

ACTA CLINICA

Veštačke valvule srca

prof dr PETAR ĐUKIĆ, GOST UREDNIK

VOLUMEN 6 ● BROJ 3 ● DECEMBAR 2006.

Klinički centar Srbije, BEOGRAD

UREDNIK

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

SEKRETAR

Docent dr sc. med. Aleksandra Kendereški

REDAKCIJA

Profesor dr sc. med. Slobodan Apostolski

Profesor dr sc. med. Zorana Vasiljević

Profesor dr sc. med. Dragoslava Đerić

Profesor dr sc. med. Vojko Đukić

Profesor dr sc. med. Petar Đukić

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Kostić

Profesor dr sc. med. Zoran Krivokapić, FRCS

Profesor dr sc. med. Zoran Latković

Profesor dr sc. med. Tomica Milosavljević

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović

Profesor dr sc. med. Predrag Peško, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović

Profesor dr sc. med. Ruben Han

IZDAVAČKI SAVET

Akademik profesor dr sc. med. Ljubiša Rakić, predsednik

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Bošnjaković

Profesor dr sc. med. Vladimir Bumbaširević, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sc. med. Živojin Bumbaširević

Profesor dr sc. med. Felipe F. Casanueva, Španija

Akademik profesor dr sc. med. Bogdan Đuričić

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Kanjuh

Profesor dr sc. med. Joseph Nadol, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Miodrag Ostojić

Profesor dr sc. med. Michel Paparella, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Ivan Spuziće

Akademik profesor dr sc. med. Vojin Šulović

Akademik profesor dr sc. med. Veselinka Šušić

RECENZENTI

Profesor dr sc. med. Petar Đukić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

LEKTOR

Vesna Kostić

SPISAK DO SADA IZDATIH BROJEVA ČASOPISA ACTA CLINICA:

2001. godina (Volumen 1):

Broj 1. (decembar) HIV infekcija – Gost urednik Đorđe Jevtović

2002. godina (Volumen 2):

Broj 1. (april) *Helicobacter pylori* - Gost urednik Tomica Milosavljević

Broj 2. (avgust) Opstipacija - Gost urednik Zoran Krivokapić

Broj 3. (novembar) Interventna radiologija u kliničkoj medicini - Gost urednik Željko Marković

2003. godina (Volumen 3):

Broj 1. (mart) Bolničke infekcije - Gost urednik Milorad Pavlović

Broj 2. (jun) Nagluvost i gluvoća - Gost urednik Dragoslava Đerić

Broj 3. (novembar) Prelomi kuka - Gost urednik Borislav Dulić

2004. godina (Volumen 4):

Broj 1. (februar) Hronična opstruktivna bolest pluća - Gost urednik Vesna Bošnjak-Petrović

Broj 2. (jun) Funkcionalna ispitivanja u endokrinologiji - Gost urednik Svetozar Damjanović

Suplement 1. (jun) Trakcione povrede brahijalnog pleksusa - Gost urednik Miroslav Samardžić

Broj 3. (oktobar) Glavobolje - Gost urednik Jasna Zidverc-Trajković

2005. godina (Volumen 5):

Broj 1. (februar) Biološki efekti jonizujućeg zračenja - Gost urednik Ruben Han

Broj 2. (maj) Preventabilno slepilo - Gost urednik Zoran Latković

Broj 3. (oktobar) O depresijama - Gost urednik Vladimir Paunović

2006. godina:

Broj 1. (mart) Akutni koronarni sindrom – Gost urednik Zorana Vasiljević

Broj 2. (jul) Bolesti neuromišićne spojnice – Gost urednik Slobodan Apostolski

Sledeći brojevi:

2007. godina:

Broj 1. Bronhijalna astma – Gost urednik Vesna Bošnjak-Petrović

Broj 2. Gojaznost – Gost urednik Dragan Micić

Broj 3. Savremeni principi pacemaker terapije – Gost urednik Goran Milašinović

GOST UREDNIK

PETAR ĐUKIĆ, dr.sci.med. specijalista kardiovaskularne hirurgije Klinika za kardiohirurgiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd, i redovni profesor na katedri hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

SARADNICI

MARIJA BORIČIĆ, specijalista interne medicine, Klinika za kardiologiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd.

SRĐAN BOŠKOVIĆ, specijalista interne medicine, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd.

MLADEN KOČICA, specijalista hirurgije, Klinika za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd.

RUŽICA MAKSIMOVIĆ, mr. sci. dr. sci. specijalista radiologije, Centar za magnetnu rezonancu Instituta za radiologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd. Docent na katedri za radiologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

ALEKSANDAR MIKIĆ, mr. sci. specijalista hirurgije, Klinika za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti, Kliničkog centra Srbije, Beograd, asistent na katedri hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

IVANA NEDELJKOVIĆ, mr. sci. specijalista interne medicine Klinike za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd, asistent na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

BILJANA OBRENOVIĆ-KIRČANSKI, mr. sci. dr. sci. specijalista internista, kardiolog, Klinika za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd, vanredni profesor na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

BILJANA PARAPID, mr. sci. specijalista interne medicine Klinike za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd.

MILAN PETROVIĆ, mr. sci. dr. sci. specijalista interne medicine, kardiolog Klinika za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd, asistent na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

BILJANA RADOJKOVIĆ-ĆIROVIĆ, mr. sci. dr. sci. specijalista interne medicine, kardiolog, Klinika za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra

Srbije, Beograd, docent na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

SAVA SUBOTIĆ, dr. sci. Specijalista opšte hirurgije, kardiovaskularni hirurg Klinika za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd, redovni profesor na katedri hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

MILOŠ VELINOVIĆ, mr. sci. dr. sci. specijalista hirurgije Klinika za kardiohirurgiju instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd, asistent na katedri hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

MILE VRANEŠ, mr. sci. dr. sci. specijalista kardiovaskularne hirurgije Klinika za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd vanredni profesor na katedri hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

BOSILJKA VUJISIĆ-TEŠIĆ, mr. sci.dr.sci. specijalista interne medicine, kardiolog, Klinika za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd, vanredni profesor na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

SADRŽAJ

Mehaničke valvule srca	11
<hr/>	
Petar Đukić, Miloš Velinović, Aleksandar Mikić	
Biološke valvule	27
<hr/>	
Mile Vraneš, Miloš Velinović, Mladen Kočica	
Budućnost veštačkih srčanih valvula – tkivni inženjering	44
<hr/>	
Miloš Velinović, Mile Vraneš, Aleksandar Mikić, Mladen Kočica	
Kliničko praćenje bolesnika sa ugrađenim veštačkim srčanim valvulama	55
<hr/>	
Biljana B. Obrenović-Kirčanski, Subotić L. Sava	
Ehokardiografska procena veštačkih srčanih valvula	69
<hr/>	
Bosiljka Vujisić – Tešić, Milan Petrović, Biljana B. Obrenović-Kirčanski, Marija Boričić, Biljana Radojković-Ćirović, Ivana Nedeljković	
Fluoroskopska kontrola veštačkih valvula	78
<hr/>	
Aleksandar Mikić, Djukić Petar, Mile Vraneš, Miloš Velinović, Mladen Kočica, Ružica Maksimović	
Kliničko praćenje bolesnika sa komplikacijama ugrađenih veštačkih srčanih valvula	83
<hr/>	
Biljana B. Obrenović-Kirčanski, Petar L. Đukić, Bosiljka Vujisić-Tešić, Srđan D. Bošković, Biljana Parapid	
Uputstvo autorima	94
<hr/>	

PREDGOVOR



PROF. DR PETAR ĐUKIĆ
Gost urednik

U današnje vreme se u svetu godišnje ugradi preko 300 000 veštačkih srčanih valvula. U SAD se ugradi više od 70 000 valvula sa godišnjim porastom od 5-8%. U Evropi je 2000. godine uradjeno preko 85 000 operacija na srčanim zaliscima što je za 63% više nego 1990. g. Evidentan je stalni porast ugradnje veštačkih srčanih valvula kako u razvijenim zamljama, tako i u zamljama u razvoju. U našoj zamlji više hiljada ljudi živi sa ugradjenim srčanim valvulama.

Navedeni podaci su rezultat povoljnog efekta ovakvog načina lečenja pacijanata sa valvularnim manama srca. Naime, pacijenti sa odmaklim strukturnim oštećenjima srčanih zalistaka i pored intenzivne medikamentozne terapije i čestog hospitalnog lečenja, imaju znatno skraćen životni vek. Većina od njih ne živi duže od 5 godina, a sa ugradjenom veštačkom valvulom, ne samo da im se znatno produžava životni vek, već im se i kvalitet života osetno poboljšava. Više od polovine radno sposobnih se vraća svojoj profesionalnoj delatnosti .

Oboleli srčani zalistak ardiokirurgi mogu zameniti veštačkom valvulom, homograftom ili pulmonalnim autotransplantatom. Složenost operacije kao i nedostatak homograftova, koji se uzimaju sa kadavera, razlog su da se ovi substituenti koriste vrlo retko. Rezervisani su za određene starosne grupe i posebna patološka stanja. Ogromnoj većini pacijanata se ugradjuju veštačke valvule. One mogu biti mehaničke, koje su napravljene od stranog materijala, ili biološke, koje su delimično ili u potpunosti napravljene od biološkog materijala. Tokom poslednjih pedeset godina se neprekidno radi na usavršavanju konstrukcionih rešenja i uvodjenju novih materijala kako bi se dobila što bolja veštačka valvula. Do danas nije napravljena «idealna valvula» koja treba da ispunjava sledeće uslove: 1/da ima odlične

hemodinamske karakteristike (neobstruktivna i kompetentna), 2/da je netrombogena, 3/da ne podleže degeneraciji, oštećenju ili varijacijama, 4/da ne menja komponente krvi, 5/da se lako ugrađuje i 6/ da ne uznemirava pacijenta.

Savremene mehaničke valvule imaju dobru hemodinamiku, izvanrednu otpornost i laku ugradnju. Sklone su stvaranju tromba pa je neophodna doživotna antikoagulantna terapija koja uslovljava određeni procenat hemoragijskih komplikacija. Biološke valvule su kao i mehaničke, opterećene pojavom endokardita, ali u znatno većoj meri strukturnom degeneracijom posle izvesnog broja godina. Sve to zahteva stalnu posle operativnu kontrolu od strane lekara opšte prakse, interniste, pedijataru, kardiologa, radiologa, fizijataru i dr.

Tokom svoga života pacijenti sa ugrađenim veštačkim valvulama se povređuju, radjaju decu, podvrgavaju drugim dijagnostičkim i operativnim procedurama u čemu učestvuju lekari drugih specijalnosti (hirurzi, ortopedi, anesteziolozi, ginekolozi i dr). Oni bi trebalo da su upoznati sa osnovnim svojstvima veštačkih srčanih valvula kao i rizicima kojima su pacijenti izloženi u tim situacijama .

To su bili razlozi da vas u ovom broju Acta clinica upoznamo sa osnovnim karakteristikama najčešće korišćenih mehaničkih i bioloških srčanih valvula. Navedeni su i dosadašnji rezultati u korišćenju bioinžinjerina za dobijanje srčanih zalistaka. Upoznaćemo vas sa načinom kontrole takvih pacijenata kao i najčešće korišćenim metodama provere funkcije ugrađenih valvula.

Gost urednik
Prof. dr Petar Đukić

MEHANIČKE VALVULE SRCA

Petar Đukić, Miloš Velinović, Aleksandar Mikić

Institut za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd

Adresa autora:

Petar Đukić, dr sci med, specijalista hirurgije, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za kardiovaskularne bolesti KCS, Višegradska 26, 11000 Beograd

E-mail: pdjukic@sbb.co.yu

MECHANICAL HEART VALVES

Petar Đukić, Miloš Velinović, Aleksandar Mikić

Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Authors address:

Petar Đukić MD, PhD, FETCS, Professor of Surgery, University of Belgrade School of Medicine Institute for Cardiovascular Diseases CCS, Višegradska 26, 11000 Belgrade

E-mail: pdjukic@sbb.co.yu

SAŽETAK

Mehaničke srčane valvule su u upotrebi od sredine pedesetih godina prošlog veka. One se danas najčešće koriste kao substituent kada je potrebno zameniti oboleli srčani zalistak. Usavršavanje mehaničkih valvula tokom niza godina podrazumevalo je uvođenje novih materijala i konstrukcionih rešenja kao i poboljšanje tehnologije izrade. Činjenica da je danas u upotrebi veći broj različitih tipova i varijanti mehaničkih valvula govori da nije napravljena tkz. «idealna valvula». U radu su iznete osnovne karakteristike mehaničkih valvula. One bitno utiču na ishod lečenja, što je naročito važno za izbor proteze kod različitih grupa pacijenata. Opis i vizuelna prezentacija najčešće korišćenih valvula koristeće lekarima raznih specijalnosti koji se ne sreću sa takvim pacijentima u svakodnevnoj praksi.

Ključne reči: srčane valvule, karakteristike mehaničkih valvula srca.

ABSTRACT

Artificial heart prostheses are in use since the mid-twentieth century. Even today they are the main substituent when replacement of the diseased heart valve is necessary. Improvements of the artificial heart prostheses over the years included introduction of new materials and innovative designs as well as advancements of the production technology. The fact that there is a larger number of different types of artificial heart prostheses shows that, so called, “ideal valve” has not been developed yet. Basic characteristics of the artificial heart prostheses are described in this paper. Those characteristics have significant influence on the outcome of the treatment, and those are very important determinant in selecting the best prosthesis for different groups of patients. Description and visual presentation of the most commonly used mechanical heart prostheses are directed to medical doctors of different specialties that are not meeting those patients during their everyday work.

Keywords: Heart prostheses, Characteristics of the artificial heart prostheses.

ISTORIJAT

Prvu mehaničku valvulu ugradio je u descendentnu aortu, bez upotrebe ekstrakorporalne cirkulacije, Hufnagel 1952. g.[1] Ona se sastojala od lucitne tube i loptastog zaptivača

napravljenog od istog materijala (slika 1). Uvođenjem totalnog kardiopulmonalnog by-pass-a u kliničku primenu (John Gibbon 1953 g.) [2], omogućen je direktan pristup obolelim srčanim zaliscima. Pokušaj delimične zamene obolelih zalistaka različitim materijalima (teflon, dakron, silikonizirana guma, polimeri i sl.) nije dao dobre rezultate. Dolazilo je do cepanja materijala, povećanja rigidnosti zbog urastanja okolnog tkiva, velikog broja tromboza, kao i nedozvoljeno visokog procenta klinički značajne hemolize. Pravljenje kompletnih ventila, po ugledu na normalne srčane zaliske, korišćenjem navedenih materijala, bilo je opterećeno istim nedostacima.



Slika 1

Ugledajući se na princip koji je Hufnagel koristio u svojoj ventili, Harken i Starr su napravili ventile sa lopticom u kavezu. Harken je svoju ventulu ugradio na mesto aortne ventile u subkoronarnoj poziciji 1960. g [3]. Iste godine je Starr implantirao svoju ventulu najpre na mitralnu, a potom i aortnu poziciju. Poređenje posleoperativnih rezultata sa tokom bolesti medikamentozno lečenih pacijenata sa teškim ventularnim manama srca, dalo je apsolutno pravo širom sveta primenjenom principu zamene teško obolelih srčanih zalistaka.

Od toga vremena do današnjih dana vrše se stalni naporu u smislu poboljšanja prvobitnih ventila kao i konstrukciji novih. Uvođenje novih materijala i tehnoloških postupaka pri izradi proteza ima pre svega za cilj povećanje otpornosti, kao i smanjenje trombogenosti ventila. Nova konstrukciona rešenja težila su poboljšanju hemodinamskih karakteristika i lakoj ugradnji ventile.

Već u početku ugradnje ventile sa lopticom, uočen je nedostatak vezan za samu konstrukciju ventile. Veliki prostor koji ventula zauzima pokazao se nepodesnim u slučajevima male leve komore pri ugradnji ventile na mitralnoj poziciji.

Iritacija endokarda delovima kaveza uzrokuje aritmije, a urastanje delova kaveza u endokard praćeno je smanjenjem pokreta loptice [4]. Zauzimanje znatnog prostora od strane veštačke ventile na aortnoj poziciji, je posebno nepovoljno kod uskih ascendentnih aorti i potrebe implantacije koronarnih arterija u slučajevima potrebe zamene aortne ventile i ascendentne aorte [5].

Rešenje se tražilo u konstrukciji ventile koja zauzima mali prostor - niskoprofilna ventula. One su kao okluder koristile centralno postavljene disk ili konusno oblikovani zaptivač (Kay-Shiley, Cross-Jones, Beal-Surgitol i dr). Veliki transventularni gradijent, često oštećenje ivičnih delova zaptivača i njegovo prskanje, tromboza ventila i nedozvoljeno visok procenat tromboembolizma, razlog su povlačenja ovih ventila iz upotrebe.

Tromboza ventila i periferni tromboembolizam koji predstavljaju glavni problem mehaničkih ventila, izgledao je rešiv u drugoj polovini šezdesetih godina prošlog veka. Pregledom ventila napravljenih od teflona, konstatovan je gubitak elastičnosti zbog urastanja vezivnog tkiva, ali i pokrivenost tkanine biološkim tkivom sa površnim slojem endotelnih ćelija [6]. Iako pacijenti nisu bili na antikoagulantnoj terapiji nije konstatovano prisustvo tromba. Veliki broj autora prekrivao je polimerskom tkaninom sve delove ventila

sem pomičnog okludera, verujući da će rešiti problem tromboembolizma i potrebe za antikoagulansima. Očekivanja nisu ispunjena. Povećanje transvalvularnog gradijenta nastalo suženjem promera valvule zbog omotača i naknadnog neointimalnog sloja, praćeni su pucanjem omotača na potpornicima sa sledstvenom trombozom i hemolizom. Ove valvule su brzo povučene iz upotrebe [7,8].

Težnja da se transvalvularni gradijent smanji, a protok kroz valvulu bude približan normalnom, rezultirao je konstrukcijom novog tipa valvule, valvule sa diskom pod uglom kao okludedrom (Bjork-Shiley, i dr) [9]. Elegantan izgled, lakoća ugradnje i dobri početni rezultati, razlog su prihvatanja ovog tipa valvule od strane hirurga širom sveta. Tromboembolizam, a posebno izveštaji o trombozi valvule sa naglim nastankom i mogućnom fatalnom posledicom (Bjork-Shiley) zahtevala su usavršavanje ovog tipa valvule i traženje novih konstrukcionih rešenja [10].

Kvalitetan korak napred u konstrukciji mehaničkih valvula svakako predstavlja uvođenje u kliničku upotrebu dvolisnih mehaničkih valvula (St Jude 1977. g.) [11]. Njen okluder čine dva polusferična listića koji u otvorenoj poziciji zauzimaju skoro paralelan položaj što omogućavaju skoro laminaran tok krvi. Pored pomenutog, pokazano je da ova valvula ima nizak transvalvularni gradijent, što je bilo dovoljno da većina proizvođača konstruiše valvule zasnovane na ovom principu (Carbomedics, Duromedics, Sorin-Bicarbon i ATS i dr). Ovaj tip valvula danas je dominantan pri ugradnji mehaničkih valvula.

KARAKTERISTIKE MEHANIČKIH VALVULA

Hemodinamika

Dobra hemodinamika pre svega je rezultat konstrukcionog rešenja mehaničkih valvula. Pored neophodnog ispunjavanja dva osnovna uslova (neobstruktivnost i kompetentnost), finija izučavanja hemodinamike su otkrila da nepovoljna hemodinamska svojstva imaju bitnijeg uticaja za nastanak većine komplikacija mehaničkih valvula. Ispitivanja na Bjork-Shiley konveksno-konkavnoj disk valvuli su otkrila, ne samo izostanak laminarnog toka krvi, već i prisustvo stagnantne zone u prostoru manjeg otvora. Uz manji protok na tom mestu registrovan je i manji pritisak na ćelije okolnog endotela [12]. Ovo dozvoljava bujanje endotela koji sužava i onako malu površinu manjeg otvora sa povećanjem transvalvularnog gradijenta i stvaranjem uslova za nastanak tromba [13]. Prisustvo turbulencije i stvaranje vrtloga registrovano je u različitom stepenu kod svih mehaničkih valvula. Izučavanje hemodinamike dvolisnih valvula pokazalo je skoro laminaran tok kroz istu, ali je protok u predelu kontakta bazalnog prstena sa listićima znatno manji [14]. Prisustvo tromba u tom regionu dokazano na kliničkom materijalu makar je delimično uslovljeno takvom hemodinamikom.

Iako je kompetentnost valvule jedan od osnovnih preduslova, većina mehaničkih valvula ima manji ili veći stepen regurgitacije. Nju čini zbir regurgitacionih protoka u vreme zatvaranja valvule kao i u vreme kada je valvula u zatvorenom položaju. Svi se trude da regurgitacioni tok u vreme zatvaranja valvule svedu na najmanju meru. Većina proizvođača zadržava određeni stepen regurgitacije kada je valvula u zatvorenom položaju, što omogućava «ispiranje valvule», radi prevencije nastanka tromboze.

Sumirajući karakteristike protoka četiri najčešće korišćene mehaničke valvule (Starr-Edwards, Bjork-Shiley, Hall-Medtronic, St-Jude) Rahimtoola i saradnici su ih gradirali na sledeći način: najmanji in vitro i in vivo transvalvularni gradijent ima St-Jude valvula, zatim Hall-Medtronic, Bjork-Shiley i napokon Starr-Edwards valvula. Studije in vitro su pokazale da najmanju regurgitaciju ima Starr-Edwards valvula, zatim Hall-Medtronic i Bjork-Shiley valvule, a najveći St-Jude valvula.

Razmatrajući hemodinamska svojstva veštačkih valvula, treba imati u vidu i mogući nepovoljni odnos veličine ugrađene valvule i veličine pacijenta (mismatch). Pojam je u medicinsku praksu uveo Rahimtoola [15]. Naime, svaka mehanička valvula ima manju efektivnu površinu otvora od valvule na čije mesto se implantira. Efektivna površina se dodatno redukuje tkvinim urastanjem u prsten za šivenje i endotelizacijom. Svi pacijenti napuštaju kliniku sa blagom ili umerenom stenozom na mestu ugrađene veštačke valvule, ali i pored toga, skoro svi pacijenti pokazuju značajno kliničko poboljšanje. Smatra se da bitne kliničke implikacije mogu nastati kada je odnos efektivne površine otvora ugrađene valvule i površine tela pacijenta za aotnu poziciju 0,80 cm²/m² i manje, a za mitralnu poziciju 1,2 cm²/m² i manje [16].

Trombogenost

Mehaničke valvule su sklone stvaranju tromba i sledstvenom tromboembolizmu. Pacijenti su obavezni da doživotno uzimaju antikoagulantnu terapiju kako bi se ova komplikacija smanjila na najmanju meru.

Tromboembolizam i rizik od krvarenja zbog antikoagulantne terapije, se smatraju glavnim nedostatkom u pogledu kvaliteta života pacijenata sa ugrađenim mehaničkim valvulama [17].

Razlozi nastanka tromba su mnogobrojni. Jedni su povezani sa tromboezistencijom materijala od koga je napravljena valvula, materijala za šivenje i načina šivenja valvule. Poslednji ima prvenstveno uticaja u prva tri meseca od ugradnje valvule, dok neointima ne prekrije tkaninom presvučene delove valvule. Drugu grupu čine hemodinamski faktori. Oni se odnose na pojavu turbulencije, usporen tok i stagnaciju, kao i pojavu vrtloženja krvi u okolini valvule.

Pokušaj da se izbegnu komplikacije antikoagulantne terapije zamenom iste aspirinom kod pacijenata sa Bjork-Shiley valvulom, rezultirao je godišnjim tromboembolizmom kod 23% pacijenata [18]. Verujući da tromboezistencija materijala od koga je napravljena valvula (pirolitik karbon) i izvanredna hemodinamika nove St-Jude valvule isključuju pojavu tromboembolizma, neki hirurzi nisu primenjivali antikoagulantna sredstva. Rezultati su bili poražavajući. Pacijenti sa valvulom na aortnoj poziciji imali su godišnju pojavu tromboembolizma u 12%, dok je ista kod pacijenata sa valvulom na mitralnoj poziciji iznosila 22% [19].

Svakako da na pojavu tromboembolizma ima uticaja i stanje pacijenta (atrijalna fibrilacija, veličina srčanih šupljina, hipo ili akinezija pojedinih delova srčanog mišića), ali ti razlozi postoje i bez ugradnje veštačke valvule.

Postojanost valvule

Dugotrajnost je glavna prednost mehaničkih valvula. Ona podrazumeva biokompatibilnost i neizmenljivost materijala od koga se valvule prave, odličnu tehnologiju izrade i takva konstrukciona rešenja koja isključuju bilo kakav defekt koji bi ugrozio funkciju valvule u dugom vremenskom periodu. Pojedini korišćeni materijali su isključeni iz upotrebe. Silastic od koga je napravljena loptica (okluder) u prvim Starr-Edwards-ovim valvulama, je pokazao u kliničkoj upotrebi ozbiljne abrazije na površini loptice. Pored toga, konstatovana je infiltracija masnim supstancijama do 15%, što je predstavljalo iznanađenje. U predhodnim eksperimentima infiltracija nije prelazila 1%. Posledice navedenih pojava uslovile su promene fizičkih osobina: mekoću, uvećanje, pucanje u fragmentaciju okludera [20,21].

Darlin, od koga je napravljen disk u prvim Bjork-Shiley-evim valvulama, u autoklavima je resorbovao vlagu što je uslovalo minimalnu deformaciju sa uvećanjem obima. On je 1971. g. zamenjen drugim materijalom (pirolitik karbon).

Poslednjih godina svi proizvođači koriste pirolit (pirolitik karbon) kao materijal za delimičnu ili kompletnu izradu mehaničkih valvula. Materijal koji je najpre korišćen kao omotač za pogonsko atomsko gorivo, pokazao je izvanrednu biokompatibilnost, čvrstoću i postojanost [22]. Na osnovu uočenih oštećenja materijala, u eksperimentima na životinjama, Emery je tvrdio da ona mogu biti značajna tek posle 2500 godina [23]. U kliničkoj praksi su ipak konstatovane minimalne promene u smislu kavitacije i gubitka težine (do 1 %), što nije imalo kliničkih implikacija [24].

Zbog slabosti u tehnologiji izrade, pojedine Bjork-Shiley-eve valvule su povučene iz upotrebe i zamenjene novim, uz korekciju izrade. Naime, ulazni i izlazni oslonci u obliku latinskog slova C, su posebno izliveni i naknadno zavareni za bazalni prsten. Zbog prskanja ulaznog oslonca, baza i oslonci su naknadno pravljani od jednog komada materijala [25].

Neadekvatno konstrukciono rešenje dvolisne Duromedics valvule uslovalo je nedozvoljeni procenat iskliznuća listića što je bio dovoljan razlog da se ove valvule povuku iz upotrebe [26].

Valvule koje se danas proizvode i ugrađuju, skoro da isključuju mogućnost mehaničkog oštećenja.

Promene krvnih komponenti

Promene krvnih komponenti od strane mehaničkih valvula koje mogu imati klinički značaj, pre svega se odnose na eritrocite i trombocite. U početku ugradnje mehaničkih valvula značajan stepen hemolize je bio uobičajena pojava, nekad praćen i hemolitičkom anemijom. Neretko je stanje bilo takvo da je zahtevalo transfuziju krvi, pa i zamenu veštačke valvule. Usavršavanjem mehaničkih valvula, klinički manifestna hemoliza se javlja samo u slučaju disfunkcije valvule.

Hemoliza je uzrokovana mehaničkim oštećenjem eritocita zbog turbulentnog strujanja, velikih brzina toka krvi i fenomena ventilnog mehanizma u prostoru veštačkih valvula [27,28]. Tome se pridružuju i oštećenja eritrocita uslovljena kontaktom okludera i bazalnog prstena kod valvula gde se oni preklapaju. U tim situacijama eritrociti su izloženi značajnim silama

savijanja. Nygaard i saradnici su kvantifikovali turbulentni stres kome su izloženi krvni elementi kod normalnih i stenotičnih aortnih valvula, kao i kod pacijenata sa mehaničkim valvulama na aortnoj poziciji. Statistički značajno veći turbulentni stres je konstatovan u slučaju stenoze aortne valvule. On je, međutim, u slučaju mehaničkih valvula, dozeao subletalne vrednosti [29].

Subkliničke forme hemolize pokazuju sve mehaničke valvule. To smo i mi pokazali analizirajući vrednosti LDH i haptoglobina kod pacijenata sa različitim mehaničkim valvulama (Starr-Edwards, Bjork-Shiley, Hall-Medtronic, Carbomedics) [30].

Sličnim stresovima su izloženi i trombociti. Aktivacija, pa i fragmentacija trombocita, stvara povoljne uslove za nastanak tromba. Pokazano je da ugradnja mehaničkih valvula na aortnoj poziciji u kosom (tilting) položaju sa šavovima gde su pačevi sa ventrikularne strane, značajno povećava aktivaciju trombocita i broj mikroembolizama [31].

Lakoća ugradnje valvule

Mehaničke valvule koje se danas koriste lako se ugrađuju. Specijalno napravljeni držači za svaki tip valvule pomažu da se eventualna oštećenja valvule pri ugradnji, svedu na minimum. Mogućnost rotacije unutrašnjeg prstena, pošto je valvula implantirana, omogućava pozicioniranje sa najboljom hemodinamikom i obezbeđuje izostanak neželjenog kontakta okludera sa okolnim tkivom.

Mogući problemi nastaju kada je potrebno ekscidirati ranije ugrađenu mehaničku valvulu. Zbog krтости materijala, okluder se može raspasti na veliki broj sitnih komadića čije odstranjivanje je vremenski zahtevno, što je bitno pri operacijama na otvorenom srcu [32].

Uznemiravanje pacijenta

Glavni faktor uznemiravanja pacijenata je zvuk koji proizvodi ugrađena mehanička valvula. Roberts [33] je smatrao da sem Starr-Edwards-ove valvule druge mehaničke valvule ne proizvode zvuk koji bi uznemiravao pacijente. Thulin i Olin [34] su analizirali uticaj valvularnog zvuka na kvalitet života pacijenata sa mehaničkim valvulama i utvrdili da je 25% pacijenata ponekad bilo svesno postojanja zvuka veštačke valvule, dok je 8% pacijenata imalo stalne smetnje uslovljene zvukom. U istraživanju poslednjih godina, dobijeni su slični rezultati, odnosno, 5,8% pacijenata je imalo stalnu uznemirenost prisustvom zvuka [35]. Veličina, tip implantirane valvule, kao ni mesto ugradnje nisu uslovljavali razlike u percepciji zvuka. Veću osetljivost prema zvuku su pokazivale žene i pacijenti ispod 60 godina starosti.

PROCENA VREDNOSTI MEHANIČKIH VALVULA

Sve veštačke valvule pre komercijalne primene, moraju biti podvrgnute kontrolisanom kliničkom ispitivanju, kome predhode testiranja in vitro i na životinjama. Federal Drugs Administration (FDA) [36] zahteva kliničko ispitivanje u određenom vremenskom periodu koje obuhvata 800 pacijent/godina (400 aortnih i 400 mitralnih valvula). S obzirom da se pojedine komplikacije javljaju u kasnijem vremenskom periodu, potreban je brižljiv nadzor posle izdavanja komercijalne dozvole.

Klinička ispitivanja treba da registruju ukupan mortalitet i komplikacije koje su bitne za nastanak posle operativnog morbiditeta, a imaju uticaja na kvalitet života. Jasno je da na mortalitet i posleoperativni morbiditet, pored tipa, dimenzije i lokalizacije menahičke valvule, utiču brojni faktori vezani za karakteristike pacijenata, vrstu hiruške procedure, socioekonomske prilike i dr. Radi ilustracije kompleksnosti problema, navodimo faktore rizika bitne za posleoperativni mortalitet: godine starorosti, NYHA klasifikacija, disfunkcija leve komore, koronarna bolest, prethodna revaskularizacija miokarda, aritmije, stepen regurgitacije, muški pol, plućna hipertenzija i komorbiditet [37].

Veruje se da je valvularni činilac odgovoran za 15-20% operativnog mortaliteta. Direktna uticaj mehaničkih valvula na kasni mortalitet ne prelazi 15%. Znajući da je preko 50% kasnog mortaliteta uslovljeno valvularnom patologijom, postavlja se pitanje pravovremene indikacije za operativno lečenje, kao i adekvatnosti posle operativnog nadzora i lečenja pacijenata.

Komplikacije koje se javljaju pri ugradnji mehaničkih valvula, a imaju bitnog uticaja na posleoperativni mortalitet i morbiditet, odnose se na: trombozu valvule i tromboembolizam, krvarenje zbog antikoagulantne terapije, prosthesis endocarditis i prisustvo perivalvularnog lika (rascepa).

Analizirajući veliki broj radova sa preko 35.000 pacijenata (preko 185.000 pacijent/godina – p/y). Grunkemeir i sar. [38] su konstatovali da nije bilo bitnih razlika u ukupnom mortalitetu pacijenata sa različitim mehaničkim valvulama. Učestalost pojedinih komplikacija se razlikovala zavisno od tipa ugrađene valvule, ali te razlike nisu bile statistički značajne. Na osnovu ovih rezultata FDA je ustanovila optimalne radne kriterijume OPC (Optimum Performanse Criteries) koji za mehaničke valvule iznose: tromboembolizam 3,0% p/y, tromboza valvule 0,8% p/y, ukupna krvarenja 3,5% p/y, teška krvarenja 1,5% p/y, ukupni paravalvularni rascepi 1,2% p/y i ozbiljni rascepi 1,2% p/y. Nove mehaničke valvule ne smeju imati dvostruko veću učestalost komplikacija od gore navedenih.

