

# Prve transkateterske implantacije aortne valvule u Srbiji 2014. godine

Milan Nedeljković, Vladan Vukčević, Branko Beleslin, Goran Stanković, Miodrag Tešić, Siniša Stojković, Dejan Orlić, <sup>1</sup>Ilija Bilbija, <sup>1</sup>Miloš Matković, <sup>2</sup>Tijana Simić, <sup>3</sup>Nemanja Menković, <sup>4</sup>Igor Mrdović, <sup>5</sup>Gian Paolo Ussia

Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, <sup>1</sup>Klinika za kardiohirurgiju, Klinički centar Srbije, <sup>2</sup>Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije, <sup>3</sup>Klinika za radiologiju, Klinički centar Srbije, <sup>4</sup>Klinika za kardiologiju, Urgentni centar, Klinički centar Srbije, <sup>5</sup>Department of Cardiovascular Disease, Tor Vergata University of Rome, Rome, Italy

## Sažetak

U ovom prikazu opisujemo prva dva slučaja uspešne implantacije samooslobađajuće aortne valvule (CoreValve, Medtronic) transkateterskim putem koja je izvedena u Sali za kateterizaciju na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Intervencije su izvedene kod pacijenata koji su imali tešku aortnu stenozu i visok rizik za hiruršku proceduru. Intervencije su uspešno izvedene i bez neposrednih i značajnih komplikacija. Posle uspešne implantacije ove dve aortne valvule transkateterskim putem naša interventna kardiologija nastavlja sa novim entuzijazmom realizaciju strateškog razvoja programa lečenja strukturnih bolesti srca u Sali za kateterizaciju.

