

# Ishodi liječenja bolesnika s teškom simptomatskom aortalnom stenozom perkutanom implantacijom aortalnog zalistka (TAVI) u KBC-u Rijeka

---

**Knezić, Filip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:184:061571>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*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

Filip Knezić

ISHODI LIJEČENJA BOLESNIKA S TEŠKOM SIMPTOMATSKOM AORTALNOM  
STENOZOM PERKUTANOM IMPLANTACIJOM AORTALNOG ZALISTKA (TAVI) U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Filip Knezić

ISHODI LIJEČENJA BOLESNIKA S TEŠKOM SIMPTOMATSKOM AORTALNOM  
STENOZOM PERKUTANOM IMPLANTACIJOM AORTALNOG ZALISTKA (TAVI) U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: doc.dr.sc. Vjekoslav Tomulić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 28. lipnja 2021. na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Tomislav Jakljević, dr.med.

2. doc.dr.sc. David Gobić, dr.med.

3. prof.dr.sc. Igor Medved, dr.med.

Rad sadrži 45 stranica, 6 slika, 23 tablica i 17 literaturnih navoda.

## **Zahvala**

Za razliku od brojnih klišeja, ja u osnovnoj školi nikad nisam sanjao o tome da budem doktor. Htio sam biti vatrogasac. U srednjoj školi sam htio biti klavirist i slijediti umjetničku karijeru. No danas, na kraju mog fakultetskog obrazovanja za doktora medicine, mogu najiskrenije reći da sam sretan i ponosan što postajem kolega svim mojim dragim nastavnicima i prijateljima koje sam stekao na ovom putu.

Najprije se upravo zahvaljujem svakom nastavniku na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci koji je, unatoč ponekad nesavršenim uvjetima, dao sve od sebe da od mene učini boljeg liječnika.

Zahvaljujem se i svome mentoru, doc.dr.sc. Vjekoslavu Tomuliću, dr.med., na savjetima i pomoći koje mi je pružio u provođenju ovog istraživanja i pisanju ovog, za mene bitnog, rada.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji! U prvom redu roditeljima koji nikad nisu sumnjali u mene, čak i kad ja jesam. Hvala vam na svoj bezuvjetnoj potpori i podršci koju ste mi pružili tijekom života. Bez vas ovo ne bi bilo moguće! Hvala bakama i djedovima koji su me obavili ljubavlju i primjerom mi pokazali kakva osoba trebam biti. Hvala mojim sestrama Eli i Rei, a posebno najstarijoj sestri Matei, na svoj pruženoj pomoći. Hvala svim stričevima i tetama, osobito stričeku Vladiju i teti Bibi. I, na kraju, hvala mojoj djevojci Matei koja je pomogla i najteže trenutke ovog putovanja učiniti ugodnima.

## SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA .....	1
1.1. Zatajivanje srca .....	1
1.2. Valvularne bolesti srca .....	2
1.2.1. Aortalna stenozna .....	3
1.2.1.1. Dijagnoza aortalne stenozne.....	4
1.2.1.2. Liječenje aortalne stenozne.....	6
1.3. Kirurška zamjena aortalnog zaliska .....	7
1.4. TAVI.....	8
1.5. Svrha rada .....	9
2. ISPITANICI I POSTUPCI.....	11
3. REZULTATI.....	13
3.1. UKUPNI PODACI.....	13
3.1.1. Podaci o ispitanicima prikupljeni pri prijemu .....	13
3.1.2. Podaci o ispitanicima prikupljeni tijekom hospitalizacije.....	15
3.1.2.1. Podaci prije TAVI zahvata.....	15
3.1.2.1.1. Laboratorijski nalazi.....	15
3.1.2.1.2. Ehokardiografski nalaz prije TAVI zahvata.....	15
3.1.2.2. Podaci o TAVI zahvatu.....	16
3.1.2.3. Podaci nakon TAVI zahvata .....	18
3.1.2.3.1. Komplikacije zahvata.....	18
3.1.2.3.2. Ishod i smrtnost tijekom hospitalizacije .....	19
3.1.3. Podaci o ispitanicima prikupljeni nakon hospitalizacije.....	20
3.1.3.1. Kontrolni ehokardiografski nalaz .....	20
3.1.3.2. Prva kontrola nakon TAVI zahvata.....	21
3.1.3.3. Druga kontrola nakon TAVI zahvata .....	22
3.2. USPOREDBA REZULTATA PRVE I DRUGE SKUPINE ISPITANIKA.....	23
3.2.2. Podaci o ispitanicima prikupljeni tijekom hospitalizacije.....	26
3.2.2.1. Podaci prije TAVI zahvata.....	26
3.2.2.1.1. Laboratorijski nalazi .....	26
3.2.2.1.2. Ehokardiografski nalaz prije TAVI zahvata .....	27
3.2.2.2. Podaci o TAVI zahvatu .....	27
3.2.2.3. Podaci nakon TAVI zahvata.....	29

3.2.2.3.1. Komplikacije zahvata .....	30
3.1.2.3.2. Ishod i smrtnost tijekom hospitalizacije .....	32
3.2.3. Podaci o ispitanicima prikupljeni nakon hospitalizacije.....	33
3.2.3.1. Kontrolni ehokardiografski nalaz .....	33
3.2.3.2. Prva kontrola nakon TAVI zahvata.....	34
3.2.3.3. Druga kontrola nakon TAVI zahvata .....	35
4. RASPRAVA.....	37
5. ZAKLJUČAK.....	40
6. SAŽETAK.....	41
7. SUMMARY.....	42
8. LITERATURA .....	44
9. ŽIVOTOPIS .....	45

## Popis skraćenica i akronima

ACE-inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

AS – aortalna stenoza

AV-blok – atrijskoventrikularni blok

BAV – balonska valvuloplastika

CABG – koronarna premosnica (*engl. Coronary Artery Bypass Graft*)

Cr – kreatinin

DM – šećerna bolest (*lat. Diabetes mellitus*)

EF – ejekcijska frakcija lijevog ventrikla

FAAA – fibrilacija atrija s apsolutnom aritmijom

HA – arterijska hipertenzija

HD - hemodijaliza

HFpEF – zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (*engl. Heart Failure with preserved Ejection Fraction*)

HFrEF – zatajivanje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (*engl. Heart Failure with reduced Ejection Fraction*)

Hgb - hemoglobin

HLP - hiperlipoproteinemija

IBIS – integrirani bolnički informatički sustav

IM – infarkt miokarda

ITM – indeks tjelesne mase

KBC – klinički bolnički centar

KBZ – kronično bubrežno zatajivanje

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest



KPR – kardiopulmonalna reanimacija

NYHA – *eng. New York Heart Association*

PAB – periferna arterijska bolešt

PCI – perkutana koronarna intervencija

TA – transapikalni put

TAVI – transkateterska zamjena aortalnog zalistka (*engl. Transcatheter Aortic Valve Intervention*)

TF – transfemoralni put

Tr - trombociti

vMax – vršna brzina nad aortalnim zalistkom

$\Delta P_{\text{mean}}$  – srednji gradijent tlaka nad aortalnim zalistkom

$\Delta P_{\text{max}}$  – maksimalni gradijent tlaka nad aortalnim zalistkom

## 1. UVOD I SVRHA RADA

### 1.1. Zatajivanje srca

Zaduha i umor osnovni su simptomi koji ukazuju na to da je funkcija našeg srca narušena. Ta nemogućnost srca da ispuni svoju funkciju naziva se zatajivanje srca. Od njega pati 1-2% odrasle europske populacije. Prema statističkim podacima procijenjena prevalencija u Europi je 3 na 1000 stanovnika, a kod starijih od 70 godina taj broj raste na više od 10%. [4] Prema tim procjenama u Hrvatskoj od zatajivanja srca boluje od 43.000 do 80.000 bolesnika. [2] Samo u 2013. godini u Hrvatskoj je radi zatajivanja srca hospitalizirano 5.034 bolesnika, a prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 11,4 dana. [5] Zatajivanje srca sedmi je najučestaliji uzrok smrti u Hrvatskoj. 2013. godine čak 1.341 osoba umrla je od zatajivanja srca. [5] No, iako je zatajivanje srca i danas bitan uzrok smrti, posljednjih 20 godina, poglavito radi boljeg liječenja i ranijeg otkrivanja, smrtnost se znatno smanjila.

Kako bismo lakše odredili prognozu bolesnika koristimo se klasifikacijama poput poznate NYHA (*engl. New York heart association*) klasifikacije. Ona bolesnike sa zatajivanjem srca dijeli u četiri kategorije, s obzirom na prisutnost simptoma u naporu i ograničavanje životnih aktivnosti. NYHA-I označava bolesnike bez ograničenja kod normalne fizičke aktivnosti te bez simptoma u mirovanju. NYHA-IV pak uključuje bolesnike sa najtežim stadijem zatajivanja srca koji simptome osjećaju već u mirovanju, a bilo kakva fizička aktivnost je nemoguća bez osjećaja nelagode. Godišnja smrtnost NYHA-IV bolesnika iznosi 30-70%, ovisno o etiologiji te drugim čimbenicima poput terapijskih mogućnosti, dok je godišnja smrtnost NYHA-II bolesnika puno manja, svega 5-10%. [1]

S obzirom na očuvanje ejekcijske frakcije (EF) lijevog ventrikula, bolesnike sa zatajivanjem srca svrstavano u jednu od dviju kategorija: oni sa smanjenom EF (HF<sub>r</sub>EF; *engl. Heart Failure with reduced Ejection Fraction*) i oni sa održanom EF (HF<sub>p</sub>EF; *engl. Heart Failure with preserved Ejection Fraction*). [1] Ti

su pojmovi zamijenili nekada korištene pojmove sistoličkog i dijastoličkog zatajivanja srca. Danas znamo da oko polovica od svih bolesnika sa zatajivanjem srca ima HFpEF, dok druga polovica ima HFrEF. Postoje specifični etiološki čimbenici koji će dovesti samo do nastanka HFpEF, no u većini slučajeva je za obje kategorije bolesnika etiologija jednaka. Uzroci se mogu podijeliti na ekstrakardijalne i kardijalne. Daleko češći su oni kardijalni, a najčešći među njima koronarna arterijska bolest, zaslužna za 60-70% svih slučajeva zatajivanja srca. Među česte uzroke spada i valvularna bolest srca, što uključuje i aortalnu stenozu. [1]

## **1.2. Valvularne bolesti srca**

Zalistici ili valvule su dijelovi srca koji se nalaze na prijelazima i izlazima iz srčanih šupljina. Njihova funkcija je omogućiti nesmetan protok krvi u jednom smjeru, od pretkljetke prema kljetki te zatim prema aorti odnosno plućnoj arteriji, a istovremeno spriječiti vraćanje krvi u suprotnom smjeru. Time su četiri srčane valvule ključne sastavnice našeg srca koje omogućuju njegov nesmetani rad, a poremećaj bilo koje od njih dovodi do poremećaja funkcije cijelog srca.

Iako se valvularna bolest učestalošću ne može mjeriti sa koronarnom bolesti, moždanim udarom, hipertenzijom, pretilošću ili dijabetesom; najčešćim oboljenjima današnjice, one su itekako značajan uzrok oboljenja i smrtnosti u zapadnom svijetu. Procjena prevalencije valvularne bolesti srca u općoj populaciji iznosi 2,5%, nakon 65. godine taj broj počinje naglo rasti, a nakon 75. godine života iznosi oko 13%. [6]

Valvularna bolest nastaje kada je narušena morfologija i/ili funkcije jednog ili više srčanih zalistaka. Razlikujemo dva glavna oblika valvularnih poremećaja: stenozu i regurgitaciju. Stenoza je stanje u kojemu je otvor zaliska sužen, čime je protok krvi kroz taj zalistak otežan. Ukoliko je zalistak promijenjen na takav način da izgubi mogućnost sprječavanja povratka krvi u suprotnom smjeru, tada

govorimo o regurgitaciji ili insuficijenciji. Promjene na zaliscima lijevog srca, aortalnom i mitralnom, znatno su češće nego one na zaliscima desnog srca. Promjene pulmonalne valvule najrjeđi su valvularni poremećaj kod odraslih. Obično su povezane sa većim kongenitalnim malformacijama srca poput tetralogije Fallot ili Noonanovog sindroma. Jedan od češćih uzroka valvularnih poremećaja bila je reumatska bolest srca, čija se učestalost značajno smanjila primjenom antibiotika u liječenju streptokokne upale grla. Danas su najčešći uzrok degenerativne promjene zalistaka, a to je između ostalog i uzrok najčešće valvularne bolesti u odrasloj populaciji, aortalne stenoze. [1]

### **1.2.1. Aortalna stenoza**

Aortalni zalistak se nalazi na ishodištu aorte iz lijevog ventrikla. Ona se sastoji od tri polumjesečasta kuspisa koji se na ekscentričnoj strani drže za prsten fibroznog skeleta srca, aortalni anulus, dok se na koncentričnoj strani sastaju u jednoj točki tvoreći prepreku povratku krvi iz aorte u lijevu klijetku. [8] Kada se lumen zalistka suzi krv otežano protječe kroz njega, a ako je opstrukcija protoka dovoljno opsežna govorimo o aortalnoj stenozu (AS), najčešćoj valvularnoj bolesti u odrasloj populaciji. Otprilike 25% starijih od 65 godina ima sklerozu aortalne valvule, degenerativnu promjenu koja je rani stadij AS, dok od prave AS boluje 4-5% starijih od 65 godina. Kod starijih od 75 godina postotak bolesnika sa sklerozom aortalne valvule raste na 48%. [7]