TIPOVI MEHANIČKIH VALVULA

Sve mehaničke valvule poseduju sličnu osnovnu strukturu koja podrazumeva tri elementa: okluder, kućište i prsten za šivenje [39]. Okluder može biti u obliku loptice, diska ili listića. Kućište može biti u obliku kaveza koju usmerava i ograničava pokrete okludera. Kućište može biti i prstenasta osnova sa potpornicima ili recesusima koji u interakciji sa okluderom omogućavaju njegovu pokretljivost. Baza kućišta je obmotana tkaninom koja predstavlja prsten za šivenje i omogućava implantaciju valvule.

Pojedini tipovi mehaničkih valvula se danas ne proizvode. Ipak izvestan broj pacijenata i danas živi sa takvim tipom valvula. Iz tih razloga navešćemo najčešće korišćene tipove mehaničkih valvula rukovodeći se tipom okludera i vremenom pojavljivanja.

Valvula sa lopticom

Starr-Edwards valvula

Ovo je prva mehanička ortotopska valvula uvedena u kliničku praksu (1960. g.). Okluder je loptica napravljena od silikonske gume (Silastic). Dodato je 2% barijum sulfata

kako bi loptica bila radiosenzitivna. Kućište je napravljeno od legura metala (Stelite). Ono je u obliku kaveza koga čini osnovni prsten sa tri ili četiri stožera koji se spajaju na vrhu. Modeli 1260 (aortni) i 6120 (mitralni) sa dimenzijama 21-31 mm (slika 2) i danas su u upotrebi. Ova valvula je dugi niz godina predstavljana «zlatni standard» sa kojom su upoređivane druge mehaničke valvule. Iako poseduje nedostatke (zauzima veliki prostor, periferni tok krvi sa turbulencijom, značajan transvalvularni gradijent) ima hirurga koji se i danas ponekad opredeljuju za takav tip valvule. Nedavni izveštaj iz Indije pokazao je dugogodišnje preživljavanje pacijenata sa ovim tipom valvule koje je uporedivo sa najnovijim tipom mehaničkih valvula [40].

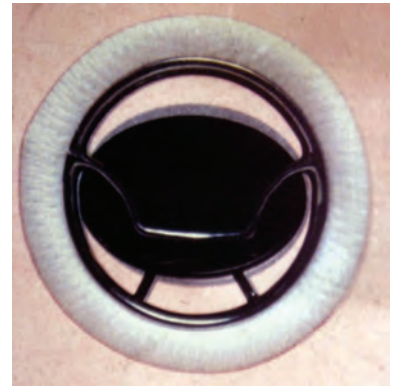


Slika 2

Valvule sa diskom

Bjork-Shiley valvula

Osnovni tip Bjork-Shiley valvule uveden je u upotrebu 1969. g. To je valvula sa diskom pod uglom kao okluderom (slika 3). Darlin od koga je napravljen disk zamenjen je 1971.g. grafitnim diskom koji je omotan pirolitik karbonom. 1975. g. disku je dodat markirani ring radi radiosenzitivnosti. U otvorenom položaju disk zauzima ugao od 60°. Kućište čine bazični prsten sa dva C oblikovana potpornika zavarena za prsten. Oni su napravljeni od Haynes 25 (legura). Prsten za šivenje je od Teflona. Valvula je dostupna u veličinama 17-33mm (aortna) i 17-31 mm(mitralna)



Slika 3

Radi poboljšanja hemodinamike 1975. g. uveden je *CC model* (sa konveksno-konkavnim diskom koji klizne u otvorenom položaju). Smanjenje stagnantne zone u malom otvoru smanjilo je tromboembolizam sa 4,2% p/y na 1,2% p/y. Zbog pucanja potpornika povučena je iz upotrebe 1985. g. Kod osnovnog modela, baza i potpornici su kasnije pravljene iz jednog komada.

Model *Bjork-Shiley Monostrat* sa solidnim i masivnim izlaznim potpornikom koji zalazi u udubljenje na disku (okluderu), uveden je u upotrebu 1981. g. Disk je napravljen od grafitnog obmotanog pirolitik karbonom. Otvara se do ugla od 70°. Kućište je od Haynes 25 napravljeno iz jednog dela. Ring za šivenje je od Teflona ili karbonom presvučenog Dakrona. Valvula je radiosenzitivna. Dostupna je u dimenzijama 17-33 mm (aortna i mitralna). Iako je imala bolja hemodinamska svojstva ova valvula je pokazala približno isti procenat komplikacija kao i slične mehaničke valvule. Preuzimana od raznih proizvođača, ova valvula se danas ne proizvodi.

Hall-Medtronic valvula

Osnovni tip je uveden u upotrebu 1977. g. (slika 4a). Okluder-disk sa otvorom u sredini je napravljen od pirolitik karbona. Kućište je napravljeno od titanijuma. Bazalni prsten i S

oblikovani stožer su izliveni iz jednog komada. Disk u otvorenom položaju zauzima ugao od 70° (mitralni) i 75° (aortni). Ovo omogućava protok krvi kroz dva skoro identična otvora. Prsten za šivenje je od upredenog PTFE materijala. Valvula je dostupna u veličinama 20-29 mm (aortna) i 23-31 mm (mitralna).

Dobro konstrukciono rešenje i tehnologija izrade ogledaju se u izostanku mehaničkih defekata u dvadesetogodišnjem praćenju [41]. Butchart [42] i saradnici navode izostanak valvulom uslovljenih komplikacija 10 i 15 godina posle ugradnje. Ti procenti su za aortnu poziciju 72% i 60%, dok su za mitralnu poziciju 61% i 50%. Konstrukciono rešenje uz dobru orijentaciju valvule na aortnoj poziciji omogućava protok krvi približan nativnom, što se ogleda u boljoj hemodinamici od dvolisno dizajniranih valvula [43].

U novom modelu *Hall Easy-Fit*, proizvođač je zadržao sve dobre osobine osnovnog modela ali je prsten za šivenje tako napravljen da omogućava inserciju u supraanularnom položaju (slika 4b). Ova modifikacija omogućava implantaciju valvule koja je za broj veća od standardne intraanularno postavljene valvule.



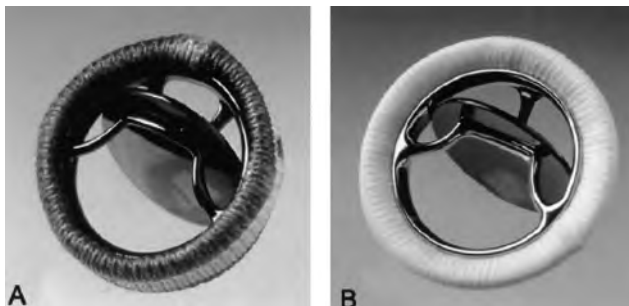
Slika 4a



Slika 4b

Sorin valvula

Prva *Sorin Monocast* disk valvula je ugrađena 1977. g. (slika 5a). Okluder je disk od grafitu omotan pirolitiki karbonom. Disk u otvorenom položaju zauzima ugao od 60°. Radi radioosenzitivnosti disku je dodata žica od tantala. Kućište je od Stellite 25 (kobalt-hrom legura) sa kapljičasto oblikovanim potpornicima. Sve je napravljeno iz jednog komada. Prsten za šivenje je napravljen od Teflona. Valvula je dostupna dimenzijama 19-31 mm (aortna) i 19-33mm (mitralna).



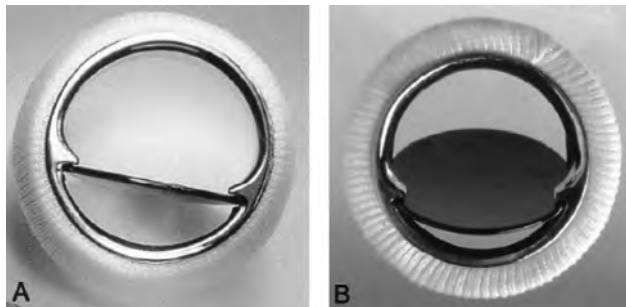
Slika 5

Prsten za šivenje je prekriven karbonskim filmom 1986.g.(model *Carbocast*) radi sprečavanja prekomernog urastanja okolnog tkiva. U modelu *Sorin Allcarbon* (1988.g.) i kućište je prekriveno Carbofilm-om. Sorin disk valvula je dostupna i kao *Monostrut* model (slika 5b). U njemu je izlazni potpornik oblikovan kao kod Bjork-Shiley Monostrut valvule.

Procenat registriranih komplikacija je sličan drugim mehaničkim valvulama. Valvula je dozvoljena za ugradnju u Evropi, ali ne i u Americi.

Omniscience i Omnicarbon valvule

Omniscience valvula (slika 6a) je dostupna na tržištu od 1978. g, a *Omnicarbon valvula* od 1984. g. (slika 6b). Okluder kod *Omniscience valvule* je disk sa zaravnjenim površinama napravljen od pirolitik karbona. U otvorenom položaju zauzima ugao od 80°, a u zatvorenom od 120°. Kućište čini bazični prsten sa dva podržnika koji usmeravaju disk. Kućište je napravljeno od titanijuma iz jednog komada. Prsten za šivenje je od fabrički upletenog PTFE. *Omnicarbon valvula* ima kućište od pirolitik karbona sa nižim podržnicima. Prsten za šivenje je od Teflona. *Omniscience valvula* je dostupna u dimenzijama 19-31 mm (aortna i mitralna), dok su dimenzije *Omnicarbon valvule* 19-33 mm (aortna i mitralna).



Slika 6

Ove valvule, takođe, pokazuju sve komplikacije koje se javljaju kod mehaničkih valvula. Abe i saradnici [44] navode podatke o pacijentima sa *Omnicarbon valvulom* na aortnoj poziciji praćenih 10 godina: bez tromboembolizma 94,8%, bez tromboza valvule 95%, bez krvarenja 93,6% i bez reoperacija 90,6%. Iako ima radova koji navode slične podatke i za *Omniscience valvulu*, izvestan broj autora navodi nedozvoljivo visok procenat komplikacija i ne preporučuju dalju ugradnju ove valvule.

Ove valvule su retko ugrađivane u našoj zemlji.

Dvolisne valvule

St Jude valvula

Standardni model prve *St Jude dvolisne valvule* uveden je u kliničku praksu 1977. g. (slika 7a). Okluder čine dva polusferična grafitna listića omotana pirolitik karbonom. Grafitu je dodato 5-10% tungstena zbog radiosenzitivnosti. Kućište je bazični prsten od grafita obmotanog pirolitik karbonom. Prsten za šivenje je od poliestra PET ili PTFE. Pokretljivost listića omogućava mehanizam koga čine leptirasti recesusi sa unutrašnje strane prstena u koji zalaze lateralna izbočenja listića. Listići u otvorenom položaju zauzimaju ugao od 85°, a u zatvorenom



Slika 7a

položaju 25-30°. Visina valvule u otvorenom položaju je 8,4-12,2 mm. Valvule su dostupne u dimenzijama 17-31 mm (aortne i mitralna).

Tokom proteklih godina proizvedeno je više modaliteta osnovnog tipa valvule. *Expanded* serija (1996. g.) ima povećanje prstena za šivenje koje kod mitralne valvule iznosi 10%, a kod aortne valvule 25%. *Hemodynamic Plus* (HP) serija (1996. g.) poseduje tako oblikovan prsten za šivenje koji omogućava supraanularnu inserciju valvule. Tvrdi se da to povećava unutrašnju površinu valvule za 26%, odnosno da odgovara standardnoj valvuli koja je za broj veća. *Masters* seriju (1995. g.) karakteriše mogućnost kontrolisane rotacije bazičnog prstena kao i markeri na prstenu za šivenje što sve olakšava pravilnu ugradnju valvule. Ove valvule mogu imati standardni, ekspanzirani ili HP prsten za šivenje. *Regent* serija (1999. g.) se razlikuje od *Masters* serije po tome što je ceo karbonski prsten pomeren u supraanularnu poziciju unutar prstena za šivenje (slika 7b). Poboljšanje hemodinamike je takvo da odgovara za broj većoj HP valvuli.

Retki su izveštaji o strukturnom oštećenju valvule. Prateći 837 pacijenata 20 godina sa St Jude valvulom na aortnoj i mitralnoj poziciji Ikonomidis [45] navodi da je posle 10 i 20 godina bez tromboembolizma bilo 72% i 68% (aorta), a 77% i 59% (mitralna), bez krvarenja 77% i 66% (aorta), a 86% i 65% (mitralna), bez endokarditisa 94% i 94% (aorta), a 98% i 96% (mitralna), bez reoperacija 93% i 90% (aortna), a 96% i 90% (mitralna) pacijenata.

St Jude Masters Silzone serija uvedena je u kliničku upotrebu u Evropi 1997. g. Razlika u odnosu na osnovnu *Masters* seriju sastoji se u prekrivanju prstena za šivenje srebrom. Želja je bila povećanje otpornosti prema bakterijama (dokazano na eksperimentima) i smanjenje procenta prosthesis endocarditisa. Zbog nedozvoljeno visokog procenta paravalvularnog lika (rasepa), povučena je iz upotrebe 2000. g [46].

Zahvaljujući dobrim kliničkim rezultatima St Jude valvula služi kao etalon za poređenje sa drugim mehaničkim valvulama. Ona je najčešće korišćena veštačka valvula u svetu.

Carbomedics valvula

Prva Carbomedics valvula ugrađena je 1986. g. (slika 8a). Listići i kućište koga čini bazički prsten, su napravljeni od pirolitika karbona. Listićima je dodato 20% tungstena zbog radiosenzitivnosti. Titanijumski ring oko bazičnog prstena obezbeđuje stabilnost recesusa i lateralnih nastavaka listića i omogućava rotaciju unutrašnjeg prstena. Prsten za šivenje je od Dakrona. Delovi prstena izloženi toku krvi prekriveni su Biolite Carbon-om. Listići u otvorenom položaju zauzimaju ugao od 78°, a u zatvorenom položaju od 25°. Valvule su dostupne u dimenzijama 19-31 mm (aortna) i 23-33 mm (mitralna).

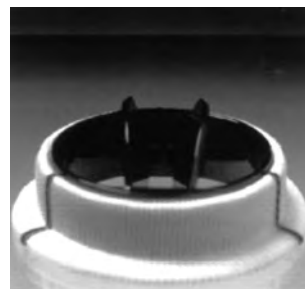


Slika 7b



Slika 8a

Tokom godina uvedeni su u kliničku praksu drugi modeli. «R» serija ima reduciran spoljašni dijametar bez izmene unutrašnjeg otvora. To je posebno važno kod aorti sa uskim anulusom. *Top Hat* serija je prva dvolisna mehanička valvula dizajnirana za supraanularnu inserciju (slika 8b). To omogućava implantaciju za jedan broj veće valvule u odnosu na intraanularnu poziciju. *Opti Form* serija ima simetrično prilagodljiv prsten za šivenje koji se adaptira nativnom anulusu. *Pediatric Small-Adult* model poseduje uži prsten za šivenje koji u supraanularnoj inserciji dozvoljava ugradnju valvule koja je za 2-4 mm veća. Kod pedijatrijskih pacijenata to može isključiti potrebu za zamenom valvule. *Orbis Universal (R)* model je dostupan u dimenzijama 21-33 mm. Može se koristiti na aortnoj i mitralnoj poziciji. Prsten za šivenje je od upletene poliestarske tkanine.



Slika 8a

Rezultati kliničkog praćenja su slični izveštajuma sa drugim mehaničkim valvulama: tromboembolizam 0,9-2,0% p/y, tromboza valvule 0,14-0,20% p/y, endokarditis 0.10-0,18% p/y, krvarenja 1,6-2,1% p/y i reoperacija 0,9% p/y [47].

Do danas je ugrađeno preko 500.000 ovih valvula..

Sorin Bicarbon valvula

Sorin Bicarbon valvula je u kliničkoj upotrebi od 1990.g. (slika 9). Listići su napravljeni od pirolitik karbona. Kućište u obliku prstena je napravljeno od titanijuma omotanog pirolitik karbonom. Prsten za šivenje je od dvostruke velur PET ili PTFE tkanine prekrivene slojem Carbofilm-a. Dostupna je u dimenzijama 19-31 mm (aortna) i 19-33 mm (mitralna).



Slika 9

Listići su zakrivljenog oblika radi smanjenja turbulencije i stagnacije, kao i poboljšanja hemodinamskih svojstava. Lateralni nastavci listića su zaobljeni što smanjuje oštećenje materijala i povećava ispiranje u prostoru užljebljenja listića i bazičnog prstena. Veruje se da sve pobrojano smanjuje procenat tromboembolizma. U otvorenom položaju zauzimaju ugao od 80°.

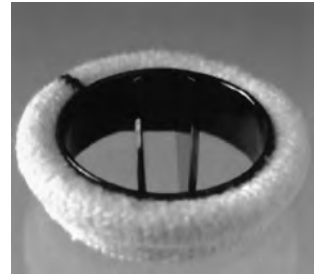
Model *Sorin Bicarbon Fitline* ima reduciran prsten za šivenje što olakšava implantaciju. *Sorin Bicarbon Slimline* serija dizajnirana je za supraanularnu inserciju.

U izveštaju o desetogodišnjem praćenju pacijenata sa ovom valvulom registrovan je nešto manji procenat komplikacija: bez tromboembolizma 90,7%, bez tromboza valvule 98,5%, bez krvarenja 90,8%, i bez endokarditisa 97,8% pacijenata. Podaci navedeni u većini drugih izveštaja ne razlikuju se od podataka sa drugim mehaničkim valvulama [48].

ATS valvula

ATS valvula je u *standardnom* obliku uvedena u upotrebu 1992. g. (slika 10). Model *AP (advanced performance)* je dizajniran za supraanularnu inserciju. Listići ovih valvula su

od grafita omotani pirolitik karbonom. Grafitu je dodato 10% tungstena zbog radiosenzitivnosti. Kućište u obliku bazičnog prstena je od pirolitik karbona. Prsten za šivenje je od dvostrukog Dakrona sa inseriranim Teflonom radi boljeg prijanjanja za tkivni anulus. Titanijumski ring, koji je radiosenzitivan, pojačava stabilnost bazičnog prstena i omogućava unutrašnju rotaciju. Valvula je dostupna u dimenzijama 19-31 mm (aortna) i 19-33 mm (mitralna) za standardnu seriju. Za AP seriju dostupne dimenzije su 16-28 mm (aortna) i 16-20 mm (mitralna).



Slika 10

Za razliku od drugih modela bazični prsten ove valvule nema recesuse (kavitacije), već četiri polusferična izbočenja koja se zglobljuju sa listićima. Tvrdi se da to poboljšava fenomen ispiranja valvule, smanjuje turbulenciju i stagnaciju, a time i sklonost stvaranju tromba u ovom regionu. Navodi se da je i zvuk koji proizvodi valvula tiši.

U objavljenoj seriji sa 1146 pacijenata sa valvulom na aortnoj i mitralnoj poziciji incidenca komplikacija je sledeća: tromboembolizam 1,85-3,19% p/y, tromboza valvule 0,07-0,64% p/y, krvarenje 1,28-2,33% p/y, endokarditis 0,21-0,32% p/y. Nisu registrovana struktura oštećenja valvule [49].

On-X valvula

On-x valvula je uvedena u kliničku praksu 1996. g. (slika 11). Pirolitik karbon korišćen za ovu valvulu nema dodatka silicijuma. Proizvođači za ovaj čisti pirolitik karbon (On-X karbon) tvrde da je čvršći i trajniji. Ravni listiće su od grafita omotanog On-X karbonom. Grafitu je dodato 10% tungstena zbog radiosenzitivnosti. Kućište u obliku bazičnog prstena sa većom površinom ulaznog otvora je napravljeno od On-X karbona. Prsten za šivenje je od PTFE. On je fiksiran za bazični prsten titanijumskim ringom koji je radiosenzitivan. Lateralni nastavci listića se užlebljuju sa bazičnim prstenom pomoću leptirasto oblikovanih recesusa na prstenu.



Slika 11

On-X Confor-X model ima fleksibilni prsten za šivenje koji omogućava prilagođavanje nativnom anulusu. Valvula je dostupna u dimenzijama 19-29 mm (aortna) i 23-33 mm (mitralna). On-X Confor-X valvula dozvoljava da se ista veličina valvule koristi za aorte promera 25-33 mm. Objavljeni rezultati kliničkog praćenja ove valvule su uporedivi sa rezultatima drugih mehaničkih valvula [50].

LITERATURA

1. Hufnagel CA, Harvay WP: The surgical correction of aortic insufficiency. Bull Geortown Med Cent 1953,6,60
2. Gibbon JA: Application of mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery Minn Med 1954,37,171

3. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ: Aortic valve replacement. U: Merendino KA: Prosthetic valve for cardiac surgery. Springfield, Thomas 1961,508.
4. Cooley DA, Blodwell RD, Hallman GL: Mitral valve replacement with discoid prostheses. *Ann Thorac Surg* 1974, 39, 487
5. Lefrak LA, Starr A: Cardiac valve prosthesis. New York, Appleton-Century Crofts 1979,67
6. Braunwald NS, Morrow HG: A late evaluation of flexible teflon prosthesis utilized for total aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965, 4, 485
7. Blackstone EH, Kirklin JW, Pluth JR, Turner MN, Parr GVS: The performance of the Braunwald-Catter aortic prosthesis valve. *Ann Thorac Surg* 1977, 23, 302
8. Milan JD, Bloodwell RD, Hallman GL, Cooley DA: Evaluatuion of hemolysis in patients with cardiac valve prosthesis, a comparative study. U: Brewer LA: Prosthetic heart valves. Springfield, Thomas 1969,663
9. Bjork VD, A new tilting disc valve prosthesis. *Scand J Thorac Crdiovasc Surg* 1969, 3,1.
10. Cokkinos DW, Vordisa E, Bakoulas G, Theodossios A, Skalkeas GD: Thrombosis of the high-flow prosthesis valves. *J Thorac Surg* 1971, 62, 947.
11. Palmquist WE, Hanson DW, Emery R: St Jude Medical all pirolytic carbon heart valve. *AAMJ Proc* 1978, 13, 205
12. Fry D: Certain histological and chemical responses of the vascular interface in actualy induced mechancal stresses in the aorta of the dog. *Circ Res* 1969, 24, 93
13. Yoganathan A, Reamer H, Corcoran W, Harrison E: The Bjork-Shiley aortic prosthesis flow characteristics of present model vs. the convexo-concave model. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1980, 14 1.
14. Hasekam J, Ostergaard J, Pedersen E, Paulsen P, Schirizer B, Strokilde-Jorgensen H: Three –dimensional visualisation of veliciti fieldes downstream of the St Jude Medical aortic valve implanted in pigs, indications of heart valve repacement by age group. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1989, 92
15. Rahimtoola S: Problem of valve prostheses-patient mismatch. *Circulation* 1978 58,2,21
16. Yadanbakhsh AV, Van den Brink, Dekker E, de Mol BA: Small valve area index: Its influence on early mortality after mitral replacement. *Eur J Cardiovasc Surg*, 2000,17,222-7
17. Duran C: Preface in indication for heart valve replacement by age group. Boston, Kluwer Academic Publishers 1989, p XVII.
18. Bjork VD, Henze A: Management of thrombo-embolism after aortic valve replacement with the Bjork-Shiley tilting disc valve: medicamental prevention, with dicumarol in comparison with dipyridamole-acetylsalicylatic acid, Surgical traetment of prosthetic thrombosis. *Scand J Thorac Cardovasc Surg* 1975 9, 183-91
19. Baudet EM, Pue LV, Mc Bride J T: Long term results of valve replacement with the St Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995,109,858-78.
20. Krosnick A: Death due to imigration of the ball from aortic valve perosthesis *JAMA* 1965,191,1083.

21. Amblaza SGG, Blanco G, Marahnao V, Goldberg V: Fatal extrusion of the ball from a Starr-Edwards aortic valve prosthesis: report of a case. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965,50,401.
22. De Wall RA, Qasim L: Evolution of mechanical heart valves. *Ann Thorac Surg* 2000, 69,1612-21
23. Emery R, Mettler K, Nicoloff D: A new cardiac prosthesis: St Jude Medical cardiac valve-in vivo results (abstract. *Circulation* 1979 60,I-48
24. Kafesijan R, Chaline C, Frederick G, Watson R: Characterisation of the cavitation potential of pirolitic carbon. *International symposium-Surgery for heart valve disease London 1989,p38*
25. Bjork V: The Bjork-Shiley tilting disc valve-past, present and future. *Cardiac Surg* 1987,2,183
26. Hemmer WR, Doss M, Hennekum A, Kapfer N: Leaflet escape in a Tekna and on original duromedics bileaflet valve. *Ann Thorac Surg* 2000,69,942-4.
27. Ahmad R, Manohitharajal S, Deverall F, Watson D: Chronic haemolysis following mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1076,71,212
28. Horstkotte D, Haerten J, Herzer I, Siepel W, Bircks W, Loogen R: Preliminary results in mitral valve replacement with the St Jude Medical prosthesis. Comparison with the Bjork-Shiley valve. *Circulation* 1981,64(Suppl II. 203.
29. Nygaard H, Paulsen PK, Hasekam JM, Kromann-Hansen O, Pedersen EM, Rovsing PE: Quantification of the turbulent stress distribution of normal, diseased and artificial valve in humans. *Eur J Cardiovasc Surg* 1992,6,609-17
30. Djukić P, Vranes M, Arsov V, Subotic S, Ristić M, Sindjelić R: Chronic hemolysis after implantation four diferent types of mechanical cardiac valves et the aortic position (abstract.. Fifth annual meeting of the Mediterranean association of cardiology and cardiac surgery. *Alexandria 1991,364.*
31. Bluestein D, Li YM, Krukenkamp IB: Free emboli formation in the wake of bileaflet machanical heart valves and the effects of implantation techniques. *J Biomech* 2002, 35,1533-40
32. Schlosser V: Technical problems in aortic valve re-replacement. Indication for heart valve replacement by age group. Boston, Kluwer Academic Publishers 1989,225
33. Roberts W: Chosing a substitute cardiac valve: type, size, surgeon. *Am J Cardiology* 1976,38,633
34. Thulin L, Olin C: Quality of life in patients with mechanical heart valves: influence of anticoagulation therapy and valve noise. Indications for heart valve replacement by age group. Boston, Kluwer Academic Publishers 1989,255
35. Koertke H, Hoffmann-Koch A, Boetlig D, Hinami K, Breyman T, El-Arousy M: Does the noise of mechanical heart valve prosthesis affect quality of life as measured by the SF-36 questionnaires. *Eur J Cardiovasc Surg* 2003,24,52-7
36. Johnson DM, Sapirstein W: FDA's requirements for in vivo performance data for prosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis* 1994,31,350-55

37. Rahimtoola SH: Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *JACC* 2003,41,893-904
38. Grunkemeier GL, Li HH, Naftel DC, Starr A, Rahimtoola SH: Long term performance of heart valve prosthesis. *Curr Probl Cardiol* 2000,25,73-156
39. Butany J, Alluwalia NS, Munroe C, Fayet C, Ahn C, Blit P: Mechanical heart valve prosthesis: identification and evaluation (erratum.. *J Cardiovascular Patology* 2003,12,322-44
40. John S, Ravikumar E, John CN, Basli VV: 25-year experience with 456 combined mitral and aortic valve replacement for rheumatic disease. *Ann Thorac Surg* 2000,69,1167-72
41. Beau de RL, Nakhle G, Beaulien CR, Doyle D, Gauvin C, Poirier NL: Medtronic Hall prosthesis: valve related death and complications. *Can J Cardiol* 1988,4,376-80
42. Butchart BG, Li HH, Payne N, Buchan P, Grunkemeier GL: Twenty years experience with the Medtronic Hall valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001,121,1090-100
43. Lass J, Kleine P, Hasenkam MJ, Nygaard H: Orientation of tilting disc and bileaflet aortic valve substitutes for optimal haemodynamics. *Ann Thorac Surg* 1999,68,1096-9
44. Abe T, Kamata K, Kuwaki K, Komatsu K, Komatsu S: Ten years experience of aortic valve replacement with Omnicarbon valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1996,61,1182-7
45. Ikonomidis JS, Kratz JM, Crumbley AJ, Stroud MR, Bradley SM, Sade RM et al: Twenty year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003,126, 2022-31
46. Schaff DC, Carrel TP, Jamieson WR, Jones KW, Ruffinches JJ, Cooley DA et al: Paravalvular leak and other events in silzone-coated mechanical heart valves: a report from AVERT. *Ann Thorac Surg* 2002,73,785-92
47. Fiane HE, Geiran OR, Svennevug JL: Up to eight years follow-up off 997 patients receiving the Carbomedics prosthetic heart valve. *Ann Thorac Surg* 1989,66,443-8
48. Borman JB, De Riberolles C: Sorin Bicarbon bileaflet valve: a 10-year experience *Eur J Cardiothrac Surg* 2003,28,853
49. Emery RW, Van Nooten GJ, Tesar PJ: The initial experience with the ATS Medical mechanical cardiac valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 2003,75,444-52
50. Walther T, Falk V, Tigges R, Kruger M, Langebartels G, Diegeler A et al: Comparison of On-X and St Jude HP bileaflet aortic valves. *J Heart Valve Dis* 2000,9,403-7

BIOLOŠKE VALVULE

Mile Vraneš, Miloš Velinović, Mladen Kočica

Institut za Kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije

Adresa autora:

Prof. Dr. sci. med. Mile Vraneš, M. Pocerca 31 Beograd, E -mail: milevran@eunet.yu

BIOLOGICAL VALVES

Mile Vraneš, Miloš Velinović, Mladen Kočica

Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Authors address:

Mile Vraneš, MD, PhD, FETCS

31st M. Pocerca St, Belgrade, Serbia

E -mail: milevran@eunet.yu

SAŽETAK

Bolest srčanih valvula je još uvek prisutna i rasprostranjena u celom svetu. Zamena obolelih, disfunkcionalnih valvula, veštačkim valvulama je još uvek terapija izbora pogotovo ako ne postoji mogućnost hirurške rekonstrukcije obolele valvule. Pojava prvih bioloških valvula šesdesetih godina prošloga veka je ulivalo nadu kardiohirurzima da će se prevazići problemi sa mehaničkim valvulama ali nažalost rezultati su bili drugačiji. Fiksacija tkiva prvih bioloških valvula radjena sa formalinom je dala loše rezultate i brzo strukturalno propadanje tih valvula. Kasnije, fiksacija tkiva sa glutaraldehidom a pogotovo tretiran sa niskim pritiskom i antikalcifikacionim tehnikama značajno su produžile vek trajanja bioloških valvula na 12-15 pa i više godina.

Prema navodima iz literature Butany u svetu se implantira 55% mehaničkih a 45% bioloških valvula [1] a prema Glosh-u, u Evropi je taj odnos 2000 godine bio 77% mehaničkih a 33% bioloških. [2]

Cilj ovog rada je da se uvidom u literaturu istaknu razlike i prednosti bioloških valvula prema njihovom vremenskom pojavljivanju. Razmatrane su i njihove hemodinamske karakteristike, kao i razlika u odnosu na mehaničke valvule, kao i razlika između novijih "Stentless" i starijih "Stended" bioloških valvula.

Ključne reči: biološke valvule; hemodinamske odlike; struktura

ABSTRACT

Valvular heart disease is a worldwide problem. Most patients with significant valvular heart disease need valve replacement especially if there is no possibility to do the reconstruction of it. The first biological valves are to appear during sixties years of the past century, giving the hope for cardiac surgeons to solve problems with mechanical valves, but unfortunately, result with first bioprothesis were very poor. Biological tissue valves were treated with formaline and they had bad durability. The latest generation biological valves are treated with low pressure or zero pressure glutaraldehyde and anticalcification technology ensuring the better durability of 12-15 years and more. Finally, the new generation of porcine bioprothesis was developed. These are the stentless porcine bioprothesis, with very low to zero residual gradients, good to excellent hemodinamics ensuring measurable regresion of left ventricular hypertrophy.

Worldwide, over 55% of imlanted prosthetic heart valves are mechanical and about 45% are biological, according to Butany [1]. In European countries, this ratio is 77% of mechanical and 33% of biological valves, according to Glosh [2].

The purpose of this paper is to analyze technical and clinical characteristics of bioprosthetic heart valves. Reviewing the pertinent literature, we shall emphasize the difference between mechanical and biological prostheses, as well as between stented and stentless biological valves.

Keywords: Bioprosthetic heart valves, hemodynamic performance, structural performance.