**Ključne reči:** teška aortna stenozu, transkateterska zamena aortne valvule (TAVR)

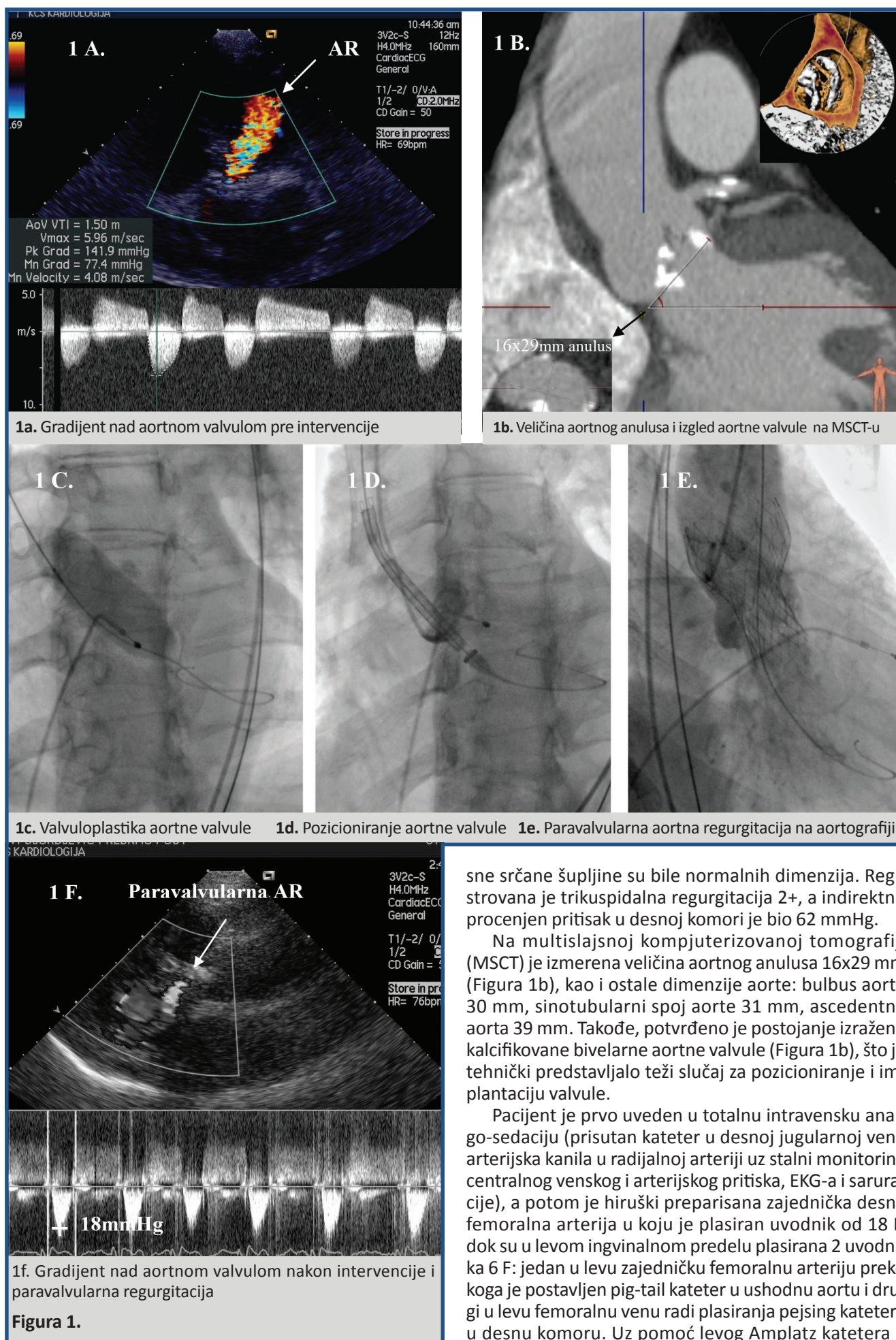
## Uvod

Pacijenti sa teškom aortnom stenozom predstavljaju specifičnu grupu pacijenata, ne samo zbog često delikatne i ne uvek jednostavne dijagnostike već i zato što predstavljaju poseban terapijski izazov s obzirom na često odmaklu životnu dob i prateće komorbiditete. Kao alternativa hirurškom lečenju poslednjih nekoliko godina naročito se razvila mogućnost zamene aortne valvule ne-hirurškim, odnosno perkutanom i transkateterskim putem.<sup>1,2</sup> Rezultati su pokazali da se transkateterska zamena aortne valvule (TAVR) pokazala kao uspešna terapijska opcija kod pacijenata koji imaju visok operativni rizik<sup>3,4,5</sup> i kao takva je prihvaćena alternativa od strane Evropskog kardiološkog društva.<sup>6</sup> S obzirom na bogatu tradiciju srpske interventne kardiologije koja se uvek trudila da bude aktuelna i primeni sva najnovija dostignuća u invazivnoj dijagnostici i terapiji kardioloških pacijenata, u toku prošlog meseca smo uspeli da realizujemo višegodišnju ideju o uvođenju ovog načina lečenja u naš centar. U ovom prikazu pokazujemo iskustva sa naša prva dva pacijenta koja su urađena u prisustvu proktora prof. Gian Paola Ussia iz Rima u Sali za kateterizaciju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, od strane interventnih kardiologa, a uz podršku kardiohirurga, anesteziologa i kliničkih kardiologa.

## Prikaz slučaja 1.

Bolesnik star 77 godina sa kompletnom aortnom manom je primljen radi izvođenja TAVR procedure. Kao glavne tegobe navodi brzo zamaranje (NYHA III) i gušnje praćeno anginoznim tegobama. Od faktora rizika za koronarnu bolest bolesnik navodi hipertenziju, hiperlipoproteinemiju i dijabetes tip 2. Pacijent od ranije ima permanentnu fibrilacije pretkomora. U sklopu pripreme za TAVR proceduru prethodno je urađena koronarografija, gde je nađena i angiografski značajna stenozu na ostiumu RCA koja je lečena metalnim stentom (Liberte Monorail, 3.5x32 mm). Tako da je pacijentu pored anti-koagulantne terapije uvedena i dvojnja antiagregaciona terapija. Pacijent je odbio predloženu hiruršku zamenu aortne valvule.