U odraslih je AS najčešće posljedica progresije degenerativnih promjena na već ranije patološkom supstratu, bilo to bikuspidalna aortalna valvula, kronična degeneracija sa kalcifikacijom ili kao posljedica preboljele reumatske bolesti srca. U potonjem slučaju je oštećenje aortalne valvule najčešće u kombinaciji sa oštećenjem mitralne valvule, a općenito je danas vrlo rijetko radi razvoja antimikrobne terapije kojom se uspješno sprječava progresija streptokoknih upala. [9] Kako je riječ o upalnome procesu koji ošteti zalistak, u reumatskoj bolesti srca dođe do oštećenja i međusobnog

sraštavanja kuspisa, čime se izgubi normalna pokretljivost valvule, te se efektivno suzi lumen kroz koji krv može prolaziti u sistoli. Bikuspidalna aortalna valvula je kongenitalna greška kod koje se na aortalnoj valvuli, umjesto normalnih tri, nalaze samo dva kuspisa. Sa zahvaćenih 0,5-1,4% populacije, to je najčešća kongenitalna srčana greška, sa snažnom muškom predominacijom. [1] Princip skleroze i degenerativne promjene aortalne valvule uvelike je sličan procesu ateroskleroze. Endotelna disfunkcija, akumulacija lipida i nakupljanje slobodnih kisikovih radikala uzrokuju upalnu reakciju koja potiče migraciju i proliferaciju upalnih stanica, dovodi do otpuštanja proupalnih citokina i u konačnici migracije i diferencijacije miofibroblasta u fenotipske osteoblaste koji počinju producirati koštani matriks, uzrokujući kalcifikaciju kuspisa, a time i samog zalistka. [6]

#### 1.2.1.1. Dijagnoza aortalne stenoze

Kao i kod većine bolesti, prvi korak u dijagnozi AS je anamneza, tj. ispitivanje simptoma, te klinički pregled i traženje znakova bolesti. AS je relativno česti auskultatorni nalaz, no rijetko uzrokuje simptome. Čak i teška AS može postojati godinama bez da uzrokuje značajnije smetnje, jer se otežani protok krvi prilično uspješno kompenzira sa hipertrofijom lijevog ventrikla. Jednom kad se simptomi pojave, mora se razmisliti o zamjeni zalistka. [1]

AS progredira iz godine u godinu, bivajući sve teža, dok jednom ne počne uzrokovati simptome. To se obično dogodi u šestom do osmom desetljeću života, a kod bolesnika sa bikuspidalnom aortalnom valvulom 10 do 20 godina ranije. [1] Tipični bolesnik je starija osoba sa prekordijalnom boli, dispnejom u naporu, te sinkopama. To je klasična trijada AS. Kod palpacije pulsa osjetimo puls niske amplitude koji se sporo puni (*lat. pulsus parvus et tardus*), a kod bolesnika sa istovremenom aortalnom insuficijencijom imamo puls bržeg punjenja sa dva vrha (*lat. pulsus bisferiens*). [3] Palpacijom iznad iktusa srca osjetimo snažan srčani impuls, a auskultacijom čujemo klasični nalaz.

Pri bazi srca ćemo čuti sistolički šum koji započinje nakon S1 a završava sa S2. Šum je crescendo-decrescendo, strugajućeg karaktera, a širi se bilateralno u obje karotidne arterije. Šumu može prethoditi presistolički galop, a kod jako starih bolesnika može se glasnije čuti nad srčanim vrškom, kada se može zamijeniti za šum mitralne regurgitacije, no za razliku od njega šum AS neće se širiti u aksilu.

Ehokardiografija je ključna dijagnostička pretraga pri otkrivanju AS. Transtorakalnim ultrazvukom možemo potvrditi prisutnost AS, procijeniti stupanj kalcifikacije zaliska, funkciju lijevog ventrikla. [6] Transezofagealnom ehokardiografijom dobro možemo prikazati suženje otvora aortalnog zaliska, no dijagnoza može biti postavljena i prije tog dokaza. Ključnu ulogu u klasifikaciji težine AS imaju površina otvora zaliska, te Dopplersko ispitivanje. Teška AS je ona kod koje je površina otvora  $<1 \text{ cm}^2$ , umjerena AS kada je površina  $1-1,5 \text{ cm}^2$ , a blaga ako je površina  $>1,5 \text{ cm}^2$ . [1] Dopplerom utvrđena vršna brzina nad zaliskom,  $v_{\text{Max}}$ ,  $<2,5 \text{ m/s}$  upućuje na aortalnu sklerozu,  $v_{\text{Max}}=2,5-3 \text{ m/s}$  na blagu AS,  $3-4 \text{ m/s}$  na umjerenu, a  $v_{\text{Max}}>4 \text{ m/s}$  upućuje da se radi o teškoj AS. Još jedna ključna ehokardiografska mjera je srednji gradijent tlaka nad aortalnom valvulom,  $\Delta P_{\text{mean}}$ .  $\Delta P_{\text{mean}} < 20 \text{ mmHg}$  izmjeriti ćemo kod bolesnika sa blagom AS, kod umjerene AS  $\Delta P_{\text{mean}}$  će biti  $20-40 \text{ mmHg}$ , a kod teške  $>40 \text{ mmHg}$ . [10]

EKG će u većine bolesnika ukazivati na hipertrofiju lijeve klijetke, iako je moguće da čak i teški slučajevi AS budu bez znakova hipertrofije. Uz lijevu klijetku, mogući su i znakovi hipertrofije lijeve pretklijetke, a česti su i poremećaji provodnje. Mogući nalazi su prednji lijevi fascikularni blok, blok lijeve ili desne grane, produljeni PQ-interval ili potpuni AV-blok. [9] Kateterizacija srca i koronarografija ne doprinosi dijagnozi AS, nego se koristi kod planiranja liječenja, kako bi se dokazala ili isključila koronarna bolest srca. Kateterizacija srca i invazivno mjerenje tlakova u srčanim šupljinama može biti korisna kod bolesnika sa multivalvularnim oboljenjima, kod mladih asimptomatskih

bolesnika sa kongenitalnom AS, te kod bolesnika kod kojih postoji sumnja da se opstrukcija protoka krvi iz lijevog ventrikla nalazi sub- ili supralvalvarno. [1]

### 1.2.1.2. Liječenje aortalne stenozе

Liječenje asimptomatskih bolesnika sastoji se od promjene načina života, u prvom redu ograničenje unosa soli te prestanka pušenja, smanjenja ITM putem promjene prehrambenih navika, povećanja fizičke aktivnosti i kontrole psihosocijalnih stresora i stresnih čimbenika. Kod bolesnika sa simptomima i znakovima kongestivne dekompenzacije medikamentno liječenje jednako je liječenju zatajivanja srca, s time da se primjena beta-blokatora kod bolesnika sa AS ne preporuča radi mogućeg razvoja disfunkcije lijevog ventrikla kod teške opstrukcije protoka krvi. [11] Bolesnici sa teškom stenozom trebali bi se suzdržati od teške fizičke aktivnosti, a bavljenje kompetitivnim sportovima bi se moralo izbjegavati čak i kod asimptomatskih bolesnika. Posebna briga se mora voditi da se izbjegne dehidracija i hipovolemija, kako bi se spriječila redukcija minutnog volumena srca. Kod asimptomatskih bolesnika je uporaba ACE-inhibitora i beta-blokatora sigurna. [1]

Zahvat je indiciran kod bolesnika sa teškom AS, površina otvora valvule  $<1 \text{ cm}^2$ , koji su simptomatski, kod kojih je ejekcijska frakcija lijevog ventrikla  $<50\%$ , te u bolesnika sa bikuspidalnom aortalnom valvulom i aneurizmom korijena aorte. [1] Kod djece i mladih odraslih sa kongenitalnom AS može se razmotriti balonska valvuloplastika kao privremeno rješenje kojim se „kupuje“ vrijeme do definitivnog kirurškog zahvata. Balonska valvuloplastika se nekad koristila kod odraslih sa degenerativnom kalcificiranom AS, no ta je praksa danas u pravilu napuštena radi visoke stope restenozе, koja iznosi oko 80% unutar 1. godine nakon zahvata. Balonska valvuloplastika je također bila korištena kod najtežih bolesnika koji ne bi preživjeli kiruršku zamjenu zaliska, no danas se ti bolesnici zbrinjavaju sa perkutanim zahvatom: transkateterskom zamjenom aortalnog zalistka (*engl.*

*Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI*), a balonska valvuloplastika se uglavnom koristi samo kao dio tog zahvata. [1]

### **1.3. Kirurška zamjena aortalnog zaliska**

Godinama je zlatni standard u liječenju bolesnika sa simptomatskog aortalnom stenozom bila kirurška zamjena aortalnog zaliska. Cilj kirurškog liječenja je odstraniti bolesni zalistak i zamijeniti ga umjetnim, čime se uspostavlja normalna funkcija aortalnog zaliska. Kirurško liječenje ima malu incidenciju postproceduralne paravalvularne aortalne regurgitacije i atrioventrikularnog bloka, te sveukupno relativno nizak rizik perioperativne smrti. Kirurško je liječenje ujedno jedino kojim je moguće ugraditi mehaničke zalistke, koji i dalje imaju svoje mjesto u liječenju AS, prvenstveno u mlađih bolesnika. Danas se ipak predominantno implantiraju biološke umjetne valvule koje su, zahvaljujući višegodišnjem razvoju i napretku u tehnologiji izrade, otporne na strukturalnu degradaciju i dugotrajno učinkovite. [13]

Medijalna sternotomija najčešći je pristup za kiruršku zamjenu aortalnog zaliska. Kod bolesnika koji imaju izoliranu stenozu aorte može se odabrati gornja parcijalna sternotomija. Taj pristup prigodan je i kod reoperacija ili ako je uz zamjenu aortalnog zaliska potrebno učiniti i kirurški zahvat na uzlaznoj aorti. Dvostupanjskom kanilom izvede se kanilacija desnog atrija i distalne aorte, a kardioplegija se može primijeniti anterogradno u ušća koronarnih arterija, ili retrogradno kroz kanilu u koronarnome sinus. Aortotomija se izvodi poprečnom incizijom oko pet milimetara iznad ušća desne koronarne arterije. Nakon procijene zaliska može se započeti s njegovom ekscizijom. Za pravilnu implantaciju proteze aorte bitno je potpuno odstranjenje kalcifikata s prstena i stijenke aorte. [14]



#### 1.4. TAVI

TAVI je zahvat u interventnoj kardiologiji kojim se perkutanim pristupom, pomoću katetera, pristupi aortalnoj valvuli, te se u nju implantira proteza valvule. Od 2002. godine, kada su Alain Cribier i njegov tim učinili prvi TAVI zahvat na inoperabilnom bolesniku, u svijetu je učinjeno preko 250.000 TAVI zahvata, a procjenjuje se da će se do 2025. godine toliko zahvata učiniti svake godine. [12] U Hrvatskoj se prvi TAVI zahvat izveo 2012. godine u KBC-u Zagreb, a prvi TAVI u KBC-u Rijeka učinjen je početkom 2015. godine.

Zahvat je u početku korišten samo kod najtežih, inoperabilnih bolesnika, kao zadnja opcija u terapiji. S godinama se tehnika zahvata usavršavala, a usavršavali su se i kliničari, te je danas zahvat doveden na nivo gdje je jedno i dvogodišnja stopa preživljenja nakon TAVI-zahvata jednaka kao i nakon kirurške zamjene aortalne valvule, a u usporedbi za medikamentnom terapijom i balonskom valvuloplastikom, stopa preživljenja je znatno veća. [13] Najčešće se za pristup do zalistka koristi transfemoralni put, a u slučaju anatomskih kontraindikacija poseže se za transapikalnim ili još rjeđe supklavijalnim i direktnim aortalnim pristupom. Razvojem novih transkateterskih valvula manjih profila ishodi zahvata se i dalje poboljšavaju, a sve rjeđe se mora posezati za apikalnim i ostalim pristupima.

Postoje dva glavna sistema transkateterskih valvula koji se danas koriste: balon-ekspandirajuća i samoekspandirajuća valvula. Kod balon-ekspandirajućih zalistaka, zalistak je postavljen na balonski kateter te se napuhivanjem balona proteza širi i učvrsti u aortalni anulus. Takvi zalisci su posebno prikladni za tzv. „valve-in-valve“ zahvate, tj. zahvate kod kojih se transkateterski zalistak implantira bolesnicima koji već imaju prethodno ugrađenu biološku valvulu. Samoekspandirajući zalisci otpuštaju se kontroliranim povlačenjem zaštitne ovojnice, pri čemu se na tjelesnoj temperaturi sami šire na tvornički predefiniranu veličinu, dostatnu da učvrsti protezu u anulusu.

Rizici nakon TAVI zahvata uključuju nastanak moždanog udara, lokalnih komplikacija na mjestu punkcije femoralne arterije i postproceduralne paravalvularne aortalne regurgitacije, faktora koji povećava rizik od smrti u idućih dvije godine od zahvata. Kod samoekspandirajućih valvula uočen je povećan rizik za razvoj kompletnog AV-bloka koji zahtijeva ugradnju trajnog elektrostimulator srca. Zbog korištenja kontrasta, moguć je razvitak kontrastne nefropatije. [1]

Dugotrajnost transkateterskih zalistaka je teško predvidjeti, u jednu ruku zato jer je TAVI još relativno novi zahvat, a u drugu jer se transkateterski zalisci uglavnom ugrađuju starim bolesnicima opterećenim sa drugim komorbiditetima, pa definitivne studije o dugotrajnosti još uvijek nisu provedene. Za sada još uvijek nisu prijavljeni nikakvi veći problemi sa strukturalnom degradacijom valvula. Kod bolesnika starije životne dobi degradacija ugrađenih valvula nije očekivana unutar 10 godina od ugradnje, kao i kod bolesnika kojima su valvule ugrađene konvencionalnom, kirurškom metodom. Pošto kod transkateterskih valvula postoji velika varijabilnost s obzirom na dizajn, stent, i biološki materijal korišten za izradu zalistka, vrlo vjerojatno će se pokazati da su neke valvule dugotrajnije od drugih, kao što je bio slučaj sa konvencionalnim biološkim protezama. Sukladno tome, kod bolesnika mlađih od 75 godina, preporuča se učiniti TAVI zahvat samo u slučaju prisutnosti komorbiditeta koji izrazito povisuju rizik za kirurški zahvat. Trenutno se provode istraživanja na dobnoj skupini ispod 75 godina koja će utvrditi dugotrajnost transkateterskih valvula i sigurnost TAVI zahvata kod tih bolesnika. [13]

## **1.5. Svrha rada**

Svrha ovog rada je analizom prikupljenih podataka utvrditi ishode TAVI zahvata kod bolesnika koji boluju od aortalne stenoze u KBC-u Rijeka. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: prva su bolesnici iz 2015., 2016., 2017., 2018., i 2019. godine, kada je godišnji obujam izvođenja TAVI zahvata

još uvijek bio relativno mali, a drugu skupinu čine bolesnici iz 2020., i 2021. godine, kada je godišnje izvedeno više zahvata. Zajednički podaci će se prvo usporediti za podacima međunarodnih TAVI registara kako bi se vidjelo postoji li razlika u rezultatima, a zatim će se podaci dviju skupina ispitanika međusobno usporediti kako bismo utvrdili postoji li razlika u ishodima nakon pet godina iskustva provedbe TAVI zahvata u Rijeci.