UVOD

Bez obzira na etiologiju sve bolesti srčanih ventila dovode do hemodinamskog opterećenja leve, desne ili obe komore. Organizam uključuje svoje odbrambeno kompenzatorne mehanizme kardiovaskularnog sistema. Kompenzatorni mehanizmi se tokom vremena iscrpljuju, prelaze u svoju suprotnost i dovode do strukturalnih promena kako na obolelim ventilima, srčanom mišiću, sprovodnom sistemu, tako i na udaljenim organima (pluća, jetra, bubrezi), što na kraju dovodi do kongestivne srčane slabosti. Osnovno pitanje za kardiohirurga i kardiologa jeste - do kog nivoa su iscrpljeni kompenzatorni mehanizmi, da li je došlo do strukturalnih promena u mišiću i koja je medikamentozna ili hirurška opcija u datom trenutku za datog bolesnika najbolja. Indikacije za zamenu obolelih ventila su uglavnom jasne i date u preporukama American College of Cardiology (ACC) and American Heart Association (AHA) [3]. Za sada, još uvek nemamo idealnu ventilu (lako implantabilnu, dostupnu, dugotrajnu, netrombogenu, bez gradijenta, otpornu na infekciju) pa se moramo odlučiti za neku od mehaničkih, bioloških ventila, alograftova ili pulmonalnog autografta za hirurško rešavanje ventilarne bolesti. Od svih raspoloživih ventila, pulmonalni alograft je najbliži prirodnoj ventili koja se menja. Ima najmanju trombogenost, najbolje hemodinamske performanse, tih je, najotporniji je na endocarditis, ali mu trajnost zavisi od samog pacijenta (komorbiditeta) od hirurške pripreme i tehnike i za sobom ostavlja problem rešavanja izlaznog trakta desne komore što podrazumeva najčešće implantaciju veštačkog konduita što sa sobom nosi sve probleme vezane za implantaciju veštačke ventile [4,5]. Hirurški zahvat je vrlo kompleksan i zahteva značajno iskustvo. Najveću korist od upotrebe pulmonalnog autografta imaju deca kod kojih se ova procedura najčešće i koristi.

Da bi doneo pravilnu odluku o izboru ventile kardiohirurg bi morao da sagleda sledeće činjenice: starost bolesnika, funkciju i stanje leve komore, ritam srca, mogućnosti protekcije miokarda, pridružene bolesti srca, mogućnosti primene antikoagulantne terapije, pridružene bolesti (bubrega, metabolizma i dr.) veličinu srca (sistolni i endijastolni volumni leve komore, raspoloživost i dostupnost određenim ventilima). Uopšteno govoreći biološke ventile imaju sledeće prednosti: imaju bolju hemodinamiku i protok kroz ventilu je sličan normalnim fiziološkim ventilima, manje su trombogene, nečujne su, manje su osetljive na prothesis endocarditis. Nedostatak im je manja trajnost od mehaničkih ventila i prema navodima iz literature 30% implantiranih ventila mora se zameniti u periodu od 10 do 15 godina [6]. Upravo ovaj nedostatak ograničava širu upotrebu i implantaciju bioloških ventila pa se njihova upotreba preporučuje za bolesnike starije od 65 godina, za žene koje žele da rađaju, kod endokarditisa kao i kod bolesnika koji iz bilo kojih razloga ne mogu da uzimaju dugotrajni antikoagulantnu terapiju.

TKIVA OD KOJIH SE PRAVE BIOLOŠKE VALVULE

Prva biološka valvula je napravljena od fascije late u operacionoj sali, trajnost joj je bila kratka pa je metoda vrlo brzo napuštena.

Danas se biološke valvule uglavnom prave od govedjeg perikarda i svinjskih aortalnih valvula. Razlika između ovih valvula je prvo u tkivu: perikardno tkivo je fibrozno tkivo sastavljeno od različito orjentisanih kolagenih niti i razbacanih perikardiocita (fibroblasta).

Svinjski aortalni kuspis je znatno složenije strukture sa tri različita sloja:

1. ventrikularni sloj koji je tanak i fibroelastičan
2. srednjeg spongioznog sloja koga čini osnovna mukoidna substancija
3. fibrozni sloj okrenut ka aorti sa valovito nabranim kolagenim nitima

Za svinjsku aortalnu valvulu kao i za sve prirodne valvule značajnu ulogu za strukturu imaju komisure koje zajedno sa aortalnim zidom čine osnovnu potpornu strukturu valvule. U sastav komisura ulaze elastična lamina koja u sebi sadrži i glatke mišićne ćelije koje u procesu fiksacije sa glutaraldehidom bivaju oštećene što predstavlja locus minoris rezistencije i gde inicijalno započinje proces kalcifikacije tj. strukturalne deformacije valvule. Ovaj problem je prisutan i kod desnog koronarnog listića pa se danas uglavnom prave tzv. kompozitne valvule gde se desni koronarni kuspis zamenjuje nekoronarnim kuspisom.

Perikardne valvule su rigidnije i manje plijabilne ali što se tiče izdržljivosti na biološki stres ona je ista kao i kod valvula napravljenih od svinjske aortalne valvule. Poznato je da biološka valvula u mitralnoj poziciji ima lošije performanse nego u aortalnoj poziciji. Kod implantacije bioloških valvula u mitralnoj poziciji mora se voditi računa o profilu biološke valvule jer visok profil može dovesti do obstrukcije izlaznog trakta leve komore pa i rupture zida leve komore pogotovo ako je leva pretkomora mala pa se o ovome mora misliti pri donošenju odluke o izboru biološke veštačke valvule.

UZROCI ZA DISFUNKCIJU BIOLOŠKIH VALVULA

Osnovni problem bioloških valvula je dugotrajnost odnosno proces mineralizacije koji je naročito izražen kod dece, trudnica i mlađih od 40 godina što se pripisuje ubrzanom metabolizmu kalcijuma. Proces mineralizacije kako kuspisa tako i komisura je prisutan u 80-85% slučajeva u 10-15% slučajeva uzrok disfunkcije valvule je dehiscencija, hematoma u kuspisima, preteran rast fibroznog tkiva i formiranje panusa između valvule i aortalnog zida. [7]

U toku rešavanja problema dugotrajnosti bioloških valvula zapaženi su sledeći problemi:

- gubitak elastičnosti kuspisa, ruptura i abrupcija komisura i listića, taloženje kalcijuma toksičnost glutaraladehida, klizanje bazičnog ringa, krzanje ivica i cepanje kuspisa bez prisustva mineralizacije, problemi vezani za dizajn (visina valvule i širina kafa za šivenje). Neki od ovih problema su tokom godina rešeni. Odvajanje komisura od dakronskog ringa su rešeni ubacivanjem perikarda i šivenje perikarda za perikard; klizanje bazičnog stenta je rešeno zamenom žice sa acetilhomopolimerom (Delrin) ili boljim legurama.

- promenjen je dizajn (smanjena visina valvule a kaf je manji i fleksibilniji). Nove generacije stentles valvula nemaju čvrst ring niti potporne stupove od metala a anulus nije više cirkularan i nefleksibilan već konusan i fleksibilan.

- Utvrđeno je da se krzanje ivica veštačke valvule i cepanje listića bez taloženja kalcijuma javlja kao posledica oslobadjanja metaloproteinaza iz makrofaga. Značajan korak za produženje trajnosti biološke valvule ogleda se u razumevanju patogeneze kalcifikacije.

- Ćelijske membrane sadrže fosfolipide koji deluju kao ćelijska barijera u odnosu 10000:1 za jon kalcijuma između ekstra i intra ćelijskog prostora. Ova barijera se u procesu fiksacije gubi i dolazi do masovnog ulaska kalcijuma u ćelije. Fosfati iz membrane ćelijskih organela i prisustvo visoke koncentracije kalcijuma u ćeliji dovodi do stvaranja hidroksiapatata (kalcijumfosfata) koji postaje osnovna komponenta u procesu mineralizacije. Drugi put stvaranja kalcifikata ide preko zaostalih aldehidnih grupa, [7]. Dodatno, rezidualni glutaraldehid je toksičan i na taj način ometa reendotelizaciju.

Rešavanje ovih problema je moguće:

a) otklanjane fosfolipida iz tkiva sa ciljem da se izdvoji fosfor i spreči stvaranje kalcijumfosfatata. Ovo je moguće upotrebom deterdženata (sodijum dodecil-sulfat, Tween-80, alfa amino oleična kiselina, etanol + aluminijum hlorid i dr.)

b) neutralizacijom zaostalih aldehidnih grupa putem amino kiselina (amino-oleična ili hemocisteična kiselina).

Strukturalne promene se javljaju i zbog zaostataka mišićnih vlakana u desnom kuspisu a problem je rešen pravljjenjem tzv.kompozitnih valvula. Za pravljenje jedne svinjske biološke valvule uzimale su se dve valvule i nekoronarni kuspis se prebacivao na mesto desnog koronarnog kuspisa- dvokonpozitna valvula a u novije vreme se od tri svinjske valvule pravi jedna tj.uzimaju se samo nekoronarni kuspisi –trokompozitna valvula.

PODELA BIOLOŠKIH VALVULA

Prema tkivu koje se koristi za izradu, biološke valvule se dele na: biološke valvule od govedjeg perikarda tzv.perikardne (bovine) valvule, svinjske biološke valvule tzv. porcin aortne valvule, homograftovi (krioprezervirane valvule), autograftovi (Pulmonalni autograft).

Druga podela biološki valvula je uradjena prema tehničko-tehnološkim karakteristikama i po vremenu nastajana pa se tako biološke valvule dele na: 1) Valvule prve generacije, 2) Valvule druge generacije, 3) Valvule treće generacije.

Valvule prve generacije su prezervirane sa glutaraldehidom pod velikim pritiskom (60-80 mmHg) i plasiraju su intraanularno. U ovu grupu spadaju: Hencok standard i Hencok modified orifice valvula (Medtronic) kao i Carpentier-Edwards standard svinjske valvule.

Valvule druge generacije su tretirane sa niskim ili nula pritiskom glutaraldehida i plasirane su uglavnom supraanularno što je omogućavalo upotrebu za jedan broj veće valvule. U ovu grupu spadaju: Hencok II, Carpentier-Edwardas supra anular valvula kao i perikardne valvule Carpentier-Edwards perimount i Mitroflow synergy.

Treća generacija valvula su valvule fiksirane sa niskim ili nula pritiskom glutaraldehida i sa primenom raznih antimineralizujućih procesa. Tu spadaju: Medtronic Mosaic porcine, Medtronic Intact porcine, St.Jude Medical X. cell porcine, Sulzer Synergy ST porcin i Pericarbon More Sorin-perikardna valvula.

Za antimineralizujuće procese (antikalcifikacione) korišćena su razna hemijska sredstva: sodium dodecil sulfat, polisorbate-80, Triton X-100, N-lauryl sarcosine, amino oleic acid, aminopropanhidroksifosfanat, gvoždjev hlorid, aluminijum hlorid itd. [8-12]

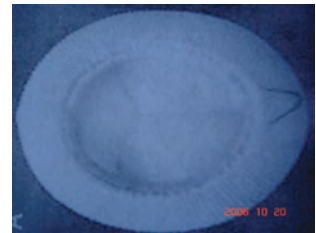
Napredak u razvoju bioloških valvula je doveo do još jedne podele bioloških valvula na tzv. "Stended" (valvule koje imaju najčešće metalno kućište na koje se navlači perikard ili svinjska aortna valvula i na tzv. "Stentless" (valvule bez stenta izgrađene samo od svinjskih aortalnih valvula ili perikarda sa pojačanjem od dakronskih ili teflonskih traka ali bez metala).

U "Stentless" valvule spadaju: St.Jude medical Toronto SPV, Medtronic Freestyle, Edwards Lifesciences Prima Plus, Criolife-O'Brien, Aortech Freeseuwen, Sheligh No-React, Biocor PSB/SJM, Sorin Pericarbon stentless.

OSNOVNE OSOBINE I IZGLED BIOLOŠKIH VALVULA

Valvule prve generacije

1. *HENCOCK standard stented porcine valvula (Slika 1)* - u upotrebi od 1970 g. Svinjska valvula fiksirana glutaraldehydom pod pritiskom od 80 mmHg. Valvula je našivena na dakronom prekriven semifleksibilni stent koji je radijskopski vidljiv. Kućište valvule je od fleksibilnog polipropilena a baza od Haynes legure. "Sewing" kaf je od dakrona i silikona. Potencijalne komplikacije ove valvule su kalcifikati i rascepi koji se javljaju na komisurama, telu kuspisa i na slobodnim ivicama listića na aortalnoj strani. Takodje je moguća pojava panusa ili disekantnog intrakuspalnog hematoma. [13,14] Statistički očekivani rezultati da ne dođe do strukturalnog oštećenja valvule su za 5 godina 95%, za 10 godina 67%, za 15 godina 32% i za 20 godina 14% [15,16]. Zapažena je i transvalvularna obstrukcija naročito kod manjih valvula.



Slika 1

2. *HENCKOK Modified Orifice (Slika 2)* napravljena je 1976. godine od svinjske valvule samo za aortalnu poziciju. Izmjena u odnosu na standardnu Henck valvulu je u tome što je desni koronarni kuspis zamenjen nekoronarnim kuspisom (kompozitna valvula). Cilj je bio da se spreči obstrukcija protoka krvi i strukturalne disfunkcije valvule.



Slika 2

Kućište je isto, a ring je od dakrona. Ove izmene su omogućile nešto duži period od pojave strukturalne disfunkcije valvule (SDV) tako da je petogodišnje odsustvo SDV zabeleženo u 99%, desetogodišnje u 79% a petnaestogodišnje u 57% slučajeva [17].

3. *CARPENTIER-EDWARDS PORCINE (Slika3)* – je svinjska valvula, tretirana sa Xenologix solucijom (denaturiše fosfolipide i ranu pojavu kalcifikata). Fiksacija valvule je vršena glutaraldehydom pod pritiskom od 20 mmHg. Nosač valvule je urađen od fleksibilne legure (cobalt-nikl) ELGILOY sa tri roga u obliku slova U koji je imao za zadatak da

smanji opterećenje na tkivo za vreme zatvaranja valvule. Kaf je od silikona presvučen politetrafluoetilenom (PTFE). Ring aortne valvule je u obliku skalopa a mitralni je u jednoj ravni. Valvula je radiografski vidljiva. Karakteristično za ovu valvulu je asimetrično otvaranje listića sa zonom stagnacije krvi između izlazne površine valvule i zida aorte što je dovelo do stvaranja tzv. panusa (trombotično-fibroznih naslaga). Osnovni problem ove valvule je brzo propadanje tkiva.

Jamieson je referisao da se 23% valvula nakon 10 godina zbog SDV moralo zameniti. [18]



Slika 3

Valvule druge generacije

1. *HENCOCK II* (Slika 4) je svinjska valvula napravljena 1982 godine. Fiksacija ove valvule je uradjena prvo sa glutaraldehydom pod niskim pritiskom a zatim je kratko izložena fiksaciji sa visokim pritiskom. Nakon toga je valvula tretirana sa solucijom dodecyl sulfata. Promenjen je i dizajn kućišta valvule koji je niži i napravljen je od acetat homopolimera (Delrin). Zid stenta je tanji pa se na isti ring mogla plasirati šira valvula. Stent je u obliku scalopa a kućište je od Haynes legure sa rupicama. Komplikacija vezana za ovu valvulu je formiranje panusa na obe strane valvule što kod mitralnih valvula dovodi do insuficijencije a kod aorte do stenozе. Odsustvo SDV je zabeleženo u aortnoj poziciji (81-90%) a u mitralnoj (66-83%) za 15 godina. [19] Može se implantirati supraanularno i tada ima niži transvalvularni gradijent.



Slika 4

2. *CARPENTIER-EDWARDS SUPRAANULAR* (Slika 5) – je svinjska valvula kod koje je fiksacija valvule vršena sa glutaraldehydom niskim pritiskom (2 mmHg). Fleksibilnija je i ima geometrijski izgled sličan prirodnoj valvuli. Stent je modifikovan od cilindričnog u konusni oblik što omogućava supra anularnu implantaciju a ima i nižu komisuralnu potporu što smanjuje rizik obstrukcije koronarne arterije. Zbog fleksibilnosti ringa mora se voditi računa o veličini implantirane valvule jer ukoliko se u mali anulus implantira valvula znatno većeg broja može doći do deformacije stenta i insuficijencije implantirane valvule. Ova valvula se ne može implantirati kod bikuspidne aortne valvule. Petogodišnja i desetogodišnja trajnost ove valvule je 99% do 85% [20,21].



Slika 5

3. *CARPENTIER-EDWAEDS PERIMOUNT* (Slika 6) – je valvula napravljena od govedjeg perikarda. Odlikuje se centralnim protokom. Tretirana je glutaraldehydom tzv. free



Slika 6

fixation i sa XenoLogiX solucijom. Kućište valvule je fleksibilno i elastično napravljeno od Elgiloy legure presvučene PTFE a “sewing“ kaf od silikona presvučenog PTFE. Valvula je radiografski vidljiva jer sadrži žicu sa tri uske U petlje koje su znatno uže nego kod svinjske valvule. Hemodinamske karakteristike su odlične a dugotrajnost bolja 99%, 94% i 77% za 5, 10 i 15 godina [22]. Za razliku od mnogih drugih bioloških valvula ova valvula ima dobre performanse i u mitralnoj poziciji [22]. U upotrebi je od 1982 godine.

4. *MITROFLOW SYNERGY* (Slika 7) – je napravljena od govedjeg perikarda i dizajnirana je samo za aortnu poziciju. Ring oreficijuma je napravljen od acetil homopolimera koji je prekriven poliesterom bez šavova i čvorova. Listići su fiksirani u glutaraldehidu slobodnom fiksacijom i navučeni su sa spoljašnje strane na kućište. Ring je od silikona koji u sebi sadrži volfranski prašinu i zato je radiografski vidljiv. Prvi modeli ove valvule su pokazivali rano oštećenje u vidu abrazije između perikarda i dakrona [23]. 1997 je napravljena reverzija tako da je mekana strana dakrona bila u kontaktu sa perikardom i tako je problem rešen. Trajnost ove valvule je 79,2% i 67,4% za 10 odnosno 12 godina.



Slika 7

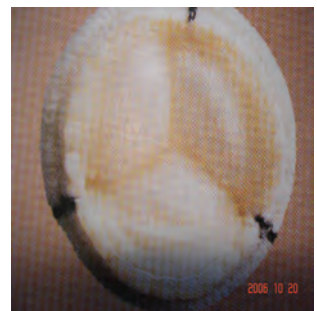
Valvule treće generacije

1. *MEDTRONIC MOSAIC* (Slika 8) – je konpozitna svinjska valvula, proizvedena 1994 godine. Kućište je od rupičaste Haynes legure a za aortnu poziciju ring je u obliku skalopa, dok su listići nakačeni na nisko profilni Delrin stent. Radiografski je vidljiva. Prezervacija valvule je uradjena tzv. fiziološkom fiksacijom glutaraldehidom tako što su obe strane listića fiksirane nula pritiskom a aortni zid i pripoji komisura pritiskom od 40 mmHg. Za antimineralizaciju listića upotrebljena je alfa amino oleična kiselina. Cilj ovakve fiksacije je da se koren aorte i konture sinusa Valsalve zadrže u prirodnoj poziciji i produži dugotrajnost valvule. Petogodišnje praćenje je pokazalo da je 96,2% inplantiranih valvula bez greške a od SDV je bilo čak slobodno 96.9% [24]



Slika 8

2. *ST. JUDE MEDICAL BIOCOR* (Slika 9) – je svinjska valvula u upotrebi od 1979. godine. Kućište je napravljeno od fleksibilnog acetilcopolimera (Celeon) presvučen dakronom. Listići su tri komponentni (uziman je samo nekoronarni kuspis) tako valvula ne sadrži mišićne komponente. Fiksirana je sa glutaraldehidom na nula pritisku. Radiografski valvula je vidljiva jer ring sadrži čeličnu žicu.



Slika 9

Ova valvula ima najniži profil od svih bioloških valvula. U odnosu na druge valvule ima značajno dužu trajnost 95,6%, 80,3% i 64,8% za 5, 10 i 15 godina. [25,26,27]

Od 1996 godine St. Jude je razvio i stentless model ove valvule gde su tri kompozitna svinjska listića zakačena za govedji perikard i u odnosu na standardnu valvulu ova ima bolje hemodinamske performanse za period 10-13 godina. [28,29] U cilju rešavanja inhibicije kalcifikacije na biološkim valvulama St. Jude je primenio novu tehnologiju tzv. Linx tehnologiju (glutaraldehyd+etanol). Ova tehnologija redukuje citotoksičnost glutaraldehyda, vrši ekstrakciju holesterola 99% a fosfolipida 94% i menja oblik kolagenih vlakana. Ima silikonski sewing ring presvučen dakronom a kućište je prekriveno perikardom i štiti listiće od moguće abrazije. Ringu je dodato i srebro koje bi ga štirtilo od prothesis endocarditisa. Ovako napravljena valvula je dobila ime ST. JUDE EPIC. Kaf sa srebrom nije zadovoljio očekivane potrebe pa se 2000. godine proizvodnja ovog kafa obustavila.

3. *ST. JUDEMEDICAL PERICARDIAL BIOCOR BIOPROTHESIS (Slika 10)* – je valvula od govedjeg perikarda. Fiksirana je glutaraldehydom sa nula pritiskom. Poliacetatno kućište je prekriveno sa tankim slojem perikarda pa valvula nije rentgengrafski vidljiva. Ring je od poliesterera. Nema mnogo kliničkih podataka o ovoj valvuli ali ehogardiografske studije i ispitivanja u labaratoriji pokazuju slične odlike kao i kod drugih bioloških valvula stim što je turbulencija krvi ehokardiografski nešto manja. [30]



Slika 10

4. *CARBOMEDICS SULZER SYNREGY (Slika 11)* – je svinjska valvula. Predvidjena za supraanularnu poziciju. Napravljena od tri kompozitna svinjska nekoronarna kuspisa tretitana glutaraldehydom na nula pritisku uz korišćenje antikalcifikacione tehnologije.



Slika 11

Kućište je prekriveno sa govedjim perikardom što obezbeđuje širok efektivni otvor. Ima dobre hemodinamske performanse. Nije vidljiva radiografski. Dugotrajnost je slična kao i kod ostalih valvula treće generacije.

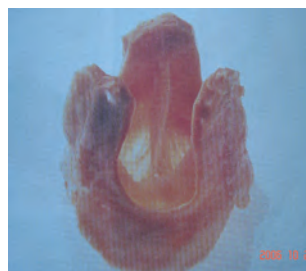
5. *SORIN PERICARBON (Slika 12)* – je perikardna valvula proizvedena 1985 god. Ova valvula ima tri stenta od poliacetata i tri kuspisa od perikarda tretiranog sa glutaraldehydom slobodnom fiksacijom. Ring je od carbona i nije radiografski vidljiva. Niskog je profila i ima odlične hemodinamske parametre i mali transvalvularni gradijent. Najčešća komplikacija vezana za ovu valvulu su kalcifikacije koje se javljaju na mestu komisura i na bazi same veštačke valvule što dovodi do ukrućivanja listića i senoze veštačke valvule [31,32] takodje je zabeleženo i cepanje listića oko mesta kalcifikata. U cilju rešavanja ovog problema kasnije je perikarbon tretiran sa hemocisteičnom kiselinom. Trajnost bez komplikacija za 10 godina je 83,9% [33].



Slika 12

Stentless valvule

1. *CRYOLIFE STENTLESS PORCINE BIOPROTHESIS (A)O'BRIEN, (B)ROSS (Slike 13 i 14)* – u pitanju su praktično dve valvule O'Brien valvula napravljena za aortnu poziciju 1991. godine i Ross valvula za pulmonalnu poziciju proizvedena 1998 god. To su valvule napravljene od tri nekoronarna simetrična listića koja su prethodno tretirana sa glutaraldehidom pod pritiskom od 2 mmHg. Listići su ušiveni za slobodni zid aorte i komisure a baza valvule je zbrinuta sa prekrivenim šavovima bez stranog materijala dakrona ili slično. Valvula je spremna za implantaciju. Prethodno je treba oprati u fiziološkom rastvoru. Prema podacima iz literature moguća je blaga rezidualna obstrukcija kod starijih pacijenata sa malim aortnim korenom. Komplikacije kod ove valvule na godišnjem nivou su: za tromboembolizam 0,27%, SVD 0.2%, protesis endokarditis 0.2% [34]. Regresija hipertrofične leve komore je brža i bolja sa ovom valvulom nego sa stented biološkim valvulamama [35].



Slika 13



Slika 14

2. *EDWARDS PRIMA PLUS BIOPROTHESIS (Slika 15)* – je valvula napravljena od svinjske valvule i može se implantirati na tri načina subkoronarno, inkluzionom metodom ili potpunom zamenom ortnog korena. Dakle uzima se kompletna aortna valvula sa njenim korenom fiksirana sa glutaraldehidom niskim pritiskom a potom tretirana sa Xenologix solucijom. Svinjske koronarne arterije nisu uklanjane a valvula ima svoj držač i pre implantacije mora biti obradjena. Valvula ima centralni protok a kako su počeci koronarnih arterija sačuvani moguće je maksimalni mečing i prilagođavanje valvuli koja se menja. Jin je našao dobre hemodinamske rezultate posle 8 godina [36]. Starije verzije ove valvule koje su bile prekrivene spolja sa dakronom su imale značajan transvalvularni gradijent koji se postoperativno i povećavao pa se od te valvule odustalo. Jedan od uzroka za grešku vezanu za valvulu je dilatacija sinotubularne spojnice.



Slika 15

3. *MEDTRONIC FREESTYLE AORTIC ROOT BIOPROTHESIS (Slika 16)* – je prezervirani svinjski aortni koren sa valvulom i ligiranim koronarnim arterijama. Ima centralni protok. Fiksirana je sa glutaraldehidom pod pritiskom od 40 mmHg sa obe strane a sama valvula je tretirana sa alfa amino oleičnom kiselinom. Ulazni trakt je zbrinut tankom trakom od dakrona sa markerima kako bi se olakšalo šivenje i pozicioniranje valvule.



Slika 16

Valvula se može implantirati na tri načina: zamenom aortnog korena, inkluzionom tehnikom a moguća je i subkoronarna

tehnika. Inplantacija ovih valvula zahteva duži EKK i znatnu hiruršku tehniku. Medtronic je objavio 8 godišnje iskustvo gde nije došlo do kalcifikacije ili drugog oštećenje valvule u 98,6% [38].

4. *ST. JUDE TORONTO SPV (Slika 17)* – je svinjska valvula proizvedena 1991. god. Fiksacija glutaraldehidom aortne valvule u zatvorenoj poziciji sa niskim pritiskom nakon toga su oblikovani sinusi i spolja plasiran tanak dakron. Kod prvih serija ove valvule listići nisu tretirani antikalcifikujućim tehnikama ali kasnije generacije su tretirane sa Linx tehnologijom. Valvula je spremna za implantaciju i nije potrebna naknadna obrada. Inplantira se subkoronarno. Radiografski nije vidljiva kao i sve stentless valvule. Ima odlične hemodinamske performanse, skoro da nema transvalvularnog gradijenta, ima širok otvor orificijuma i zbog toga dovodi do brze regresije hipertrofične leve komore. Značajna redukcija hipertrofije već nakon 6 meseci od imlantacije. U nekim studijama je zabeležen porast trasnsvalvularnog gradijenta nakon 8 godina mada većina studija ukazuje da su 11-o godišnji rezultati odlični za SDV 96,1 %, za reoperaciju 95,2% [39]. Valvula se može sa velikim uspehom implantirati starijima od 60 godina. Smatra se da prisustvo tankog dakrona između prirodnog zida aorte i valvule sprečava aortnu dilataciju [40].



Slika 17



Slika 18

5. *SORIN PERICARBON STENTLESS PERICARDIAL (Slika 18)* – je perikardialna valvula napravljena od dva odvojena lista perikarda tretirana sa glutaraldehidom niskim pritiskom: Prvi list se koristi za pravljenje tri listića atraumatskom tehnikom a zatim se ta tri listića ušivaju carbofilnim koncem za drugi list perikarda. Sutura je tako dizajnirana da se minimizuje mehanički stres na nivou komisura. Nakon toga se valvula tretira solucijom za neutralizaciju glutaraldehidskih rezidua i čuva u soluciji oslobođenoj od aldehida. Inplantira se subkoronarno.



Slika 19

6. *AORTECH ASPIRE PORCINE (Slika 20)* – je svinjski aortni koren sa prednjim intaknim lisićem mitralne valvule izdvojen i fiksiran sa glutaraldehidom po pritiskom manjim od 2 mmHg. Ulazni trakt je ojačan sa govedjim perikardom. Inplantacija je moguća kao potpuna zamena ili inkluzionom tehnikom ili subkoronarno.

7. *SHELIGH SKELETONIZED SUPER-STENTLESS AORTIC PORCINE VALVE (Slika 19)* – je kompozitna svinjska valvula. Valvula je nakačena na super-fleksibilni (skeleton) ring koji je prezerviran glutaraldehidom, detoksikovao, tretiran heparinom i No-reacted solucijom.



Slika 20

Listići su takodje tretirani antikalifikacionim procedom. Valvula je spremna za implantaciju bez prethodne obrade i plasira se supraanularno a fiksacija distalnih delova se vrši lako sa po jednim šavom u predelu svake komisure što znatno olakšava hirurški rad i ne zahteva dugo vremena kao kod implantacije drtugih bioloških valvula.

8. ST. JUDE MEDICAL QUATTRO STENTLESS MITRAL BIOPROSTHESIS (*Slika 21*) – Ovo je valvula od govedeg perikarda napravljena samo za mitralnu poziciju. Perikard je tretiran glutaraldehidom i polyol antikalifikujućom tehnologijom. Valvula se sastoji iz “D-shaped“ kafa sa jednim širokim prednjim listićem i jednim zadnjim listićem sastavljenim od tri skalopa. Hordalne potpore oba listića se međusobno spajaju i prave anerolateralni i posteromedijalni papilarni flap. U toku implantacije prvo se madrac šavovima sa pledžetima ušiju flapovi za odgovarajušu glavu mišića a potom se šije anulus. Moguće veličine ove valvule su 26, 28 i 30 mm.



Slika 21

REZULTATI HIRURŠKE ZAMENE AORTNE VALVULE

Mortalitet nakon zamene aortne valvule se kreće od 1-6% zavisno od populacije i vremena objavljivanja studije. Revijalni članak objavljen od strane Torakalnih hirurga na 86,580 procedura na valvuli ukazuje na ukupni mortalitet od 4,8% za izolovanu zamenu aortne valvule, a 8% za zamenu aortne valvule i koronarni bypass a 9,7% za zamenu aortne valvule i rešavanja aneurizme ascendentne aorte [41]. Operativni mortalitet je znatno veći ukoliko je lošija funkcija leve komore, NYHA IV grupa, udružena koronarna bolest, teška renalna insuficijencija, kod akutnog endokarditisa i ukoliko su u pitanju stariji bolesnici i žene. Ako je u pitanju izolovana aortna zamena bez značajnih komorbiditeta i ukoliko je sačuvana funkcija leve komore smrtnost je ispod 1% [42].

Cohen i saradnici su u svom radu pokazali uticaj koronarne bolesti, starosti preko 65 godina, NYHA IV grupa, i oštećenje leve komore gradus III na peto i deseto godišnje preživljavanje i pokazali da je petogodišnje preživljavanje 89,1, a desetogodišnje 83,3% ako nema ni jednog od navedenih faktora rizika. Ako je prisutan samo jedan od faktora rizika onda je petogodišnje preživljavanje 82,3-84,5 a desetogodišnje 74,8-77,7%. Ako su prisutna dva faktora onda je preživljavanje 74,5-77,4 odnosno 65,1-68,6% za 5 i 10 godina. Kod prisutna tri navedena faktora preživljavanje je 66,2 odnosno 55,5% a kod prisutna sva četiri faktora 54,6% za 5 godina odnosno 43,5% za deset godina [43].

Strukturalne promene na valvulama I i II generacije za period od 12 do 15 god.su pokazale superiornost druge generacije gde nije bilo promena na valvulama u 91-94% a kod valvula I generacije 63-86% [44,45]. Potreba za reoperacijama kod bioloških valvula nakon 5 godina je 5%,10% za deset godina i 30% za petnaest godina. [44-47].

Stended bioproteze imaju rizik od tromboembolizma između 0,5-1% godišnje. Za biološke valvule nije potrebna dugotrajna antikoagulantna terapija. Prema preporukama

ACC/AHA potrebno je u prva tri meseca davati dikumarolske preparate uz INR 2-348 a nakon toga se preporučuje samo antiagregaciona terapija. Samo u slučajevima kada postoji rizik za trombozu potrebno je nastaviti sa davanjem dikumarolskih preparata uz male doze antiagregacionih lekova svo vreme [49]. Tromboza bioloških valvula je izuzetno retka. Godišnja incidenca je manja od 0,2% .

Rani protezis endokarditis se podjednako javlja i kod bioloških i kod mehaničkih valvula. Godišnji rizik za kasni protezis endokarditis bioloških valvula je 0,6-0,9%. Nakon 5 godina on iznosi 3%. Ishod lešenja prothesis endocarditis-a (PVE) je vrlo loš. Mortalitet kod ranog PVE je 30-80% dok je kod kasnog nešto manji 20-40% .

Hirurški tretman PVE je indikovano kod ranog PVR (unutar 60 dana od operacije) ako postoji: srčane slabosti i velike disfunkcije valvule, paravalvularni lika čak i kod stabilnih bolesnika, prisustvo abscesa, aneurizme ili fistule, vegetacija većih od 10 mm i kod multiplih septičnih embolizacija.

HEMODINAMSKI PARAMETRI I REMODELING LEVE KOMORE

I aortna stenoza i aortna insuficijencija u svojoj patogenezi dovode do povećanja mišićne mase leve komore kod stenozе je to koncentrična a kod insuficijencije ekscentrična hipertrofija mišića leve komore. Povećanje mišićne mase leve komore je loš prognostički znak koji može dovesti i do iznenadne smrti. Za oporavak i regresiju tj. remodeling leve komore izuzetno je važno izabrati pravu valvulu koja će zadovoljiti hemodinamske potrebe za datog pacijenta. Hemodinamski parametri koji određuju kvalitet jedne veštačke valvule su: - srednji transvalvularni gradijen pritiska efektivna površina otvora valvule (EOA), index efektivne površine otvora valvule (IEOA).

