih kliničkih rezultata uz primjenu manje invazivnih metoda i sa što kraćim vremenom oporavka pacijenta. Upravo TAVI sa svojim minimalno invazivnim pristupom i zadovoljavajućim kliničkim ishodima ispunjava prethodno navedene zahtjeve te stoga ima veliki potencijal za daljnji razvoj i primjenu u budućnosti.

## 6 Sažetak

Aortalna stenoza je valvularna srčana bolest koja nastaje uslijed promjena na listićima aortalnog zaliska. One rezultiraju suženjem aortalnog ušća i posljedičnom opstrukcijom sistoličkog protoka krvi iz lijeve klijetke u aortu. Prevalencija bolesti raste s dobi, a najčešći uzroci su degenerativne promjene aortalnog zaliska, kongenitalni bikuspidalni zalistak te reumatska vrućica. Tri glavna simptoma su zaduha, grudna bol i sinkopa, a zlatni standard u dijagnostici je transtorakalna ehokardiografija. Bolest je obično dugo vremena asimptomatska, a jednom kada simptomi nastupe potrebno ih je pravovremeno prepoznati i pristupiti liječenju. Jedina dugoročno uspješna terapijska opcija za simptomatski stadij bolesti je zamjena aortalnog zaliska. Ona se može izvesti klasičnom kardiokirurškom operacijom ili transkateterskom implantacijom aortalnog zaliska (TAVI). Kandidati za TAVI su pacijenti s visokim kirurškim operativnim rizikom ili kontraindikacijom za kirurški zahvat. Osnovna obrada za zahvat uključuje rutinske krvne testove, EKG i slikovnu obradu. TAVI se najčešće izvodi retrogradnim arterijskim transfemoralnim putem u lokalnoj anesteziji uz umjerenu sedaciju, a dvije dostupne vrste tehnologija su balonom šireći i samošireći sustavi. Komplikacije vezane uz zahvat mogu se pojaviti periproceduralno ili s određenim vremenski odmakom od zahvata. Postproceduralna skrb uključuje praćenje funkcije zaliska i traganje za eventualnim komplikacijama. Pacijentima se uvodi antitrombotska terapija te ih se educira o važnosti profilakse infektivnog endokarditisa.

**Ključne riječi:** aortalna stenoza, bolesti srčanih zalistaka, implantacija prostetičkih srčanih zalistaka, transkateterska implantacija aortalnog zaliska

## 7 Summary

Aortic stenosis is a valvular heart disease caused by changes in the leaflets of the aortic valve. These changes result in narrowing of the aortic orifice and consequent obstruction of systolic blood flow from the left ventricle to the aorta. The prevalence of the disease increases with age, and the most common causes are degenerative changes in the aortic valve, congenital bicuspid valve and rheumatic fever. Three main symptoms are shortness of breath, chest pain and syncope, and the gold standard for diagnosis is transthoracic echocardiography. The disease is usually asymptomatic for a long time, and once the symptoms appear, it is necessary to recognize them in time manner and start of the treatment. The only long-term successful therapeutic option for the symptomatic stage of the disease is aortic valve replacement. This can be done by classic cardiac surgery or by transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Candidates for TAVI are patients at high surgical operative risk or with contraindication for surgery. Preprocedural testing includes routine blood tests, ECG and imaging. TAVI is most commonly performed by retrograde arterial transfemoral route under local anesthesia with moderate sedation, and the two available types of technologies are balloon expanding and self-expanding systems. Complications of TAVI include periprocedural complications and long-term complications. Post-procedural care includes follow-up of valve function and active search for potential complications. Patients are given antithrombotic therapy and educated about importance of infective endocarditis prophylaxis.

**Key words:** aortic valve stenosis, heart valve diseases, heart valve prosthesis implantation, transcatheter aortic valve implantation