## 2. ISPITANICI I POSTUPCI

Istraživanje je provedeno u KBC Rijeka, na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, jednom od ukupno četiri hrvatska intervencijska kardiološka centra za strukturnu bolest srca. Istraživanje je obuhvaćalo sve bolesnike kojima je od 01.01.2015. do 01.02.2021. u KBC-u Rijeka izveden TAVI zahvat. Ukupno je u istraživanju sudjelovalo 171 ispitanik.

Podaci su prikupljeni iz Integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) od 01.02.2021. godine do 03.05.2021. godine. Podaci su se prikupljali u bazu podataka izrađenu u programu Microsoft Access 365 (*Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA*), a za statističku obradu je korišten program Microsoft Excel 365 (*Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA*). Statistička značajnost je testirana pomoću Studentovog t-testa te pomoću testa proporcija na razini značajnosti  $p < 0,05$ .

Ispitanici su praćeni kroz tri skupine varijabli. U prvu spadaju podaci o ispitanicima prikupljeni pri prijemu, u drugu podaci prikupljeni tijekom hospitalizacija, a u treću podaci prikupljeni nakon hospitalizacije. Prva skupina uključuje opće informacije o bolesniku kao što su spol, dob, indikacija za provedbu zahvata i datum izvođenja zahvata, NYHA-klasifikacija pri prijemu na liječenje, prijašnje kronične bolesti i prethodni medicinski zahvati, visina, tjelesna težina, i indeks tjelesne mase (ITM).

U drugoj skupini varijabli su podaci prikupljeni u tijeku hospitalizacije, prije i nakon TAVI zahvata, te podaci o samom TAVI zahvatu. Tu spadaju laboratorijski nalazi (hemoglobin, trombociti, i kreatinin pri prijemu, te najniža vrijednost trombocita i najviša vrijednost kreatinina tijekom hospitalizacije), ehokardiografski parametri prije zahvata (EF, vMax, i  $\Delta P_{\max}$ ), trajanje hospitalizacije, ishod zahvata, pojava komplikacija tijekom zahvata (moždani udar, krvarenje ubodnog mjesta, razvoj kontrastne nefropatije i razvoj kompletnog AV-bloka koji zahtjeva ugradnju trajnog elektrostimulatora srca, embolizacija proteze), vrsta anestezije korištena tijekom zahvata, vrsta pristupa za intervenciju,

način zatvaranja ubodnog mjesta, vrsta i dimenzije korištenih zalistaka, je li učinjena pred- ili postdilatacija, PCI tijekom zahvata, te da li je bila potrebna kardiopulmonalna resuscitacija tijekom intervencije.

Treća skupina varijabli obuhvaća podatke o praćenju bolesnika nakon hospitalizacije. Pratili smo ishod liječenja i NYHA-klasifikaciju na prvoj kontroli unutar tri mjeseca od zahvata, te ishod i NYHA-klasifikaciju na drugoj kontroli šest mjeseci do godine dana nakon zahvata. Također se napravio ehokardiografski pregled nakon zahvata kojim su ponovno mjereni EF, vMax, i  $\Delta P_{\max}$ .

### 3. REZULTATI

#### 3.1. UKUPNI PODACI

##### 3.1.1. Podaci o ispitanicima prikupljeni pri prijemu

Ukupno je u KBC-u Rijeka od 01.01.2015. godine do 01.02.2021. učinjen 171 TAVI zahvat. Prosječna dob bolesnika u vrijeme zahvata iznosila je  $79,2 \pm 6$  godina, najstariji bolesnik je imao 91 godinu u vrijeme izvođenja zahvata, a najmlađi 61 godinu. Zahvat je izveden na 90 (52,6%) muških i 81 (47,4%) ženskih bolesnika.

**Tablica 1.** Spol, dob, ITM, NYHA razred i indikacija za provedbu zahvata

Spol, n (%)	Dob, god., sr.vr. $\pm$ SD	ITM, kg/m <sup>2</sup> , sr.vr. $\pm$ SD	NYHA, n (%)	Indikacija, n (%)
M – 90 (52,6%) Ž – 81 (47,4%)	$79,2 \pm 6$	$27 \pm 4$	I – 7 (4,1%) II – 34 (19,9%) III – 115 (67,3%) IV – 15 (8,7%)	VR – 128 (74,9%) IO – 43 (25,1%)

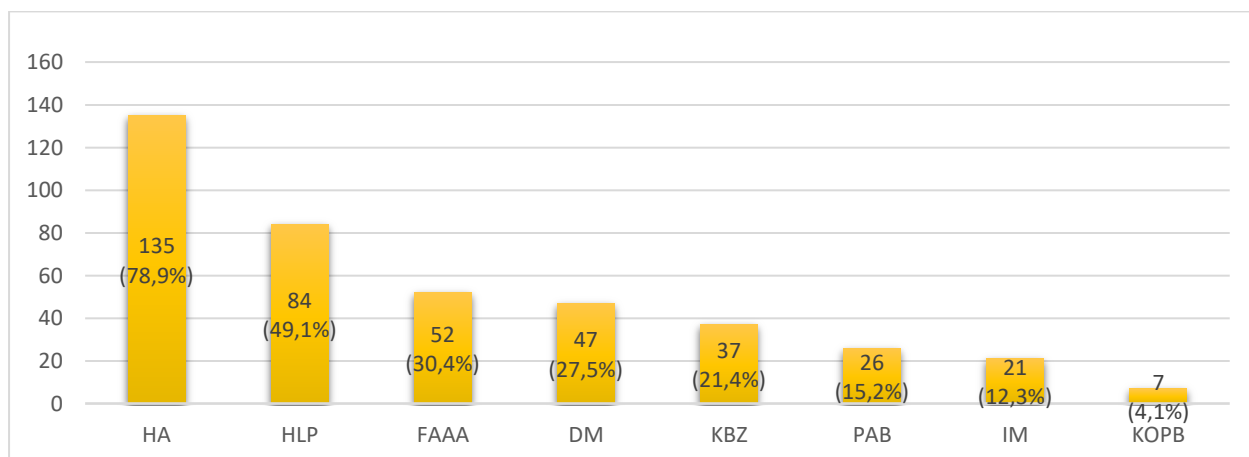
*M – muški ispitanici, Ž – ženski ispitanici, ITM - indeks tjelesne mase, NYHA – New York Heart Association klasifikacija, VR – bolesnici visokog rizika, IO – inoperabilni bolesnici*

Indeks tjelesne mase (ITM) bolesnika u prosjeku je iznosio  $27 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>. Najviši ITM iznosio je 40,8 kg/m<sup>2</sup>, a najniži 18 kg/m<sup>2</sup>.

128 (74,9%) bolesnika podvrgnuto je TAVI zahvatu jer su bili visokog rizika za kiruršku zamjenu aortalnog zalistka, a inoperabilnih je bilo 43 (25,1%) bolesnika.

Sedam (4,1%) bolesnika je pri prijemu bilo NYHA-I, 34 (19,9%) NYHA-II, 115 (67,3%) NYHA-III, a 15 (8,7%) bolesnika bilo je NYHA-IV.

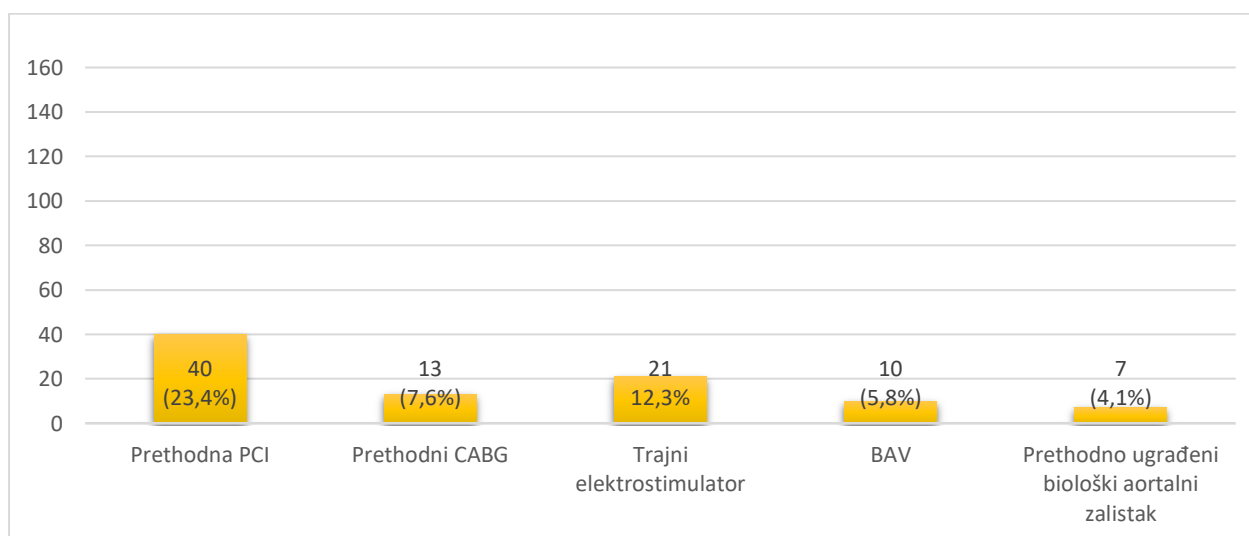
Uvidom u medicinsku dokumentaciju bolesnika utvrđena je učestalost pojedinih kroničnih bolesti kod ispitanika, koja je prikazana na slici 1.



**Slika 1.** Prikaz raspodjele kroničnih bolesti kod ispitanika

HA – arterijska hipertenzija, HLP – hiperlipidemija, FAAA – fibrilacija atrija s apsolutnom aritmijom, DM – šećerna bolest, KBZ – kronično bubrežno zatajivanje, PAB – periferna arterijska bolest, IM – preboljeli infarkt miokarda, KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

40 (23,4%) bolesnika imalo je učinjenu prethodnu perkutanu koronarnu intervenciju (*eng. Percutaneous Coronary Intervention, PCI*), 13 (7,6%) kirurški ugrađenu koronarnu premosnicu (*eng. Coronary Artery Bypass Graft, CABG*), a 21 (12,3%) preboljelo je infarkt miokarda (IM) u anamnezi. 21 (12,3%) je imalo prethodno ugrađeni trajni elektrostimulator, u 10 (5,8%) bolesnika prethodno je rađena balonska valvuloplastika (BAV), a sedmero (4,1%) ima prethodno ugrađeni biološki aortalni zalistak.



**Slika 2.** Prikaz raspodjele prethodnih zahvata kod ispitanika

PCI – perkutana koronarna intervencija, CABG – kirurški ugrađena koronarna premosnica, BAV – balonska valvuloplastika

### 3.1.2. Podaci o ispitanicima prikupljeni tijekom hospitalizacije

#### 3.1.2.1. Podaci prije TAVI zahvata

##### 3.1.2.1.1. Laboratorijski nalazi

**Tablica 2.** Prosječne vrijednosti laboratorijskih nalaza tijekom hospitalizacije

Hgb, g/l, sr.vr. ± SD	Tr <sub>prijem</sub> , *10 <sup>9</sup> /L, sr.vr. ± SD	Tr <sub>min</sub> , *10 <sup>9</sup> /L, sr.vr. ± SD	Cr <sub>prijem</sub> , μmol/L, sr.vr. ± SD	Cr <sub>max</sub> , μmol/L, sr.vr. ± SD
123 ± 16,7	194,3 ± 65,3	145,3 ± 65,3	102,9 ± 54,1	120,9 ± 76,9
	p < 0,0001		p < 0,0001	

Hgb – hemoglobin, Tr<sub>prijem</sub> – trombociti pri prijemu, Tr<sub>min</sub> – najniža vrijednost trombocita tijekom hospitalizacije, Cr<sub>prijem</sub> – kreatinin pri prijemu, Cr<sub>max</sub> – najviša vrijednost kreatinina tijekom hospitalizacije

Od laboratorijskih nalaza pratili smo vrijednosti hemoglobina (Hgb), trombocita (Tr) i kreatinina (Cr). Vrijednost Hgb je u prosjeku iznosila 123 ± 16,7 g/l, najviša je bila 166 g/l, a najniža 75 g/l. Za analizu smo odabrali vrijednosti Tr pri prijemu (Tr<sub>prijem</sub>), te najnižu vrijednost izmjerenu tijekom hospitalizacije (Tr<sub>min</sub>). Također smo zabilježili vrijednost Cr pri prijemu i najvišu izmjerenu vrijednost Cr tijekom hospitalizacije (Cr<sub>max</sub>), koji je u prosjeku iznosio 120,9 ± 76,9 μmol/L: najviši 868 μmol/L, a najniži 50 μmol/L. Tr se nakon TAVI zahvata značajno smanjio kod ispitanika, a Cr se značajno povisio.

##### 3.1.2.1.2. Ehokardiografski nalaz prije TAVI zahvata

**Tablica 3.** Prosječne ehokardiografski dobivene vrijednosti prije TAVI zahvata

EF <sub>prijem</sub> , %, sr.vr. ± SD	vMax <sub>prijem</sub> , m/s, sr.vr. ± SD	ΔP <sub>max(prijem)</sub> , mmHg, sr.vr. ± SD
52 ± 12	4,6 ± 0,7	83,3 ± 27,3

EF<sub>prijem</sub> – ejectiveska frakcija lijevog ventrikla pri prijemu, vMax<sub>prijem</sub> – vršna brzina protoka krvi nad aortalnim zalistkom pri prijemu, ΔP<sub>max(prijem)</sub> – maksimalni gradijent tlaka nad aortalnim zalistkom pri prijemu

Od ehokardiografskih parametara pratili smo ejectivesku frakciju lijeve klijetke (EF), vršnu brzinu protoka krvi nad aortalnim zalistkom (vMax), te maksimalni gradijent tlaka nad aortalnim zalistkom (ΔP<sub>max</sub>). EF<sub>prijem</sub> je u prosjeku iznosila 52 ± 12 %, najviša je bila 70%, a najniža 20%. vMax<sub>prijem</sub>



je prosječno iznosio  $4,6 \pm 0,7$  m/s, najviši je bio 6,2 m/s, a najniži 2,4 m/s. Prosječni  $\Delta P_{\max(\text{prijem})}$  bio je  $83,3 \pm 27,3$  mmHg, najviši je bio 152 mmHg, a najniži 23 mmHg.