Ovi hemodinamski parametri su važni jer utiču na srednje i dugo preživljavanje. Ukoliko je gradijent veliki to ukazuje na pogrešnu procenu i mogućnost postojanja nepodudarnost između proteze i pacijenta. Ovaj problem može biti prisutan i u slučaju kadje srednji gradijent pritiska u miru zadovoljavajući a pri naporu postoji značajan porast gradijenta. Pribarot i saradnici su 1996 godine klinički ispitali i odredili da ukoliko je IEOA manji od 0,85 cm²/m² postoji nepodudarnost i valvula nije najpovoljnija za datog pacijenta. Napretkom ehokardiografije utvrđeno je da je pored gradijenta treba odrediti EOA, IEOA i regresiju mišićne mase leve komore. Ovo je pogotovo važno zbog saznanja da u miru gradijent kod nekih valvula može biti zadovoljavajući a da u toku opterećenja on značajno poraste kao i podatak da postoji značajna razlika u internom dijametru valvula koje su fabrički obeležene istim brojem. Takođe je važna činjenica da neke valvule sa velikim brojem imaju manji unutrašnji dijametar od valvula koje imaju veći fabrički broj (primer Carenter – Edwards perimount valvule N 21 ima isti unutrašnji dijametar kao St. Jude Toronto SPV valvula N25) Sa veličinom valvule opada gradijen, a efektivna površina otvora valvule raste. Sve ovo pokazuje koliko je teško napraviti komparativnu studiju koja bi bila validna i omogućila bolji izbor valvule za određenog bolesnika pogotovo ako se ima u vidu i činjenica da i kod istog proizvođača i istih brojeva postoje određena odstupanja u pogledu veličine valvule i unutrašnjeg dijametra a samim tim i svih ostalih parametara. Zato se danas u

pogledu ispravne hemodinamske procene jedne valvule u postoperativnom toku insistira na određivanju sledećih parametara: - gradijent pritiska u miru i naporu, EOA, IEOA kao i regresiju hipertrofičnog miokarda leve komore.

Mnogi autori danas insistiraju upravo na poslednja dva parametra jer je Rizzo pokazao da postoji korelacija između IEOA i nepodudarnosti i ukoliko je IEOA manji od $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ onda nema regresije hipertrofičnog miokarda ni nakon tri godine od implantacije valvule.

Inače najbolje rezultate u regresiji hipertrofičnog miokarda leve komore daju stentless valvule (Toronto SPV i Freestyle bioprothesis) i to nakon šest meseci od momenta implantacije pa do godinu dana.

MEHANIČKE NA SUPROT STENDEDE BIOLOŠKIM VALVULAMA

Mehaničke valvule su mnogo manje podložne strukturalnim promenama nego biološke i reoperacija zbog strukturalnih promena valvule je češća kod bioloških valvula.

Mehaničke su češće trombogene i zahtevaju striktnu primenu dikumarolskih preparata što povećava rizik za krvavljenje.

Nema razlike u pojavi prothesis endokarditisa.

Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom, prethodnim tromboemboličkim komplikacijama, u hiperkoagulabilnim stanjima, kod teške disfunkcije leve komore i kod intrakardijalne tromboze trebalo bi da dobiju mehaničku valvulu. Bolesnici sa renalnom slabošću i oni koji imaju poremećaj u metabolizmu kalcijuma takođe treba da dobiju mehaničku valvulu.

Biološke valvule II i III generacije imaju dobru dugotrajnos u preko 90% slučajeva za period od 12 do 15 godina te su indikovane za pacijente preko 65 godina.

Biološku valvulu treba da dobiju i bolesnici preko 70 godina i ukoliko je antikoagulantna terapija iz bilo kog razloga kontraindikovana.

Biološku valvulu treba da dobiju i žene koje žele trudnoću i mladi ljudi koji se bave fizičkim poslovima ili su sportisti.

STENDEDE NA SUPROT STENTLESS BIOLOŠKE VALVULE

Stentless biološke valvule su bliže normalnim fiziološkim valvulama, imaju manji transvalvularni gradijen, EOA skoro kao kod normalnih valvula i za sada najbrži oporavak tj. regresiju i remodelig hipertrofične leve komore.

Implantacija stentless valvula zahteva duži ekstrakorporalni krvotok i duže klemovanje aorte ali to ne povećava mortalitet.

Stentless biološke valvule su idealne u slučajevima malog aortnog korena jer imaju najbolju hemodinamiku.

Poseban način pripreme stentless valvula i savremeni postupci demineralizacije znatno smanjuju pojavu kalcifikata i produžuju trajnost bioloških valvula pa se one danas sve češće koriste. Odnos implantiranih mehaničkih i bioloških valvula u Sjedinjenim Američkim Državama je pola pola dok je u Evropi taj odnos u korist mehaničkih valvula veći 65:35%.

ZAKLJUČAK

Hirurško rešavanje valvularne bolesti danas sve više ide u pravcu korišćenja bioloških valvula, ringova ili raznih korektivnih hirurških tehnika (plastika) pogotovo kod insuficijentnih valvularnih mana. Takođe se sve više vodi računa o subvalvularnim strukturama (hordama i papilarnim mišićima) jer je dokazano da je za funkciju leve komor izuzetno važan njen geometrijski oblik, koji joj omogućava bolju hemodinamsku funkciju.

LITERATURA

1. Jagdish Butany, Cristina Fayet, Manmeet S. Ahluwalia, Patrick Blit, Christina Ahn, Craig Munroe, Noobar Israel, Roberto J. Cusimano, Richard L. Leask Biological replacement heart valves Identification and evaluation Cardiovascular Pathology 2003;12:119-139
2. Probal Chosh Changing Trends in Valve Surgery in Europe:1991-2000. J Heart Valve Dis January 2004;vol.13 N01
3. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). J Heart Valve Dis 1998; 7:672
4. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MA, et al: Allograft aortic valve replacement: long-term follow-up. Ann Thorac Surg 1995; 60(2 suppl):S65.
5. Bodnar E, Wain WH, Martelli V, Ross DN: Long term performance of 580 homograft and autograft valves used for aortic valve replacement. Thorac Cardiovasc Surg 1979; 27:31.
6. Waripen Vongpatanasin, M.D.; L. David Hilis and Richard A. Lange, M.D. Prothesis Heart Valves (Review Article) Medical progres Volumen 335 N 6, 407-416
7. Gaetano Thiene and Marialuisa Valentetti valves-How to improve Long term durability Business briefing: Global Surgery 2004.1-5
8. FDA Medical Device Approvals website (www.fda.gov). 9-5-2001.
9. American Association for Thoracic Surgery. American Association for Thoracic
10. Surgery website. 2002.
11. Medtronic website (www.medtronic.com). 6-12-2002.
12. Saint Jude Medical. St. Jude Medical website. 2002.
13. CrioLife, advances application of its tissue-engineered human heart valves. Canada News Wire, 8-11-2000
14. Milano A, Bortolotti U, Talenti E, Valfre C, Arbustini E, Valente M, Mazzucco A, Gallucci V, Thiene G. Calcific degeneration as the main cause of porcine bioprosthetic valve failure. Am J Cardiol 1984;53(8): 1066– 70.
15. Milano AD, Bortolotti U, Mazzucco A, Guerra F, Stellin G, Talenti E, Thiene G, Gallucci V. Performance of the Hancock porcine bioprosthesis Following aortic valve replacement: considerations b15-y experience. Ann Torac Surgery 1988;46 (2):216-22.

16. Santini F, Luciani GB, Restivo S, Casali G, Pessotto R, Bertolini P, Rossi A, Mazzucco A. Over twenty-year follow-up of the standard Hancock porcine bioprosthesis implanted in the mitral position. *Ann Thorac Surg* 2001;71(5 Suppl):S232– 5.
17. Cohn LH, Sanders JH, Collins JJ. Aortic valve replacement with the Hancock porcine xenograft. *Ann Thorac Surg* 1976;22(3):221– 7.
18. Hancock Modified Orifice bioprosthesis performance update: seventeen years experience. Medtronic, 1995.
19. Jamieson WR, Rosado LJ, Munro AI, Gerein AN, Burr LH, Miyagishima RT, Janusz MT, Tyers GF. Carpentier– Edwards standard porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups. *Ann Thorac Surg* 1988;46(2):155– 62.
20. David TE, Armstrong S, Sun Z. The Hancock II bioprosthesis at 12 years. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6 suppl):S95.
21. Jamieson WR, Munro AI, Miyagishima RT, Allen P, Janusz MT, Gerein AN, Burr LH, Ling H, Hayden RI, Tutassura H, Macnab J, Chan F, Tyers GF. Carpentier– Edwards S.A.V. bioprosthesis: clinical report. USA: Baxter Healthcare, 1990.
22. Carpentier –Edwards S.A.V. bioprosthesis. 826-CV. USA: Baxter Healthcare, 1990.
23. Dellgren G, David TE, Raanani E, et al: Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:146.
24. Pomar JL, Jamieson WR, Pelletier LC, Castella M, Germann E, Brownlee RT. Mitroflow pericardial bioprosthesis experience in aortic valve replacement \geq 60 years of age. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6 Suppl):S53– 6.
25. Corbineau H, Verhoye JP, Tauran A, et al: Medtronic intact porcine bioprosthesis in the aortic position: 13-year results. *J Heart Valve Dis* 2002; 11:537
26. Myken P, Bech-Hanssen O, Phipps B, Caidahl K. Fifteen years follow up with the St. Jude Medical Biocor porcine bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2000;9(3):415–22.
27. Myken PS, Caidahl K, Larsson S, Berggren HE. 10-Year experience with the Biocor porcine bioprosthesis in the mitral position. *J Heart Valve Dis* 1995;4(1):63-9.
28. Kirali K, Guler M, Tuncer A, Daglar B, Ipek G, Isik O, Yakut C. Fifteen-year clinical experience with the biocor porcine bioprostheses in the mitral position. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3):811– 5.
29. Vrandecic M, Fantini FA, Filho BG, de Oliveira OC, da Costa IM, Retrospective clinical analysis of stented vs. stentless porcine aortic bioprosthesis *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18(1):46-53
30. Myken PS, Caidahl K, Larsson S, Berggren HE. 10-Year experience with the Biocor porcine bioprosthesis in the aortic position. *J Heart Valve Dis* 1994;3(6):648– 56.
31. Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Bengochea JB, Vega M, Rubio J, Sierra J, Duran D, Amaro A, Gil M. Echocardiographic features of the normofunctional Labcor –Santiago pericardial bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 1994;3(5):548 –55.

32. Caimmi PP, Di Summa M, Galloni M, Gastaldi L, Papilo B, Actis Dato GM, Agaccio G, Donegani E, Poletti G, Morea M. Twelve-year follow up the Sorin Pericarbon bioprosthesis in the mitral position. *J Heart Valve Dis* 1998;7(4):400-6
33. Grabenwoger M, Grimm M, Leukauf C, Szeles C, Feichtinger E, Muller MM, Moritz A, Bock P, Wolner E. Failure mode of a new pericardial valve prosthesis (Sorin Pericarbon). A morphological study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(9):470-6.
34. Seguin JR, Grandmougin D, Folliguet T, Warembourg H, Laborde F, Chaptal PA. Long-term results with the Sorin Pericarbon valve in the aortic position: a multicenter study. *J Heart Valve Dis* 1998;7(3):278-82.
35. Hvass U, Palatianos GM, Frassani R, Puricelli C, O'Brien M. Multicenter study of stentless valve replacement in the small aortic root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(2):267-72.
36. Gelsomino S, Frassani R, Morocutti G, Porreca L, Tursi V, Masullo G, Lumini R, Livi U. Left ventricular mass regression after aortic valve replacement with CryoLife-O'Brien stentless aortic bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2001;10(5):603-10.
37. Jin XY, Ratnatunga C, Pillai R. Performance of Edwards Prima stentless aortic valve over eight years. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13(4 Suppl 1):163-7. *Cardiothoracic Surgery website (www.ctsnet.com)*. 2002.
38. Freestyle aortic root bioprosthesis eight year clinical compendium. Medtronic, 2002
39. Shargall Y, Goldman B, Christakis G, David T. Analysis of explants and causes of mortality during long-term follow-up of the Toronto stentless porcine valve. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13(4 Suppl 1):106-12
40. David TE, Ivanov J, Eriksson MJ, Bos J, Feindel CM, Rakowski H. Dilation of the sinotubular junction causes aortic insufficiency after aortic valve replacement with the Toronto SPV bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(5):929-34.
41. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, et al: Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:885.
42. David TE: Surgery of the aortic valve. *Curr Probl Surg* 1999; 36:426.
43. Cohen G, David TE, Ivanov J, et al: The impact of age, coronary artery disease, and cardiac comorbidity on late survival after bioprosthetic aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:273
44. David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al: Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:268.
45. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al: Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1152.
46. Poirer NC, Pelletier LC, Pellerin M, Carrier M: 15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6 Suppl):S57.
47. Glower DD, White WD, Hatton AC, et al: Determinants of reoperation after 960 valve replacements with Carpentier-Edwards prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:381.

48. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1486.
49. Blair KL, Hatton AC, White WD, et al: Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. *Circulation* 1994; 90(5 pt 2): II214.

BUDUĆNOST VEŠTAČKIH SRČANIH VALVULA – TKIVNI INŽINJERING

Miloš Velinović, Mile Vraneš, Aleksandar Mikić, Mladen Kočica

Institut za kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije

Adresa autora:

Dr sci med asist. Miloš Velinović, specijalista kardiohirurgije, Todora Dukina 83, 11000 Beograd

E-mail: velinovic.mm@sbb.co.yu

FUTURE OF THE ARTIFICIAL HEART VALVES - TISSUE ENGINEERING

Miloš Velinović, Mile Vraneš, Aleksandar Mikić, Mladen Kočica

Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Authors address:

Milos Velinovic, MD, PhD, specialist of cardiac surgery, Todora Dukina 83, 11000 Belgrade

E-mail: velinovic.mm@sbb.co.yu

SAŽETAK

Oboljenja srčanih valvula su značajan medicinski problem. Standardne operacije iako tehnički usavršene i dalje nose određene rizike kao i komplikacije. Danas su u upotrebi tri vrste veštačkih valvula: mehaničke, xenograftovi i krioprezervirani homograftovi. Najvažniji nedostatak svih zamena za prirodnu valvulu je nemogućnost rasta i remodelovanja kod veštačkih valvula. Unazad 20 godina traju pokušaji da se metodom tkivnog inženjeringa napravi srčana valvula. Iako se za alograftove očekivalo da će se predstavljati idealnu zamenu za prirodnu valvulu, naročito ukoliko bi došlo do naseljavanja ćelija domaćina na samu valvulu, nažalost do toga nije došlo a same valvule vremenom prolaze kroz proces degeneracije. Nastanak acelularnosti kod njih je imunološki uzrokovan. Na polju tkivnog inženjeringa došlo je do značajnog napretka ka stvaranju veštačke valvule. Koriste se tri pristupa: metoda kojom se implantiraju ćelije na već postojeći matriks, metoda *in situ* tkivnog remodelovanja i metoda kojom se implantiraju već konstruisani matriksi sa ćelijama. Ovaj rad predstavlja prikaz metoda kojima se tkivnim inženjeringom radi na cilju stvaranja idealne zamene za srčanu valvulu.

Ključne reči: veštačka valvula, tkivni inženjering, matriks, prikaz

ABSTRACT

Heart valve disease is significant medical problem with more than 300 000 operations performed worldwide every year. Usual treatment for heart valve disease is heart valve replacement which is still associated with significant complications. Currently available valve replacement devices include the mechanical heart valve, the glutaraldehyde-fixed xenograft valve, and the cryopreserved homograft valve. A major drawback of all currently available heart valve replacements is the lack of growth, repair, and remodeling capacities. The development of a tissue-engineered heart valve has been the goal of many cardiac surgeons for decades. Original implants of allograft heart valves were hoped to be permanent valve implants, especially if they could be implanted with viable intrinsic cells. However, these valves slowly develop progressive structural degeneration and become acellular. This loss of cellularity is thought to be immunologically mediated. Significant progress has been made in the development of a tissue-engineered heart valve substitute. Three strategies to achieve this goal have been proposed: implantation of cells, *in situ* tissue regeneration and implantation of *in vitro* assembled constructs from cells and scaffolds. This article reviews current approaches to valvular tissue engineering.

Key words: heart valve, tissue-engineered, matrix, review

UVOD

Disfunkcija ventila je značajan medicinski problem. Ukoliko se ne leči dovodi do srčane insuficijencije. Zamena srčanih ventila mehaničkom ili biološkom ventularnom protezom je načešća operacija, odnosno metoda lečenja kod uznapredovale ventularne bolesti.

Istraživanja vezana za mogućnosti zamene srčanih ventila započeta su još pedesetih godina prošlog veka kada je ugrađena prva humana ventule 1952 godine (Hufnagel), a od tada do danas u upotrebi je preko 80 vrsta veštačkih ventila.

Danas se koriste : mehaničke ventule, xenograftovi i krioprezervirani homograftovi (alografotvi). Svaka od ovih zamena za prirodnu ventulu praćena je nizom različitih komplikacija. Unutar 10 godina od zamene ventule, 50-60% pacijenata ispolji probleme vezane za protezu zbog kojih je potrebna reoperacija (1). Obzirom na godišnje veliki broj ugrađenih veštačkih ventila u svetu, još 2005 godine je procenjeno da je na industriju ugradnje veštačkih ventila potrošeno preko milijardu dolara na godišnjem nivou. Shvativši ogroman ekonomski potencijal ove grane medicine veliki broj naučnika ali i kompanija značajno je zainteresovan da se razvije novi tip veštačke srčane ventule, a sa ciljem kompletnog menjanja dosadašnjeg načina lečenja (2).

Šta je i koji je cilj tkivnog inženjeringa

Danas dostupni sintetički materijali u poređenju sa prirodnim tkivom podložniji su nastanku tromboze i kalcijumskih depozita. Prostetičke ventule su podložne dezintegraciji i nastanku insuficijencije, a nisu u mogućnosti da se remodeluju ili rastu što je osnovni zahtev kod pedijatrijske populacije.

Iz tog razloga razvila se potreba za razvojem novih materijala i metoda kojima bi se poboljšali efekti lečenja. Stvaranje žive srčane ventule tkivnim inženjeringom predstavljalo bi i rešavanje problema koji postoje kod današnjih oblika veštačkih ventila. Tkivni inženjering primenjuje principe mehanike, biologije i tkivnih nauka da bi se napravila biološka zamena koja obnavlja, održava i poboljšava funkciju organa. Metoda je osnovana 1987 godine i unazad 20 godina se razvija. Tkivni inženjering vezan za srčane ventule definiše se kao manipulacija biološkim molekulima i ćelijama u cilju stvaranja nove strukture sposobne za metaboličku aktivnost. Novi tip srčane ventule ovako stvoren bio bi materijal prirodnog porekla i konfiguracije koji nije nastao spontano. I ventule koje u sebi sadrže druge materijale, ali su pokrivene slojem ćelija takođe se smatraju napravama nastalim tkivnim inženjeringom.

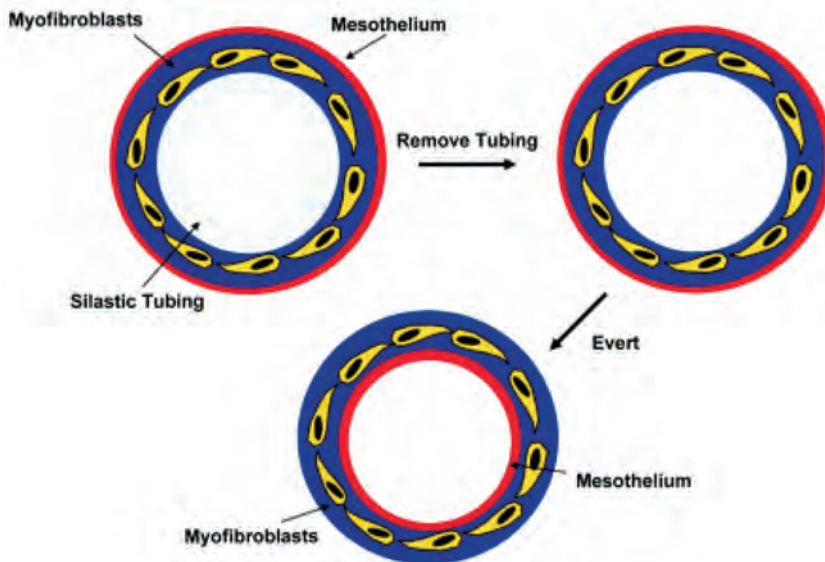
Cilj bioinženjeringa za ventularnu patologiju je da ventula bude biokompatibilna, lako dostupna, dugotrajna i da ima potencijal za rast. Tkivnim inženjeringom dobijena autologna ventula bila bi perfektno biokompatibilna i ne bi dovođila do hemolize niti bi bila trombogena. Bila bi sposobna da koristi prirodne mehanizme reparacije i regeneracije zbog čega bi bila izuzetno trajna. Ćelije bi bile dobijane od osobe kojoj je ventula i potrebna tako da ne bi postojao problem imune reakcije.

Primarni cilj tkivnog inženjeringa je da se obnovi funkcija ugradnjom živih elemenata koji se zatim integrišu u tkivo pacijenta. U stvaranju srčanih ventila ili bilo koga tkiva

tkivnim inženjeringom oslonac je na upotrebi tri osnovne komponente: *ćelija*, od kojih će nastati novo tkivo; *matriksa* koji je dizajniran da održava ćelije u trodimenzionalnoj okolini i na mestu implantacije i *signala* koji vode i kontrolišu nastanak ćelija tokom tkivnog rasta.

Tkivni inženjering u stvaranju srčane valvule

Značajan uspeh postignut je u razvoju **krvnih sudova** nastalih tkivnim inženjeringom. (L Heureux et al.) (3). Koriste se kultivisane mezenhimalne ljudske ćelije za stvaranje ekstracelularnog matriksa a zatim se ćelijski omotač stavlja oko tubularne potpore da bi nastala medija krvnog suda. Sloj fibroblasta se zatim stavlja oko medije čime nastaje adventicija. Cela tvorevina se stavlja u bioreaktor na sazrevanje oko 8 nedelja a zatim se tubularna potpora odstranjuje a endotelne ćelije nastanjuju u lumen. Ovakva struktura ugrađena je kao femoralna arterija kod psa sa dobrim rezultatima.



Slika 1:
Stvaranje vaskularnog gafta tkivnim inženjeringom. Miofibrilasti sa slojem mezotela koji se formiraju oko veštačke cevi koja služi kao potpora

U proteklih 10 godina učinjen je značajan napredak ka razvoju prve žive veštačke valvule nastale tkivnim inženjeringom uz stalno otkrivanje optimalnih izvora odakle bi bile uzimane ćelije za valvulu, razvoj matriksa koji održavaju ćelije u trodimenzionalnom položaju kao i otkrivanje signala neophodnih za ubrzavanje razvoja tkiva.

Koncept napravljene žive zamene za srčanu valvulu prvi je prezentovao Shinoka (1995) koji je konstruisao valvularne zalistke koristeći i alogene i autogene ćelije koje je naselio na biodegradabilni polimerni matriks. Mešana populacija glatkomišićnih ćelija i fibroblasta izolovana je iz ovčije femoralne arterije i naseljena na matriks sačinjen od poliglaktina (PGLA) i poliglikolične kiseline (PGA). Ovakva tvorevina je zatim naseljena sa slojem endotelnih ćelija porekla femoralne arterije. Celokupna struktura je transplantirana na pulmonalnu poziciju kod ovce (4,5). Ova studija je pokazala mogućnost da se napravi jedna kompletna struktura veštački stvorene žive valvule. Schnell i saradnici (2001) su

ispitali miofibroblaste porekla humane vene safene kao mogući izvor ćelija za stvaranje kardiovaskularnih struktura tkivnim inženjeringom.

Unazad 15 godina koriste se dva pristupa u pokušaju da se dođe do idealne valvule: regeneracija i repopulacija. **Regeneracija** podrazumeva implantaciju resorbibilnog matriksa od kojeg se očekuje da se *in vivo* remodeluje i da postane funkcionalna valvula sastavljena od vezivnog tkiva i ćelija porekla samog pacijenta. **Repopulacija** je metod kojim se ugrađuje valvula životinjskog porekla koja se prethodno očisti, tj. eliminišu se sve ćelije a zatim se na takav mehanički čvrst acelularan matriks vezivnog tkiva vrši repopulacija ćelijama samoga pacijenta čime se acelularan matriks revitalizuje i nastaje živo tkivo kompleksne strukture.

Prvi pokušaj tkivnog inženjeringa repopulacijom potiče iz 1991. godine sa univerziteta u Beču gde su Grimm i kolege uspešno doveli do prerastanja endotelom glutaraldehid pripremljenog bovinog perikarda (6).

Razvoj tkivnog inženjeringa danas ide u tri pravca:

- 1) korišćenje decelularizovanih alograftova (tkivno humanog porekla) ili xenograftova (tkivo životinjskog porekla) koji su očuvane strukture kao valvularnih implanata, a zatim pristup da će se oni celularizovati adaptivnim remodelovanjem
- 2) naseljavanje decelularizovanog alografta ili xenografta vaskularnim endotelnim ćelijama ili dermalnim fibroblastima i ugradnja takvog alografta kao valvule
- 3) naseljavanje biodegradabilnih matriksa sa autolognim endotelnim ćelijama ili fibroblastima

Korišćenje acelularizovanog alografta ili xenografta je najstariji kao i glavni pristup vezan za tkivni inženjering, obzirom da ima najviše smisla sa biomehaničkog stanovišta. Prvi radovi potiču od Brendela i saradnika sa univerziteta u Arizoni iz 1984 godine (7) kao i od strane Klementa iz Toronta 1987 godine (8). Oba pristupa bave se korišćenjem acelularizovanih matriksa u primeni dobijanja valvula, vaskularnih graftova, kože, kostiju, zuba. Ovaj pristup bazira se na činjenici da acelularizovano tkivo nema antigenog potencijala. Takođe homograft aortne valvule može da traje i po 20 godina a da ne zahteva sopstvenu metaboličku aktivnost niti reparaciju. Ona praktično funkcioniše kao mrtav deo tkiva koji je već nakon nekoliko meseci acelularizovan. Alograftovi funkcionišu duže nego xenograftovi zbog, smatra se, jedinstvenog rasporeda kolagena, elastina, odnosno same strukture humane valvule koja joj omogućava dugotrajnost. Obzirom na ovakve karakteristike alograftova logičan cilj bio je da se stvori valvula istih karakteristika metodom tkivnog inženjeringa. Pristup se bazirao na pretpostavci da bi acelularni matriks bio repopulizovan sa ćelijama domaćina pre ili nakon implantacije, čime bi novostvoreni sloj endotela remodelovanjem postao deo samoga tkiva pacijenta dok bi matriks alografta ili xenografta vremenom degradirao i bio zamenjen novim matriksom porekla domaćina. (Na ovom principu je i CryoLife stvorio svoju valvulu koja je međutim prerano puštena na tržište sa katastrofalnim rezultatima) (9, 10).

Metode decelularizacije imaju za cilj da smanje imuni odgovor alografta ili xenografta a preostali graft lišen ćelija treba da posluži kao matriks ili fiziološka osnova na kojoj bi endotelizacijom i repopulacijom ćelija iz okoline došlo do kompletnog remodelovanja grafta

čime bi on dobio karakteristike prirodne valvule domaćina. Teoretska zamisao je da ćelije endotela stvore ne-trombogenu strukturu a da vezivne ćelije pokrenu promenu matriksa u valvulu. Na ovaj način se očekuje da se alogeni ili xenogeni acelularni matriks promene u autogeno živo tkivo.

Postupci decelularizacije se sprovode detergentima, enzimskom digestijom, potapanjem u hipo ili hiper rastvore i drugo. Sama procedura međutim može i narušiti matriks, ponekada i trajno, dovodeći do denaturalizacije i toksičnih oštećenja. Decelularizacija traje do nedelju dana uz stalna mehanička ispitivanja valvule.

Važno pitanje je da li naseliti ćelije pre ili posle implantacije obzirom na brojna istraživanja koja su ukazala da se homograftovi nisu naselili ćelijama nakon implantacije. U proteklih 10 godina veći broj studija bavio se ovom problematikom i ustanovljeno je da problema ima sa nekoliko strana: homograftovi se teško naseljavaju dok xenograftovi daju jače inflamacione reakcije uz degeneraciju i fibrozna oštećenja. Jasno je da su potrebna dalja ispitivanja vezana za signalne mehanizme koji dovode do remodelovanja i fibroze valvularnog matriksa. Istovremeno Dohmen i saradnici iz Berlina imaju seriju od 50 pacijenata sa implantima koja daje dobre rezultate (11,12)

Bader i saradnici radili su studije sa acelularizovanom pulmonalnom valvulom kojoj su naseljene endotelne ćelije i miofibroblasti a zatim je ugrađena na ovčiji model. Do kompletne endotelizacije je došlo nakon 12 nedelja uz infiltraciju miofibroblastima, ali je istovremeno primećena i subvalvularna kalcifikacija kao i inflamatorna reakcija. (13) Drugi istraživači su opisali i zadebljanja kuspisa valvule. (Steinhoff et al 2000) (14)

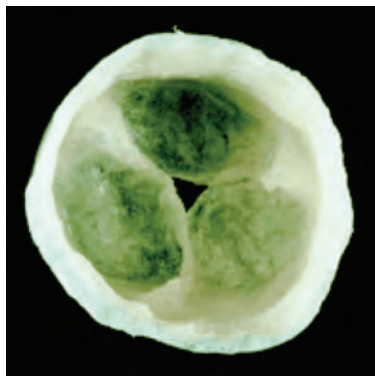
Princip decelularizacije korišćen je i u jedinjoj komercijalno dostupnoj valvuli Synergraft koju je proizveo CryoLife Inc (O'Brien et al.1999). Njihov matriks je međutim doveo do jakog inflamacionog odgovora uz limfocitnu infiltraciju što je rezultiralo strukturalnom insuficijencijom i brzom degeneracijom valvule već nakon godinu dana. Istovremeno nije došlo do naseljavanja matriksa, a bili su pristuni i kalcifikacija. Dalje ugradnje su obustavljene. (15)

Druga grana istraživanja odnosi se na konstrukciju biodegradabilnih matriksa. Metoda korišćenja biodegradabilnih matriksa već se koristi u primeni implanata za kožu, kosti, krvne sudove, kičmu, ligamente, mišiće, organe poput jetre i pankreasa. Koncept je sledeći: ćelije određenog fenotipa naseljavaju se na porozni materijal i implantiraju u primaoca gde zatim dovode do stvaranja odgovarajućeg tkiva ili organa uz istovremeno razlaganje veštačkog matriksa. Najstariji primer ove tehnike je iz 1970 godine od kada datiraju kožni implantati dobijeni ovom metodom. Problemi vezani za ovu tehniku posledica su limitirajućih faktora u smislu nemogućnosti vaskularizacije de novo, kao i nemogućnosti inervacije. Obzirom na relativnu avaskularizovanost tkiva i slabu inervaciju kao i činjenicu da je njena funkcija primarno kontrolisana biomehaničkim karakteristikama, semilunarna valvula je idealan kandidat za ovu vrstu tkivnog inženjeringa. (16) Matriksi za srčane valvule standardno su se pravili od polilaktične ili poliglikolne kiseline (PLA i PGA), i njihovih kopolimera, a danas se koriste i noviji sintetski materijali koji su manje kruti i sa boljim karakteristikama (5,17,18). Primarna funkcija matriksa je da stvori uslove za trodimenzionalni ćelijski rast i formiranje novog tkiva. Nakon stvaranja sistema matriks-ćelija ovakav implant se hirurški

ugrađuje u sredinu gde se očekuje njegovo dalje funkcionisanje i *in vivo* remodelovanje. Uglavnom se rade valvule na pulmonalnoj poziciji jer matriks koji degradira za sada ne može da izdrži pritiske u levoj komori za ono vreme dok se ne regeneriše novo prirodno tkivo. I ovaj tip valvula dobijen tkivnim inženjeringom nije međutim lišen problema inflamacije, degeneracije, fibroze, retrakcije. Mada postoji već 10-to godišnje iskustvo ovaj tip valvula do sada nije ispitivan na pacijentima.

Bez obzira da li se radi o decelularizovanom tkivu ili biodegradabilnim matriksima savremen pristup metodama tkivnog inženjeringa sastoji se u tome da se ugrade transplantati koji su prvo prošli *in vitro* period obrade i koji sadrže specifične ćelije (*in vitro* pristup kolonizacije) i drugi pristup gde se očekuje da će transplantati regrutovati endogene progenitore i gde će doći do kolonizacije iz ćelija koje okružuju matriks. (*in vivo* pristup kolonizacije).

Hoerstrup i saradnici koristili su *in vitro* pulsni sistem i bioapsorbilni matriks sačinjen od poliglikolne kiseline (PGA) sa slojem poli-4-hidroksibutiratom (P4HB). Ovakav matriks je izdržljiv polimer koji je termoplastičan i koji se može modelovati u bilo koji oblik. Napravili su trolisni matriks na koji su naseljeni miofibroblasti a nakon 4 dana kultivisanja i endotelne ćelije a zatim je cela tvorevina prebačena u pulsni duplikatorni sistem. Ovako nastala valvula je ugrađena ovcu. Daljim ultrazvučnim praćenjem posle 20 nedelja konstatovni su funkcionalni kuspisi, bez stenozе, tromboze ili aneurizme. Polimerni matriks se razgradio nakon 8 nedelja a mehaničke karakteristike valvule su i posle 20 nedelja odgovarale prirodnoj valvuli. (19)



Slika 2. Tkivnim inženjeringom nastala srčana valvula nakon 14 dana u in vitro bioreктору.