## 8 Literatura

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. [Internet]. 14.2.2022. [citirano 16.5.2022.]; 2022;43(7):561-632.
2. Khan F, Windecker S, authors; Lüscher TF, editor. Manual of Cardiovascular Medicine [Internet]. 1st edition. Oxford Medicine Online (US); 2021 - [ažurirano Jan 2022.; citirano 24.5.2022.] Dostupno na: <https://oxfordmedicine.com/>
3. Kempfert J, Walther T, authors; Taggart D, Abu-Omar Y, editors. Core Concepts in Cardiac Surgery. [Internet]. 1st edition. Oxford Medicine Online (US); 2018 - [ažurirano Nov 2018.; citirano 24.5.2022.] Dostupno na: <https://oxfordmedicine.com/>
4. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3. izd. 3. dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997.
5. Standring S., Anand N., Tunstall R. Gray's anatomy. 42nd edition. New York: Elsevier; 2021.
6. Šikić J, Gulin D, Pašalić A. Stenoza aortalne valvule. Medicus [Internet] Nov 2016 [citirano 13.4.2022.]; 2016;25(2):181-185.  
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/250817>
7. Braverman AC, MD. Clinical manifestations and diagnosis of bicuspid aortic valve in adults. U: UpToDate, Silversides C ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 13.4.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
8. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada ljevak; 2008.

9. Pellikka PA, MD. Natural history, epidemiology, and prognosis of aortic stenosis. U: UpToDate, Otto CM ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 13.4.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
10. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø study. Heart [Internet]. 2.9.2012. [citirano 13.4.2022.]; 2013;99(6):396-400. Dostupno na: <https://heart.bmj.com/content/99/6/396>
11. Otto CM, MD. Clinical manifestations and diagnosis of aortic stenosis in adults. U: UpToDate, Pellikka PA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 7.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
12. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw Hill; 2018.
13. Antonin B. Propedeutika interne medicine. 5. izd. Zagreb: Jumena; 1989.
14. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers J, Edvardsen T, Goldstein S et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J [Internet]. 23.12.2016. [citirano 9.5.2022.]; 2017;18(3):254-275 Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew335>
15. Otto C, Nishimura R, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 17.12.2020. [citirano 10.5.2022.]; 2021;143(5):407-409. Dostupno na: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923>

16. Otto CM, MD. Medical management of asymptomatic aortic stenosis in adults. U: UpToDate, Pellikka PA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 11.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
17. Otto CM, Cooper S, MD. Medical management of symptomatic aortic stenosis. U: UpToDate, Pellikka PA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 11.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
18. Keeble T, Khokhar A, Akhtar M, Mathur A, Weerackody R, Kennon S. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in the era of transcatheter aortic valve implantation: a narrative review. Open heart [Internet]. 7.12.2016. [citirano 11.5.2022.]; 2016;3(2): 421 Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2016-000421>
19. Pellikka PA, MD. Indications for valve replacement for high-gradient aortic stenosis in adults. U: UpToDate, Otto CM, Aldea GS, Verrier E ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 11.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
20. Cleveland-Clinic.org [Internet]. Cleveland: Aortic Valve Surgery [ažurirano 14.8.2019.; citirano 26.5.2022.]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/>
21. Kvesić A, Stanec Z, Gilja I, Vučkov Š, Brekalo Z, Bakula B et al. Kirurgija. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
22. Jaegere P, Ronde M, Heijer P, Weger A, Baan J. The history of transcatheter aortic valve implantation: The role and contribution of an early believer and adopter, the Netherlands. Netherlands Heart Journal. 2020;28(1):128-135.
23. Harold J. Harold on History: The Evolution of Transcatheter Aortic Valve Replacement. Cardiology magazine [Internet]. 20.07.2017. [citirano 14.5.2022.]; 2017;46(7):38-39. Dostupno na: <https://bluetoad.com/publication/?m=14537&i=425000&p=40&ver=html>

24. Svensson L, Tuzcu M, Kapadia S, Blackstone E, Roselli E, Gillinov A et al. A comprehensive review of the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1.3.2013 [citirano 14.5.2022.]; 2013;145(3):11-16.
- Dostupno na: [https://www.itcvs.org/article/S0022-5223\(12\)01492-4/fulltext](https://www.itcvs.org/article/S0022-5223(12)01492-4/fulltext)
25. Bulum J, Ostojić Z, Strozzi M, Šafradin I, Ivančin V, Šeparović Hanževački V, Rešković Lukšić V, Biočina B, Miličić D. Transkateterska implantacija aortalnog zaliska (TAVI) u liječenju bolesnika s teškom aortalnom stenozom: prikaz metode i rezultata u Kliničkome bolničkom centru Zagreb. *Liječ vjesn.* 2017;139(3):82-90.
26. Grech ED et al. *Practical Interventional Cardiology*. 3rd edition. Boca Raton: CRC Press; 2018.
27. Nishimura R, Otto C, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Guyton R et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. *Circulation*. [Internet]. 3.3.2014. [citirano 16.5.2022.]; 2014;129(23):2440-2492.
28. Piérard L. Transcatheter aortic valve implantation: indications. *E-Journal of Cardiology Practice*. [Internet]. 12.1.2016. [citirano 16.5.2022.]; 2016;14(1):6-9.
29. Brecker SJD, MD. Transcatheter aortic valve implantation: Periprocedural and postprocedural management. U: UpToDate, Bax JJ, Cutlip D, ed. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 17.5.2022.]
- Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
30. Leipsic J, Blanke P, Bloomfield GS, Douglas PS, MD. Imaging for transcatheter aortic valve implantation. U: UpToDate, Brecker SJD ed. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 17.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