### 3.1.2.2. Podaci o TAVI zahvatu

**Tablica 4.** Opći podaci o TAVI zahvatu

Pristup, n (%)	Zatvaranje ubodnog mjesta, n (%)	PCI u istom aktu, n (%)
TF – 161 (94,2%)	MANTA™ – 81 (47,4%)	8 (4,7%)
	Perclose ProGlide™ – 44 (25,7%)	
TA – 10 (5,8%)	Prostar™ XL – 19 (12,9%)	
	Kirurški – 24 (14%)	

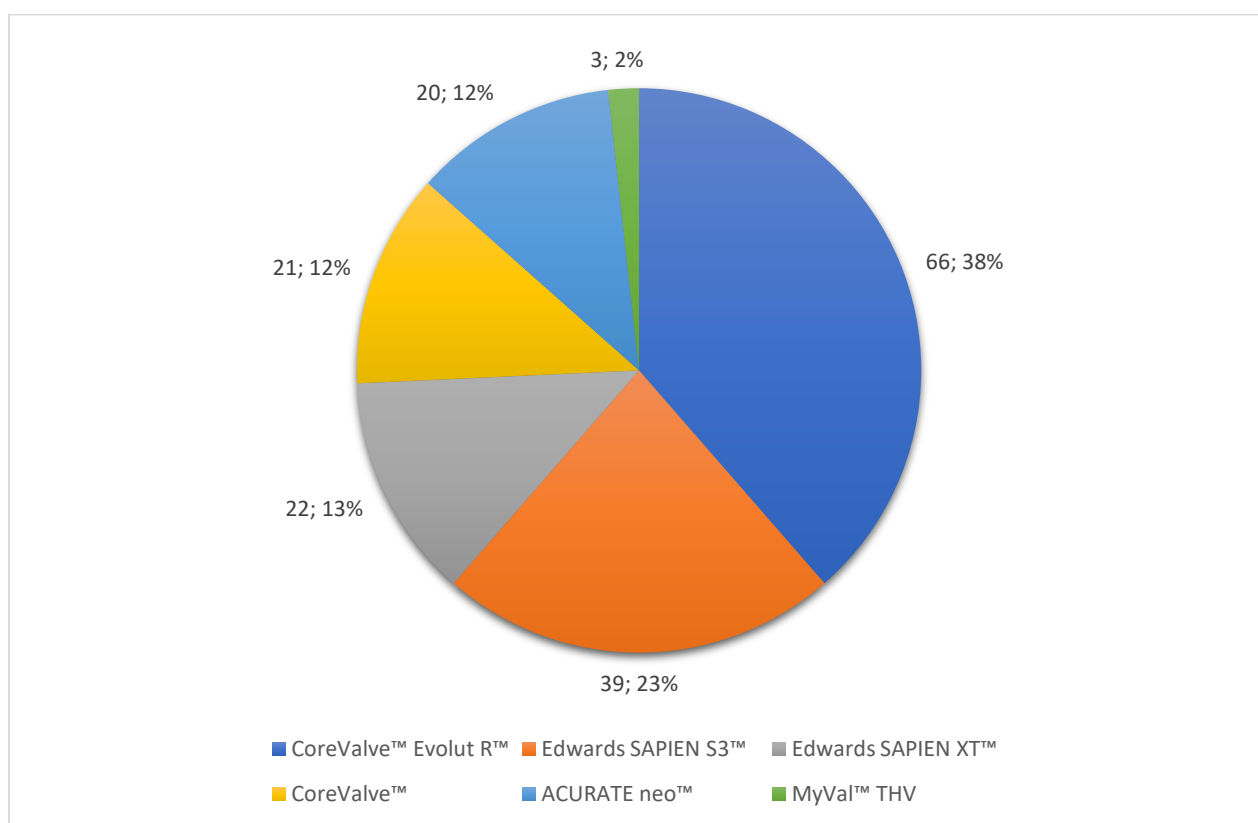
TF – transfemoralno, TA – transapikalno, PCI – perkutana koronarna intervencija

Najčešći način pristupa za izvođenje TAVI zahvata bio je transfemoralni pristup, kojim se pristupilo 161 (94,2%) puta, a transapikalnim pristupom 10 (5,8%) puta. Vrsta anestezije korelira sa načinom pristupa, te se za svaki transfemoralni pristup rabila svjesna sedacija, a za transapikalni pristup opća anestezija. PCI u istom aktu odrađen je tijekom osam (4,7%) zahvata.

Korišteno je četiri načina zatvaranja ubodnog mjesta. To su kirurško zatvaranje ubodnog mjesta, te tri načina za perkutano zatvaranje: Perclose ProGlide™ (*Abbot Vascular, CA, USA*), MANTA™ (*Essential Medical, Inc., PA, USA*), Prostar™ XL (*Abbot Vascular, CA, USA*). Najčešće je korišteni MANTA™ sustav zatvaranja krvnih žila koji je korišten 81 (47,4%) puta, a drugi najčešći je Perclose ProGlide™, koji je korišten 44 (25,7%) puta. Iduće po učestalosti korištenja je kirurško zatvaranje ubodnog mjesta koje je korišteno 24 (14%) puta, a najrjeđe Prostar™ XL koji je korišten 19 (12,9%) puta.

U Rijeci se koristilo šest vrsta transkateterskih bioloških aortalnih zalistaka od četiri različita proizvođača. Tri zalistka su samoekspandirajuća, to su CoreValve™ (*Medtronic Inc., MN, USA*), CoreValve™ Evolut R™ (*Medtronic Inc., MN, USA*) i ACURATE neo™ (*Boston Scientific Inc., MA,*

USA). Tri zaliska su balon-ekspandirajuća, a to su Edwards SAPIEN XT™ (*Edwards Lifesciences Inc, CA, USA*), Edwards SAPIEN S3™ (*Edwards Lifesciences Inc, CA, USA*), i MyVal™ THV (*Meril Life Sciences Pvt. Ltd., India*). Kao što možemo vidjeti na slici 3., najčešće korišteni je CoreValve™ Evolut R™ zalistak koji se ugradio 66 (38,6%) puta, zatim slijedi Edwards SAPIEN S3™ koji je ugrađen 39 (22,8%) puta. Edwards SAPIEN XT™ ugrađen je 22 (12,9%) puta, CoreValve™ je ugrađen 21 (12,3%) puta, ACURATE neo™ 20 (11,7%) puta, a najrjeđe korišteni bio je MyVal™ THV koji je ugrađen tri (1,7%) puta. Predilatacija je učinjena 44 (25,7%) puta, a postdilatacija 27 (15,8%) puta.



**Slika 3.** Prikaz učestalosti korištenja pojedinih transkateterskih zalistaka

### 3.1.2.3. Podaci nakon TAVI zahvata

Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je  $8,4 \pm 6,4$  dana.

#### 3.1.2.3.1. Komplikacije zahvata

**Tablica 5.** Učestalost i način zbrinjavanja komplikacija TAVI zahvata

<b>AV-blok, n (%)</b>	
<48h	4 (2,3%)
2-7d	9 (5,3%)
>7d	5 (2,9%)
$\Sigma =$	18 (10,5%)
<b>Krvarenje ubodnog mjesta, n (%)</b>	
Kompresijom	9 (5,3%)
Kirurški	6 (3,5%)
Perkutano	1 (0,6%)
$\Sigma =$	16 (9,4%)
<b>Kontrastna nefropatija, n (%)</b>	
Medikamentozno	4 (2,3%)
Trajna HD	3 (1,8%)
Privremena HD	2 (1,2%)
$\Sigma =$	9 (5,3%)
<b>Arest tijekom zahvata, n (%)</b>	6 (3,5%)
<b>Moždani udar, n (%)</b>	
Ishemijski	4 (2,3%)
Hemoragijski	1 (0,6%)
$\Sigma =$	5 (3%)
<b>Embolizacija proteze, n (%)</b>	
Aorta	3 (1,8%)
Ventrikl	1 (0,6%)
$\Sigma =$	4 (2,3%)
<b>Perikardijalni izljev, n (%)</b>	3 (1,8%)
<b>Sepsa, n (%)</b>	1 (0,6%)
<b>Ukupno, n (%)</b>	<b><math>\Sigma = 62 (36,3\%)</math></b>

*AV-blok – atrijsko-ventrikularni blok, HD - hemodijaliza*

Kod 18 (10,5%) bolesnika je tijekom hospitalizacije došlo do pojave AV-bloka, zbog kojeg je trebao biti ugrađen trajni elektrostimulator srca. U četiri (2,3%) bolesnika trajni elektrostimulator srca je ugrađen unutar 48h od zahvata, devet (5,3%) ih je dobilo trajni elektrostimulator između drugog i sedmog dana od zahvata, a kod pet (2,9%) je trajni elektrostimulator srca ugrađen nakon sedmog dana od provedbe zahvata.

Krvarenje ubodnog mjesta zabilježeno je u 16 (9,4%) ispitanika. Ono je najčešće, u devet (5,3%) slučajeva zbrinuto kompresijom, u šest (3,5%) slučajeva kirurški, a u jednom slučaju (0,6%) zbrinuto je perkutano.

Kontrastnu nefropatiju razvilo je devetero (5,3%) ispitanika. U četiri (2,3%) slučaja zbrinuta je medikamentno, a u pet (3%) slučajeva bolesnika se moralo priključiti na dijalizu, s time da se u tri slučaja radilo o trajnoj dijalizi, a u dva o privremenoj dijalizi.

Moždani udar nakon zahvata doživjelo je petero (3%) bolesnika. Četiri moždana udara bila su ishemijska, a jedan je bio hemoragijski.

Kod tri (1,8%) ispitanika došlo je do pojave perikardijalnog izljeva nakon zahvata.

Kod jednog (0,6%) bolesnika došlo je do razvoja sepse i endokarditisa umjetnog zalistka tijekom hospitalizacije.

Šest (3,5%) ispitanika je aretiralo tijekom zahvata, te se morala provesti kardiopulmonalna reanimacija (KPR) tijekom zahvata. Do embolizacije proteze došlo je u četiri (2,3%) slučaja, s time da je jedna embolizacija bila u ventrikul, a tri u aortu.

### 3.1.2.3.2. Ishod i smrtnost tijekom hospitalizacije

**Tablica 6.** *Ishod, smrtnost, te uzroci smrti ispitanika tijekom hospitalizacije*

Ishod, n (%)	Smrtnost, n (%)
Poboljšanje – 154 (90%)	Kardiogeni šok – 6 (3,5%)
Pogoršanje – 6 (3,5%)	Arest tijekom zahvata – 3 (1,8%)
	Moždani udar – 1 (0,6%)
	Krvarenje – 1 (0,6%)
	<b>Σ = 11 (6,5%)</b>

Najveći broj ispitanika, njih 154 (90%) je prilikom otpusta osjetilo subjektivno poboljšanje simptoma u odnosu na stanje prije zahvata. Njih šest (3,5%) osjetilo je pogoršanje simptoma.

11 (6,5%) ispitanika preminulo je za vrijeme trajanja hospitalizacije. Uzrok smrti šestorice (3,5%) bio je kardiogeni šok, a troje (1,8%) ispitanika preminulo je nakon što su arestirali tijekom zahvata. Jedan (0,6%) ispitanik preminuo je radi posljedica moždanog udara, a jedan (0,6%) zbog krvarenja.

### 3.1.3. Podaci o ispitanicima prikupljeni nakon hospitalizacije

#### 3.1.3.1. Kontrolni ehokardiografski nalaz

*Tablica 7. Usporedba ehokardiografskog nalaza prije i nakon TAVI zahvata*

	Prijem	Kontrola	p
EF, %, sr.vr. $\pm$ SD	52 $\pm$ 12	53 $\pm$ 12	0,0049
vMax, m/s, sr.vr. $\pm$ SD	4,6 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 0,6	<0,0001
$\Delta P_{max}$ , mmHg, sr.vr. $\pm$ SD	83,3 $\pm$ 27,3	21,5 $\pm$ 11,9	<0,0001

*EF – ežekcijska frakcija lijevog ventrikla, vMax – vršna brzina protoka krvi nad aortalnim žalistikom,  $\Delta P_{max}$  – maksimalni gradijent tlaka nad aortalnim žalistikom*

Kontrolni ultrazvuk srca učinjen je prije prve ambulantne kontrole. EF<sub>kontrola</sub> u prosjeku je iznosila 53  $\pm$  12 %, najviša je bila 76%, a najniža 25%. vMax<sub>kontrola</sub> je prosječno iznosio 2,2  $\pm$  0,6 m/s, najviši je iznosio 4,5 m/s, a najniži 0,8 m/s. Prosječni  $\Delta P_{max(kontrola)}$  bio je 21,5  $\pm$  11,9 mmHg, najviši je bio 81 mmHg, a najniži 3 mmHg.

U usporedbi sa ehokardiografskim nalazima kod prijema, EF se u prosjeku nakon TAVI zahvata povisila za 3  $\pm$  7,6 %. Najbolji rezultat bilo je povišenje EF za 20%, a najgori smanjenje za 15 %. vMax se u prosjeku smanjio za 2,3  $\pm$  0,9 m/s. Najveće poboljšanje bilo je smanjenje vMax za 4,1 m/s, a najgori rezultat bio je nepromijenjen vMax<sub>kontrola</sub> s obzirom na vMax<sub>prijem</sub>.  $\Delta P_{max}$  je u prosjeku smanjen za 52,1  $\pm$  36,7 mmHg. Najveće smanjenje  $\Delta P_{max}$  bilo je za 129 mmHg, a najgori rezultat povišenje za 32 mmHg. Poboljšanje EF, smanjenje vMax i smanjenje  $\Delta P_{max}$  kod istih ispitanika prije i nakon TAVI zahvata je statistički značajno.