Varijanta ove metode je korišćenje nove tehnike kojom se ćelije uvode u **kolageni gel** prirodne strukture i koje zatim dovode do modelovanja i stvrdnjavanja gela uz stvaranje fibrilarnog kolagena i uz dalji rast ćelija određenog fenotipa čime se teži stvaranju idealne biološke replike žive valvule. Ova tehnologija se uspešno koristi za stvaranje vaskularnih graftova. (Tranquillo et al.) (20) Tehnika zahteva stvaranje kompleksnih struktura manipulacijom biološkim molekulima. Matriks za ove valvule sintetiše se od hijaluronina koji je glikozaminoglikanski polimer. Gelovi formirani na ovakav način izuzetne su čvrstine i grade hidrirane elastične ploče.

Mnogo veća nepoznanica je stvaranje novog tkiva. Kritični korak u iniciranju stvaranja novog tkiva je vezivanje ćelija uz upotrebu različitih athezionih molekula.

Istraživanja vezana za nastanak kardiovaskularnog tkiva ukazala su na važnost *in vitro* uslova koji se koriste za nastanak matriksa. Neophodna je standardizacija uslova koji se odnose na naseljavanje ćelija na matriks, uz poboljšanje vezivanja ćelija i poboljšanje *in vitro* uslova u kojima započinje stvaranje tkiva. Tradicionalan metod naseljavanja matriksa podrazumeva statičke uslove ćelijskih kultura mada je danas sve više eksperimenata u kojima se dinamičkim uslovima utiče na matriks i okolinu. Dalja istraživanja idu u pravcu stvaranja i bioreaktora tj biomimetičkih sistema u kojima se *in vitro* kontroliše i moduliše razvoj novoga tkiva metodom tkivnog inženjeringa. Ovako nastala valvula podvrgava se testovima kojima se ispituju biohemijske, molekularne, histološke, fiziološke, biomehaničke i morfološke karakteristike uz poređenje sa karakteristikama prirodne valvule. Statički uslovi su dali dobre rezultate kod polimera i tankih matriksa, međutim daleko bolje naseljavanje sa jednakim ćelijama postignuto je i na debljim matriksima, pod dinamičkim uslovima. Tretiranje matriksa različitim faktorima athezije, fibronektinom, lamininom ili kolagenom poboljšava vezivanje ćelija.

Egzogeni biodegradabilni matriksi su dizajnirani tako da privuku odgovarajuće ćelijske populacije na mestu implantacije i da obezbede mehaničku potporu dok se novoformirano tkivo ne organizuje i postane strukturalno stabilno. Tradicionalno se koriste trodimenzionalni polimerni matriksi. Ćelije se na njih naseljavaju u *in vitro* uslovima a zatim se cela struktura imlantira i nastavlja dalji *in vivo* rast i remodelovanje. Inplanitrane ćelije koriste medijatore i signalne mehanizme na mestu implantacije čime se poboljšava organizacija, rast i razvoj implanta a polimerni matriks je dizajniran da se razloži ili hidrolizuje tako da na njegovom mestu ostane sopstveni novo- sintetizovani funkcionalni matriks.

Danas se rade istraživanja sa dva tipa biodegradabilnih matriksa : sintetski polimerni i biološki polimerni.

Sintetski biodegradabilni polimerni matriksi

Majer i saradnici (21) u Bostonskoj dečijoj bolnici od 90-tih godina rade sa biodegradabilnim polimerima PGA i PLA kao i derivatom PGLA sa ciljem stvaranja biološke vaštačke srčane valvule. (Shinoka et al. 1995) (22) Matriksi se prvo naseljavaju sa arterijskim miofibroblastima a zatim i sa arterijskim endotelnim ćelijama a zatim transplantiraju na mesto pulmonalne valvule na ovčijem modelu. Inicijalno velika debljina matriksa ovih polimera inicirala je dalja istraživanja. Stock i staradnici (2000) ispitivali su ulogu polihidroksioktanoata (PHO) u kreiranju valvule a Hoerstrup i saradnici (2000) (19) razvili su novi kompozitni matriks od PGA sa slojem P4HB.

Prirodni biodegradabilni polimerni matriksi

Trenutno se ispituje veliki broj prirodnih polimera za koje se smatra da predstavljaju prirodnije okruženje za ćelije u odnosu na sintetske strukture. Koriste se matriksi porekla acelularizovane submukoze tankoga creva, Ye i saradnici (2000) rade na korišćenju fibrinskog gela za prirodan autogeni matriks. (23) Fibrinski gel je polje rada i Tranquilla i saradnika (24). Fibrinski gel je biodegradabilni polimer koji se može dobiti iz krvi pacijenta. Istraživanjima su obuhvaćene mogućnosti korišćenja miofibroblasta aortnog porekla koji su postavljeni

u rastvor fibrinogena, trombina i kalcijum hlorida uz učešće polimeraza. Ovako nastao fibrozni kolagen poseduje najviše karakteristika (mehaničke, izdržljivost, jačina i druge) koje su odlika prirodne valvule. Istovremeno kolagen je najmanje imunogen u poređenju sa ostalim strukturama tako da se stvaranje matriksa od prirodnog kolagena smatra razumnim izborom.

ĆELIJE

Utvrđivanje pouzdanog izvora ćelija je ključno za uspešnu tkivnu regeneraciju. Koriste se različiti tipovi ćelija za naseljavanje matriksa. Ispitivanja su u toku gde se koriste glatkomišićne progenitor ćelije, takođe ćelije se dobijaju biopsijom same valvule pacijenta. (Maish et al.2003) (25) Miofibroblasti porekla karotidne arterije, mezenhimalne stem ćelije iz odrasle koštane srži (22), kao i cirkulišuće progenitor endotelne ćelije koriste se kao mogući izvor za naseljavanje matriksa.

Za sva postojaća istraživanja ključno je da transplantirana populacija ćelija postigne identičnu distribuciju i diferencijaciju kao i ćelije prirodne valvule. (Bertipaglia et al.2003) (26) Ćelijska ekspresija i formiranje tkiva zavisno je od niza signalnih mehanizama, faktora rasta, citokina, hormona, molekula koji regulišu ćelijsku ateziju.

ZAKLJUČAK

Značajan progres učinjen je u stvaranju različitih komponenti kardiovaskularnog sistema metodama tkivnog inženjeringa, uključujući krvne sudove, srčane valvule i srčani mišić. Iako se danas za veštačke valvule nastale tkivnim inženjeringom zna da su daleko od idealnih pa i rutinske primene, značajan napredak je učinjen u njihovom stvaranju.

Pojedini lekari smatraju da ne postoji potreba za stvaranjem valvule upotrebom tkivnog inženjeringa obzirom da konvencionalne metode daju dobre rezultate i da je poboljšanje hirurških metoda poboljšalo i rezultate lečenja.

Glavno polje istraživanja je postojanost valvula jer se od prostetičke valvule očekuje da traje čitav život. Glavna komplikacija vezana za ugradnju valvula danas odnosi se na postoperativni mortalitet kao i činjenicu da je reoperacija mnogo rizičnija sa stopom mortaliteta i do 20% (uz velika variranja među ustanovama). Uz poboljšanje hirurških tehnika reoperativni mortalitet značajno je smanjen unazad 10 godina. Mnogi hirurzi smatraju da je kumulativni rizik od nastanka tromboembolije kod mehaničke valvule veći nego stopa hirurškog mortaliteta kod reoperacije.

Trajnost Edwardsove perikardijalne valvule iznosi i do 20 godina. (27) I ostale bioprostetičke valvule imaju trajnost od 15 do 20 godina uz potpuno poznate mehanizme nastajanja insuficijencije i poznate sve komplikacije.

Sada možda i ne postoji hitna potreba za razvojem valvule dobijene genetskim inženjeringom za adultnu populaciju, ali takva potreba sigurno postoji za pedijatrijske pacijente. Ishod hirurških korekcija je veoma varijabilan i jako zavisi od tipa korekcije kao i godišta deteta. Alograftovi se za dečiju populaciju teško dobijaju a standardne metode često su praćene nizom komplikacija (28).

Danas se još uvek ne zna da li će se za valvulu nastalu tkivnim inženjeringom pokazati boljima prirodni ili sintetski matriksi, međutim značajan napredak postignut je u razvoju *in vitro* metoda tkivnog i ćelijaskog rasta koje prethodi implantaciji (Hoerstrup et al. 1999) (19). Za sada sve valvule dobijene tkivnim inženjeringom nemaju adekvatnu čvrstinu da bi zadovoljile mehaničke potrebe na mestu implantacije, tako da se većina studija odnosi na razvoj valvule na pulmonalnom ušću. Do sada najviše uspeha postignuto je sa decelularizovanim matriksima xenograft ili homograft valvula i većina eksperimentalno korišćenih valvula na pacijentima je ovoga tipa.

Uprkos odličnim rezultatima Shinoke i saradnika (4,22) kao i Dohmena i saradnika (12) rutinska klinička upotreba valvula dobijenih tkivnim inženjeringom još uvek je nemoguća. Neophodne su prekliničke studije koje bi obezbedile osnovu za bezbednu primenu ovih implanata kao i dalji razvoj pre svega bazične nauke.

Srčane valvule dobijene tkivnim inženjeringom predložene su od strane naučnika i lekara kao definitivno rešenje oboljenja srčanih valvula. Umesto zamene obolele ili defektne valvule mehaničkom valvulom ili valvulom životinjskog porekla, valvula dobijena tkivnim inženjeringom bila bi živi organ koji reaguje na rast i fiziološke stimuluse na isti način na koji reaguje i prirodna valvula.

LITERATURA

1. Biglioli P, Di Matteo S, Parolari A, Antona C, Arena V, Sala A. Reoperative cardiac valve surgery: a multivariable analysis of risk factors. *Cardiovasc Surg.* 1994;2:216-222.
2. Vesely I. Heart Valve Tissue Engineering. *Circ Res.* 2005;97:743-755.
3. L'Heureux N, Paquet S, Labbe R, Germain L, Auger F. A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J.* 1998; 12: 47-56
4. Shinoka T, Breuer CK, Tanel RE, Zund G, Langer R, Vacanti JP, Mayer JE. Tissue engineering heart valves: valve leaflet replacement study in a lamb model. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:S513-S516.
5. Shinoka T, Ma PX, Shum-Tim D, Breuer CK, Zund G, Langer R, Vacanti JP, Mayer JE Jr. Tissue engineered heart valves: Autologous valve leaflet replacement study in a lamb model. *Circulation* 94,II-164,1996.
6. Grimm M, Eybl E, Grabenwoger M, Griesmacher A, Losert U, Bock P, Muller MM, Wolner E. Biocompatibility of aldehyde-fixed bovine pericardium. An *in vitro* and in vivo approach toward improvement of bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102:195-201.
7. Brendel K, Duhamel RC. *Body Implants of Extracellular Matrix and Means and Methods of Making and Using Such Implants.* Chicago: University Patents Inc;1989.
8. Klement P, Wilson GJ, Yeger H. *Process for Preparing Biological Mammalian Implants.* Toronto, Ontario Canada: HSC Research Development Corp; 1988.
9. Goldstein S, Clarke DR, Walsh SP, Black KS, O'Brien MF. Transpecies heart valve transplant: advanced studies of a bioengineered xeno-autograft. *Ann Thorac Surg.* 2000;70: 1962-1969.

10. Simon P, Kasimir MT, Seebacher G, Wegel G, Rieder E, Wolner E. Early failure of the tissue engineered porcine heart valve SYNERGRAFT in pediatric patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:1002-1006;discussion 1006.
11. Dohmen PM, Costa F, Lopes SV, Yoshi S, Souza FP, Vilani R, da Costa MB, Konertz W. Results of a decellularized porcine heart valve implanted into the juvenile sheep model. *Heart Surg Forum.* 2005;8:E100-E104.
12. Dohmen PM, Lembcke A, Hotz H, Kivelitz D, Konertz W. Ross operation with a tissue-engineered heart valve. *Ann Thorac Surg.* 74, 1438,2002.
13. Bader A, Schilling T, Tebken OE, Brandes G, Herden T, Steinhoff G, and Haverich A. Tissue engineering of heart valves: Human endothelial cell seeding of detergent acellularized porcine valves. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 14,279, 1998.
14. Steinhoff G, Stock U, Karim N, Haverich A, Bader A. Tissue engineering of pulmonary heart valves on allogenic acellular matrix conduits: in vivo restoration of valve tissue. *Circulation.*2000;102(suppl III):III-50-III-55.
15. O'Brien MF, Gardner MA, Garlick RB, Davison MB, Thomson HL, Burstow DJ. The CryoLyfe-O'Brien stentless aortic porcine xenograft valve. *J Card Surg.*1998; 13:376-385.
16. Mayer JE, In search of the ideal valve replacement device. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 122, 8, 2001.
17. Bader A, Steinhoff G, Strobl K, Schilling T, Brandes G, Froelich J, Haverich A. Engineering of human vascular aortic tissue based on a xenogenic starter matrix. *Transplantation* 70,7,2000.
18. Mayer JE, Shinoka T, Shum-Tim D. Tissue engineering of cardiovascular structures. *Curr. Opin. Cardiol.*12,528,1997.
19. Hoerstrup SP, Sodian R, Sperling J, Vacanti JP, Mayer J. New pulsatile bioreactor for *in vitro* formation of tissue engineered heart valves. *Tissue Eng.* 6,75,2000.
20. Tranquillo RT, Durrani MA, Moon AG. Tissue engineering science: consequences of cell traction force. *Cytotechnology.*1992;10:225-250.
21. Sodian R, Sperling JS, Martin DP, Mayer JE Jr, Vacanti JP. Fabrication of a trileaflet heart valve scaffold from a poly-hydroxyalkanoate biopolyester for use in a tissue engineering. *Tissue Eng.*2000;6:183-188.
22. Shinoka T, Clinical application of tissue-engineered vascular grafts seeded with autologous bone marrow cells. Abstract presented at the Tissue Engineering Society International Meeting, Orlando, FL, 2003.
23. Ye FL, Xu ZU, Zhang BR. Preparation of acellularized porcine heart valve and seeding of bovine aortic endothelial cells. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.*2003;17:493-495.
24. Tranquillo R, Girton T, Neidert M. Tissue Equivalent Approach to a Tissue-Engineered cardiovascular valve. Minneapolis: Regents of the University of Minnesota; 2003.
25. Maish MS, Hoffman-Kim D, Krueger PM, Souza JM, Hopkins RA. Tricuspid valve biopsy: A potential source of cardiac myofibroblast cells for tissue-engineered heart valves. *J Heart Valve Dis.* 12,264,2003.

26. Bertipaglia B, ortolani F, petrelli L, Gerosa G, Spina M, Sartore S. Cell characterisation of porcine aortic valve and decellularized leaflets repopulated with aortic valve interstitial cells: the VESALIO Project. *Ann Thorac Surg.*2003;75:1274-1282.
27. Biglioli P, Spampinato N, Cannata A, Musumeci A, Parolari A, Alamanni F. Long-term outcomes of the Carpentier-Edwards pericardial valve prosthesis in the aortic position: effect of patient age. *J heart Valve Dis.* 2004;13(suppl 1):S49-S51.
28. Kanter KR, Budde JM, Parks WJ, Tam VK, Sharma S, Fyfe DA. One hundred pulmonary valve replacements in children after relief of right ventricular outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg.*2002;73:1801-1806;discussion 1806-1807.

KLINIČKO PRAĆENJE BOLESNIKA SA UGRAĐENIM VEŠTAČKIM SRČANIM VALVULAMA

Biljana B. Obrenović-Kirčanski, Subotić L. Sava

Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Prof. dr Biljana Obrenović-Kirčanski, Klinika za kardiologiju, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Ul. Koste Todorovića 8, 11000 Beograd

Telefon: +381 11 361 7777/33-15, +381 11 363 5485, 064 1369 520, Fax: +381 11 361 57 86

E-mail: biljanaok@eunet.yu

FOLLOW-UP VISITS IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

Biljana B. Obrenović-Kirčanski, Subotić L. Sava

Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Authors address:

Prof. Biljana Obrenović-Kirčanski, MD, PhD, Institute for the Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, 8 Koste Todorovića, 11000 Belgrade

E-mail: biljanaok@eunet.yu

SAŽETAK

Valvularna hirurgija, zajedno sa popravljanjem hirurške tehnike, optimiziranje vremena intervencije i bolje medikamentozno lečenje su značajno smanjili mortalitet i morbiditet bolesnika sa valvularnim srčanim manama. Međutim, bolesnici kojima je ugrađena veštačka valvula nisu izlečeni, već i dalje imaju ozbiljno srčano obolenje i moraju biti redovno kontrolisani. Interval između rutinskih kontrolnih pregleda varira: asimptomatski bolesnici bez komplikacija se kontrolišu jednom godišnje (klinički pregled, laboratorijske analize krvi, EKG, rentgenskopija - ne rutinski) i ehokardiografski pregled (postoperativno radi evaluacije valvule i kasnije za bolesnike sa mehaničkim valvulama u slučaju sumnje na disfunkciju valvule, leve komore ili drugih valvula, a kod bolesnika sa biološkim valvula redovno od pete postoperativne godine). Svi bolesnici sa veštačkim valvulama zahtevaju antibiotsku profilaksu infektivnog endokarditisa i recidiva reumatske groznice. Bolesnicima sa mehaničkim veštačkim valvulama neophodna je doživotna antikoagulantna terapija, a bolesnicima sa biološkim valvulama prva tri meseca posle operacije (kasnije antiagregaciona terapija) ili u slučaju postojanja faktora rizika doživotno. Obzirom na veliki broj i značajnu dužinu života bolesnika sa veštačkim valvulama, sve su učestalije hirurške intervencije na drugim organima i sistemima iz čega proističe potreba za dobrom taktikom posebne specifične pripreme i sprovođenje režima antikoagulantne zaštite da bi se izbegla tromboza veštačke valvule ili tromboembolijske komplikacije, a postigli privremeni hemostatski uslovi za bezbedno izvođenje operativnih procedura. U radu su izložene preporuke za pripremu bolesnika sa veštačkim srčanim valvulama za navedene procedure.

Ključne reči: veštačke srčane valvule, kliničke kontrole

SUMMARY

Valvular replacement surgery, in conjunction with improvements in surgical technique, optimisation of the timing of intervention, and better medical management, has dramatically decreased morbidity and mortality for

patients with valvular heart disease. However, patients who have undergone valve replacement and not cured, but still have heart disease, and must be followed with the same care as patients with native valve disease. The interval between routine follow-up visits depends: asymptomatic uncomplicated patients on yearly intervals (including history, physical examination, blood analysis, ECG, chest X-ray in some patients), echocardiographic examination in the early postoperative evaluations and in suspicion to prosthetic valvular, left ventricular or dysfunction of other heart valves and in the patients with bioprostheses after the fifth year. All patients with prosthetic valves need appropriate antibiotics for prophylaxis against infective endocarditis and recurrence of rheumatic carditis. Patients with mechanical prostheses need anticoagulant therapy, as do patients with bioprostheses in the first 3 months after surgery and in the case of risk factors. Later, they need antiplatelet therapy. Since significant increase in survival and longevity of those patients, the possibility and necessity for non cardiac operative procedures are also increased. Individual adjustment and tailoring of anticoagulant and antiaggregation therapies according to accepted international protocols should be carefully done with necessary variation depending on the non cardiac organ and system involved: urgent either minor or major surgical interventions or elective surgery.

Key words: prosthetic heart valves, follow-up visit

Prirodna istorija valvularnih srčanih mana značajno je izmenjena uvođenjem hirurškog lečenja. Uznepredovale valvularne lezije, lečene samo medikamentozno, progrediraju, pogoršavaju funkcionalno stanje bolesnika i vremenom vode letalnom ishodu. Kod velikog broja bolesnika hirurška intervencija omogućava gubitak simptoma, poboljšanje funkcionalnog stanja i duže preživljavanje. Od uvođenja veštačkih srčanih valvula u lečenje valvularnih mana početkom šezdesetih godina prošlog veka do danas učinjen je veliki napredak u dizajnu i performansama veštačkih srčanih valvula [1-3]. Valvularna hirurgija, zajedno sa popravljanjem hirurške tehnike, optimiziranje vremena intervencije i bolje medikamentozno lečenje su značajno smanjili mortalitet i morbiditet bolesnika sa valvularnim srčanim manama. Međutim, bolesnici kojima je ugrađena veštačka valvula nisu izlečeni, već i dalje imaju ozbiljno srčano obolenje. Oni su zamenili nativnu valvularnu bolest za bolest veštačke valvule i moraju biti redovno kontrolisani [4]. Na klinički tok bolesnika sa veštačkim srčanim valvulama utiče nekoliko faktora: funkcija leve komore, progresija obolenja na drugim valvulama, plućna hipertenzija, druga srčana obolenja, komplikacije veštačkih valvula, srčana insuficijencija, uzrast, komorbiditeti, kao što su koronarna bolest, dijabetes melitus, bubrežna insuficijencija i obolenja pluća [5].

Izbor tipa valvule

Svaka od trenutno dostupnih veštačkih srčanih valvula ima određene prednosti, ali nijedna nije idealna. Izbor tipa veštačke valvule za ugrađivanje (mehaničke ili biološke) zavisi od nekoliko kliničkih faktora, od kojih su najznačajniji očekivana trajnost valvule i rizici antikoagulantne terapije. Dve velike randomizirane studije [6,7] su upoređivale dugotrajne rezultate posle ugrađivanja mehaničkih ili bioloških valvula. Veterans Affairs trial [6] je pratila 575 randomizovanih bolesnika između 1987. i 1992. godine. Mortalitet je bio niži kod pacijenata kojima je ugrađena aortna valvula korišćenjem mehaničke proteze, ali se razlika uočavala tek posle 10 godina. Degeneracija bioproteze je počinjala 5 godina posle ugrađivanja mitralne i 7 godina posle ugrađivanja aortne bioproteze. Degeneracija valvule se retko odgiravala kod pacijenata starijih od 65 godina. U Edinburgh Heart Valve trial [7] 541 bolesnik je randomizovan između 1975. i 1979. godine i praćen 20 godina. Učestalost

neželjenih događaja je bila značajno niža kod bolesnika sa mehaničkim valvulama, ali nije bilo razlike u preživljavanju. U obe studije incidenca tromboembolija i endokarditisa se nije značajno razlikovala, dok je krvarenje bilo veće kod mehaničkih valvula. Drugi faktori koji utiču na izbor tipa valvule uključuju očekivanu hemodinamiku, veličinu valvule i pacijenta, bolesnikove želje i način života i pridružena obolenja od kojih zavisi životni vek ili rizik od antikoagulantne terapije.

Današnji stavovi za izbor veštačke valvule su dati na Tabeli 1. i Tabeli 2.

Pošto još uvek nema raspoložive proteze koja je trajna, a da ne zahteva antikoagulantnu terapiju često odluka o ugradnji između ova dva tipa zahteva šire razmatranje i dogovor između bolesnika, kardiologa i kardiohirurga. Neke odluke su relativno lake. Kod starijih bolesnika koji su loši kandidati za dugotrajnu antikoagulantnu terapiju koriste se biološke valvule ako prosečna trajnost valvule premašuje očekivani životni vek bolesnika. Međutim, čak i kod starih bolesnika često se zbog produžetka životnog veka ugrađuju mehaničke

Indikacije	Klasa
1. bolesnici sa očekivanim dugim preživljavanjem	I
2. bolesnici sa već postojećom mehaničkom valvulom na drugom mestu od one na koju treba da se ugradi valvula	I
3. bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom, na hemodijalizi, ili sa hiperkalcemijom	II
4. bolesnici kojima je potrebna AKT zbog faktora rizika za tromboembolije*	IIa
5. bolesnici ≤ 65 godina za aortnu valvulu i ≤ 70 godina za mitralnu valvulu†	IIa
6. reoperacija zbog trombozirane biološke valvule	IIb
7. bolesnici koji ne mogu ili neće da uzimaju AKT	III

Tabela 1. Preporuke za zamenu valvula ugrađivanjem mehaničkih veštačkih srčanih valvula

*Faktori rizika: atrijalna fibrilacija, teška disfunkcija leve komore, prethodne tromboembolije, hiperkoagulabilna stanja. †Uzrast na kome se bolesnik razmatra za ugrađivanje bioloških valvula se zasniva na glavnoj redukciji strukturnog oštećenja valvule posle 65 godina i povećanom riziku od krvarenja u ovoj starosnoj grupi.

Indikacije	Klasa
1. bolesnici koji ne mogu ili neće da uzimaju AKT	I
2. bolesnici ≥ 65 godina* kojima je potrebna zamena aortne valvule i koji nemaju faktore rizika†	I
3. bolesnici za koje se smatra da će imati problema sa uzimanjem AKT u pogledu komplikacije	IIa
4. bolesnici > 70 godina* kojima je potrebna zamena mitralne valvule i koji nemaju faktore rizika za tromboembolije†	IIa
5. reoperacija zbog trombozirane mehaničke valvule	IIb
6. bolesnici < 65 godina*	IIb
7. bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom, na hemodijalizi, ili sa hiperkalcemijom	III
8. adolescenti koji još uvek rastu	III

Tabela 2. Preporuke za zamenu valvula ugrađivanjem bioloških veštačkih srčanih valvula

*Uzrast na kome se bolesnik razmatra za ugrađivanje bioloških valvula se zasniva na glavnoj redukciji strukturnog oštećenja valvule posle 65 godina i povećanom riziku od krvarenja u ovoj starosnoj grupi. †Faktori rizika: atrijalna fibrilacija, teška disfunkcija leve komore, prethodne tromboembolije, hiperkoagulabilna stanja.

valvule. Kod mlađih sa očekivanim vekom koji je veći od trajnosti bioloških valvula i bez kontraindikacija za hroničnu antikoagulantnu terapiju, ako nije moguća rekonstrukcija valvule, najviše odgovaraju mehaničke valvule. U nekim slučajevima optimalni izbor valvule je manje jasan. Na primer, mlada žena koja planira graviditet može želeći da izbegne antikoagulantnu terapiju iako je trajnost biološke proteze ograničena što će zahtevati reoperaciju posle nekoliko godina. Ovim bolesnicama je moguće koristiti plućni autograft. Kod mladih fizički aktivnih osoba koje žele da izbegnu nekomfornost i rizike antikoagulantne terapije odluka se donosi u dogovoru sa bolesnikom uzimajući u obzir poznatu trajnost mehaničkih valvula u poređenju sa mnogo ograničenijim podacima o dugotrajnom ishodu plućnog autografta.

MEDIKAMENTOZNO LEČENJE BOLESNIKA SA VEŠTAČKIM SRČANIM VALVULAMA

Kontrole i lečenje bolesnika posle ugradnje veštačkih srčanih valvula obuhvataju rutinske kliničke preglede i sistematično traženje eventualnih komplikacija veštačkih srčanih zalistaka (Tabela 3.).

Antikoagulantna terapija

Sistemske tromboembolije su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa veštačkim valvulama. Incidenca velikih embolija u odsustvu antikoagulantne terapije je 4 na 100 bolesničkih godina, sa antitrombotičnim lekovima (aspirinom) 2,2 na 100 bolesničkih godina, a sa kumarinskom terapijom se smanjuje na 1 na 100 bolesničkih godina [8]. Kvalitet

Hronična antikoagulantna terapija
održavanje optimalnog INR
izbegavanje interakcija lekova
Antibiotska profilaksa
prevencija infektivnog endokarditisa
prevencija recidiva reumatske groznice
Godišnji klinički pregledi
Periodični ehokardiografski pregledi

Tabela 3. *Medikamentozno lečenje posle ugradnje veštačkih srčanih valvula*

antikoagulantne terapije je najvažniji od činilaca koji utiču na rizik od tromboembolijskih komplikacija. Ostali činioci su: mitralna ili aortna lokalizacija ugrađene valvule, vrsta i tip ugrađene valvule, atrijska fibrilacija, uvećana leva pretkomora i intraoperativni nalaz tromba u levoj pretkomori [9]. Većina autora je saglasna da je doživotna antikoagulantna terapija neophodna svim bolesnicima sa ugrađenim mehaničkim veštačkim srčanim valvulama i tokom prvih tri meseca bolesnicima sa biološkim veštačkim valvulama (dok se ne završi endotelizacija manžete za koju se šije valvula), a i kasnije, ukoliko imaju atrijsku fibrilaciju, prethodne tromboembolije, ili intraoperativno otkriven trombus u levoj pretkomori.

Prilikom određivanja optimalnog protrombinskog vremena (koje se izražava INR-om) za oralnu antikoagulantnu terapiju moraju se uzeti u obzir faktori rizika koje bolesnik ima i trombogenost same valvule. Optimalni opseg oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa ugrađenim veštačkim srčanim zaliscima prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja za kardiologiju [10] dat je na Tabeli 4.

Za novi tip mehaničkih valvula se predlaže da INR bude 2,5 do 3,5, bioloških valvula 2,0 do 3,0, a za stari tip veštačkih valvula 3,0 do 4,5. Evropske [10] i američke preporuke [11] za primenu antikoagulantne terapije se u potpunosti ne slažu u odnosu na nivo antikoagulisnosti (prema američkim umeren nivo se predlaže sa ciljnim INR 2.0 do 3.0 za

INR prema srčanim uslovima i trombogenosti valvule		Bez faktora rizika	Sa faktorima rizika
		Sinusni ritam +	AF
		Leva pretkomora < 50 mm	Leva pretkomora > 50 mm
		Mitralni gradijent \emptyset	Mitralni gradijent +
		Leva komora normalna	EF leve komore < 35%
		Spontani eho kontrast \emptyset	Spontani eho kontrast +
		AVR	MVR,TVR,PVR
Trombogenost valvule (određena prema stepenu tromboza)[13-18]	Niska	2,5	3,0
	Srednja	3,0	3,5
	Visoka	3,5	4,0
Niska = Medtronic Hall, St.Jude Medical (bez Silzone), Carbomedics AVR, biološke valvule Srednja = Dvolisne valvule bez dovoljno podataka, Bjork-Shiley valvule Visoka = Lillehei Kaster, Omniscience, Starr Edwards			
AVR – zamena aortne valvule, MVR – zamena mitralne valvule, TVR – zamena trikuspidne valvule, PVR – zamena pulmonalne valvule			

Tabela 4. Optimalni INR za oralnu antikoagulantnu terapiju kod bolesnika sa ugrađenim mehaničkim veštačkim srčanim valvulama

određene bolesnike sa aortnim protezama, a visok nivo – 2.5-3.5 za bolesnike sa mitralnim i starijim tipom aortnih proteza).

Veliki broj studija se bavio ispitivanjem uticaja dodavanja antiagregacionih lekova antikoagulantnoj terapiji u cilju smanjivanja rizika od tromboembolijskih komplikacija. Nije pokazano da rizik od tromboembolija smanjuje dodavanje dipiridamola varfarinu. Dve od pet velikih randomiziranih studija su pokazale smanjenje embolijskih epizoda u 40-50% slučajeva, ali ne sa statističkom značajnošću. Veće doze aspirina dnevno (500 - 1000 mg) su smanjivale učestalost tromboembolija, ali je rizik od krvarenja bio visok, pa se ova kombinacija ne preporučuje [12]. Efekat se postiže i sa dodatkom malih doza aspirina (100mg), bez povećanja rizika od krvarenja [13]. Slični su rezultati japanske studije u kojoj je varfarin kombinovan sa dipiridamolom, aspirinom i tiklopidinom [14]. Poslednje objavljene evropske preporuke predlažu kombinaciju aspirina sa antagonistima vitamina K samo kod

pacijenata sa aterosklerozom i pacijenata koji su imali tromboembolijske komplikacije uprkos odgovarajuće antikoagulantne terapije, dok američne preporuke suregišu šire korišćenje.

Kontrola AKT

Povremeno neadekvatna AKT, tj. varijabilnost INR je veoma jak prediktivni faktor preživljavanja posle ugradnje veštačkih valvula. Ispitivanja tokom poslednjih godina su pokazala da se stabilnost ciljnog INR mnogo bolje ostvaruje putem specijalizovanih ambulanti za AKT i samokontrolom (self-monitoring) [15]. Posebno se smanjuje incidenca tromboembolija i krvarenja u poređenju sa konvencionalnim kontrolama.

Obzirom na veliki broj i značajnu dužinu života bolesnika sa veštačkim valvulama, sve su učestalije hirurške intervencije na drugim organima i sistemima iz čega proističe potreba za dobrom taktikom posebne specifične pripreme i sprovođenje režima antikoagulantne zaštite da bi se izbegla tromboza veštačke valvule [16,17] ili tromboembolijske komplikacije, a postigli privremeni hemostatski uslovi za bezbedno izvođenje operativnih procedura.

OPERATIVNE INTERVENCIJE KOD BOLESNIKA SA UGRAĐENIM VEŠTAČKIM SRČANIM VALVULAMA

Nesrčane hirurške intervencije

Bolesnicima sa ugrađenim veštačkim valvulama potrebno je prilagođavanje i podešavanje antikoagulantne i eventualne antiagregacione terapije, da bi se bezbedno sprovele dijagnostičke procedure, hirurške intervencije, kao i česti dentalni zahvati sa rizikom od krvavljenja. Prilagođavanje antikoagulantne terapije je potrebno i za oftalmološke, manje ili veće, hitne hirurške procedure, u slučajevima cerebralnog krvavljenja i kompleksnih gastrointestinalnih poremećaja, npr. krvarećeg ulkusa. Primena antikoagulantne terapije u većini ovih stanja nije ispitivana randomiziranim studijama [18]. Postoji nekoliko opservacionih studija [19] i retrospektivnih analiza. Mišljenja se razlikuju o tome šta je najbezbedniji nivo antikoagulantne terapije u različitim procedurama [20-23] kao i o proceni tromboembolijskog rizika koji tada postoji [24].