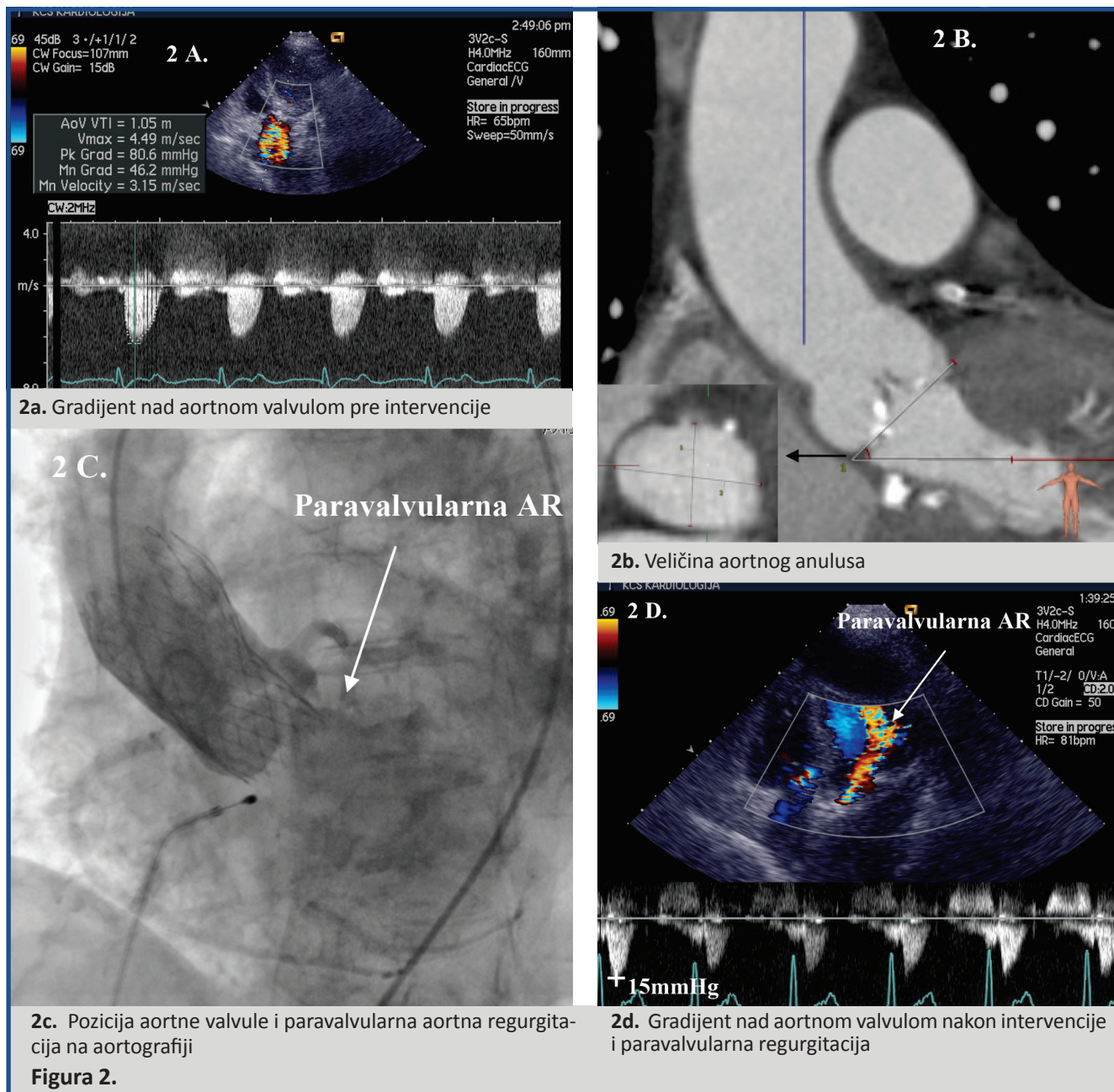
Ehokardiografskim pregledom je utvrđeno postojanje izrazito kalcifikovane bivelarne aortne valvule sa teškom aortnom stenozom i 3+ aortnom regurgitacijom. Dopplerom je registrovan maksimalni gradijentom preko valvule od 142 mmHg, srednji 77 mmHg, a izračunata površina ušća je bila 0.58 cm<sup>2</sup> (Figura 1a). U uvećanoj levoj pretkomori (53 mm) registrovana je mitralna regurgitacija 2+. Leva komora je bila normalnih dimenzija (54/31 mm), koncentrično hipertrofičnih zidova (11 mm), očuvane ukupne sistolne funkcije (EF 65 %). De-



sne srčane šupljine su bile normalnih dimenzija. Registrovana je trikuspidalna regurgitacija 2+, a indirektno procenjen pritisak u desnoj komori je bio 62 mmHg.