### 3.1.3.2. Prva kontrola nakon TAVI zahvata

**Tablica 8.** Izlaznost, ishod i smrtnost na 1. kontroli nakon TAVI zahvata

Izlaznost na 1. kontrolu, n (%)	Poboljšanje, n (%)	Pogoršanje, n (%)
113 (66,1%)	100 (88,5%)	13 (11,5%)

Od ukupno 171 ispitanika, njih 113 (66,1%) pristupilo je prvoj kontroli nakon TAVI zahvata. Od tih 113, njih 100 (88,5%) izjavilo je da nakon zahvata i dalje osjeća subjektivno poboljšanje. Njih 13 (11,5%) izjavilo je da nakon zahvata osjeća subjektivno pogoršanje nakon zahvata.

**Tablica 9.** Usporedba broja ispitanika pojedinog NYHA razreda pri prijemu i nakon TAVI zahvata

	Prijem	1. kontrola
<b>NYHA – I</b> , n (%)	7 (4,1%)	57 (50,4%)
<b>NYHA – II</b> , n (%)	34 (19,9%)	48 (42,5%)
<b>NYHA – III</b> , n (%)	115 (67,3%)	8 (7,1%)
<b>NYHA – IV</b> , n (%)	15 (8,7%)	0
<b>p</b>	<0,0001	

NYHA – New York Heart Association

Najveći broj ispitanika, njih 57 (50,4%) je na prvoj kontroli nakon TAVI zahvata bio NYHA-I razreda, njih 48 (42,5%) bilo je NYHA-II razreda, a samo osmero (7,1%) bilo je NYHA-III razreda. Na prvoj kontroli niti jedan bolesnik nije bio NYHA-IV razreda. Kod 96 (85,7%) ispitanika došlo je do smanjenja NYHA-razreda na prvoj kontroli naspram NYHA-razreda prilikom prijema u bolnicu. Kod njih 15 (13,4%) nije došlo do promjene simptoma i ostali su isti NYHA-razred, a kod jednog (0,9%) došlo je do pogoršanja simptoma. Nakon TAVI zahvata je kod ispitanika došlo do sniženja NYHA razreda koje je statistički značajno.

### 3.1.3.3. Druga kontrola nakon TAVI zahvata

**Tablica 10.** Izlaznost, ishod i smrtnost na 2. kontroli nakon TAVI zahvata

Izlaznost na 2. kontroli, n (%)	Poboljšanje, n (%)	Pogoršanje, n (%)
50 (29,2%)	43 (86%)	7 (14%)

Od 171 ispitanika, njih 50 (29,2%) pristupilo je drugoj kontroli nakon TAVI zahvata. Od njih 50, 43 (86%) izjavilo je da se osjeća subjektivno bolje, a njih sedmero (14%) da se osjeća lošije nego prije zahvata.

**Tablica 11.** Prikaz raspodjele ispitanika sa pojedinim NYHA razredima na 2. kontroli nakon TAVI zahvata

	2. kontrola, n = 50
NYHA – I, n (%)	26 (52%)
NYHA – II, n (%)	20 (40%)
NYHA – III, n (%)	4 (8%)
NYHA – IV, n (%)	0

NYHA – New York Heart Association

Na drugoj kontroli najveći broj ispitanika bio je NYHA-II razreda, njih 26 (52%). NYHA-I razreda bilo je 20 (40%) ispitanika, a njih četiri (8%) NYHA-III razreda. Kod 40 (80%) ispitanika je težina simptoma na drugoj kontroli ostala jednaka kao i na prvoj kontroli, ostali su isti NYHA-razred. Osam (16%) ispitanika osjetilo je pogoršanje simptoma naspram prve kontrole, a njih dvoje (4%) poboljšanje simptoma.

### 3.2. USPOREDBA REZULTATA PRVE I DRUGE SKUPINE ISPITANIKA

U svrhu ovog istraživanja je 171 ispitanik podijeljen u dvije skupine. Prvu čini 91 ispitanik kojemu je TAVI zahvat učinjen od 01.01.2015. do 31.12.2019. godine, a drugu skupini čini 80 ispitanika kojima je TAVI zahvat učinjen od 01.01.2020. do 01.02.2021. godine. U ovom dijelu rada prvo ću prikazivati rezultate prve skupine ispitanika, zatim rezultate druge skupine ispitanika, te na poslijetku iznijeti postoji li statistički značajna razlika među rezultatima tih dviju skupina.

#### 3.2.1. Podaci o ispitanicima prikupljeni pri prijemu

Od 01.01.2015. do 31.12.2019. godine u KBC-u Rijeka učinjeno je 91 TAVI zahvat (prva skupina), a od 01.01.2020. do 01.02.2021. godine 80 TAVI zahvata (druga skupina).

**Tablica 12.** *Usporedba podataka o spolu, dobi, ITM-u, NYHA razredu i indikaciji za provedbu zahvata između ispitanika prve i druge skupine*

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
<b>Spol, n (%)</b>			
Muški	46 (50,5%)	44 (55%)	0,2804
Ženski	45 (49,5%)	36 (45%)	
<b>Dob, god., sr.vr. ± SD</b>	79,2 ± 6,1	79,3 ± 5,9	0,8524
<b>ITM, kg/m<sup>2</sup>, sr.vr. ± SD</b>	27,2 ± 3,7	26,7 ± 4,2	0,3851
<b>NYHA, n (%)</b>			
I	4 (4,5%)	3 (4,1%)	0,4523
II	19 (21,3%)	13 (17,8%)	0,2867
III	56 (62,9%)	52 (71,2%)	0,1321
IV	10 (11,3%)	5 (6,9%)	0,1689
<b>Indikacija, n (%)</b>			
Visokog rizika	78 (85,7%)	50 (62,5%)	<0,0001



Inoperabilan	13 (14,3%)	30 (37,5%)	<0,0001
--------------	------------	------------	---------

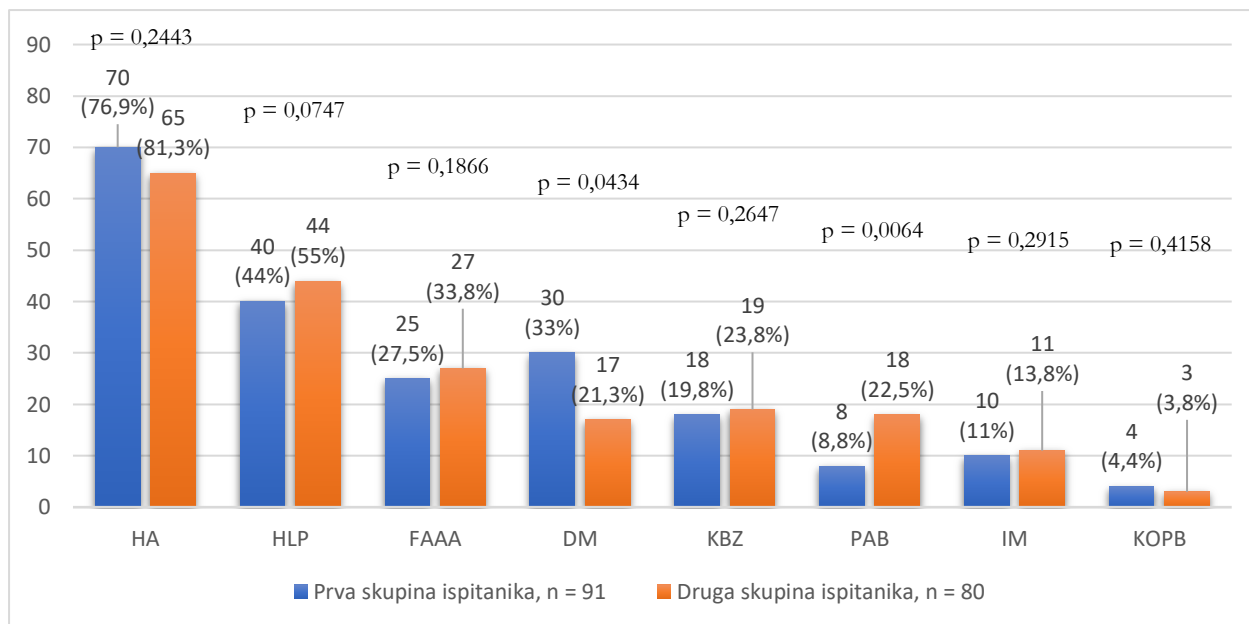
*M – muški ispitanici, Ž – ženski ispitanici, ITM - indeks tjelesne mase, NYHA – New York Heart Association klasifikacija, VR – bolesnik visokog rizika, IO – inoperabilni bolesnici*

Prosječna dob u vrijeme izvođenja zahvata, spol i indeks tjelesne mase (ITM) ne razlikuje se statistički značajno između dvije ispitane skupine.

78 (85,7%) ispitanika prve skupine TAVI zahvatu je podvrgnuto jer su bili visokog rizika za kiruršku zamjenu aortalnog zalistka, a inoperabilnih je bilo 13 (14,3%) bolesnika. U drugoj skupini je 50 (62,5%) ispitanika bilo visokog rizika, a 30 (37,5%) je proglašeno inoperabilnima. Postotak inoperabilnih ispitanika porastao je u drugoj skupini ispitanika, te je razlika u indikaciji za zahvat između ove dvije skupine bila statistički značajna.

Četvero (4,5%) ispitanika iz prve skupine je pri prijemu bilo NYHA-I, 19 (21,3%) je bilo NYHA-II, 56 (62,9%) je bilo NYHA-III, a 10 (11,3%) bolesnika bilo je NYHA-IV. U drugoj skupini je njih troje (4,1%) bilo NYHA-I, 13 (17,8%) ih je bilo NYHA-II, 52 (71,2%) NYHA-III, a petero (6,9%) NYHA-IV. Razlika među postocima ispitanika nije statistički značajna.

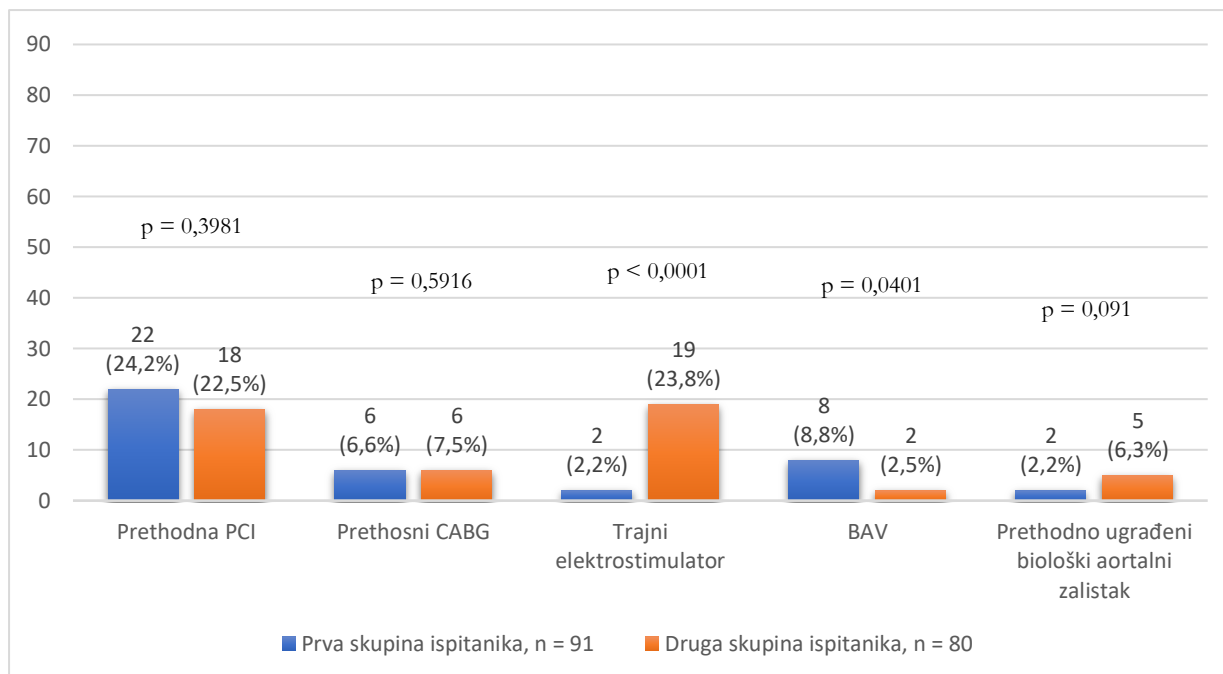
U prvoj skupini je postotak ispitanika koji boluju od DM statistički značajno viši nego u drugoj skupini. U drugoj skupini je postotak oboljelih od PAB statistički značajno viši nego u prvoj skupini. Ostale razlike nisu statistički značajne.



**Slika 4.** Usporedba raspodjele kroničnih bolesti kod ispitanika iz prve u druge skupine

HA – arterijska hipertenzija, HLP – hiperlipidemija, FAAA – fibrilacija atrija s apsolutnom aritmijom, DM – šećerna bolest, KBZ – kronično bubrežno zatajivanje, PAB – periferna arterijska bolest, IM – preboljeli infarkt miokarda, KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

U drugoj skupini je statistički značajno viši postotak ispitanika imao prethodno ugrađeni trajni elektrostimulator nego u prvoj skupini. U prvoj skupini je statistički značajno viši postotak ispitanika sa prethodnom BAV nego u drugoj skupini. Udio bolesnika s prethodnom PCI, CABG ili prethodno ugrađenim biološkim zalistkom se ne razlikuju statistički značajno među skupinama.