Prema studijama koje su ispitivale tromboembolije pri nesrčanim operacijama kod bolesnika sa mehaničkim valvulama incidenca varira između 0-2% kod bolesnika sa ugrađenim aortnom valvulama i između 11-20% kod bolesnika sa mitralnim valvulama [8,19,25-27]. Rizik koji se očekuje u slučaju prekida antikoagulantne terapije za vreme nesrčane hirurgije može biti viši od izračunatog, zavisno od individualnih faktora rizika za tromboembolijske događaje koji zavise od stanja pacijenta, valvule, hirurške procedure i patološkog procesa.

Preporučena antikoagulantna terapija [29] određena prema vrednosti INR pri hirurškim i dijagnostičkim procedurama prikazana je na Tabeli 5.

Dentalna hirurgija i interventne procedure

Stomatološke hirurške intervencije imaju najniži tromboembolijski rizik pri prekidu antikoagulantne terapije, kao i najniži rizik od krvavljenja [29]. Nastavak antikoagulantne

INR	
Vađenje zuba	< 2,5
Manje hirurške intervencije	< 2,0
Veće hirurške intervencije	< 1,5
Zamena heparinom kad je INR:	< 2,5 kod visokorizičnih bolesnika
Zamena heparinom kad je INR:	< 2,0 kod bolesnika sa uobičajenim rizikom
Kateterizacija levog srca	
Sones	< 2,5
Judkines	< 1,8

Tabela 5. Antikoagulantna terapija pre dijagnostičkih i hirurških procedura

terapije sa INR oko 2,0 može se smatrati bezbedim za ekstrakcije zuba; ta krvarenja je najčešće moguće rešiti lokalnim merama hemostaze [28,29].

Pre kateterizacije srca iz brahijalne arterije oralna antikoagulantna terapija se smanjuje dok INR nije ispod 2,5 a iz femoralne arterije ispod 1,8 [28].

Elektivne operacije

Manje hirurške procedure mogu se izvoditi pri INR < 2,0. Oralna antikoagulantna terapija se nastavlja uveče na dan operacije. Pre operacije katarakte i drugih plastičnih oftalmoloških operacija, ukoliko INR nije iznad terapijskog opsega, pojedini autori [21-22] ne predlažu prekidanje oralne antikoagulantne terapije.

Rizik od krvarenja kod **velikih hirurških intervencija** zavisi od vrste operacije [30]. Velike hirurške intervencije zahtevaju snižavanje INR < 1,5 kada se antikoagulisanost mora održavati sa heparinom, a bolesnik se pre operacije mora hospitalizovati. Heparin se započinje kod visokorizičnih bolesnika (kao što su bolesnici sa mehaničkim mitralnim valvulama) kad je INR < 2,5 i 2,0 kod bolesnika sa mehaničkim aortnim valvulama. Aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) treba da bude produženo na 1,5-2,0 u odnosu na kontrolno. Heparin se prekida 6 sati pre operacije i nastavlja 6-12 sati posle, ukoliko hirurški uslovi dozvoljavaju. Oralna antikoagulantna terapija se može ponovo dati 1-2 dana posle operacije [25,31].

Subkutana primena niskomolekularnih heparina (LMWH) za sada još nije odobrena za primenu kod bolesnika sa veštačkim srčanim zaliscima pre operacije [9], mada postoje radovi koji ukazuju na bezbednost njihove primene kod ovih bolesnika.

Hitne operacije

Kada je potrebno uraditi hitnu hiruršku intervenciju bolesnicima koji primaju oralnu antikoagulantnu terapiju, ona se neutrališe infuzijama sveže smrznute plazme. Doza se određuje prema svakom pacijentu posebno.

Mogu se dodati i male doze vitamina K [32]. Kompletno poništavanje dejstva oralne antikoagulantne terapije sa vitaminom K u velikim dozama može dovesti do produžene

rezistencije na oralne antikoagulantne lekove i moguće tromboze valvule i tromboembolija.

Trudnoća i porođaj

Rizik od trudnoće kod žena sa veštačkim valvulama je višestruk i pre koncepcije ga je potrebno razmotriti sa pacijentkinjom i njenom porodicom. Problemi mogu nastupiti zbog hemodinamskog opterećenja, hiperkoagulabilnog stanja za vreme trudnoće sa većim rizikom od tromboembolija, ubrzanim oštećenjem valvule kao i rizikom od oštećenja fetusa antikoagulantnom terapijom i drugim kardiovaskularnim lekovima. Većina pacijentkinja u I i II funkcionalnoj grupi mogu dobro da podnesu trudnoću.

Rizik i za majku i za dete je mali kod žena u dobrom funkcionalnom stanju, koje ne zahtevaju antikoagulantnu terapiju, i imaju biološke veštačke valvule. Međutim, problemi se javljaju kod pacijentkinja sa mehaničkim veštačkim valvulama i žena kojima je neophodna antikoagulantna terapija, a imaju biološke veštačke valvule. Oralna antikoagulantna terapija je teratogena i prati je veći broj pobačaja i preveremenih porođaja. Kod žena sa visokim rizikom od tromboembolija preporučuje se primena heparina u prvih i poslednjih 3-4 nedelje trudnoće, a u međuvremenu oralna antikoagulantna terapija sa INR između 2,0 i 3,0 [33]. Potrebno je da PTT bude 2,0-2,5 puta duže u odnosu na kontrolu. Heparin se prekida kada započne porođaj. Kod bolesnica sa novijim tipom veštačkih valvula može se primenjivati i subkutani heparin do trinaeste nedelje trudnoće. Ako je bolesnica primala oralnu antikoagulantnu terapiju, da bi se izbeglo krvarenje, radi se carski rez. Ako porođaj započne prevremeno, a pacijentkinja još uvek prima oralnu antikoagulantnu terapiju, preporučuje se završetak porođaja carskim rezom, s tim što se prethodno INR dovede na vrednosti ispod 2,0 [34].

Heparin se nastavlja nekoliko časova posle porođaja, ako nema krvarenja. S obzirom da antikoagulantna terapija ne prelazi u mleko moguće je dojenje.

Gastrointestinalna krvavljenja

Najčešće su posledica multipnih medikacija (kombinovane hronične terapije sa aspirinom u slučaju pridružene koronarne, cerebralne bolesti, ili povremenog uzimanja aspirina i nesteroidnih antireumatičnih lekova) koje pacijenti sa srčanim protezama već uzimaju i njihovog dejstva na gastričnu sluzokozu. Rano prepoznavanje, endoskopska dijagnostika i tretman su imperativni za preživljavanje. Prekid antikoagulatne terapije je neizbežan uz što bržu restauraciju svežom smrznutom plazmom. Agresivan endoskopski tretman neophodan je skoro paralelno, da bi se sprečio veliki gubitak krvi. Za većinu krvavljenja iz gornjih partija digestivnog trakta endoskopska dijagnostika je preduslov uspešne terapije.

Krvavljenja iz donjih partija digestivnog trakta se u principu uz endoskopsku dijagnostiku slično tretiraju. Hemoroidalna krvavljenja su interventno pristupačna regija, pa se uz korekciju INR na $< 1,8$ mogu hirurški zbrinuti.

ANTIBIOTSKA PROFILAKSA

Prevenција endokarditisa

Profilaksa infektivnog endokarditisa je posebno značajna kod bolesnika sa veštačkim valvulama. Ovi bolesnici se prema svim preporukama smatraju visokorizičnim za nastanak endokarditisa [35]. Mada je verovatnoća za nastanak endokarditisa kod bolesnika sa

Dentalne, oralne, respiratorne i ezofagealne procedure		
Stanje	Lek	Režim*
Standardna uobičajena profilaksa	Amoksicilin	Odrasli: 2.0g; deca 50mg/kg PO 1h pre procedure
Nemogućnost primene oralne terapije	Ampicilin	Odrasli: 2.0g IM ili IV; deca 50mg/kg IM ili IV 30 min pre procedure
Alergični na penicilin	Klindamicin ili Cefaleksin† ili cefadroxil† ili Azitromicin ili klaritromicin	Odrasli: 600mg; deca 20mg/kg PO 1h pre procedure Odrasli: 2.0g; deca 50mg/kg PO 1h pre procedure Odrasli: 500mg; deca 15mg/kg PO 1h pre procedure
Alergični na penicilin i nemogućnost primene oralne terapije	Klindamicin ili Cefazolin†	Odrasli: 600mg; deca 20mg/kg IV 30 min pre procedure Odrasli: 1.0g; deca 25mg/kg IM ili IV 30 min pre procedure

Tabela 6. Profilaksa infektivnog endokarditisa kod bolesnika sa veštačkim srčanim valvulama: Dentalne, oralne, respiratorne i ezofagealne procedure. *Ukupna doza za decu ne treba da prelazi dozu za odrasle.

†Cefalosporine ne treba koristiti kod bolesnika sa alergijom na penicilin.

Genitourinarne i gastrointestinalne procedure (bez ezofagealnih)		
Stanje	Lek(ovi)*	Režim†
Visikorizični bolesnici	Ampicilin plus gentamicin	Odrasli: ampicilin 2.0g IM/IV+gentamicin 1.5mg/kg IV ½-1h pre procedure. Šest sati kasnije ampicilin 1.0g IM/IV ili amoksicilin 1g PO Deca: ampicilin 50mg/kg IM/IV + gentamicin 1.5mg/kg IV ½-1h pre procedure. Šest sati kasnije ampicilin 25mg/kg IM/IV ili amoksicilin 25mg/kg PO.
Visikorizični bolesnici alergični na ampicilin/ amoksicilin	Vankomicin plus gentamicin	Odrasli: vankomicin 1.0g IV plus gentamicin 1.5mg/kg IV/IM ½ h pre procedure. Deca: vankomicin 20mg/kg IV plus gentamicin 1.5mg/kg IV/IM ½ h pre procedure

Tabela 7. Profilaksa infektivnog endokarditisa kod bolesnika sa veštačkim srčanim valvulama: Genitourinarne i gastrointestinalne procedure (bez ezofagealnih). *Ne preporučuje se druga doza vankomicina ili gentamicina.

†Ukupna doza za decu ne treba da prelazi dozu za odrasle.

homografovima i autografovima manja nego kod drugih tipova veštačkih valvula, preporučuje se profilaksa endokarditisa i ovim bolesnicima, jer je često prisutan mali stepen valvularne regurgitacije. Antibiotiska profilaksa se sprovodi uvek kada postoji mogućnost bakteriemije. Indikacije za antibiotisku profilaksu su šire nego kod bolesnika koji imaju samo obolenje nativnog zaliska. Antibiotiska profilaksa je potrebna svim bolesnicima kojima predstoje: dentalne intervencije sa krvarenjem, tonzilektomija, bronhoskopija, intervencije u genitourinarnom traktu (kao što su cistoskopija, resekcija prostate, abortus i dr.), digestivne hirurške intervencije ili endoskopske procedure u digestivnom sistemu, biopsija jetre, nazotrahealna intubacija, hemodijaliza (Tabela 6. i Tabela 7.).

PREVENCIJA RECIDIVA REUMATSKE GROZNICE

Bolesnici sa reumatskim obolenjem srca i posle operacije imaju potrebu za sekundarnom profilaksom (najčešće je to benzatin penicilinom 1 200 000 j. / 4 nedelje) [36].

Klinički pregledi

Preporučuju se periodične kontrole svim pacijentima u cilju ranog otkrivanja disfunkcije ili degeneracije valvule. Osnovni oblik kontrola bolesnika obuhvata istoriju bolesti, tj. anamnezu i fizikalni pregled, najređe jednom godišnje. Oni predstavljaju prvi vodič u otkrivanju eventualnih komplikacija. Pored bazalnog ehokardiografskog pregleda posle operativnog zahvata, ehokardiografske kontrole se sprovode na određene vremenske intervale. Druge metode za evaluaciju funkcije valvule uključuju fluoroskopsku procenu pokretljivosti diska, invazivno merenje intrakardijalnih pritisaka, angiografiju leve komore ili aortografiju. Ovi pristupi su predviđeni za one kliničke situacije za koje neinvazivni podaci nisu dovoljno dijagnostički.

Auskultatorni nalaz

Svaki tip veštačkih valvula ima specifičan auskultatorni nalaz [37] uslovljen samom valvulom i promenama toka krvi zbog valvule (Tabela 8). Promena auskultatornog nalaza može da bude najraniji putokaz u otkrivanju disfunkcije veštačkih valvula.

Sve mehaničke veštačke valvule imaju glasan metalni ton zatvaranja, dok se sličan zvuk otvaranja dobro čuje kod valvula sa kavezom i lopticom, ali ne i kod valvula sa diskom i dvolisnih veštačkih valvula. Tonovi otvaranja i zatvaranja kod valvula sa lopticom odgovaraju maksimalnim pokretima loptice. Na mitralnom ušću čuje se vrlo izražen zvuk otvaranja, koji se može otkriti 0,1s posle II aortnog tona. Skraćenje ili produženje ovog intervala ukazuje na opstrukciju valvule ili ometene ekscurzije loptice. Zbog turbulencije toka krvi preko aortne ili mitralne valvule, kao i u izlaznom koritu leve komore kod bolesnika sa veštačkom mitralnom valvulom, česti su sistolni šumovi, dok dijastolni šumovi ukazuju na disfunkciju ili opstrukciju. Nekad se kod valvula sa diskom može čuti sasvim blag dijastolni šum zbog turbulentnog protoka preko valvule. Na aortnoj poziciji sistolni šum je uobičajen zbog turbulentnog protoka preko valvule, dok dijastolni šum predstavlja znak disfunkcije. Prigušivanje klika valvule ukazuje na mogućnost razvoja tromboze

Vrsta valvule	ton zatvaranja	ton otvaranja	sistolni šum	dijastolni šum
Mehaničke				
sa kavezom i lopticom	+	+	+(aortna pozicija)	
sa diskom	+		+(aortna pozicija)	
dvolisne	+		+(aortna pozicija)	
Biološke				
mitralne	+(mekan)			
aortne	+(mekan)	+(svinjske sa stentom)		

Tabela 8. Normalan auskultatorni nalaz kod bolesnika sa veštačkim srčanim valvulama

valvule ili stvaranje panusa. Važno je pratiti klinički nalaz serijski koristeći bazalni nalaz za upoređenje pošto promena u fizikalnom nalazu ukazuje na mogućnost nastanka disfunkcije valvule. Bazalni fizikalni nalaz je posebno značajan kod bolesnika sa pridruženim drugim valvularnim lezijama da bi se one razlikovale od disfunkcije prostetičnih valvula.

Biološke valvule stvaraju mnogo slabije tonove od mehaničkih. Normalno se čuju tonovi zatvaranja valvula, a ne i otvaranja. Aortne biološke valvule mogu imati sistolni šum (čest kod stentiranih svinjskih proteza na aortnoj poziciji), ali je dijastolni šum uvek znak disfunkcije, kao i sistolni šum nad biološkom mitralnom valvulom.

Rentgenski nalaz

Rentgenski pregled može da pomogne u otkrivanju tipa valvule, kalcifikacija hetero ili homografta, a skopija pokazuje kretanje valvule i može otkriti znake disfunkcije - klaćenje, odnosno nestabilnost proteze, ograničenu pokretljivost zatvarača ili teške komplikacije kakve su pomeranje loptice ili diska [37].

Ehokardiografija

Ehokardiografski pregledi se sprovode na određenje vremenske intervale i vanredno u slučaju sumnje na disfunkciju valvule ili drugih pogoršanja stanja bolesnika (Videti poglavlje B. Vujisić-Tešić).

LITERATURA

1. Harken DE, Sorow Ms, Taylor MC: Parial and complete prostheses in aortic insufficiency. J Thorac Cardiovasc surg 1960;40:744.
2. StarrA, Edwards ML: Mitral replacement: clinical experience with a ball-cage prosthesis. Ann Surg 1961;1954:726.
3. Braunwald NS, Cooper, Morrow AG: Complete replacement of the mitral valve. J Thorac Cardiovasc Surg 1960;40:1.

4. Rahimtoola SH. Early valve replacement for preservation of ventricular function? *Am J Cardiol* 1977;40:472–5.
5. Rahimtoola SH. Lessons learned about the determinants of the results of valve surgery. *Circulation* 1988;78:1503–7.
6. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rachimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart valve replacement with a mechanical valve or bioprostheses: Veteran Affairs Cooperative Study on Valvular Heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1289-1296.
7. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med* 1992; 324:573-579.
8. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635–41.
9. Butchart EG, Ionecu A, Payne N, Giddings J, Grunkemeier GL, Fraser AG. A new scoring system to determine thromboembolic risk after heart valve replacement. *Circulation* 2003; 108(Suppl. II):68-74.
10. Butchart EG, Gohlke-Barlof C, Antunes MJ et al. Recommendations for management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005; 22:2463-71.6.
11. Bonow RO, Carabello BA, Kanu Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, MD, Freed MD et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. <http://www.circulationaha.org>.
12. Israel DH, Sharma SK, Fuster V: Antithrombotic therapy in prosthetic valve replacement. *Am Heart J* 1994; 127:400.
13. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A i sar: A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524.
14. Hayashi JI, Nakazawa S, Oguma F i sar: Combined warfarin and antiplatelet therapy after St. Jude Medical valve replacement for mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:672.
15. Koethe H, Minami K, Boething D et al. INR self management permits lower anticoagulation level after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2003;108 (Suppl): II75-II78.
16. Bošković D, Elezović I, Bošković D, Simin N, Rolović Z, Josipović V. Late thrombosis of the Bjork-Shiley titling disc valve in the tricuspid position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:1-8.
17. Obrenović-Kirčanski B, Bošković D, Vujisić-Tešić B, Parapid B, Đukić P, Elezović I, Bošković D, Milić N, Ostojić M. Fibrinolytic therapy for right-sided artificial valve thrombosis – our long - term follow - up experience. *Arch Mal Coeur Vaiss* (in press).
18. Buchart EG, Lewis PA, Bethel JA, Breckenridge IM. Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Recommendations for Medtronic Hall valve. *Circulation* 1991; 84(Suppl III):61-9.
19. McIntyre H. Management during dental surgery of patients on anticoagulants. *Lancet* 1976;i:99-100.

20. Katholi R, Nolan S, McGuire L. Living with prosthetic valves: subsequent noncardiac operations and the risk of thromboembolism or hemorrhage. *Am Heart J* 1976; 92:1 62-7.
21. Butchart EG, Bodnar E, eds. *Thrombosis, embolism and bleeding*. London: ICR Publishers, 1992: 293–317.
22. Robinson GA, Nylander A. Warfarin and cataract extraction. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:702-3.
23. Bartley GB. Oculoplastic surgery in patients receiving warfarin: suggestions for management. *OphthalmicPlastic and Reconstructive Surgery* 1996;12:229-30.
24. Stone LS, Kline OR, Sklav C. Intraocular lenses and anticoagulation. *J Am Intraocul Implant Soc* 1985;11:165-8.
25. Bonow RO, Carobello B, DeLeon AC, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486–8.
26. Carrel TP, Klingenmann W, Mohacsi PJ, et al. Perioperative bleeding and thromboembolic risk during non-cardiac surgery in patients with mechanical prosthetic heart valves: an institutional review. *J Heart Valve Dis* 1999;8:392–8.
27. Tinker J, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses. *JAMA* 1978;239:738-9.
28. Gohlke-Bärwolf C, Acar J, Oakley C, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Study group of the working group on valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995;16:1320–30.
29. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med*1998;158:1610–16.
30. Torn M, Rosendaal FR Oral anticoagulation in surgical procedures: risk and recommendations. *Br J Haematol* 2003; 123:676-682.
31. British Society of Haematology. British committee for standards in haematology guidelines on oral anticoagulation, 3rd ed. *Br J Haematol* 1998; 101:374–87.
32. Weibert RT, The Le D, Kaiser SR, et al. Correction of excessive anticoagulation with low-dose oral vitamin K1. *Ann Intern Med*1997;125:959–62.
33. Ad Hoc Committee of the Working Group on Valvular Heart Disease, European Society of Cardiology: Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *J Heart Valve Dis* 1993; 2:298.
34. Hall FDR, Oliver J, Rossouw GJ, Grove D, Doubell AF. Pregnancy outcome in women with prosthetic valves. *J Obst Gynaecol* 2001; 21:149-153.
35. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358–66.mm
36. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995;96:758–64.

37. Smith ND, Raizada V, Abrams J: Auscultation of the normally functioning prosthetic valve. *Ann Intern Med* 1981; 95: 594-598.
38. Sands MJ i sar: Diagnostic value of cinefluoroscopy in the evaluation of prosthetic heart valve dysfunction. *Am Heart J* 1982; 104:662.

EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA VEŠTAČKIH SRČANIH VALVULA

Bosiljka Vujisić – Tešić, Milan Petrović, Biljana Obrenović-Kirćanski, Marija Boričić, Biljana Radojković-Ćirović, Ivana Nedeljković

Institut za kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije, Beograd

Adresa autora:

Profesor Dr Bosiljka Vujisić – Tešić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički Centar Srbije, 11000 Beograd, Koste Todorovića 8. Srbija; E-mail: bosavt@eunet.yu

ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF THE PROSTHETIC HEART VALVES

Bosiljka Vujisić – Tešić, Milan Petrović, Biljana Obrenović-Kirćanski, Marija Boričić, Biljana Radojković-Ćirović, Ivana Nedeljković

Institute for Cardiovascular Diseases, University Clinical Center of Serbia, Belgrade

Authors address:

Bosiljka Vujisić – Tešić MD, PHD, Institute for Cardiovascular Diseases, University Clinical Center of Serbia, 11000 Belgrade, Koste Todorovića 8, Serbia; E-mail: bosavt@eunet.yu

SAŽETAK

Uprkos značajnom napretku u dizajniranju veštačkih proteza i velikom iskustvu u vođenju bolesnika sa veštačkim valvulama, različite komplikacije vezane za prisustvo veštačke valvule mogu nastati kod ovih bolesnika. Kod većine simptomatskih bolesnika sa veštačkim zaliscima, ehokardiografskim pregledom se može razrešiti dilema da li su tegobe bolesnika posledica disfunkcije veštačke proteze, oštećenja srčanog mišića ili napredovanja bolesti drugih nativnih valvula. Postoji više načina za klasifikaciju veštačkih valvula, prema poziciji, materijalu i funkcionalnom dizajnu. Svaka tip valvule ima jedinstvene ehokardiografske karakteristike koje se moraju poznavati, radi tačne procene njihove funkcije. Kada transtorakna ehokardiografija (TTE) nije dovoljna za procenu funkcije proteze, transezofagusnom ehokardiografijom (TEE) se mogu dobiti dodatne informacije. Pomoću kolor Doppler ehokardiografije mogu se odrediti karakteristike protoka kao i prisustvo valvularnih i paravalvularnih regurgitacija. Kompletna procena veštačkih proteza podrazumeva određivanje transvalvularnog gradijenta kontinualnim (CW) Dopplerom. Transvalvularni gradijenti zavise od veličine i tipa proteze kao i prisutva intravalvularne obstrukcije zbog tromboze ili urastanja nativnog tkiva (panus). Transvalvularni gradijent može biti povećan i u stanjima povećanog minutnog volumena kao što su anemija, hipertireoza ili trudnoća. Anterogradni transvalvularni protok je povećan i u prisustvu velikih paravalvularnih regurgitacija. Tromboza veštačkih valvula je ozbiljna komplikacija koja se češće nalazi na mehaničkim nego na biološkim valvulama. Mnogi bolesnici sa trombozom imaju i urastanje endokardnog tkiva koje dovodi do parcijalne obstrukcije valvule. Pokretne trombotične mase mogu biti vizualizovane unutar veštačke valvule, naročito TEE metodom. Nepotpuno ili intermitentno otvaranje i zatvaranje okludera može biti otkriveno kod bolesnika sa trombozom valvule. Paravalvularna regurgitacija treba pobuditi sumnju na postojanje valvularnog endokarditisa. TTE i TEE su veoma korisne za otkrivanje komplikacija endokarditisa kao što su miokardni abscesi, dehiscencije valvula kao i velike vegetacije sa rizikom za embolizaciju.

Cljučne reči: veštačke srčane valvule, ehokardiografija

ABSTRACT

In majority patients echocardiography may determine whether the patient's symptoms result from prosthetic valve abnormality or whether ventricular dysfunction. Complications of valvular prostheses can be classified as

follows: thrombosis and tromboembolic complication, infection, structural degeneration and nonstructural failure such as paravalvular leak and tissue overgrowth. There are several ways to classify prosthetic heart valves: by location, by composition, and by functional design. Each valve has unique echocardiographic characteristics, and different valves can be evaluated to varying degrees using transthoracic (TTE) and transesophageal echocardiography (TEE).

Color Doppler echocardiography is evidently crucial for determining the flow characteristics of a valve and the presence of valvular or paravalvular regurgitation. Complete evaluation of prosthetic valves requires detailed CW Doppler examination to estimate the transvalvular gradients. Transvalvular gradients are determined by several factors: The annular size of the prosthesis, the amount and the pattern of transvalvular flow, and the presence of intravalvular obstruction. Transvalvular gradients are often higher in high-output states, such as in anemia, hyperthyroidism, and pregnancy. Forward transvalvular flow also may be increased in the presence of large paravalvular regurgitant leaks. Prosthetic valve thrombosis is a serious complication of both mechanical and bioprosthetic valves. The incidence is higher for mechanical prostheses. Many patients with prosthetic thrombosis also have redundant endocardial tissue growth (pannus) partially obstructing the prosthesis. Single or multiple echo densities representing thrombus are often visualized within the valve. The paravalvular leak can be seen owing to endocarditis. TTE and TEE are very useful to detect the presence of complications such as myocardial abscess, prosthetic dehiscence, and large vegetations at risk for embolization.

Key words: prosthetic heart valves, echocardiography

UVOD

Od 1960 god. kada je prvi put uspešno ugrađen veštački zalistak, hiruško lečenje valvularnih mana je u stalnom usponu. I ako je ugrađivanje veštačkih zalistaka jedina šansa velikom broju bolesnika sa teškim oštećenjem valvularnog aparata, postoperativni mortalitet i komplikacije vezane za ugradnju i prisustvo veštačke valvule su još uvek česte. Tu su na prvom mestu infekcije, mehanička oštećenja zalistaka, tromboza proteze sa tromboemboliskim komplikacijama, dehiscencije šavova i hemolitičke anemije.[1,2]

Postoje različite klasifikacije veštačkih zalistaka. Prema materijalu od kojeg su izgrađene mogu biti mehaničke i biološke, a prema poziciji ugrađivanja mogu se podeliti na mitralne, aortne ili trikuspidne.[3] Za razmevanje ehokardiografskog prikaza neophodno je poznavanje funkcionalnih obeležja veštačkih proteza. Mehaničke valvule mogu biti: sa centralno postavljenom lopticom (npr. Starr - Edwards), sa centralno postavljenim diskom (npr. Beall), sa ekscentrično postavljenim diskom (npr. Björk - Shiley) ili sa dvolisnim diskom (npr. ST. Jude, Carbomedics).

M- mod i dvodimenzijaska ehokardiografija

Standardnom M - mod i 2D tehnikom, može da se dobiti niz podataka o morfologiji i funkciji veštačkih zalistaka.[4] Međutim, nekada, proteze mogu biti samo indirektno procenjene ovim metodama. Za sve vrste veštačkih zalistaka je karakteristično da imaju kružni držač od metala, ili nekog drugog veštačkog materijala, koji jako reflektuje ultrazvuk, tako da različiti modeli mnogih primenjenih tipova ne mogu biti u dovoljnoj meri razlikovani (sl. 1., sl.2)

U svih bolesnika sa sumnjivom disfunkcijom veštačkih valvula, koja nije potvrđena transtoraknim (TTE) pregledom, indikovana je transezofagusna ehokardiografija (TEE). Sonde visoke frekvencije, gubitak interferencije kostiju, pluća ili mekih tkiva, kao i blizina srca, poboljšavaju ehokardiografski prikaz veštačkih valvula.[5,6]

Dvodimenzijaska ehokardiografija pruža više informacija o morfologiji veštačkih valvula, kao i kvalitativnoj proceni amplitude okludera (loptica, disk) koja se procenjuje iz apikalne pozicije.



Sl. 1.
Objašnjenje dato u tekstu

Na slici 1. prikazana je normalno funkcionalna Bjork - Shiley proteza na mitralnoj poziciji sa amplitudom diska od 17mm. Akustične senke koje se projektuju iza veštačke valvule, ometaju pregled leve pretkomore.

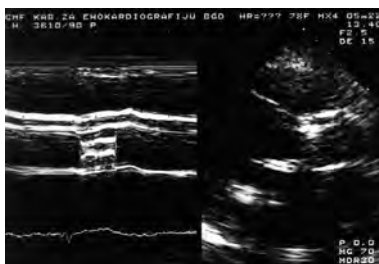
Kod veštačkih zalistaka tipa ST. Jude proteze, koja se sastoji od dva diska strujanje krvi je laminarno, što je nasuprot ostalim mehaničkim valvulama hemodinamski povoljnije.



Sl. 2
Objašnjenje dato u tekstu. LV- leva komora, LA - leva pretkomora, RV - desna komora, RA desna pretkomora

Na sl. 2. prikazana je ST. Jude valvula na mitralnoj poziciji. U potpuno otvorenom položaju proteza ima mali centralni otvor između dva listića i dva velika lateralna otvora. Neposredno sa početkom ventrikularne kontrakcije listići zalistka se spajaju i eho slike izčezava pozadi kružnog držača.

Kod zamene aortalnih zalistaka sve se proteze tako stavljaju da ehoi prstena, zalistka i korena aorte po pravilu ne mogu biti razlikovani. Jaka refleksija metalnog prstena, često presvučena teflonom, prouzrokuje gotovo uvek više ehoa oko prednjeg i zadnjeg zida aorte, što utiče na procenu rada veštačke aortalne valvule.



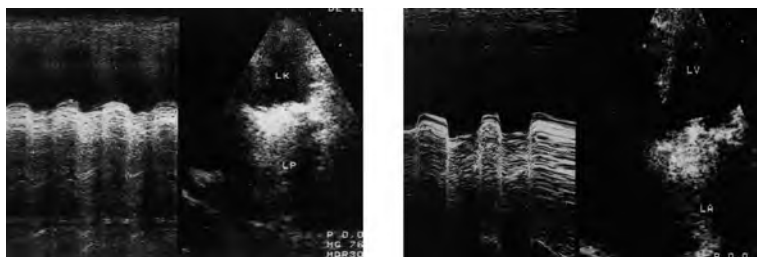
Sl. 3.
Objašnjenje dato u tekstu

Na sl. 3. prikazana je Carbomedics valvula na aortnoj poziciji, u jednodimenzijskoj (levo) i dvodimenzijskoj tehnici (desni deo slike). Zapaniti eho zida aorte, prstena i tri otvora valvule tokom sistole.



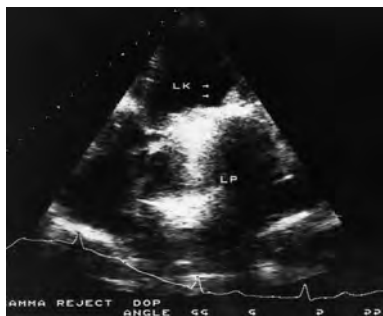
Sl. 4.
Biološka valvula na mitralnoj poziciji (vv) kao i tromb u levoj pretkomori

Dvodimenzijaska ehokardiografija je metoda izbora za proučavanje bioproteza. Listići normalne bioproteze su tanki i ne prelaze debljinu od 3mm. U parasternalnom i poprečnom preseku kao i pregledu sa vrha srca vide se samo dva od tri u krug savijena držača, koji su vidljivi ispod površine zalistka kao trnovi koji štrče upolje (kao potkovića) (sl.4). Ako se pojavi treći držač u dijastoli a gubi se tokom sistole uz naginjanje prstena zalistka ukazuje na postojanje dehiscencije valvule. Na dehiscenciju listića ukazuje i prelaženje listića izvan ringa tokom sistole u levu pretkomoru. Ukoliko su listići zadebljani ili pokazuju smanjenu amplitudu pokreta, ovakav nalaz ukazuje na razvijanje fibroze, kalcifikacija i stenoze. [6,7,8]



Sl. 5.
M-mod i 2D prikaz trombozirane mitralne valvule sa diskom pre (levo) i posle primene streptokinaze (desno). Uočiti povećanje ampliture diska posle primenjene terapije.

Pažljivim posmatranjem pokreta diska mehanike valvule mogu se otkriti promene u amplitudi, koje ukoliko su smanjene mogu ukazivati na postojanje tromboze (sl. 5).



Sl. 6.
Objašnjenje dato u tekstu. LK leva komora, LP leva pretkomora.

U nekim slučajevima TTE pregledom se može uočiti tromb na veštačkoj protezi, obeležen strelicama na slici 6.

Transezofagusna ehokardiografija je optimalna metoda za studiranje pretkomorske strane mitralne valvule, kada je potrebno da se isključi infektivni endokarditis, tromb ili



Sl. 7.
Objašnjenje dato u tekstu.