31. Jurencak T, Turek J, Kietselaer B, Muhl C, Kok M, Ommen V et al. MDCT evaluation of aortic root and aortic valve prior to TAVI. What is the optimal imaging time point in the cardiac cycle?. *Eur Radiol.* [Internet]. 24.2.2015. [citirano 17.5.2022.]; 2015;25(7):1975-1983.  
Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-015-3607-5>
32. Abdel-Wahab M, Jose J. Oxford textbook of interventional cardiology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
33. Brady MB, Nyhan SM, MD. Anesthesia for percutaneous cardiac valveinterventions. U: UpToDate, Mark JB, Brecker SJD ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 21.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
34. Anderson DJ, MD. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults. U: UpToDate, Harris A ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 19.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
35. Díaz de la Llera LS, Cubero Gómez J, Casquero Domínguez S, Fernández Quero M, Villa Gil-Ortega M, Guisado Rasco A. Guidewire-driven Left Ventricular Pacing During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol (English Edition)* [Internet]. Oct 2018. [citirano 21.5.2022]; 2018;71(10):869-871.  
Dostupno na: <https://www.revespcardiol.org/en-guidewire-driven-left-ventricular-pacing-during-articulo-S1885585717304097>
36. McInerney A, Vera-Urquiza R, Tirado-Conte G, Marroquin L, Jimenez-Quevedo P, Nuñez-Gil I et al. Pre-dilation and Post-dilation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Indications, Benefits and Risks. *ICR<sup>3</sup>* [Internet]. 12.10.2021. [citirano 22.5.2022.]; 2021;16(28). Dostupno na: <https://doi.org/10.15420/icr.2020.35>



37. Dalby M, Panoulas V, MD. Transcatheter aortic valve implantation: Complications. U: UpToDate, Brecker SJD ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 22.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
38. Binder R, Webb J. Transcatheter heart valve migration and embolization: rare and preventable?. Eur Heart J [Internet]. 04.08.2019. [citirano 10.6.2022.]; 2019;40(38):3166-3168. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz562>
39. Sexton DJ, Chu VH, MD. Antimicrobial prophylaxis for the prevention of bacterial endocarditis. U: UpToDate, Otto CM, Edwards MS ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 23.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
40. Brecker SJD, MD. Transcatheter aortic valve implantation:Antithrombotic therapy. U: UpToDate, Cutlip D, Bax JJ ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 23.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

## 9 Životopis

Alda Ćefo rođena je 04.11.1997. godine u Livnu u Bosni i Hercegovini. Godine 2004. upisuje Osnovnu školu „Ivan Goran Kovačić“ u Livnu, a od 2006. godine paralelno pohađa i Osnovnu glazbenu školu „Franjo S. Vilhar“ u Livnu, smjer klavir. Za vrijeme osnovnoškolskog glazbenog obrazovanja nastupa na mnogim koncertima i međunarodnim glazbenim natjecanjima u Bosni i Hercegovini i Hrvatskoj. Obje Osnovne škole završava 2012. godine. Iste godine upisuje srednju školu „Gimnazija Livno“ u Livnu te srednjoškolsko obrazovanje završava 2016. godine. Za to vrijeme klavir nastavlja svirati kao klavirska pratnja ženskom pjevačkom zboru Hrvatskog kulturno-umjetničkog društva „Dinara“ Livno te kao član Gradskog harmonikaškog orkestra Livno s kojim također nastupa na mnogim koncertima i na dva međunarodna natjecanja u Puli i Slavonskom Brodu. Nakon uspješno položene državne mature, 2016. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Godine 2021. dobiva Dekanovu nagradu za izniman volonterski rad u Kliničkom bolničkom centru Rijeka za vrijeme COVID-19 pandemije u 2020. i 2021. godini.