**Slika 5.** Usporedba raspodjele prethodnih zahvata kod ispitanika prve i druge skupine  
 PCI – perkutana koronarna intervencija, CABG – kirurški ugrađena koronarna prenosnica, BAV – balonska valvuloplastika

### 3.2.2. Podaci o ispitanicima prikupljeni tijekom hospitalizacije

#### 3.2.2.1. Podaci prije TAVI zahvata

##### 3.2.2.1.1. Laboratorijski nalazi

**Tablica 13.** Usporedba prosječnih vrijednosti laboratorijskih nalaza tijekom hospitalizacije između prve u druge skupine ispitanika

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
Hgb, g/l, sr.vr. ± SD	122,1 ± 15,5	124,1 ± 17,9	0,4582
Tr <sub>prijem</sub> , *10 <sup>9</sup> /L, sr.vr. ± SD	190,9 ± 58,7	198,1 ± 72,1	0,4777
Tr <sub>min</sub> , *10 <sup>9</sup> /L, sr.vr. ± SD	142,1 ± 45,4	147,9 ± 58,1	0,4
Cr <sub>prijem</sub> , μmol/L, sr.vr. ± SD	103,4 ± 65,4	102,3 ± 38,3	0,8978
Cr <sub>max</sub> , μmol/L, sr.vr. ± SD	123,8 ± 91,7	127,7 ± 56,4	0,598

Hgb – hemoglobin, Tr<sub>prijem</sub> – trombociti pri prijemu, Tr<sub>min</sub> – najniža vrijednost trombocita tijekom hospitalizacije, Cr<sub>prijem</sub> – kreatinin pri prijemu, Cr<sub>max</sub> – najviša vrijednost kreatinina tijekom hospitalizacije

Laboratorijski nalazi ovih dviju skupina se ne razlikuju statistički značajno.

### 3.2.2.1.2. Ehokardiografski nalaz prije TAVI zahvata

**Tablica 14.** Usporedba prosječnih ehokardiografski dobivenih vrijednosti prije TAVI zahvata između ispitanika prve i druge skupine

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
<b>EF<sub>prijem</sub></b> , %, sr.vr. ± SD	53 ± 12,4	50,7 ± 11,7	0,2938
<b>vMax<sub>prijem</sub></b> , m/s, sr.vr. ± SD	4,7 ± 0,8	4,4 ± 0,7	0,0665
<b>ΔP<sub>max(prijem)</sub></b> , mmHg, sr.vr. ± SD	87,5 ± 26,4	77,4 ± 27,7	0,0479

*EF<sub>prijem</sub>* – ejeleksijska frakcija lijevog ventrikla pri prijemu, *vMax<sub>prijem</sub>* – vršna brzina protoka krvi nad aortalnim žalistkom pri prijemu, *ΔP<sub>max(prijem)</sub>* – maksimalni gradijent tlaka nad aortalnim žalistkom pri prijemu

U drugoj skupini je  $\Delta P_{\max(\text{prijem})}$  statistički značajno niži nego u prvoj skupini.

### 3.2.2.2. Podaci o TAVI zahvatu

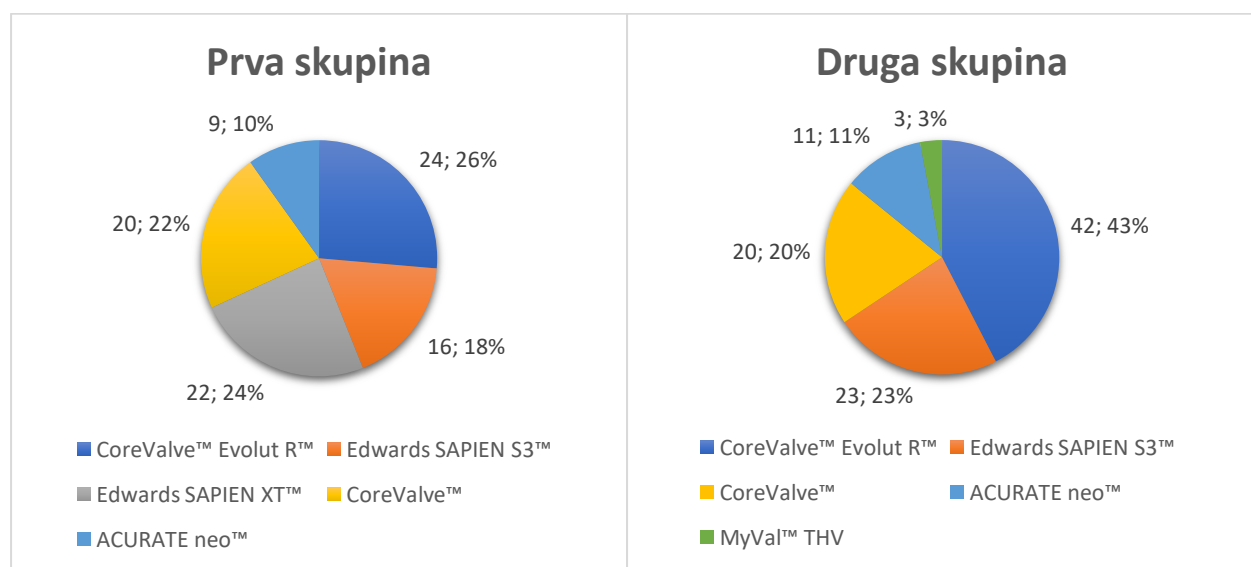
**Tablica 15.** Pregled usporedbe između općih podataka o TAVI zahvatima ispitanika prve i druge skupine

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
<b>Pristup</b> , n (%)			
Transfemoradni	84 (92,3%)	77 (96,3%)	0,1365
Transapikalni	7 (7,7%)	3 (3,7%)	
<b>Zatvaranje ubodnog mjesta</b> , n (%)			
MANTA™	30 (33,4%)	51 (64,6%)	<0,0001
Perclose ProGlide™	20 (22,3%)	24 (30,4%)	0,1061
Prostar™ XL	19 (21%)	0	
Kirurški	20 (22,3%)	4 (5%)	0,0008
<b>PCI u istom aktu</b> , n (%)	2 (2,2%)	6 (7,5%)	0,0507
<b>Predilatacija</b> , n (%)	19 (20,9%)	25 (31,3%)	0,0608
<b>Postdilatacija</b> , n (%)	13 (14,3%)	14 (17,5%)	0,2826

TF – transfemorarno, TA – transapikalno, PCI – perkutana koronarna intervencija

Najčešći način pristupa za izvođenje TAVI zahvata je u prvoj skupini bio transfemoralni pristup, kojim se pristupilo 84 (92,3%) puta, a transapikalnim pristupom pristupilo se 7 (7,7%) puta. U drugoj skupini je također najčešći način pristupa bio transfemoralno, kojim se pristupilo 77 (96,3%) puta, a transapikalnim se pristupilo 3 (3,7%) puta. Vrsta anestezije korelira sa načinom pristupa, te se za svaki transfemoralni pristup rabila svjesna sedacija, a za transapikalni pristup rabila se opća anestezija. Razlika u postocima nije statistički značajna. PCI u istom aktu je u prvoj skupini odrađen tijekom dva (2,2%) zahvata, a u drugoj skupini je PCI u istom aktu odrađen tijekom šest (7,5%) zahvata.

Najčešće korišteni zalistak kod prve skupine je CoreValve™ Evolut R™ koji se ugradio 24 (26,4%) puta, zatim slijedi Edwards SAPIEN XT™ koji je ugrađen 22 (24,2%) puta. CoreValve™ je ugrađen 20 (22%) puta, Edwards SAPIEN S3™ ugrađen je 16 (17,6%) puta, ACURATE neo™ devet (9,8%) puta. MyVal™ THV nije ugrađen nijednom kod prve skupine ispitanika. Najčešće korišteni zalistak druge skupine je također CoreValve™ Evolut R™ koji se ugradio 42 (52,5%) puta, zatim slijedi Edwards SAPIEN S3™ koji je ugrađen 23 (28,8%) puta. ACURATE neo™ 11 (13,8%) puta, MyVal™ THV je ugrađen tri (3,8%) puta, a CoreValve™ je ugrađen 1 (1,1%) puta. Edwards SAPIEN XT™ nije ugrađen nijednom u drugoj skupini.



**Slika 6.** Usporedba učestalosti korištenja pojedinih transkateterskih zalistaka između prve i druge skupine ispitanika

Predilatacija je u prvoj skupini učinjena 19 (20,9%) puta, a postdilatacija 13 (14,3%) puta, dok je u drugoj skupini predilatacija učinjena 25 (31,3%) puta, a postdilatacija 14 (17,5%) puta. Ne postoji statistički značajna razlika u postocima.

Najčešće korišteni u prvoj skupini je MANTA™ sustav zatvaranja krvnih žila koji je korišten 30 (33,4%) puta. Perclose ProGlide™ je korišten 20 (22,3%) puta, jednako kao i kirurško zbrinjavanje rane, 20 (22,3%) puta. Prostar™ XL je korišten 19 (21%) puta. U drugoj skupini je također najčešće korišteni bio MANTA™, korišten 51 (64,6%) puta. Perclose ProGlide™ je korišten 24 (30,4%) puta, a kirurško zbrinjavanje rane četiri (5%) puta. U drugoj skupini je MANTA™ sustav korišten statistički značajno češće nego u prvoj skupini, a kirurško zbrinjavanje rane statistički značajno se češće koristilo u prvoj skupini.

### 3.2.2.3. Podaci nakon TAVI zahvata

**Tablica 16.** Usporedba prosječnog trajanja hospitalizacije kod ispitanika prve i druge skupine

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
Trajanje hospitalizacije, dani, sr.vr. ± SD	8,4 ± 6,4	8,3 ± 6,5	0,4558

Prosječno trajanje hospitalizacije je u prvoj skupini ispitanika iznosilo  $8,4 \pm 6,4$  dana, a u drugoj skupini je prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je  $8,3 \pm 6,5$  dana. Ne postoji statistički značajna razlika u duljini trajanja hospitalizacije između ovih skupina ispitanika.

### 3.2.2.3.1. Komplikacije zahvata

Kod 10 (11%) ispitanika iz prve skupine je tijekom hospitalizacije došlo do pojave AV-bloka, zbog kojeg je trebao biti ugrađen trajni elektrostimulator srca.. Troje (3,3%) ispitanika trajni elektrostimulator srca je ugrađen unutar 48h od zahvata, petero (5,5%) ih je dobilo trajni elektrostimulator srca između drugog i sedmog dana od zahvata, a kod dvoje (2,2%) je trajni elektrostimulator srca ugrađen nakon sedmog dana od provedbe zahvata.

U drugoj skupini je kod 8 (10%) ispitanika tijekom hospitalizacije došlo do pojave AV-bloka, zbog kojeg je trebao biti ugrađen trajni elektrostimulator srca. Jednom (1,3%) ispitaniku trajni elektrostimulator srca je ugrađen unutar 48h od zahvata, četvero (5%) ih je dobilo elektrostimulator srca između drugog i sedmog dana od zahvata, a kod troje (3,8%) je trajni elektrostimulator srca ugrađen nakon sedmog dana od provedbe zahvata. Razlika u postocima statistički nije značajna.

**Tablica 17.** Usporedba učestalosti i načina zbrinjavanja komplikacija između ispitanika prve i druge skupine

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
<b>AV-blok, n (%)</b>			
<48h	3 (3,3%)	1 (1,3%)	0,1885
2-7d	5 (5,5%)	4 (5%)	0,4426
>7d	2 (2,2%)	3 (3,8%)	0,2739
Σ =	10 (11%)	8 (10%)	0,4167
<b>KUM, n (%)</b>			
Kompresijom	5 (5,5%)	4 (5%)	0,4426
Kirurški	5 (5,5%)	1 (1,3%)	0,0661
Perkutano	1 (1,1%)	0	0,1935
Σ =	11 (12,1%)	5 (6,3%)	0,0954
<b>KN, n (%)</b>			
Medikamentno	4 (4,4%)	1 (1,3%)	0,1116
Trajna HD	3 (3,3%)	1 (1,3%)	0,1885
Privremena HD	2 (2,5%)	0	0,0911
Σ =	7 (7,7%)	2 (2,5%)	0,162
<b>Arest tijekom zahvata, n (%)</b>	5 (5,5%)	1 (1,3%)	0,0661
<b>Moždani udar, n (%)</b>			

Ishemijski	3 (3,3%)	1 (1,3%)	0,1885
Hemoragijski	1 (1,1%)	0	0,1735
$\Sigma =$	4 (4,4%)	1 (1,3%)	0,1116
<b>Embolizacija proteze, n (%)</b>			
Aorta	2 (2,2%)	1 (1,3%)	0,3188
Ventrikl	1 (1,1%)	0	0,1735
$\Sigma =$	3 (3,3%)	1 (1,3%)	0,1885
<b>Perikardijalni izljev, n (%)</b>	2 (2,2%)	1 (1,3%)	0,3188
<b>Sepsa, n (%)</b>	0	1 (1,3%)	0,1735
<b>Ukupno, n (%)</b>	<b>42 (46,2%)</b>	<b>20 (25%)</b>	0,0021

*AV-blok – atrijskoventrikularni blok, KUM – krvarenje ubodnog mjesta, KN – kontrastna nefropatija*

Krvarenje ubodnog mjesta zabilježeno je u prvoj skupini kod 11 (12,1%) ispitanika. Ono je najčešće pet (5,5%) slučajeva zbrinuto kompresijom, također u pet (5,5%) slučajeva zbrinuto je kirurški, a u jednom slučaju (1,1%) zbrinuto je perkutano. U drugoj skupini je krvarenje ubodnog mjesta zabilježeno petero (6,3%) ispitanika. Ono je u četiri (5%) slučajeva zbrinuto kompresijom, a u jednom (1,3%) slučaju kirurški. Nema statistički značajne razlike.

Kontrastnu nefropatiju razvilo je sedmero (7,7%) ispitanika iz prve skupine. U četiri (4,4%) slučaja zbrinuta je medikamentno, a u tri (3,3%) slučaja bolesnika se moralo zbrinuti dijalizom, s time da se u jednom slučaju radilo o trajnoj dijalizi, a u dva o privremenoj dijalizi. Iz druge skupine je kontrastnu nefropatiju razvilo dvoje (2,5%) ispitanika. U jednom (1,3%) slučaju je zbrinuta medikamentno, i u jednom (1,3%) slučaju bolesnika se moralo zbrinuti dijalizom, a radilo se o trajnoj dijalizi. Nema statistički bitne razlike.

Moždani udar nakon zahvata doživjelo je četiri (4,4%) bolesnika iz prve skupine. Tri moždana udara bila su ishemijska, a jedan je bio hemoragijski. Iz druge skupine samo je jedan (1,3%) ispitanik razvio moždani udar nakon zahvata, i to ishemijski. Razlika nema statističkog značaja.