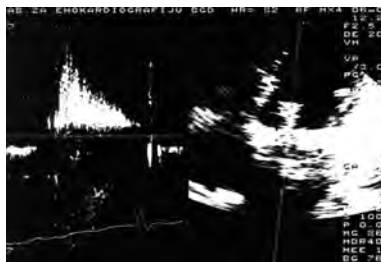
urastanje vezivnog tkiva u valvulu (panus). Na slici 7. je prikazan TEE nalaz trombozirane mitralne valvule i postojanje tromba u aurikuli leve pretkomore.

TEE je metoda izbora i kod bolesnika sa tromboemboliskim komplikacijama i normalnim funkcionalnim TTE parametrima veštačke proteze. U ovim slučajevima se najčešće nalaze trombi koji ne izazivaju okluziju valvule. Identifikacija ovih tromboza je izuzetno retka transtorakalnim pregledom.

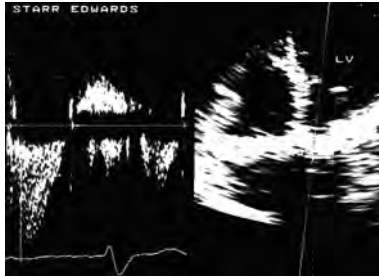
Doppler ehokardiografija

Razvoj Doppler ehokardiografije dao je novu dimenziju neinvazivnoj proceni funkcije veštačkih valvula. Maksimalne i srednje brzine protoka, kao i gradijenti pritiska određeni kontinualnim Dopplerom (CW), koreliraju sa funkcionalnim parametrima dobijenim kateterizacijom srca.[5,6,7] Pored ovih parametara kod proteza na mitralnoj i trikuspidalnoj poziciji se određuje poluvreme pada pritiska i efektivna površina veštačke valvule.[8]

Pre bilo kakve procene veštačkih valvula Doppler ehokardiografijom, treba znati da su sve proteze same po sebi obstruktivne. Pad pritiska ili gradijent preko restriktivnog otvora u vezi je sa povećanom anterogradnom brzinom protoka.[9] Na tabeli 1. i 2. su prikazani Doppler ehokardiografski parametri, normalno funkcionalnih, najčešće ugrađivanih veštačkih valvula na mitralnoj i aortnoj poziciji.



Sl. 8.
2D i Doppler prikaz normalno funkcionalne Björk - Shiley mitralne proteze



Sl. 9.
2D i Doppler prikaz normalno funkcionalne Starr Edwards aortne proteze

Na slici 8 i 9. prikazani su Doppler zapisi kod normalno funkcionalne mitralne i aortne valvulule sa povećanim brzinama protoka u odnosu na nativne valvule.

<i>Veštačka valvula</i>	<i>Broj bolesnika</i>	<i>Max brzina (m/sec)</i>	<i>Srednji gradijent (mmHg)</i>	<i>Poluvreme pritiska (msec)</i>	<i>Efektivna površina (cm²)</i>
Starro Edwards	43	1.9 ± 0.4	4.6 ± 2.4	109,5 ± 27	2.0 ± 0.5
St. Jude	156	1.6 ± 0.3	3.5 ± 1.3	76.5 ± 17	2.9 ± 0.6
Björk – Shiley	128	1.6 ± 0.3	2.9 ± 1.6	90 ± 22	2.4 ± 0.6
Carpentier-Edwards	75	1.8 ± 0.2	6.5 ± 2	90 ± 25	2.5 ± 0.7
Ionescu – Shiley	29	1.5 ± 0.3	3.3 ± 1.2	93 ± 25	2.4 ± 0.8

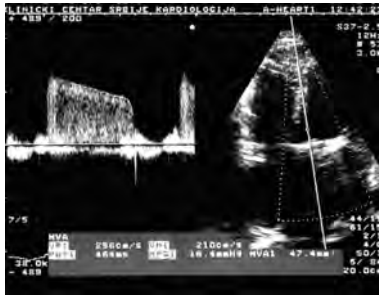
Tabela 1. Doppler ehokardiografske karakteristike normalno funkcionalnih mitralnih veštačkih valvula. Posumnjati na disfunkciju mitralne proteze kada je srednji gradijent veći od 8mmHg, a HT veće od 170 ml/sec.

<i>Tip veštačke valvule</i>	<i>broj bolesnika</i>	<i>Maksimalni gradijent (mmHg)</i>	<i>Srednji gradijent (mm Hg)</i>
Starr o Edwards	56	39 ± 12	24 ± 4
ST. Jude	70	25 ± 5	12.5 ± 6
Björk - Shiley	102	24 ± 9	14 ± 5
Carpentier - Edwards	143	23 ± 9	14 ± 6
Ionescu - Shiley	32	25 ± 8	14 ± 4

Tabela 2. Doppler ehokardiografske vrednosti gradijenata normalno funkcionalnih veštačkih aortnih valvula. Maksimalni gradijent preko aortne valvulule veći od 40 mmHg i srednji preko 30mmHG treba observirati u smislu disfunkcije.

Kolor Doppler ehokardiografijom (KD) je omogućeno prikazivanje transvalvularnog profila protoka koji zavisi od tipa proteze. KD ehokardiografija je veoma korisna metoda za otkrivanje i kvantifikaciju transvalvularnih ili paravalvularnih regurgitacija.[9,10]

Transvalvularni gradijenti zavise od veličine i tipa proteze kao i prisutva intravalvularne obstrukcije zbog tromboze ili urastanja nativnog tkiva (panus). Na slici br 10 je prikazan



Sl. 10.
Objašnjenje dato u tekstu

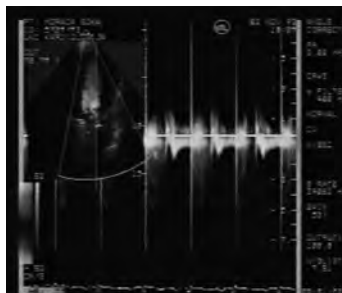
protok preko trombozirane mitralne veštačke valvule sa srednjim gradijentom od 16.4 mmHg i površinom mitralnog ušća ispod 0.5 cm², kod bolesnice sa edemom pluća.

Transvalvularni gradijent može biti povećan i u stanjima povećanog minutnog volumena kao što su anemija, hipertireoza ili trudnoća. Anterogradni transvalvularni protok je povećan i u prisustvu velikih paravalvularnih regurgitacija.

Nesrazmerno mala proteza u odnosu na veličinu tela može usloviti nalaz stenozе u odsustvu svake valvularne disfunkcije (patient - prothesis mis-match). Iz navedenih razloga bolesnici posle ugradnje veštačke valvule moraju imati urađjen Doppler ehokardiografski pregled kao i određenu brzinu protoka i gradijent preko valvule, koji će se u daljem toku pratiti. Svako povećanje gradijenta, progresivna dilatacija šupljina, pojava plućne hipertenzije i persistentna hipertrofija leve komore treba da pobudi sumnju na postojanje disfunkcije proteze.

Kolor Doppler ehokardiografijom je moguća procena profila protoka kroz veštačku valvulu. Svaki tip valvule ima karakterističan nalaz protoka u sistoli i dijastoli. Biološke valvule imaju jedan centralni otvor, tako da je dijastolni utok sličan nativnoj valvuli. Valvule sa jednim diskom imaju dva otvora, dok one sa dva diska imaju tri otvora i isti broj mlazeva dijastolnog utoka.[8]

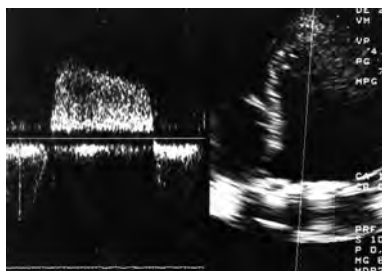
Sve mehaničke proteze imaju izvestan stepen regurgitacije što je uslovljeno zatvaranjem valvule. Transtoraksnim pregledom regurgitacija se registruje KD u oko 30% bolesnika, a TEE pregledom kod 44% pacijenata na aortnoj i 95% pacijenata sa mitralnom protezom. Broj regurgitirajućih mlazeva zavisi od tipa proteze. Oni su lokalizovani unutar prstena valvule, nisu turbulentni i protežu se 1-2cm unutar leve pretkomore.[11] Suprotno normalnim regurgitirajućim mlazevima patološki mlazevi regurgitacije su velike brzine, turbulentni i najčešće ekscentrični. [12,13]



Sl. 11.
Objašnjene dato u tekstu

Na sl. 11. prikazan je ekscentričan mlaz regurgitacije transtoraknim pregledom, kombinacijom kolor i CW Dopplera, u bolesnika sa hemolitičkom anemijom. TEE kolor Doppler prikaz kod istog bolesnika potvrdio je postojanje paravalvularne regurgitacije, koja nije bila hemodinamski značajna, ali je bila uzrok hemolitičke anemije.

Kod bolesnika sa dehiscencijom ST Jude aortne proteze, zbog infektivnog endokarditisa, registrovan je paravalvularni protok, sa gradijentom od 75mmHg, zbog masivne regurgitacije (sl. 12.).



Sl. 12.
2D i Doppler prikaz dehiscencije
veštačke aortne valvule zbog infek-
tivnog endokarditisa

Prednost TEE nad TTE metodom je bolja vizualizacija paravalvularnih abcesa zbog infektivnog endokarditisa. CW Doppler takođe ne može biti upotrebljen za procenu gradijenta preko valvule, zbog orijentacije valvule i protoka koji nije paralelan pravcu ultrazvuka.

Ehokardiografska procena veštačkih proteza na trikuspidalnoj poziciji obuhvata određivanje svih parametara, kao kod proteza na mitralnoj poziciji. Najčešća komplikacija mehaničke trikuspidalne valvule je njena tromboza, koja može biti akutna, ali i postepena, otkrivena na rutinskom kliničkom ili ehokardiografskom pregledu [13,14].

Ehokardiografski pregled je neophodan neposredno posle implantacije, kao i na prvoj kontroli posle mesec dana, ukoliko ima promena u kliničkom statusu. Nema konsenzusa za rutinske preglede ovih bolesnika. Prema našem iskustvu dobro funkcionalne mehaničke proteze ehokardiografski treba kontrolisati na dve do tri godine. Češće treba pregledati pacijente sa ugradjenom biološkom valvulom, posle 5 god. od ugradnje mitralne i posle 8 god. od ugradnje aortne valvule [14].

LITERATURA

1. Braunwald E : Valvular heart disease. in Braunwald E (Ed): Heart disease. A text book of cardiovascular medicine. W.B. Saunders company, Philadelphia 2000; 33: 1697 – 1704
2. Otto E.: Prosthetic valves in Otto E (Ed) Valvular heart disease 1999; 380 - 416
3. Simin N: Ehokardiografska procena veštačkih srčanih zalistaka. Simin N (ed): Ehokardiografija. Beograd 1991; 17: 316 - 335
4. Garcia MJ: Principles of imaging. In Topol EJ. Comprehensive cardiovascular medicine. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers,1998: 609 – 635
5. Roelandt RTC J, Sutherland RG: Prosthetic heart valves. in Sutherland RG, Roelandt RTC J, Fraser GA, Anderson HR: Transesophageal echocardiography in clinical practice. Gower Medical Publishing, London, 1991: 81 - 87

6. Shaff HV: Prosthetic valves. In: Juliani ER, Gersh BJ, McGoon MD et al.(eds): Mayo clinic practice of cardiology. 3rd ed. ST Louise: Mosby,1996: 1484 -1495
7. Weintraub WS, Clements SD, Dorney ER, Corrigan VE, Cohen CL, Hendren WG, Perkins JV, Jones EL, Craver JM : Clinical, echocardiographic, continuous wave and color Doppler evaluation bioprosthetic cardiac valves in place for more than ten years. *Am J Cardiol* 1990; 65: 935-936
8. Mintz SG, Kotler NM: Echocardiographic evaluation of prosthetic heart valves. in PC Come (ed): *Diagnostic cardiology. Noninvasive imaging techniques*. J.P. Lippincott company, Philadelphia 1985; 19: 459 - 473
9. Reisner SA, Meltzer RS: Normal values of prosthetic valve Doppler echocardiographic parameters: A review. *J Am Soc Echocardiography* 1988; 1: 201 - 210
10. Gueret P, Vignon P, Fournier P, Chabernaude JM, Gomez M, LaCroix L, Bensaid J: Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation* 1995; 91: 103-110
11. Brink van den BA R, Visser AC, Basart SD, Duren RD, Jong PA, Dunning JA: Comparison of transthoracic and transesophageal color Doppler flow imaging in patients with mechanical prostheses in the mitral valve position. *Am J Cardiol* 1989; 63:1471 -1474
12. Garcia MJ, Vandervoort P, Stewart WJ et al: Mechanisms of hemolysis with mitral prosthetic regurgitation; study using transesophageal echocardiography and fluid dynamic simulation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 399 – 406
13. Dochlen WT, Gross MC, Rogers BW: Conventional and color assessment of prosthetic cardiac valves. in Nanda NC (ed): *Doppler echocardiography*. Lea & Fibeger, Philadelphia 1993; 17: 160 - 174
14. J Oh, J Seward, Ataik (ed) : *The Echo Manuel*. Lippincott Williams & Wilkins; 1999;10: 136-137

FLUOROSKOPSKA KONTROLA VEŠTAČKIH VALVULA

Aleksandar Mikić, Djukić Petar, Mile Vraneš, Miloš Velinović, Mladen Kočica¹, Ružica Maksimović²

Institut za Kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije¹

Institut za Radiologiju Kliničkog Centra Srbije²

Višegradska 26, 11 000 Beograd

FLUOROSCOPIC CONTROL OF PROSTHETIC VALVES

Aleksandar Mikić, Djukić Petar, Mile Vraneš, Miloš Velinović, Mladen Kočica¹, Ružica Maksimović²

Institute for Cardiovascular disease Clinical Center of Serbia¹

Institute for Radiology Clinical Centre of Serbia²

No. 26 Višegradska str., Belgrade, Serbia

SAŽETAK

U savremenoj kardiohirurgiji fluoroskopija je zadržala mesto u kontrolnom pregledu srca jer pokazuje: položaj, oblik i veličinu srca, izgled njegovih kontura i vaskularne peteljke, kao i stanje i funkcionalni integritet implantiranih veštačkih valvula. Zbog visokog ozračenja skopija se danas retko koristi. Samo uz konsultaciju radiologa. Iz tog razloga, savremeni zahtevi za fluoroskopiju bolesnika sa implantiranim veštačkim valvulama su znatno suženi. Svedeni su na apsolutne i relativne indikacije, na osnovu čega se može direktno odnosno indirektno zaključiti o funkcionalnom statusu veštačke valvule.

Cljučne reči: Fluoroskopija, veštačke valvule

ABSTRACT

Fluoroscopy has kept place in modern cardiac surgery as method for estimation of heart size and shape as well as shape of the great vessels and functional integrity of the implanted prosthetic valves. Since this method incur high level of radiation, it is rarely used. Because of this, fluoroscopy is considered only after consultation with a radiologist. Finally, indications for fluoroscopy are absolute and relative. On the basis of fluoscopy findings, conclusion of the functional status of the prostetic valves can be made directly and indirectly

Key words: Fluoroscopy, prosthetic valves

UVOD

Samo par meseci po otkriću X-zraka (1895. god.), prve opise srca sa fluorescentnog ekrana daje berlinski inženjer Levy, a u Americi Williams iz Bostona, a godinu dana kasnije šabački lekar Avram Vinaver, na prvom rendgen aparatu u tadašnjoj Srbiji (1-3).

Radiološka evaluacija bolesnika, sa implantiranim veštačkim srčanim valvulama, zavisi od različitih dijagnostičkih procedura: fluoroskopija, ehokardiografija, kontrastna angiografija i CT.

FLUOROSKOPIJA SRCA

U savremenoj kardiohirurgiji fluoroskopija je zadržala mesto u kontrolnom pregledu srca, jer pokazuje: položaj, oblik i veličinu srca, izgled njegovih kontura i vaskularne peteljke,

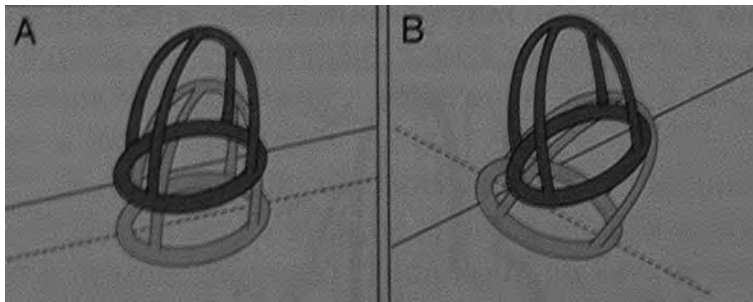
stanje sudovnog sistema pluća, kao i stanje i integritet implantiranih veštačkih valvula. Danas se ona vrši retko. Indikacija za fluoroskopiju se određuje uz konsultaciju radiologa jer postoji ograničavajući faktor, koji uvek treba imati u vidu. Ozračivanje pacijenta pri skopiji je veliko. Zračna doza višestruko se povećava pri prekoračenju vremenskog maksimuma od 3 minute. Prema Lediću i sar. (4) zračna doza koju pacijent primi pri skopiji srca i pluća u toku jedne minute je ekvivalentna dozi koju bi isti pacijent primio kada bi mu se načinilo 6,5 snimaka u A-P položaju. Kako je pacijent izložen većem ozračivanju pri skopiji nego pri snimanju, skopiju srca treba zameniti kada je moguće snimanjem, a sve dodatne dijagnostičke informacije treba tražiti preko ultrazvučnog pregleda, samo retko od CT pregleda, a nekada i od MR.

Fluoroskopija srca, kod bolesnika sa implantiranom veštačkom valvulom, nije nikada prva metoda radiološkog pregleda. Ne ubraja se u rutinske metode jer se ne primenjuje kod svih bolesnika. Ukoliko je indikovana uvek sledi posle teleradiografije. Savremeni zahtevi za fluoroskopiju su suženi i zato su svedeni na apsolutne i relativne indikacije (5).

Apsolutne indikacije

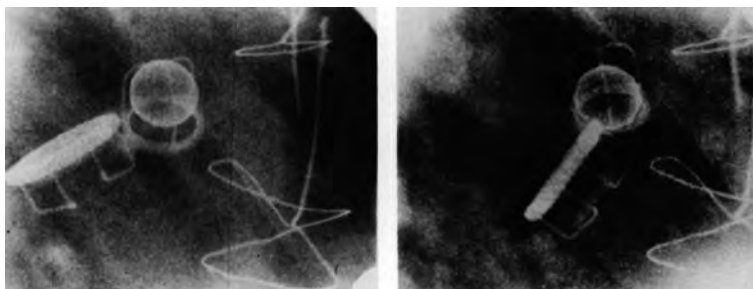
Analiza funkcije veštačke valvule spada u apsolutnu indikaciju za skopiju bolesnika sa implantiranom valvulom. Ona obuhvata:

- a) analizu funkcije baze i analizu funkcije okludera veštačke valvule
- b) analizu integriteta veštačke valvule
- c) dijagnostiku i lokalizaciju kalcifikacija na biološkim veštačkim valvulama
- d) lokalizaciju eventualnog stranog tela u strukturi veštačke valvule

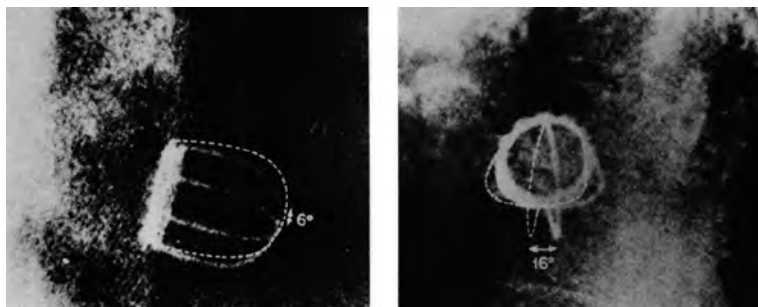


Slika 1.
Prikaz stabilne (A) i nestabilne (B) ugrađene veštačke valvule prilikom fluoroskopije

Skopijom je moguće proceniti stabilnost i funkciju ugrađenih veštačkih valvula. Analizira se nagib baze tokom srčanog rada posmatranjem u različitim projekcijama.

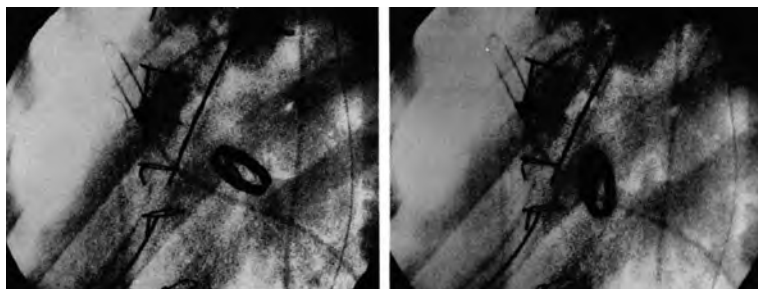


Slika 2
Normalna pokretljivost Starr-Edwards-ove valvule na aortnoj poziciji i abnormalna pokretljivost Beall disk valvule na mitralnoj poziciji, zbog postojanja paravalvularnog lika.



Slika 3.
Normalna pokretljivost 6 stepeni (A), abnormalna pokretljivost 16 stepeni (B) Starr Edwards-ove valvule na aortnoj poziciji

Nagib valvule za više od 12 stepeni kod mitralne, a za više od 9 stepeni kod aortne valvule, između sistole i dijasole srca ukazuje na njenu nestabilnost. Valvula je nestabilna ukoliko se razlabave ili se prekinu suture oko njene baze čime valvula postaje insuficijentna.



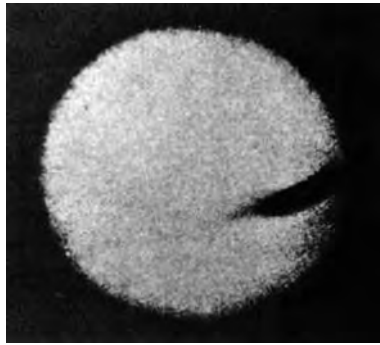
Slika 4.
Dehiscirana disk valvula na mitralnoj poziciji sa nagibom od 61 stepen

Potrebno je spomenuti, da amplituda i nagib pomeranja veštačke valvule na mitralnoj poziciji mogu biti veći nego što je normalno, a da pri tome funkcija valvule bude potpuno normalna. To se dešava kod kardiomiopatija kod kojih nisu prezervirani zadnji listić i horde papilarnih mišića, te su oscilacije veštačke valvule pri srčanom radu znatno veće.

Ozbiljna valvularna insuficijencija može da postoji i bez vidljivih znakova njene nestabilnosti. Tada je najčešće poremećena funkcija okludera. Kod disk monolistnih valvula, prema tipu ugrađene veštačke valvule, određuju se pokreti diska veštačke valvule u obe srčane faze. Ugao otvaranja diska u odnosu na anulus treba da iznosi 45-60 stepeni. Ukoliko su pokreti manji ili nedostaju valvula je trombozirana.



Slika 5.
Fluoroskopski snimak Bjork-Shilley disc valvule (6)



Slika 6.
*Fluoroskopski snimak
frakture loptice*

U valvularnoj hirurgiji značajno mesto zauzima Starr-Edwardsova valvula, čiji je okluder u obliku loptice smeštene i trokraki kavez. Tokom prvih godina njene implantacije disfunkcije valvule su uglavno bile vezane za poremećaj funkcije okludera. Konstatovane su frakture loptice, njena dislokacija iz kaveza, oštećenja njene površine sa posledičnom trombozom.(7-9)



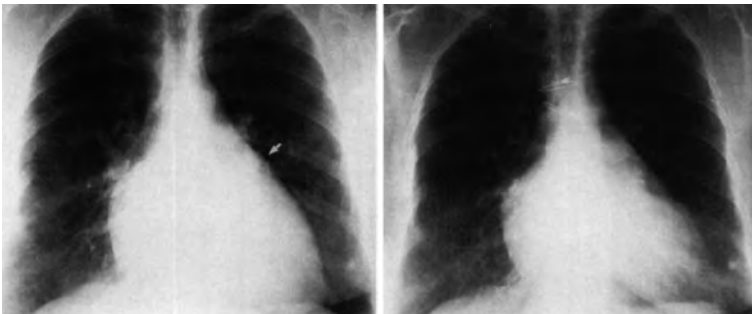
Slika 7.
*Tri slučaja frakture disk val-
vule sa embolizacijom diska*

Za normalnu funkciju veštačke valvule, neophodna je očuvanost integriteta valvule. Retko dolazi do dislokacije njenih strukturnih delova sa posledičnom disfunkcijom

Danas se ponovo sve više implantiraju veštačke biološke valvule. Fluoroskopijom je moguće, na kontrolnim pregledima, dijagnostikovati i lokalizovati kalcifikacije na valvuli.

Relativne indikacije

Na osnovu relativnih indikacija može se indirektno zaključiti o funkciji veštačke valvule, tokom perioda praćenja:



Slika 8.
*Promena srčane senke nakon
korekcije mitralne stenozе*

a) Praćenje kardiovaskularne dinamike, što podrazumeva registrovanje poremećaja amplitude srčanih kontrakcija. Normalne srčane kontrakcije imaju amplitudu između 2-7mm. Kod aortne insuficijencije amplituda je veća, ali se vraća u normalne granice tokom perioda praćenja, nakon implantacije veštačke valvule. Kod mitralne mane ili aortne stenozе amplituda se smanjuje, a povećava se nakon korekcije mane.

b) Uporedjivanjem kardiotorakalnog indeksa i veličine leve komore pre i nakon korekcije valvularne mane može se steći indirektan zaključak o funkcionalnom statusu veštačke valvule.

LITERATURA

- 1) Fulton H. Sixty years of cardiovascular roentgenology. AJR 1956; 76:657-673
- 2) Williams FH. A method for more fully determining the outline of the heart by means of the fluoroscope cine. Boston Med Surg J 1896; 135:335-337
- 3) Stanković S. Počeci radiologije u Srbiji. U. Goldner B.: jedan vek radiologije u Srbiji, izdanje Srpsko lekarsko društvo Beograd, 1955,22-25
- 4) Klatte EC, Tampas JP, Campbell JA, Evaluation of right atrial size. Radiology 1963, 81; 49-54
- 5) B Goldner, D Sagić i sar. Klinička radiologija kardiiovaskularnog sistema, izdanje 2002. god.
- 6) Verdel G, Heethaar G, Jambroes G, Van Der Werf T, Assesment of the opening angle of implanted Bjork-Shilley prostetic valves, Circulation 1983, 68:355-359
- 7) Hysten J; Kloster F; Starr A, Aortic ball variance; Diagnosis and treatment, Ann Intern Med 1970; 72:1-8
- 8) Gutierrez F, McKnight R, Clark R, Bishop A, Ludbrook P, Nordilcht S, Chest film diagnosis of disc embolization in patients with Beall mitral valve prothesis. J Thorac Cardiovasc Surg 1981, 81:758-761
- 9) Gult GL, van Voorthuisen AE; Steiner RM; Outlet strut fracture of the Bjork-Shilley mitral prothesis. Radiology 1985; 154:298-299

KLINIČKO PRAĆENJE BOLESNIKA SA KOMPLIKACIJAMA UGRAĐENIH VEŠTAČKIH SRČANIH VALVULA

Biljana B. Obrenović-Kirćanski¹, Petar L. Đukić¹, Bosiljka Vujisić-Tešić¹, Srđan D. Bošković², Biljana J. Parapid¹

¹Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd; ²Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd

Adresa autora:

Prof. dr Biljana Obrenović-Kirćanski, Klinika za kardiologiju, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Ul. Koste Todorovića 8, 11000 Beograd; Telefon: +381 11 361 7777/33-15, +381 11 363 5485, 064 1369 520, Fax: +381 11 361 57 86; E-mail: biljanaok@eunet.yu

FOLLOW-UP VISITS IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES AND COMPLICATIONS

Biljana B. Obrenović-Kirćanski¹, Petar L. Đukić¹, Bosiljka Vujisić-Tešić¹, Srđan D. Bošković², Biljana J. Parapid¹

¹Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade; ²Institute for Cardiovascular Diseases, Dedinje, Belgrade

Authors address:

Prof. Biljana Obrenović-Kirćanski, MD, PhD, Institute for the Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, 8 Koste Todorovića, 11000 Belgrade; E-mail: biljanaok@eunet.yu

SAŽETAK

Posle uspešne zamene obolele nativne valvule veštačkom u adekvanto odabranih bolesnika se izrazito poboljšava kvalitet života i produžava život u poređenju sa neoperisanim bolesnicima. Međutim, kod nekih bolesnika posle operacije mogu nastati određene komplikacije u vezi sa samim ugrađenim valvulama. Poremećaji veštačkih valvula, koji se nazivaju i bolešću veštačkih valvula su ili slični bolestima nativnih valvula (valvularne stenoze, valvularne regurgitacije, tromboembolije, infektivni endokarditis) ili su jedinstveni za veštačke valvule (mehanička oštećenja, tromboza, hemolitička anemija).

Kod najvećeg broja bolesnika posle ugrađivanja veštačkih srčanih valvula se popravljaju performanse leve komore. Međutim, kod nekih se registruje disfunkcija leve komore. (rezultat preoperativne disfunkcije koja perzistira ili se samo delimično popravljaju posle operacije, perioperativnog oštećenja miokarda, drugih valvularnih obolenja koja progrediraju, komplikacija veštačkih zalistaka, pridruženih srčanih obolenja). Svaki bolesnik koji nema kliničko poboljšanje, ili ima pogoršanje funkcionalnog kapaciteta posle operacije, treba da bude podvrgnut odgovarajućim ispitivanjima. Bolesnici sa postoperativnom disfunkcijom leve komore, čak i ako su asimptomatski, leče se na uobičajen način za sistolnu srčanu insuficijenciju i kasnije kada se simptomi i sistolna funkcija poprave. U cilju redukovanja rizika od budućih kardiovaskularnih događaja sprovode se primarne i sekundarne mere prevencije.

Reoperacija kod bolesnika sa veštačkim srčanim zaliscima predstavlja ozbiljnu intervenciju i spovodi se u slučaju umerene ili teške disfunkcije valvule (strukturne ili nestrukturne), dehiscencije ili prostetičnog endokarditisa, nekada ponavljanih tromboembolija, hemolize ili tromboze valvule.

Ključne reči: veštačke srčane valvule, kontrolna, komplikacije

ABSTRACT

Valve replacement surgery in carefully selected patients has dramatically improved quality of life and survival in patients with valvular heart disease. However, some patients may develop valve related complications, also called prosthetic valve disease. The complications associated with cardiac valve prostheses are similar to native valvular disease (stenoses, regurgitation, thromboembolism, infective endocarditis) or are specific for prosthetic valves (structural valve degeneration, non structural dysfunction, thrombosis, anticoagulant –related haemorrhage).

After operation in most patients the performances of left ventricle are improved. Some patients may have left ventricular dysfunction (result of preoperative dysfunction that persists or improves only partially, perioperative myocardial damage, other valve disease that has progressed, complications of prosthetic valves and associated heart disease). Any patient without clinical improvement after operation, or has deterioration of functional capacity should undergo appropriate testing. Patients with postoperative left ventricular dysfunction, even if asymptomatic, should receive standard medical therapy for systolic heart failure which should be continued indefinitely. To reduce the risk of future cardiovascular events they should receive primary and secondary prevention measurements.

Reoperation to replace a prosthetic heart valve is a serious clinical event usually due to moderate or severe prosthetic dysfunction (structural or nonstructural), dehiscence or prosthetic dysfunction, recurrent thromboembolism, hemolysis or valve thrombosis.

Key words: prosthetic heart valves, follow-up visit, complications

Danas, četrdeset šest godina od prvih operacija ugrađivanja veštačkih srčanih zalistaka, jasno je pokazano da se posle uspešnog operativnog zahvata izrazito poboljšava kvalitet života i produžava život u poređenju sa neoperisanim bolesnicima. Međutim, kod bolesnika sa ugrađenim veštačkim valvulama mogu nastati određene komplikacije koje su u vezi sa samim valvulama. Naime, poremećaji veštačkih valvula, koji se nazivaju i bolešću veštačkih valvula su ili slični bolestima nativnih valvula (valvularne stenoze, valvularne regurgitacije, tromboembolije, infektivni endokarditis) ili su jedinstveni za veštačke valvule (mehanička oštećenja, tromboza, hemolitička anemija). Ove komplikacije su ili sistemske ili hemodinamske, a prema preporukama AATS (American Association of Thoracic Surgery)/STS (Society of Thoracic Surgeons) komplikacije kod bolesnika sa veštačkim srčanim valvulama su: 1) strukturno oštećenje valvula; 2) nestrukturna disfunkcija; 3) tromboza valvule; 4) embolije; 5) hemoragijske komplikacije; 6) infektivni endokarditis [1].