Na multislajсноj kompjuterizovanoj tomografiji (MSCT) je izmerena veličina aortnog anulusa 16x29 mm (Figura 1b), kao i ostale dimenzije aorte: bulbus aorte 30 mm, sinotubularni spoj aorte 31 mm, ascendentna aorta 39 mm. Takođe, potvrđeno je postojanje izražene kalcifikovane bivelarne aortne valvule (Figura 1b), što je tehnički predstavljalo teži slučaj za pozicioniranje i implantaciju valvule.

Pacijent je prvo uveden u totalnu intravensku analgo-sedaciju (prisutan kateter u desnoj jugularnoj veni, arterijska kanila u radijalnoj arteriji uz stalni monitoring centralnog venskog i arterijskog pritiska, EKG-a i saturacije), a potom je hirurški preparisana zajednička desna femoralna arterija u koju je plasiran uvodnik od 18 F, dok su u levom ingvinalnom predelu plasirana 2 uvodnika 6 F: jedan u levu zajedničku femoralnu arteriju preko koga je postavljen pig-tail kateter u ushodnu aortu i drugi u levu femoralnu venu radi plasiranja pejsing katetera u desnu komoru. Uz pomoć levog Amplatz katetera 2



prošlo se suženo aortno ušće i zamenjena je meka žica za tvrdi Amplatz Super Stiff žicu vodič u levu komoru. Nakon zamene meke za tvrdi žicu, urađena je predilatacija aortne valvule balonom Nucleus 22x40 mm (Nu-Med Canada Inc.) (Figura 1c) tokom brzog pejsinga (Fr-180/min.) sa elektrodom postavljenom u vrh desne komore. Nakon toga je uz pomoć aortografije i pig-tail katetera, koji se pozicionira u nekoronarni sinus, i služi i kao marker za pozicioniranje valvule i za opacifikaciju korena aorte, pozicionirana (Figura 2d) i implantirana samoekspandirajuća valvula CoreValve (Medtronic) veličine 29 mm. Na kontrolnoj aortografiji je viđena paravalvularna aortna regurgitacija 1+ sa uredno pozicioniranim valvulom na aortnoj poziciji (Figura 1e) i gradijentom do 20 mmHg. Procedura je završena hirurškom suturom zajedničke desne femoralne arterije.

Kontrolni eho srca nakon dva dana od intervencije je ukazao na dobru poziciju valvule, sa maksimalnim gradijentom nad aortom od 18 mmHg i sa postojanjem 1+ paravalvularne AR (Figura 1f). Mitralna regurgitacija nakon

intervencije je bila 1+, dok je indirektno izmeren pritisak u desnoj komori bio 45 mmHg. Nisu registrovani znaci perikardnog izliva, kao ni segmentni ispadi kinetike leve komore. Tokom hospitalizacije došlo je do razvoja anemije kao posledice gastroenterološkog krvarenja – gastroscopski nađene erozije antruma želuca i bulbusa dvanaestopalačnog creva sa jednom linearnom ulceracijom prekrivenom fibrino – što je bilo praćeno značajnim padom hemoglobina sa 110 gr/L na 81gr/L, pa je bolesnik primio 4 doze koncentrovanih eritrocita, kao i inhibitore protonske pumpe. Po kliničkom i laboratorijskom poboljšanju opšteg stanja, pacijent je otpušten iz bolnice na antiokoagulantnoj terapiji i duploj dozi klopidogrela zbog utvrđene rezistencije na multiplate agregometriji.

### Prikaz slučaja 2.

Bolesnica stara 79 godina je, zbog visokog rizika za hirurško lečenje tesne aortne stenoze, primljena radi perkutane implantacije aortne valvule (TAVR).

Kao glavne tegobe navodi brzo zamaranje (NYHA II-III) i gušenje. Aprila 2012. godine zbog tipičnih anginoznih bolova urađena je koronarografija, a potom i zbog značajnih stenoza urađena perkutana koronarna intervencija (PCI) sa implantacijom jednog stenta sa oslobađanjem leka (DES) u proksimalni segment LAD (Promus, 2.75x16 mm), jednog DES stenta u distalnom segmentu RCA (Promus, 3x20 mm), a na PL grani RCA ugrađen je metalni stent (Integrity, 2,5x22 mm). Na kontrolnoj koronarografiji koja je urađena pred TAVR intervenciju na mestu prethodno implantiranih stentova nije bilo angiografski značajnih stenoza. Od faktora rizika za koronarnu bolest bolesnica navodi hipertenziju i hiperlipoproteinemiju.