U prvoj skupini pet ispitanika je aretiralo tijekom zahvata, te se morala provesti KPR. Do embolizacije proteze došlo je u 3 (3,3%) slučajeva, s time da je jedna embolizacija bila u ventrikul, a dvije u aortu. Kod ispitanika druge skupine jedan ispitanik (1,3%) je aretirao tijekom zahvata, a do embolizacije proteze u aortu došlo je u jednom slučaju (1,3%). Ne postoji statistički značajna razlika u postocima između skupina.

Kod dva (2,2%) ispitanika iz prve skupine došlo je do pojave perikardijalnog izljeva nakon zahvata, a iz druge skupine je perikardijalni izljev nakon zahvata zabilježen kod samo jednog (1,3%) ispitanika. Rezultat nema statistički značaj.

Kod jednog (1,3%) bolesnika iz druge skupine došlo je do razvoja sepse i endokarditisa umjetnog zalistka tijekom hospitalizacije. U prvoj skupini nije bilo takvih ispitanika.

U prvoj skupini komplikacije je razvilo 42 (46,2%) ispitanika, a u drugoj skupini 20 (25%) ispitanika. Ta razlika je statistički značajna.

### 3.1.2.3.2. Ishod i smrtnost tijekom hospitalizacije

**Tablica 18.** Usporedba ishoda, smrtnosti, te uzroka smrtnosti između ispitanika prve i druge skupine

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
<b>Ishod, n (%)</b>			
Poboljšanje	77 (84,6%)	77 (96,3)	0,0056
Pogoršanje	6 (6,6%)	0	0,0097
<b>Smrtnost, n (%)</b>			
Kardiogeni šok	4 (4,4%)	2 (2,5%)	0,2507
Arest tijekom zahvata	2 (2,2%)	1 (1,3%)	0,3188
Moždani udar	1 (1,1%)	0	0,1735
Krvarenje	1 (1,1%)	0	0,17,5
<b>Ukupna smrtnost, n (%)</b>	<b>8 (8,8%)</b>	<b>3 (3,8%)</b>	0,09

U prvoj skupini je 77 (84,6%) ispitanika prilikom otpusta osjećalo poboljšanje simptoma u odnosu na stanje prije zahvata. Šestero (6,6%) ispitanika osjetilo je pogoršanje. Iz druge skupine je također 77 (96,3) ispitanika prilikom otpusta osjećalo poboljšanje simptoma u odnosu na stanje prije zahvata, a nijedan nije osjetio pogoršanje. U drugoj skupini je statistički značajno veći broj ispitanika osjetio poboljšanje nego u prvoj skupini.

Osmero (8,8%) ispitanika iz prve skupine je preminulo za vrijeme trajanja hospitalizacije. Uzrok smrti četvero (4,4%) ispitanika bio je kardiogeni šok, a dvoje (2,2%) ispitanika preminulo je nakon što su arestirali tijekom zahvata. Jedan (1,1%) ispitanik preminuo je radi posljedica moždanog udara, a jedan (1,1%) radi krvarenja. U drugoj skupini je troje (3,8%) ispitanika preminulo za vrijeme trajanja hospitalizacije. Uzrok smrti dvoje (2,5%) ispitanika bio je kardiogeni šok, a jedan (1,3%) ispitanik preminuo je nakon što je arestirao tijekom zahvata. Razlika nije statistički značajna.

### 3.2.3. Podaci o ispitanicima prikupljeni nakon hospitalizacije

#### 3.2.3.1. Kontrolni ehokardiografski nalaz

**Tablica 19.** Usporedba kontrolnog ehokardiografskog nalaza nakon TAVI zahvata između ispitanika prve i druge skupine

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
<b>EF</b> , %, sr.vr. $\pm$ SD	53,8 $\pm$ 11,3	52,4 $\pm$ 12,4	0,6859
<b>vMax</b> , m/s, sr.vr. $\pm$ SD	2,3 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,7	0,1229
<b><math>\Delta P_{max}</math></b> , mmHg, sr.vr. $\pm$ SD	21,5 $\pm$ 10,8	21,4 $\pm$ 13,1	0,9692

*EF – ežekcijska frakcija lijevog ventrikla, vMax – vršna brzina protoka krvi nad aortalnim žalistkom,  $\Delta P_{max}$  – maksimalni gradijent tlaka nad aortalnim žalistkom*

U usporedbi sa ehokardiografskim nalazima kod prijema, kod ispitanika iz prve skupine EF se u prosjeku nakon TAVI zahvata povisila za  $3,3 \pm 8,1$  %, vMax se u prosjeku smanjio za  $2,4 \pm 0,8$  m/s, a  $\Delta P_{max}$  je u prosjeku smanjen za  $49,3 \pm 40,9$  mmHg. Kod ispitanika druge skupine se EF se u prosjeku

nakon TAVI zahvata povisila za  $2,3 \pm 6 \%$ , vMax se u prosjeku smanjio za  $2,2 \pm 0,9$  m/s, a  $\Delta P_{\max}$  je u prosjeku smanjen za  $56,5 \pm 29,1$  mmHg. Promjena EF, vMax i  $\Delta P_{\max}$  u obje skupine u odnosu na vrijednost prije zahvata je od statističkog značaja. S druge strane, nema statistički značajne razlike u vrijednostima nakon zahvata.

### 3.2.3.2. Prva kontrola nakon TAVI zahvata

**Tablica 20.** Usporedba smrtnosti, ishoda i izlaznosti na 1. kontroli nakon TAVI zahvata između ispitanika prve i druge skupine

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
<b>Izlaznost na 1. kontrolu, n (%)</b>	63 (69,2%)	50 (62,5%)	0,1768
	<b>n = 63</b>	<b>n = 50</b>	
<b>Poboljšanje, n (%)</b>	55 (87,3%)	45 (90%)	0,6724
<b>Pogoršanje, n (%)</b>	8 (12,7%)	5 (10%)	0,4554

Od ukupno 91 ispitanika iz prve skupine, njih 63 (69,2%) pristupilo je prvoj kontroli nakon TAVI zahvata. Od tih 63, njih 55 (87,3%) izjavilo je da nakon zahvata i dalje osjeća subjektivno poboljšanje. Njih 8 (12,7%) izjavilo je da nakon zahvata osjeća subjektivno pogoršanje nakon zahvata. Od 80 ispitanika iz druge skupine, njih 50 (62,5%) pristupilo je prvoj kontroli. Od njih 50, 45 (90%) izjavilo je da osjeća subjektivno poboljšanje, a njih petero (10%) da osjeća pogoršanje. Razlika nije statistički značajna.

11 (12,1%) od 91 ispitanika iz prve skupine je preminulo između otpusta iz bolnice i prve kontrole. Ukupno je 19 (20,9%) ispitanika umrlo prije prve kontrole. Iz druge skupine je samo dvoje (2,5%) od 80 ispitanika preminulo između otpusta iz bolnice i prve kontrole, a ukupno ih je prije prve kontrole preminulo petero (6,3%). Statistički značajno veći broj ispitanika iz prve skupine je preminuo

između otpusta iz bolnice i prve kontrole, nego iz druge skupine. Prva skupina također ima značajno višu ukupno smrtnost prije prve kontrole nego druga grupa.

**Tablica 21.** Usporedba raspodjele NYHA razreda pri prijemu i nakon TAVI zahvata između ispitanika prve i druge skupine

	Prva skupina		Druga skupina		p
	Prijem (n = 91)	1. kontrola (n = 63)	Prijem (n = 80)	1. kontrola (n = 50)	
<b>NYHA – I</b> , n (%)	4 (4,5%)	31 (49,2%)	3 (4,1%)	26 (52%)	0,4142
<b>NYHA – II</b> , n (%)	19 (21,3%)	26 (41,3%)	13 (17,8%)	22 (44%)	0,4382
<b>NYHA – III</b> , n (%)	56 (62,9 %)	5 (7,9%)	52 (71,2%)	3 (6%)	0,2949
<b>NYHA – IV</b> , n (%)	10 (11,3%)	0	5 (6,9%)	0	
<b>p</b>	<0,0001		<0,0001		

NYHA – New York Heart Association

Najveći broj ispitanika iz prve skupine, njih 31 (49,2%) je na prvoj kontroli nakon TAVI zahvata bio NYHA-I razreda, njih 26 (41,3%) bilo je NYHA-II razreda, a samo petero (7,9%) bilo je NYHA-III razreda. Na prvoj kontroli niti jedan bolesnik iz prve skupine nije bio NYHA-IV razreda. Najveći broj ispitanika iz druge skupine, njih 26 (52%) je na prvoj kontroli nakon TAVI zahvata bio NYHA-I razreda, njih 22 (44%) bilo je NYHA-II razreda, a samo troje (6%) bilo je NYHA-III razreda. Na prvoj kontroli niti jedan bolesnik iz druge skupine nije bio NYHA-IV razreda.

### 3.2.3.3. Druga kontrola nakon TAVI zahvata

**Tablica 22.** Usporedba smrtnosti, ishoda i izlaznosti na 2. kontroli nakon TAVI zahvata između ispitanika prve i druge skupine

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
<b>Izlaznost na 2. kontrolu</b> , n (%)	36 (35,2%)	14 (17,5%)	0,0008

	n = 36	n = 14	
<b>Poboljšanje, n (%)</b>	31 (86,1%)	12 (85,7%)	0,4855
<b>Pogoršanje, n (%)</b>	5 (13,9%)	2 (14,3%)	0,5145

Od 91 ispitanika iz prve skupine, njih 36 (35,2%) pristupilo je drugoj kontroli nakon TAVI zahvata. Od njih 36, 31 (86,1%) izjavilo je da se osjeća subjektivno bolje, a njih 5 (13,9%) da se osjeća lošije nego prije zahvata. Od 80 ispitanika iz druge skupine, samo njih 14 (17,5%) je pristupilo drugoj kontroli nakon TAVI zahvata. Od njih 14, 12 (85,7%) ih je izjavilo da osjeća poboljšanje, a dvoje (14,3%) da osjeća pogoršanje. Iz druge skupine je statistički značajno manji broj ispitanika došao na drugu kontrolu nego iz prve skupine. U ostalom nema statistički značajne razlike.

**Tablica 23.** Usporedba raspodjele NYHA razreda među ispitanicima prve i druge skupine

	Prva skupina (n = 91)	Druga skupina (n = 80)	p
<b>NYHA – I, n (%)</b>	17 (47,2%).	3 (21,4 %)	0,0473
<b>NYHA – II, n (%)</b>	16 (44,4%)	10 (71,4%)	0,0432
<b>NYHA – III, n (%)</b>	3 (8,4%)	1 (7,2%)	0,4446
<b>NYHA – IV, n (%)</b>	0	0	

NYHA – *New York Heart Association*

Na drugoj kontroli je najveći broj ispitanika iz prve skupine bio NYHA-I razreda, njih 17 (47,2%). NYHA-II razreda bilo je 16 (44,4%) ispitanika, a njih troje (8,4%) NYHA-III razreda. Od ispitanika iz druge skupine na drugoj je kontroli njih troje (21,4%) bilo je NYHA-I razreda, 10 (71,4%) ih je bilo NYHA-II razreda, a jedan (7,2%) je bio NYHA-III razreda. U prvoj skupini je značajno više ispitanika NYHA-I razreda nego u drugoj skupini, a u drugoj skupini je značajno više NYHA-II ispitanika nego u prvoj grupi. Razlika u broju NYHA-III ispitanika ne među skupinama bez statističkog značaja.

#### 4. RASPRAVA

TAVI je revolucionarni zahvat u intervencijskoj kardiologiji kojim je kroz posljednjih 19 godina poboljšan i spašen život stotina tisuća bolesnika diljem svijeta. Od 2015. godine je u Rijeci izvedeno 171 TAVI zahvata, a ovim istraživanjem nastojao sam na sistematiziran način iznijeti podatke o tim zahvatima, kako bi se olakšala kontrola kvalitete te omogućila daljnja analiza i usporedba provedbe ovih zahvata u KBC-u Rijeka i drugim centrima.

Prosječna dob i spol ispitanika ove studije se ne razlikuje uvelike sa podacima iz drugih sličnih istraživanja. To su uglavnom bili stariji bolesnici prosječne dobi 79,2 godine, podjednake zastupljenosti oba spola, u prosjeku preuhranjeni ili pretili, sa brojnim komorbiditetima, od kojih su najčešći bili arterijska hipertenzija (n=135, 78,9%), hiperlipidemija (n=84, 49,1%) i šećerna bolest (n=47, 27,5%), što je i za očekivati pošto su upravo to stanja koja ubrzavaju aterosklerozu i degenerativne promjene zalistaka. Podaci među skupinama podudaraju sa međunarodnim registrima [15], uz jedinu iznimku broja oboljelih od šećerne bolesti i periferne arterijske bolesti. Naime u prvoj skupini je broj oboljelih od šećerne bolesti značajno viši nego u drugoj skupini, no ukupan broj oboljelih od šećerne bolesti podudara sa nalazima međunarodnih registara, pa je vjerojatno riječ o tome da su rezultati naših dviju skupina na dva suprotna kraja spektra, no zajedno još uvijek unutar očekivane učestalosti. Periferna arterijska bolest je značajno češća kod ispitanika druge skupine naspram prvoj, gdje je čak manja od očekivane učestalosti u općoj populaciji odgovarajuće dobne skupine. Jedno od mogućih objašnjenja je da su neki ispitanici iz prve skupine imali perifernu arterijsku bolest, ali nisu službeno bili dijagnosticirani. U drugoj skupini je značajno manji broj ispitanika kojima je rađena balonska valvuloplastika, što je očekivani rezultat s obzirom na to da je BAV zahvat koji je zamijenjen TAVI zahvatom, te se u novije vrijeme uglavnom ne koristi.

Smrtnost tijekom hospitalizacije iznosila je 6,5%, što je nešto niže nego u velikom sistemskom osvrtnom radu međunarodnih TAVI registara *Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond* [15] gdje je smrtnost iznosila 8,4%, što je usporedivo za smrtnosti u prvoj skupini ispitanika ovog istraživanja (8,8%), dok je u drugoj skupini ispitanika smrtnost bila niža i iznosila je svega 3,8%. Niža smrtnost u drugoj skupini vjerojatno se može pripisati većem broju godišnjih TAVI zahvata u Rijeci, što dovodi do bolje uhodanosti tima.