SISTEMSKE KOMPLIKACIJE

Tromboembolijske komplikacije

Sistemske tromboembolije su najčešći uzrok morbiditeta, a neretko i mortaliteta kod bolesnika sa veštačkim valvulama. One potiču od tromba sa same valvule. Nekad tromboembolijske komplikacije mogu biti i od tromba iz leve komore, leve pretkomore ili sa zida aorte. Zbog toga se još uvek traga za adekvatnom standardizacijom ovih komplikacija kako bi se dobio adekvatan uvid u njihovu učestalost [2]. Prema podacima iz literature učestalost tromboembolijskih komplikacija se kreće oko 2-3% godišnje za mitralnu valvulu i 1-2% za aortnu valvulu [3] tokom prvih 10-15 godina od operacije. Incidenca tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa mehaničkim valvulama je konstantna sve vreme od ugrađivanja, a kod bolesnika sa biološkim veštačkim valvulama je najviša tokom prva tri meseca (dok se ne završi endotelizacija manžete za šivenje veštačke valvule), a zatim je niska ukoliko ne postoji jedan ili više faktora rizika: 1) atrijalna fibrilacija, 2) velika leva

pretkomora (veća od 50 mm), 3) tromb u levoj pretkomori za vreme operacije, 4) prethodne sistemske embolije. Incidenca direktno zavisi od broja prisutnih faktora rizika. Međutim, tačna incidenca tromboembolija kod bolesnika sa veštačkim valvulama nije sa sigurnošću utvrđena i prikazuje se u manjem broju od stvarne. Manji embolusi, van centralnog nervnog sistema ostaju često klinički neprepoznati zbog manje osetljivosti organa na ishemiju. Manje embolije uslovljavaju tranzitorne neurološke simptome, amaurosis fugas, kraće ishemijske epizode u ekstremitetima ili drugim organima. Veće epizode su smrtonosne ili izazivaju trajni funkcionalni deficit odgovarajućeg organa, a sreću se sa učestalošću od 1% godišnje [3,4].

Na rizik od nastajanja tromboembolijskih komplikacija utiče više činilaca: kvalitet antikoagulantne terapije, mesto ugrađivanja veštačke valvule, vrsta i tip ugrađene valvule, atrijalna fibrilacija, uvećana leva pretkomora i intraoperativni nalaz tromba u levoj pretkomori. Tromboembolije se češće javljaju kod bolesnika sa mehaničkim valvulama, valvulama na mitralnom ušću, valvulama sa lopticom i starijim tipovima veštačkih valvula, kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i intraoperativno otkrivenim trombom u levoj pretkomori, većom levom pretkomorom.

Najvažniji činilac koji utiče na učestalost tromboembolijskih komplikacija je kvalitet antikoagulantne terapije. Doživotna antikoagulantna terapija je neophodna bolesnicima sa mehaničkim veštačkim valvulama, biološkim veštačkim valvulama sa faktorima rizika, kao i bolesnicima sa biološkim valvulama bez faktora rizika tokom prvih tri meseca od ugradnje (dok se ne završi endotelizacija manžete za koju se šije valvula).

Posle prve tromboembolijske komplikacije treba izvršiti sve dostupne preglede (klinički, rentgenski, ehokardiografski pregled) kako bi se utvrdilo da li postoji rezidualni tromb na veštačkoj valvuli. Rezidualni tromb se retko otkriva iz više razloga: ili se tromb u celini otkinuo i dao emboliju, ili je nastupila fibrinoliza koja je razložila ostatke tromba ili nismo u mogućnosti da dostupnim metodama dijagnostikujemo tromb. Takođe je potrebno izvršiti i detaljnu analizu prethodno sprovedene antikoagulantne terapije. Kod najvećeg broja bolesnika sa tromboembolijskim komplikacijama prethodna antikoagulantna terapija je bila neadekvatna sa niskim INR. Stoga je potrebno izvršiti korekciju antikoagulantne terapije povećavajući dozu antikoagulantnog leka dok se ne postigne optimalni nivo INR. Optimalna antikoagulantna terapija predstavlja onaj intenzitet antikoagulantne terapije koji vodi najnižoj incidenci valvularne tromboze ili sistemskih embolija sa minimalnim brojem epizoda krvarenja. Pored korigovanja prethodne neadekvatne antikoagulantne terapije treba u terapiju uvesti i antiagregacioni lek.

Tromboembolije se najčešće javljaju posle kraćeg ili dužeg prekida antikoagulantne terapije, a veoma retko kod bolesnika sa optimalnim INR (kod kojih je tada potrebno povećati dozu leka, tj. INR, u cilju sprečavanja tromboembolija). Kada se postigne optimalno protrombinsko vreme dovoljne su dalje kontrole protrombinskog vremena jednom mesečno. Pri uvođenju svakog novog leka bolesnicima koji su na antikoagulantnoj terapiji, zbog mogućih interakcija, potrebno je u toku prve 2 nedelje češće (na 3-4 dana) kontrolisati protrombinsko vreme [5].

Hemoragijske komplikacije

Bolesnici sa veštačkim valvulama koji primaju antikoagulantnu terapiju imaju rizik od nastajanja velikih hemoragijskih komplikacija (uključujući i životno ugrožavajuće komplikacije) 1% godišnje, dok se mala krvarenja (epistaksa, hematurija) sreću do 20% godišnje [6].

Kod najvećeg broja bolesnika sa hemoragijskim komplikacijama protrombinsko vreme je produženo. Međutim, postoji i jedan broj bolesnika koji uprkos veoma produženom protrombinskom vremenu ne krvari. Pri normalnom protrombinskom vremenu krvarenja se najčešće dešavaju ukoliko postoje prethodna obolenja (ulkus i dr.). Veća učestalost krvarenja je kod bolesnika koji su pored antikoagulantne terapije dobijali i aspirin [7]. Zbog mogućnosti nastajanja hematoma bolesnici sa oralnom antikoagulantnom terapijom ne smeju dobijati intramuskularne injekcije.

Kod bolesnika sa veštačkim valvulama na oralnoj antikoagulantnoj terapiji produženje protrombinskog vremena preko optimalnog terapijskog opsega može nastati zbog prevelike doze leka, uzimanja lekova koji potenciraju efekat oralne antikoagulantne terapije, srčane insuficijencije, interkurentne infekcije i dr. Ukoliko je protrombinsko vreme produženo i nema znakova krvarenja dovoljno je prekinuti antikoagulantnu terapiju za 24-48h uz svakodnevne kontrole protrombinskog vremena, a zatim nastaviti lečenje manjom dozom leka dok se ne postigne optimalni INR. Ukoliko je INR preko 8 bolesnik se mora hospitalizovati i u cilju prevencije nastajanja fatalnih krvarenja ili intrakranijalnog krvarenja treba mu dati svežu smrznutu plazmu. Ukoliko bolesnik krvari po davanju sveže smrznute plazme mora se protrombinsko vreme kontrolisati na 4 sata i doza plazme eventualno ponavljati. Za to vreme se prekida davanje antikoagulantne terapije. Bolesnicima na trajnoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji nije poželjno davati vitamin K jer ih on čini rezistentnim na oralnu antikoagulantnu terapiju sledećih nekoliko nedelja; takođe za uspostavljanje hemostatskog nivoa vitamin K zavisnih faktora koagulacije je potrebno najmanje 6 sati. Ako se to već čini, po prestanku krvarenja potrebno je dati parenteralnu antikoagulantnu terapiju dok se kasnijim uvođenjem oralne ne postigne optimalni INR.

Infektivni endokarditis

Kod bolesnika sa veštačkim valvulama infektivni endokarditis je ozbiljna komplikacija koja direktno ugrožava život bolesnika ukoliko se na vreme ne dijagnostikuje i ne leči. Bolesnici sa veštačkim zaliscima imaju povećanu prijemčivost za endokarditis zbog prisustva stranog materijala i izmenjenog toka krvi. Kada se bolest jednom razvila eradikacija je veoma teška.

Rizik od javljanja endokarditisa je najveći za vreme prvih 6 meseci posle operacije (posebno u prvih 6 nedelja); kasnije se smanjuje, ali je stalno prisutan i iznosi 0,2 - 0,35% godišnje [8]. U prvoj godini posle operacije infektivni endokarditis se češće javlja kod bolesnika sa mehaničkim valvulama, a kasnije je rizik podjednak za oba tipa valvula [9]. Posebno visok rizik od prostetičnog endokarditisa imaju bolesnici sa prethodnim infektivnim endokarditisom. Endokarditis koji nastaje prvih godinu dana posle operacije je rani, a ukoliko se javi posle ovog perioda je kasni.

Rani infektivni endokarditis je najčešće posledica kontaminacije za vreme same hirurške intervencije ili infekcije koja se dešava u neposrednom postoperativnom periodu. Incidenca ranog endokarditisa je do 2% [10]. Najčešće je prouzrokovan sa *Staphylococcus aureusom* ili *Staphylococcus epidermidisom*, ali ga mogu izazvati i gljive i gram negativne bakterije. Simptomi i znaci endokarditisa u ovom periodu su često skriveni hirurškim ili drugim postoperativnim komplikacijama. Smrtnost je visoka i kreće se do 75%.

Kasni prostetični endokarditis više odgovara tipičnom subakutnom nativnom infektivnom endokarditisu. Najčešće je uzrokovan streptokokama. Klinički simptomi su isti kao i za nativni infektivni endokarditis, osim što se češće javljaju novi ili promenjeni šumovi [11]. Dijagnoza se zasniva na Dukeovim kriterijumima [12]. Zbog čestog širenja infekcije u okolne strukture i stvaranja fistula i apscesa korisni su transezofagusni pregled, nuklearna mangentna rezonanca i scintigrafija sa obeženim galijumom ili indijumom.

Medikamentozna terapija je efikasna samo kod trećine bolesnika. Ona je efikasna ako su mikroorganizmi niske virulencije i senzitivni na antibiotike, a sprovodi se sa tri antibiotika - Vancomycin, Gentamycin, Rifampicin [13].

Kod bolesnika kod kojih se endokarditis razvija unutar prve godine od operacije i kod bolesnika sa infekcijom na aortnoj valvuli postoji visok rizik od širenja infekcije na okolne strukture. Održavanje povišene temperature uprkos odgovarajućoj antibiotskoj terapiji, pojava perikarditisa [14], ili elektrokardiografski utvrđenih promena u sprovodljivosti [15], ukazuju na širenje infekcije. Otkrivanje širenja infekcije (razvoj fistula i apscesa) utvrđuje se ehokardiografskim pregledom (senzitivniji je transezofagusni ehokardiografski pregled), nuklearnom magnetnom rezonancom i scintigrafijom sa obeženim indijumom i galijumom. Ako nema brzog odgovora na antibiotsku terapiju ili se razvijaju komplikacije treba razmatrati hitnu hiruršku intervenciju. Smrtnost kod ovog oblika infektivnog endokarditisa je 20-25% [16].

Reoperacija kod bolesnika sa infektivnim endokarditisom na veštačkim valvulama je neophodna u slučaju: 1) umerene ili teške srčane insuficijencije zbog disfunkcije valvule, 2) širenja infekcije u perivalvularno tkivo, ili stvaranja apscesa miokarda, 3) infekcije uzrokovane agresivnim mikroorganizmima (*Staphylococcus aureus*, gljive, neke forme *Staphylococcus epidermidisa*), 4) perzistentno pozitivnih hemokultura uprkos odgovarajućoj terapiji, 5) ponovnoj pojavi endokarditisa do 2 meseca po prekidu antibiotske terapije, 6) ponavljanim sistemskim embolijama [17].

Hemoliza

Hemoliza i/ili hemolitička anemija kod bolesnika sa veštačkim valvulama nastaju zbog mehaničke traume eritrocita. Činioci koji dovode do povećanja vrtložnog strujanja krvi povećavaju hemolizu. To su mehaničke valvule malog dijametara, koje dovode do povećanog transvalvularnog gradijenta, i stanja koja dovode do povećanog minutnog volumena (na prvom mestu povećana fizička aktivnost bolesnika). Kod bolesnika kod kojih je nastupila dehiscencija veštačke valvule i paravalvularna regurgitacija hemoliza nastaje zbog povećane traume eritrocita prilikom prolaza kroz relativno uzan prolaz na mestu dehiscencije. Hemoliza

se češće javlja kod bolesnika sa veštačkim vavulama sa kavezom i lopticom, dilatiranom i hipokontraktilnom levom komorom, srčanom insuficijencijom i kod muškaraca.

Hemoliza može biti različitog stepena. U zavisnosti od težine hemolize postoje različite podele. Prema jednoj podeli [18], ukoliko je hemoliza samo malog stepena laboratorijski se nalazi povišenje LDH preko 500 jedinica, vrednosti haptoglobina su snižene, a šizocita povećane preko 1%. U blagoj hemolizi se nalazi i hemosiderinurija. U umerenoj hemolizi nivo LDH je povišen iznad 500, haptoglobin je odsutan, postoji više od 1% šizocita, a manje od 5% retikulocita i hemosiderinurija. U teškoj hemolizi pored još više izraženih napred navedenih patoloških nalaza prisutna je i hemoglobinurija. Hemoliza vremenom vodi snižavanju serumskog gvožđa što dalje povećava fragilnost eritrocita, anemija se pogoršava, minutni volumen povećava, a time i protok preko valvule uslovljavajući dalju destrukciju eritrocita, čime se zatvara circulus vitiosus.

Kod svakog bolesnika sa hemolitičkom anemijom treba sumnjati na moguću disfunkciju veštačke valvule. Nju nije često moguće otkriti klinički, kao ni ehokardiografski, pa je značajno i angiografsko ispitivanje.

Blaga i umerena hemoliza se obično uspešno leče nadoknadom gvožđa i folne kiseline, ponekad i izdvojenim eritrocitima, ograničenjem fizičke aktivnosti. Retko se izvodi reoperacija samo zbog hemolitičke anemije; češće hemolitička anemija doprinosi odluci o reoperaciji kod bolesnika sa dehiscencijom valvule i paravalvularnom regurgitacijom.

HEMODINAMSKE KOMPLIKACIJE

Tromboza veštačke valvule

Tromboza veštačke valvule predstavlja jednu od najozbiljnijih komplikacija kod bolesnika sa veštačkim valvulama. Javlja se sa učestalošću od 0,2% do 1,8% na 100 bolesničkih godina kod bolesnika sa aortnom i mitralnom valvulom, i do 20% kod bolesnika sa trikuspidnom valvulom [19]. Ukoliko se blagovremeno ne otkrije i ne leči, direktno ugrožava život bolesnika. Trombi koji se stvaraju na veštačkim valvulama mogu biti dovoljno veliki da opstruiraju valvularno ušće i dovedu do značajne stenozе.

Tromboza se češće javlja kod bolesnika sa Bjorkovom nego Starr-Edwardsovom valvulom ili St. Judeovom valvulom i sa podjednakom učestalošću na aortnoj i mitralnoj poziciji. Biološke valvule su znatno manje podložne trombozi. Odlučujuću ulogu u nastajanju tromboze ima neadekvatna antikoagulantna terapija. Manje od 50% ovih bolesnika ima embolijske komplikacije.

Opstrukcija se može razvijati akutno, subakutno ili hronično zbog čega klinička slika može biti različita. Nekad se opstrukcija može otkriti pri rutinskom pregledu, u odsustvu simptoma; nekad se simptomi postepeno razvijaju, čak i 6 meseci [20]. Često se međutim opstrukcija veštačke valvule izazvana trombom ispoljava dramatičnom kliničkom slikom [21]. Ukoliko je tromboza lokalizovana na aortnoj ili mitralnoj valvuli, ispoljava se znacima edema pluća i/ili kardiogenog šoka. Klinička slika tromboze trikuspidne veštačke valvule se ispoljava znacima kongestivne srčane insuficijencije. Kod bolesnika sa dvolisnim mehaničkim valvulama tromboza može zahvatati samo jedan listić valvule ometajući njegovu

pokretljivost (od ograničenja pokretljivosti do potpune imobilizacije). Kako je drugi listić normalne pokretljivosti, simptomi su blaže izraženi što daje više vremena za postavljanje dijagnoze.

Kod najvećeg broja bolesnika sa trombozom veštačke valvule tonovi veštačke valvule su izmenjeni, prigušeni do nečujnih. Mogu se čuti novi šumovi i registrovati znaci srčane insuficijencije. Rentgenskopijom se može utvrditi ograničena pokretljivost zaliska ili nepokretnost zaliska. Ehokardiografskim pregledom je moguće otkriti trombotske mase, nepokretnost zaliska, a dopler ehokardiografskim pregledom povećanje gradijenta preko veštačke valvule ili regurgitacija. U nejasnim slučajevima neophodan je i transezofagusni pregled. Protrombinsko vreme kod ovih bolesnika je obično nisko.

Delimične, neokluzivne tromboze se leče parenteralnom antikoagulantnom terapijom. Okluzivne tromboze na levom srcu se leče reoperacijom. Ako reoperacija iz bilo kog razloga nije moguća (teško stanje ili nepristanak bolesnika) primenjuje se fibrinolitička terapija, sa rizikom od embolija u centralni nervni sistem kao najozbiljnijom komplikacijom ove terapije. Tromboza valvula na desnom srcu se uspešno leči trombolitičkom terapijom [22,23].

Opstrukciju veštačke valvule može da izazove i prerastanje fibroznog tkiva, tzv. panus, koga je moguće otkriti ehokardiografski, a koji se leči hirurški.

Dehiscencija veštačke valvule

Rana dehiscencija je uzrokovana popuštanjem šava i obično se javlja nekoliko dana posle operacije. Pozna dehiscencija se javlja posle 2 meseca od operacije i najčešće je uzrokovana infektivnim endokarditisom. Nastajanje dehiscencije valvule favorizuju: naslage kalcijuma na anulusu valvule, kontinuirani šav, prethodni infektivni endokarditis, Marfanov sindrom i prethodna mitralna insuficijencija.

Dehiscencija veštačke valvule dovodi do paravalvularne regurgitacije. Paravalvularna regurgitacija može biti mala i hemodinamski beznačajna, ili teška i dovesti do refrakterne srčane insuficijencije i/ili izražene hemolitičke anemije. Mala paravalvularna regurgitacija se može dokazati kolor dopler ehokardiografskim pregledom [24]. Bolesnike sa malom regurgitacijom je potrebno klinički pratiti da li dolazi do kliničkog pogoršanja i uvećanja srca na rentgenskom snimku ili ehokardiogramu. Kod bolesnika kod kojih postoji umerena srčana insuficijencija kao posledica dehiscencije veštačke valvule kliničkim pregledom se otkrivaju novi šumovi, kolor dopler ehokardiografski mlaz regurgitacije, a radiokopski i ehokardiografski se vidi abnormalna pokretljivost valvule. Kod ovih bolesnika je potrebno uraditi hemodinamsko i angiografsko ispitivanje. Zavisno od nalaza nastavlja se medikamentozno, ili se primenjuje hirurško lečenje. Bolesnike kod kojih postoji izražena srčana insuficijencija i/ili hemolitička anemija treba reoperisati.

Degeneracija bioloških valvula

Najveći problem bioloških veštačkih valvula je njihov kraći vek. Ove valvule posle određenog vremena degenerišu i zahtevaju zamenu. Degeneracija se razvija sa dominantnom slikom stenoze ili insuficijencije valvule.

Do stenozе veštačkih bioloških valvula dolazi zbog postepene fibroze i kalcifikacije listića. Najčešće se razvija kod mlađih bolesnika sa svinjskom mitralnom valvulom, ponekad kod starijih bolesnika sa aortnom biološkom valvulom i kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Klinička slika je slična nativnoj valvularnoj stenozu.

Degeneracija bioloških valvula sa regurgitacijom je najvažnija i najčešća hemodinamska vrsta bolesti veštačkih valvula. Listići valvule se postepeno istanjuju, očvršćavaju, dolazi do kidanja fibrokolagene strukture i taloženja kalcijuma. Češće se javlja na mitralnom ušću i kod mlađih. U prve tri godine posle operacije ovaj oblik degeneracije se retko javlja, a zatim je učestalost 2-3% godišnje do desete godine i 5% godišnje kasnije [25]. Incidenca ove vrste disfunkcije bioproteza je 20% do 30% za 10 godina [4,26,27] i više od 50% za 15 godina. Međutim, verovatnoća nastajanja primarne tkivne disfunkcije se smanjuje sa uzrastom, i 90% starih pacijenata (>70 godina) ne zahtevaju reoperaciju 12 do 15 godina posle ugradnje valvule [28,29]. Klinička slika ovog poremećaja je ista kao i u slučaju insuficijencije nativne valvule koja nastaje postepeno. Za neinvazivnu procenu težine poremećaja na mitralnoj valvuli važan je transezofagusni pregled koji preciznije kvantifikuje stepen regurgitacije. Zavisno od težine simptoma i jačine regurgitacije bolesnici mogu dugo godina biti na medikamentoznoj terapiji; ukoliko šum postaje jači ili se simptomi pogoršavaju potrebna je hirurška intervencija.

Nesrazmera odnosa valvula/pacijent

Hemodinamski poremećaji kod bolesnika sa veštačkim valvulama mogu biti uzrokovani i neodgovarajućom veličinom valvule (suviše velika ili previše mala valvula) u odnosu na pacijenta.

Suviše velika je obično valvula sa lopticom koja se ugrađuje u mitralno ušće bolesnika sa mitralnom stenozom i malom levom komorom što može veoma ometati punjenje i pražnjenje leve komore i voditi malom minutnom volumenu i letalnom ishodu [30].

Ugrađivanje previše male valvule čini odgovarajuće ušće stenotičnim. Hemodinamski poremećaj se posebno pogoršava u tahikardiji i aritmiji. Sve veštačke valvule su blago stenotične u odnosu na nativne valvule [31]. Naime, da bi bilo moguće ugraditi veštačku valvulu njena površina ušća je manja od nativne valvule. Posle ugrađivanja njena površina se dalje malo smanjuje zbog urastanja tkiva i endotelizacije. Zbog toga se nad veštačkim mitralnim valvulama normalno registruju srednji gradijenti od 3-8mmHg, nad aortnim 6-20mmHg, a nad malim aortnim valvulama čak do 50mmHg [31].

Strukturne promene mehaničke veštačke valvule

Strukturne promene mehaničke valvule su retke komplikacije. Problem pucanja loptice zbog imbibicije lipida je tehnološkim usavršavanjem prevaziđen. Moguće je da nastupi i zaglavljivanje diska u nepotpuno zatvorenom položaju što vodi akutnoj stenozu ili insuficijenciji. Redi tehnološki problemi su uslovljeni prelomom kaveza ili držača valvule. Tada se oslobađaju loptica, disk ili listić veštačke valvule i čest je brz letalni ishod. U slučaju manjih mehaničkih grešaka bolesnik može imati promenu u auskultatornom nalazu, a poremećaj se otkriva karakterističnim nalazom na radiografiji [32].

Praćenje bolesnika sa komplikacijama

Kod najvećeg broja bolesnika posle ugrađivanja veštačkih srčanih ventila se popravljaju performanse leve komore. Regresija hipertrofije/dilatacije leve komore se nekad registruje brzo posle operacije. Ovaj proces se nastavlja narednih meseci, kod nekih preoperativnih poremećaja i više godina od operacije. Međutim, kod nekih bolesnika se registruje disfunkcija leve komore. Ona može biti rezultat preoperativne disfunkcije koja perzistira ili se samo delimično popravljaju posle operacije, perioperativnog oštećenja miokarda, drugih ventularnih obolenja koja su progredirala, komplikacija veštačkih zalistaka, pridruženih srčanih obolenja (kao što su koronarna bolest ili hipertenzija). Svaki bolesnik koji nema kliničko poboljšanje posle operacije, ili kasnije ima pogoršanje funkcionalnog kapaciteta, treba da bude podgvrgnut odgovarajućim ispitivanjima (ehokardiografski pregled, 2D, DE i ako je potrebno TEE, kateterizaciji srca sa angiografijom) u cilju utvrđivanja uzroka. Bolesnici sa postoperativnom disfunkcijom leve komore, čak i ako su asimptomatski, leče se na uobičajen način za sistolnu srčanu insuficijenciju. Ova terapija se sprovodi trajno, čak i ako se simptomi i sistolna funkcija poprave. U cilju redukovana rizika od budućih kardiovaskularnih događaja sprovode se primarne i sekundarne mere prevencije.

Reoperacije

Reoperacija kod bolesnika sa veštačkim srčanim zaliscima predstavlja ozbiljnu intervenciju i spovodi se u slučaju umerene ili teške disfunkcije ventile (strukturne ili nestrukturne), dehiscencije ili prostetičnog endokarditisa, nekada ponavljanih tromboembolija, hemolize ili tromboze ventile.

LITERATURA

1. Bonow RO, Carobello B, DeLeon AC, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486–8.
2. Edmunds H: Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:430-445.
3. Grunkemeir GL, Rahimtoola SH: Artificial heart valves. *Ann Rev Med* 1990; 41:251-263.
4. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC: Twelve-year comparison of Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprosthesis. *N Engl J Med* 1991; 324: 573-579.
5. Bošković D: Specifični problemi u bolesnika sa veštačkim ventulama. *Kardiologija* 1989; 10:56-58.
6. Wilson DB, Dunn MI, Hassanein K: Low intensity anticoagulation in mechanical cardiac prosthetic valves. *Chest* 1991; 100: 1553-1557.
7. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A i sar: A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524.
8. Horskotte D, Piper C, Niehues R i sar: Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16(Suppl. B): 39.

9. Arvay A, Lengyel M: Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2:340.
10. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM: Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985; 72:31.
11. Bush LM, Johnson CC: Clinical syndrome and diagnosis. In Kaye D(ed.): *Infective endocarditis*. 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, 99.
12. Durack DT, Leukes AS Bright DK and Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96:200-209.
13. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS i sar: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci nad HAKEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274:1706-1713.
14. Duglas A, Moore-Gillon J, Eykyn S: Fever during treatment of infective endocarditis. *Lancet* 1986; 1: 1341.
15. Carpenter JL: Perivalvular extension of infection in patients with infective endocarditis. *Rev Infect Dis* 1991; 13:127.
16. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW i sar: Prosthetic valve endocarditis: analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 776.
17. Karchmer AW: Infective endocarditis: Surgical treatment of intracardiac complications. U: Braunwald E(ed.) *Heart disease*, WB Saunders Co, 1997; 1094-1096.
18. Kloster FE: Diagnosis and management of complications of prosthetic heart valves. *Am J Cardiol* 1975; 35: 872-875.
19. Fuster V, Verstraete: Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. U: Braunwald E(ed.). *Heart disease*, WB Saunders Co, 1997; 1834-1836.
20. Deviri E, Sarell P, Wisenbaugh T, Cronje SL: Obstruction of mechanical heart valve prostheses; clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:646-650.
21. Hall RJC, Nitter-Hauge S: Other valve disorders:(a) tricuspid, pulmonaly and mixed lesions; (b) prosthetic valve. U: Julian D, Camm AJ, Fox KM, Hall RJC, Poole-Wilson PA (ed.). *Diseases of the heart*, WB Saunders Co, 1996; 864-868.
22. Bošković D, Elezović I, Bošković i sar: Late thrombosis of the Bjork Shilley tilting disc valve in the tricuspid position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:1.
23. Bošković D, Simin N, Bošković D, Obrenović B, Vukčević V: Thrombolytic treatment of late thrombosis on the tricuspid valve prosthesis; immediate results and eight year follow-up. *Eur H J* 1991; 12(Suppl):1787.
24. Jindani A, Neville EM, Venn G i sar: Paraprosthetic leak: A complication of cardiac valve replacement. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32:503-508.
25. Jamieson WRE, Janusz MT, Miyagishima RT i sar: The Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: long term evaluation of the high pressure glutaraldehyde fixed prosthesis. *J Cardiovasc Surg* 1988; 3(Suppl):321-363.

26. Jamieson WR, Munro AI, Miyagishima RT, Allen P, Burr LH, Tyers GF: Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: clinical performance to seven-ten years *Ann Thorac Surg* 1995;60:999-1006.
27. Fann JI, Miller DC, Moore KA et al. Twenty-year clinical experience with porcine bioprostheses. *Ann Thorac surg* 1996;62:1301-1311.
28. Jones EL, Weintraub WS, Craver JM et al. Ten-year experience with the porcine bioprosthetic valve: interrelationship of valve survival and patient survival in 1 050 valve replacements. *Ann Thorac Surg* 1990;49:370-383.
29. Cohn LH, Collin JJ Jr, Disesa VJ et al: Fifteen year experience with 1678 Hancock porcine bioprosthetic heart valve replacements. *Ann Thorac Surg* 1989;210:435-442.
30. Roberts W: Choosing a substitute cardiac valve; type, size, surgeon. *Am C Cardiol* 1976; 38: 633-644.
31. Nanda NC, Cooper JW, Mahan Ef i sar: Echocardiographic assesment of prosthetic valves. *Circulation* 1991; 84(3 Suppl):I-228-I-239.
32. Van der Graef Y, de Waard F, van Herwerde LA i sar: Risk of struit fracture of Bjork-Shiley valves. *Lancet* 1992; 339:257-261.

UPUTSTVO AUTORIMA

Uredništvo časopisa „Acta Clinica“ moli autore da se prilikom pripreme i obrade tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

Časopis je namenjen lekarima opšte medicine, specijalistima pojedinih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih biomedicinskih oblasti. Časopis objavljuje stručne i naučne radove po pozivu gosta urednika za svaki tematski broj. Radovi treba da budu pripremljeni u formi preglednih radova. Gost urednik kontaktira saradnike tematske sveske tokom procesa pripreme tekstova, vrši stilsko i tehničko usklađivanje tekstova prema zahtevima u uputstvu časopisa, a zatim ih dostavlja uredništvu. Gost urednik dostavlja uredništvu časopisa i korigovane verzije radova prema zahtevima recenzentskog tima.

Radovi se dostavljaju u dva primerka, odštampani na laserskom štampaču, samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom sa najviše 30 redova po strani i sa marginom od najmanje 3 cm. Dozvoljeni obim rukopisa koji uključuje sažetak, sve priloge i spisak literature treba da iznosi do 15 stranica. Pored štampane verzije, tekstualna verzija rada se šalje u obliku elektronske forme, na CD-u za PC kompatibilne računare uz korišćenje Word for Windows programa za obradu teksta.

Prilozi u obliku tabela, crteža, grafikona i sl. trebalo bi da budu izrađeni u nekom od PC kompatibilnih programa, snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata i odštampani na laserskom štampaču ili nacrtani tušem na paus papiru. Svaki prilog treba da bude pripremljen na posebnom listu papira, odnosno snimljen u posebnom dokumentu na disketi koja sadrži tekstualnu verziju rada. Na poledini svakog odštampanog priloga treba ispisati broj koji će prilog nositi u radu kao i naziv rada uz koji se prilaže. Na posebnoj strani se navode naslovi i legende uz svaki prilog, otkucani dvostrukim proredom. Svaka tabela se priprema na posebnoj strani, dvostrukim proredom, uključujući i naslov kome prethodi redni broj tabele. U rukopisu treba označiti mesto na kome bi trebalo da se nalazi prilog. Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgenski, CT i MR snimci, itd). Troškove štampanja kolor slika u radu snosi sam autor teksta.

Prva strana rukopisa sadrži **Naslov** rada na srpskom jeziku koji treba da bude kratak, jasan i bez skraćenica. Zatim slede puna imena i prezimena autora, bez titula ili akademskih zvanja. U sledećem redu se navode ustanove (na srpskom i engleskom jeziku) u kojima pojedini autori rade uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. Na ovoj stranici se naznačava i kratki naslov rada do 40 karaktera. U dnu stranice se navodi (na srpskom i engleskom jeziku) „Adresa autora“ uz navođenje imena i prezimena prvog autora, titule, pune poštanske adrese i eventualno e-mail adrese.

Sažetak na srpskom jeziku i **Abstract** na engleskom jeziku dužine do 250 reči predstavljaju sledeće dve strane rukopisa. U vrhu strana se navodi pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku bez imena autora i naziva njihovih institucija. Na kraju ovih stranica se navodi do pet ključnih reči (Key words).

Predlaže se da sadržaj rukopisa bude podeljen odgovarajućim podnaslovima na manje celine. Ukoliko se u tekstu rada koriste skraćenice, potrebno je da se pri prvom njihovom pominjanju u tekstu ispišu punim nazivom. Predlaže se korišćenje generičkih naziva lekova, a ukoliko je neophodno, zaštićena imena lekova u tekstu navoditi velikim slovima. Predlaže se korišćenje SI mernih jedinica ukoliko nije međunarodno drugačije prihvaćeno.

Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u srednjoj zagradi prema redosledu pojavljivanja, npr. [23]. U popisu literature na kraju teksta, citirane literature podatke poredati po redosledu po kojem se prvi put pojavljuju u tekstu. Nazivi časopisa se skraćuju kao u Index Medicusu. Koristiti Vankuverski stil citiranja (za detalje videti N Engl J Med 1997; 336 (4): 309-15). Ukoliko je preko šest autora, navesti prvih šest i dodati „et al“.

Članci u časopisima:

Originalni rad:

Williams CL, Nishihara M, Thalabard J-C, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 133-7.

Editorial:

Tomkin GH. Diabetic vascular disease and the rising star of Protein Kinase C (editorial). *Diabetologia* 2001; 44: 657-8

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

Sveska sa suplementom:

Myers BD. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (1 Suppl): 41S-46S

Sažetak u časopisu:

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* (abstract). *Clin Res* 1987; 35: 475A.

Knjige i druge monografije:

Jedan ili više autora:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Poglavlje u knjizi:

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. U: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders,1974: 457-72.

Rad u zborniku radova:

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. U: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis,1985: 69-78.

Disertacije i teze:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Disertacija. Berkley, California: University of California,1965.

Rukopisi koji uključuju sve priloge u papirnoj formi i elektronskoj formi na disketi, kao i originale slika, šalju se na adresu:

**Uredništvo ACTA CLINICA
Klinički centar Srbije
Pasterova 2
11000 Beograd**

Rukopisi i ostali priloženi materijali se ne vraćaju autorima.

Klinički centar Srbije, Beograd

ACTA CLINICA
Volumen 6, Broj 3
Decembar 2006.

ISSN 1451-1134

Tiraž: 1000 primeraka

Štampa: PRIZMA, Kragujevac

Štampano u Srbiji