Ehokardiografskim pregledom je utvrđeno postojanje tesne aortne stenozе sa trivelarnom valvulom, fibrozno izmenjenih, umereno kalcifikovanih listića. Dopplerom je registrovan maksimalni gradijentom preko valvule od 81 mmHg, srednji 46 mmHg, a izračunata površina ušća je bila 0.7 cm<sup>2</sup> (Figura 2a). Takođe je utvrđeno postojanje kalcifikovanog posteriornog dela mitralnog anulusa uz rigidne pokrete zadnjeg mitralnog listića sa smanjenom površinom mitralnog ušća (1,75 cm<sup>2</sup>). U uvećanoj levoj pretkomori (50 mm) registrovana je mitralna regurgitacija 2–3+. Leva komora je bila normalnih dimenzija (46/24 mm), koncentrično hipertrofičnih zidova (12 mm), očuvane ukupne sistolne funkcije (EF 65 %). Desne srčane šupljine su bile normalnih dimenzija. Registrovana je trikuspidalna regurgitacija 2+, a indirektno procenjen pritisak u desnoj komori je bio 86 mmHg.

Na multislajсноj kompjuterizovanoj tomografiji (MSCT) je izmerena veličina aortnog anulusa 17x25 mm (Figura 2b), kao i ostale relevantne dimenzije aorte za TAVR intervenciju: bulbus aorte 31mm, sinotubularni spoj aorte 29 mm, ascedentna aorta 32 mm.

Pacijentkinja je prvo uvedena u totalnu intravensku analgo-sedaciju (prisutan kateter u desnoj jugularnoj veni, arterijska kanila u radijalnoj arteriji uz stalni monitoring centralnog venskog i arterijskog pritiska, EKG-a i saruracije), a potom hirurški preparisana zajednička desna femoralna arterija u koju je plasiran uvodnik od 18 F, dok su u levom ingvinalnom predelu plasirana 2 uvodnika 6 F: jedan u levu zajedničku femoralnu arteriju preko koga je postavljen pig-tail kateter u ushodnu aortu i drugi u levu femoralnu venu radi plasiranja pejsing katetera u desnu komoru. Po plasiranju pig-tail katetera u levu komoru postavljena je tvrda Amplatz Super Stiff žica vodiča u levu komoru i preko nje je urađena predilatacija aortne valvule balonom Nucleus 20x40 mm (NuMed Canada Inc.) pod uslovima brzog pejsinga (Fr-180/min.). Nakon toga je uz pomoć aortografije sa pig-tail katetera, koji je postavljen u nekoronarni sinus, pozicionirana i implantirana samoekspandirajuća valvula CoreValve (Medtronic) veličine 26 mm. Na kontrolnoj aortografiji je viđena 1–2+ paravalvularna regurgitacija sa uredno pozicioniranom valvulom na aortnoj poziciji (Figura 2 c) i gradijentom do 15 mmHg. Procedura je završena hirurškom suturom zajedničke desne femoralne arterije.

Kontrolni eho srca nakon dva dana od intervencije je ukazao na dobru poziciju valvule, sa maksimalnim gradijentom nad aortom od 15 mmHg i sa postojanjem 1–2+ paravalvularne regurgitacije (Figura 2d). Takođe,

registrovano je smanjenje mitralne regurgitacije na 1–2+, kao i značajan pad indirektno izmerenog pritiska u desnoj komori (33 mmHg). Nisu registrovani znaci perikardnog izliva, kao ni segmentni ispadi kinetike leve komore. Nije bilo komplikacija u postoperativnom toku i pacijentkinja je u dobrom stanju otpuštena posle 7 dana iz bolnice uz dvojnju antitrombocitnu terapiju.