Komplikacije tijekom zahvata bile su relativno česte (36,3%), a znatno češće u prvoj skupini ispitanika (46,2%) nego u drugoj (25%),  $p=0,0021$ . U drugoj skupini se učestalost svake pojedine komplikacije smanjila u odnosu na prvu skupinu, što je očekivani rezultat zbog većeg obujma provedbe zahvata, te samim time i većeg iskustva operatera i tima. Ali razlika u učestalosti između prve i druge skupine za niti jednu pojedinu komplikaciju nije dovoljno velika da bude od statističkog značaja,  $p>0,05$ . U usporedbi sa međunarodnim TAVI registrima, u ovom istraživanju je nešto češća pojava embolizacije zalistka koja ukupno iznosi 2,3%, naspram očekivanih <1%, s time da je u prvoj skupini bilo 3,3%, a u drugoj 1,3%. [17] Teško je reći ako je ova razlika značajna jer se ovdje radi o relativno malim uzorcima. Još jedan rezultat koji odudara je učestalost krvarenja ubodnog mjesta koje je češće u ovom istraživanju. U ovom slučaju riječ je o razlici u kriterijima, jer je ovo istraživanje kao krvarenje ubodnog mjesta računalo čak i manja krvarenja, dok je većina drugih istraživanja koristila samo podatke o teškim krvarenjima. U ovom istraživanju je također manja učestalost kontrastne nefropatije koja iznosi 5,3%. Učestalost svih ostalih komplikacija usporediva je sa međunarodnim TAVI registrima. [15]

Samoekspandirajući zalistci su u obje skupine ispitanika korišteni nešto češće nego balon-ekspandirajući (58,2%, 66,3%), a daleko najčešći put pristupa do zalistka bio je transfemoralni ( $n=161$ , 94,2%). Najčešće korišteni zalistak u obje skupine bio je CoreValve™ Evolut R™, koji je u prvoj

skupini ugrađen 24 (26,4%), a u drugoj 42 (52,5%) puta. Idući najčešći u obje skupine je balon-ekspandirajući Edwards zalistak. U prvoj skupini to je bio Edwards SAPIEN XT™, koji se prestao ugrađivati 2019. godine, a zamijenio ga je zalistak novije generacija istog proizvođača, Edwards SAPIEN S3™. Zalistak CoreValve™ također se prestao ugrađivati u 2019. godini i zamijenjen je novom generacijom zalistaka CoreValve™ Evolut R™.

U obje skupine se za zatvaranje ubodnog mjesta najčešće koristio MANTA™, a njegova je uporaba postala značajno učestalija u drugoj skupini ( $p < 0,0001$ ). Uređaj Prostar™ XL, koji se u prvoj skupini koristio čak u 21% zahvata, je u drugoj skupini ispitanika u potpunosti zamijenjen sa drugim uređajima za perkutano zatvaranje ubodnog mjesta. Kirurško zatvaranje ubodnog mjesta korišteno je puno češće u prvoj skupini ( $p = 0,0008$ ), gdje se koristilo za zatvaranje transfemoralnog i transapikalnog puta pristupa, dok je u drugoj skupini napretkom tehnike perkutanog zatvaranja ubodnog mjesta kirurško zatvaranje korišteno uglavnom samo za zatvaranje transapikalnog puta pristupa.

Od analiziranih laboratorijskih nalaza zanimljivo je da se kod većine ispitanika broj Tr značajno smanjio tijekom hospitalizacije ( $p < 0,0001$ ), a također je došlo do značajnog povećanja Cr nakon zahvata ( $p < 0,0001$ ). Ista se situacije može vidjeti kod obje skupine ispitanika. Ovaj rezultat je očekivan jer se ipak radi o invazivnom zahvatu kod kojeg se radi punkcija arterije, uz potrošnju trombocita prilikom procesa hemostaze i cijeljenja. Blago pogoršanje bubrežne funkcije posljedica je korištenja intravenskog kontrasta, u bolesnika visoke životne dobi i više komorbiditeta.

U većini slučajeva su ehokardiografski nalazi nakon TAVI zahvata značajno poboljšani. EF ( $p = 0,0049$ ), vMax ( $< 0,0001$ ) i  $\Delta P_{\max}$  ( $< 0,001$ ) su u obje skupine ispitanika značajno poboljšani nakon zahvata, što potvrđuje da se provedbom TAVI zahvata u Rijeci poboljšalo hemodinamsko stanje zalistka. Razlika između rezultata prve i druge skupine nije značajna.



Pri prijemu je većina ispitanika (66,7%) bila NYHA-III, a na prvoj kontroli NYHA-I razreda (50,4%). Kada smo analizirali podatke pojedinih ispitanika na prijemu i na prvoj kontroli uočili smo da je kod velike većine došlo do značajnog poboljšanja NYHA razreda ( $p < 0,0001$ ), što ukazuje na uspješnost provođenja TAVI zahvata u KBC-u Rijeka.

Izlaznost na kontrole bila je relativno niska (prva kontrola 66,1%, druga kontrola 29,2%). Razlika između prve i druge skupine u izlaznosti na prvu kontrolu je zanemariva, no značajna je izlaznost na drugu kontrolu, koja je u drugoj skupini (17,5%) značajno niža nego u prvoj skupini (35,2%),  $p = 0,0008$ . Vjerojatno je razlog tome novonastala situacija sa COVID-19 pandemijom zbog koje su neki ispitanici imali averziju prema odlasku u bolnicu, a drugi razlog je taj da nekim ispitanicima iz druge skupine još nije došlo vrijeme očekivane druge kontrole.

## **5. ZAKLJUČAK**

Od kada su se u KBC-u Rijeka krenuli provoditi TAVI zahvati početkom 2015. godine, prošlo je više od šest godina, tijekom kojih su se izmijenili brojni aspekti zahvata poput korištenih zalistaka i uređaja za zatvaranje ubodnog mjesta, a operateri i tim stekli su znatno znanje i iskustvo.

Ovim istraživanjem možemo zaključiti da su podaci o uspješnosti, smrtnosti i učestalosti komplikacija TAVI zahvata provedenih u KBC-u Rijeka usporedivi za podacima dobivenima analizom međunarodnih TAVI registara, što predstavlja veliki uspjeh kako za operatere, tako i za tim.

Uspoređujući zahvate provedene na ispitanicima prve skupine sa onima druge skupine jasno uočavamo da su rezultati druge skupine bolji u gotovo svakom aspektu, što upućuje na to da su operateri i tim tijekom pet godina stekli pozamašno iskustvo i znanje koje će koristiti da budućim bolesnicima pruže još bolju uslugu i skrb.

## 6. SAŽETAK

**Uvod:** Aortalna stenoza je bolest koja nastaje radi suženja lumena aortalnog zalistka. Kad počne izazivati simptome, jedina definitivna terapijska metoda jest zamjena aortalnog zalistka. Ona može biti kirurška ili perkutana, TAVI zahvatom kojim se transkateterski ugradi novi, umjetni aortalni zalistak.

**Svrha:** Svrha ovog istraživanja bila je usporediti uspješnost provođenja TAVI zahvata u Rijeci sa dostupnim rezultatima međunarodnih TAVI registara, te proučiti kako su se mijenjali rezultati nakon pet godina provođenja zahvata.

**Ispitanici i postupci:** Ovaj istraživački rad koristio je podatke od ukupno 171 ispitanika kojima je u KBC-u Rijeka izveden TAVI zahvat. Iz IBIS-a su prikupljeni opći podaci o ispitanicima, podaci o hospitalizaciji i TAVI zahvatu, te podaci o kontrolama i ishodu nakon otpusta iz bolnice. Prvo su analizirani ukupni podaci, a zatim su ispitanici podijeljeni u dvije skupine: prva uključuje TAVI zahvate od 01.01.2015. do 31.12.2019. godine, a druga od 01.01.2020. do 01.02.2021. godine.

**Rezultati i rasprava:** Prosječni ispitanik je star 79,2 godine, preuhranjen, boluje od hipertenzije i hiperlipidemije, NYHA–III razreda. Smrtnost tijekom hospitalizacije iznosila je 6,5%, a najčešće komplikacije bile su AV-blok (10,5%), zatim krvarenje ubodnog mjesta (9,7%) i kontrastna nefropatija (5,3%). Nakon TAVI zahvata se NYHA razred u većini slučajeva značajno snizio, a došlo je i do značajnog poboljšanja ehokardiografskih nalaza (EF, vMax i  $\Delta P_{max}$ ). NYHA razred, preživljenje i broj komplikacija statistički su značajno niži u drugoj skupini bolesnika u odnosu na prvu.

**Zaključak:** Ukupni rezultati zahvata učinjenih u KBC-u Rijeka usporedivi su sa rezultatima međunarodnih TAVI registara. Između rezultata prve i druge skupine ispitanika postoji značajno poboljšanje.

**Ključni pojmovi:** Aortalna stenoza, TAVI, transkateterska zamjena aortalnog zalistka, KBC Rijeka

## 7. SUMMARY

**Introduction:** Aortic stenosis is a disease caused by the narrowing of the aortic valve. The only definitive therapeutic method once it starts causing symptoms is aortic valve replacement, which can be done surgically or by TAVI, a percutaneous procedure used to implant a new, artificial aortic valve.

**Purpose:** The purpose of this study was to compare the success of TAVI interventions in Rijeka with the results of international TAVI registers, and to see how the results changed after five years of implementation.

**Materials and methods:** This study used data from a total of 171 patients who underwent TAVI procedure at the University Hospital Center in Rijeka. General patient data, hospitalization and TAVI data, as well as follow-up data were collected from the hospital information system. First, the total data was analyzed, and then the patients were divided into two groups: the first included TAVI procedures done between January 1<sup>st</sup> 2015 and December 31<sup>st</sup> 2019, and the second between January 1<sup>st</sup> 2020 and February 1<sup>st</sup> 2021.

**Results and discussion:** The average patient was 79,2 years old, overweight, had hypertension and hyperlipidemia, and is NYHA class III. Mortality during hospitalization was 6,5%, and the most common complications were AV-block (10,5%), followed by bleeding (9,7%), and contrast nephropathy (5,3%). At the follow-up, the NYHA class decreased significantly in most cases, and there was a significant improvement in echocardiographic findings (EF, vMax, and  $\Delta P_{max}$ ). NYHA class, mortality and complications rate were statistically lower in the second group compared to the first group of patients.

**Conclusion:** The overall results achieved in University Hospital Center in Rijeka are comparable to the results of international TAVI registers. There was significant improvement between the results of the first and second group of patients.

**Key terms:** Aortic stenosis, TAVI, transcatheter aortic valve implantation, University Hospital Center in Rijeka

## 8. LITERATURA

1. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th edition. New York: McGraw Hill Education, 2015.
2. Lubas Maček J. Zatajivanje srca u Hrvatskoj. *Cardiol Croat*. 2014;9(11-12):539-542.
3. Wilkinson IB, et.al. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 10th edition. Oxford: Oxford University Press, 2017.
4. McMurray JJ, Adamopoulos A, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787—847.
5. Ivanuša M, Kralj V. Epidemiologija zatajivanja srca u Republici Hrvatskoj. *Medix*. 2014;20(112):76-82.
6. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW. ESC CardioMed. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press, 2018.
7. Otto CM. Calcific aortic stenosis—time to look more closely at the valve. *New England Journal of Medicine* 2008;359:1395–8.
8. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka, III. dio. 3. izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 1997.
9. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008.
10. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F Jr, Otto CM. 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 Cardiovasc Imaging*, 2017. 18 (3): 254-275.
11. Kang TS, Park S. Antihypertensive Treatment in Severe Aortic Stenosis. *J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun; 26(2): 45–53.
12. Lozano I, Rondán J, Vegas, JM, Segovia E. Future Demand for Interventional Procedures in Structural Heart Disease. Is It Wise to Perform TAVI Only in Centers With On-site Cardiac Surgery? *Revista Española de Cardiología*, 2017;70:307.
13. Khosravi A, Wendler O. TAVI 2018: from guidelines to practice. *E-Journal of Cardiology Practice - Volume 15*. 2018.
14. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, et.al. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak, 2007.
15. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, et.al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Sep; 6(5): 432–443.
16. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, et.al. Long-term Results After Transcatheter Aortic Valve Implantation: What do we Know Today? *Current Cardiology Reviews*, 2013, 9, 295-298.
17. Binder RK, Webb JG. Transcatheter heart valve migration and embolization: rare and preventable? *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 38, 7 October 2019, 3166–3168.

## 9. ŽIVOTOPIS

Filip Knezić rođen je 06. prosinca 1996. godine u Čakovcu u Republici Hrvatskoj. Svoje osnovnoškolsko obrazovanje stekao je 2011. godine u II. osnovnoj školi u Čakovcu. Iste godine upisuje opći smjer Gimnazije Josipa Slavenskog Čakovec, a 2015. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Osim općeobrazovnog, stiče i temeljito umjetničko obrazovanje, završivši 2011. godine osnovnu umjetničku školu Miroslav Magdalenić. Iste godine upisuje Glazbenu školu u Varaždinu gdje stiče sekundarno umjetničko obrazovanje, te titulu Glazbenika klavirista.

Filip posjeduje izvrsno znanje engleskog i njemačkog jezika. Znanje engleskog jezika je na razini C1, a znanje njemačkog jezika na razini B1.

Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja ostvario je dobre rezultate na natjecanjima iz matematike i njemačkog jezika, a sudjelovao je i na projektima vezanim uz Hrvatski jezik. Kao klavirist je nastupio na više od 20 recitala i koncerata, a tijekom svog umjetničkog obrazovanja osvojio je brojne zlatne i srebrne medalje na međunarodnim natjecanjima u Hrvatskoj, Sloveniji i Italiji. Tijekom cijeloga života bavi se sportom, trenirajući karate, biciklizam i plivanje.

Za vrijeme fakultetskog obrazovanja nastoji postignuti izvrsnost na području medicine, a u slobodno vrijeme nastavlja svoj umjetnički razvoj. Na prvoj godini studija zavoli anatomiju, te od iduće godine postaje demonstrator na Zavodu za Anatomiju. Tijekom slijedeće četiri godine sudjeluje u izvođenju brojnih vježbi na hrvatskom i engleskom jeziku, gdje otkriva svoju strast o predavanju i držanju nastave. Tijekom COVID-19 pandemije sudjeluje u akcijama cijepljenja stanovnika.