## Diskusija

Aortna stenoza je postala najčešća valvularna mana u razvijenom svetu sa učestalošću od 2–7 % kod pacijenata preko 65 godina<sup>6</sup>. Najčešće se susrećemo sa degenerativnom kalcifikovanom aortnom stenozom, druga najčešća etiologija je kongenitalna kod mlađe populacije, ali i starijih kao što je slučaj sa postojanjem bivelarne aortne valvule kod našeg prvog pacijenta, dok je reumatska etiologija vrlo retka. Bolest ima hroničan i progresivan tok i dugo je asimptomatska, međutim kada pacijenti pređu u simptomatsku fazu (dobro poznati trijas: bolovi u grudima, gubitak svesti, zamor pri naporu), bolest ima ubrzan i „maligan“ tok sa preživljavanjem od 15–50 % za 5 godina<sup>6</sup>. Ehokardiografija je dominantna dijagnostička metoda posle utvrđivanja šuma na poziciji aortne valvule, sa Doppler merenjem gradijenta preko aortne valvule za procenu značajnosti stenozе. Značajnom aortnom stenozom se smatra ona koja ima površinu manje od 1cm<sup>2</sup>, posebno <0.8 cm<sup>2</sup>, ili u odnosu na masu tela <0.6 cm<sup>26</sup>. Granična vrednost za značajnu aortnu stenozu je srednji gradijent pritiska između leve komore i aorte od 40 mmHg pod uslovima normalnog protoka. U slučaju male površine ušća i niskog gradijenta treba napraviti dodatnu evaluaciju funkcije leve komore i testiranje, često sa dobutamin stres ehokardiografskim testom radi procene težine aortne stenozе. U pripremi pacijenata za izvođenje TAVR neophodna je jasna procena težine aortne stenozе, simptomatologije, ehokardiografski nalaz i kardiohirurška procena operativnog rizika i njihova saglasnost za izvođenje procedure. Operativni mortalitet za osobe preko 70 godina je 4–8 % i povećava se sa godinama, komorbiditetima, plućnom hipertenzijom, prethodnim operacijama i lošom funkcijom leve komore<sup>6</sup>.

Drugi dijagnostički stub za pripremu ovih pacijenata predstavlja izvođenje MSCT snimanja sa evaluacijom dimenzija korena aorte i pristupnih mesta femoralne i supklavijalne arterije koje moraju biti dovoljno široke i bez tortuoziteta zbog postavljanja dugačkog uvodnika veličine 18 F (oko 6 mm, što je i najmanja neophodna dijametara arterija).

TAVR se za sada preporučuje kod pacijenata koji su visokorizični za hiruršku proceduru, što se procenjuje skorom EuroSCORE  $\geq 20$  % ili STS  $\geq 10$  %. Ali s obzirom da nijedan skor nije idealan, najvažnija je procena opšteg stanja pacijenta, težine komorbiditeta i drugih stanja (npr. prethodna CABG ili porcelan aorta) koji daju prednost perkutanoj proceduri<sup>6</sup>. U dijagnostičkoj pripremi pacijenta neophodan je i prethodni pregled anesteziologa s obzirom da se procedura radi u intravenskoj analgo-sedaciji, ali ima i centara koji ovu proceduru već izvode samo u lokalnoj anesteziji.

Što se tiče dostupnih aortnih valvula, najveći deo procedura se izvodi sa samooslobađajućom valvulom CoreValve (Medtronic, USA) ili balon-oslobađajućom aortnom valvulom Sapien (Edwards, USA) i njihova primena je potvrđena odličnim rezultatima u PARTNER studiji i ADVANCE registru<sup>7,8</sup>. Kod naših pacijenata smo uspešno ugradili CoreValve aortne valvule bez neposrednih komplikacija. Što se tiče komplikacija posle implantacije, one se shematski mogu podeliti u 4 kategorije: AV blok, moždani udar, vaskularne komplikacije na mestu punkcije i pojava paravalvularne aortne insuficijencije. Zbog mogućnosti razvoja ovih komplikacija i adekvatnog monitoringa neophodno je ove pacijente posle intervencije dalje pratiti u intenzivnoj (obično prva dva dana) i potom poluintenzivnoj nezi sledećih nekoliko dana. Kod našeg prvog pacijenta, zbog prisustva trojne antitrombocitne terapije, došlo je do razvoja krvarenja iz gastrointestinalnog trakta koje je uspešno lečeno i tretirano konzervativnim merama.

Specifičnosti naša prva dva pacijenta su bile takve da se kod prvog radilo o bikuspidnoj aortnoj valvuli koja nije idelna opcija za TAVR zbog obično značajne mase kalcifikacija na zaliscima i više geometrijski izmenjene valvule koja može otežati pozicioniranje i dovesti do značajne paravalvularne aortne regurgitacije posle intervencije, kao i prisustvo trojne antitrombocitne terapije. Što se tiče druge pacijentkinje, ona je imala pridruženu mitralnu manu i značajnu plućnu hipertenziju. Međutim, sama za sebe mitralna mana nije bila indikovana za operaciju, a posle implantacije došlo je do značajnog smanjenja plućne hipertenzije. Druga činjenica je da su oba pacijenta imala i prethodne značajne koronarne stenoze koje su lečene PCI procedurom i koje ako postoje, treba tretirati najmanje mesec dana pre TAVR, ili ako su rađene ranije, treba proveriti stanje na koronarnim arterijama, što je i urađeno kod oba naša pacijenta. Inače ovi pacijenti ne zahtevaju primenu oralne antikoagulantne terapije, osim parentralne antikoagulantne u neposrednom postoperativnom toku, već samo uz 3–6 meseci dvojne antitrombocitne terapije, a potom samo jednog antitrombnog leka.

Sa ova prva dva pacijenta kojima je ugrađena transkateterskim putem aortna valvula verujemo da otvaramo u punoj meri program lečenja strukturnih bolesti

srca u Sali za kateterizaciju koji se odnosi na zatvaranje ASD-a, primenu matičnih ćelija transkateterskim putem, TAVR procedure, zatvaranja aurikule leve pretkomore kod pacijenata sa kontraindikacijom za oralnu antikoagulantnu terapiju, a verujemo u skorijoj budućnosti i lečenje mitralne insuficijencije, kao i druge nove tehnike koje pokažu pozitivne rezultate.

**Zahvalnost:** Želimo da se zahvalimo Fondu Srbije za zdravstveno osiguranje, posebno direktoru prof. Momčiču Babiću i g. Nikoli Pandrcu, kao i rukovodstvu Udruženja kardiologa Srbije na čelu sa prof. dr Zoranom Perišićem na razumevanju i finansijskoj podršci u uvođenju ove metode u našu zemlju. Takođe se zahvaljujemo firmi *Bimed* i *Medtronic* na brzoi i efikasnoj podršci u realizaciji ovog projekta.

## Literatura

1. Zajarias A, Cribier AG. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1829-1836.
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
3. Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS, et al; CoreValve Italian Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *Eur Heart J* 2012;33:969-976.
4. Zahn R, Gerckens U, Linke A, et al; German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2013;112:272-279.
5. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2130-2138.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451-2496.
7. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al; on behalf of PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686-1695.
8. Genereoux P, Head SJ, Wood DA, et al. Transcatheter aortic valve implantation 10-years anniversary: review of current evidence and clinical implications. *Eur Heart J* 2012; doi: 10.1093/eurheartj/ehs220.

## Abstract

### First transcatheter implantations of aortic valve in Serbia 2014.

Milan Nedeljković, Vladan Vukčević, Branko Beleslin, Goran Stanković, Miodrag Tešić, Siniša Stojković, Dejan Orlić, <sup>1</sup>Ilija Bilbija, <sup>1</sup>Miloš Matković, <sup>2</sup>Tijana Simić, <sup>3</sup>Nemanja Menković, <sup>4</sup>Igor Mrdović, <sup>5</sup>Gian Paolo Ussia

Clinic for cardiology, Clinical center of Serbia, <sup>1</sup> Clinic for cardiac surgery, Clinical center of Serbia, <sup>2</sup> Center for anesthesiology and reanimation, Clinical center of Serbia, <sup>3</sup> Clinic for radiology, Clinical center of Serbia, <sup>4</sup> Clinic for cardiology, Emergency center, Clinical center of Serbia, <sup>5</sup> Department of Cardiovascular Disease, Tor Vergata University of Rome, Rome, Italy

We present first two cases of successful transcatheter implantation of self-expandable aortic valve (Corevalve, Medtronic) performed at Cardiology clinic, Clinical center of Serbia. The procedures were performed in patients with severe aortic stenosis and high surgical risk. Both interventions were successfully performed without significant periprocedural complications. With successful implementation of those 2 aortic valves, our center continues with new enthusiasm strategic development of program of percutaneous treatment of structural heart diseases.

**Key words:** severe aortic stenosis, transcatheter aortic valve replacement (TAVR)