

Komparativna analiza rezultata perkutane transluminalne balon dilatacije i hirurške komisurotomije kongenitalne valvularne stenoze aorte.

Uvod.

Kongenitalna valvularna stenoza aorte (KVSA) predstavlja urođeno morfološko suženje aortnog ušća i čini 5% od ukupnog broja urođenih srčanih mana. Učestalost dece muškog pola sa ovom manom je 3-4 puta veća od učestalosti dece ženskog pola. U većini slučajeva ova mana je povezana sa bikuspidnom aortnom valvulom [1]. Klinička slika je određena stepenom stenoze, koja zavisno od transvalvularnog gradijenta pritiska (PG) može da bude blaga (PG <50 mm Hg), umerena (PG 50-75 mm Hg) i teška (PG >75 mm Hg) [2]. Postoje dva klinička oblika KVSA: klasična forma (90% bolesnika) i kritična novorođenačka stenoza aorte (10% bolesnika). Kod $\frac{1}{3}$ bolesnika sa KVSA indikovana je intervencija po tipu perkutane transluminalne balon dilatacije (BD) ili hirurške komisurotomije (HK) [3].

Patofiziologija. Aortni kuspisi, koji su međusobno srasli, nepotpuno se otvaraju tokom sistole i stvaraju otpor protoku krvi. Posledično raste sistolni pritisak u levoj komori. Kao posledica povećanog opterećenja, nastaje hipertrofija miokarda koja je praćena: ishemijom, razvojem fibroze, smanjenjem komplijanse i povećanjem pritiska na kraju dijastole. Postepeno dolazi do porasta pritiska i dilatacije leve pretkomore. Pritisak se potom prenosi na plućne vene i kapilare i uzrokuje plućnu hipertenziju. Osim toga, kod dece koja imaju dugotrajnu nelečenu stenozu, javlja se insuficijencija miokarda sa oslabljenim kontraktilnim svojstvima i dilatacijom leve komore.

Kod novorođenčadi, koja imaju kritičnu stenozu aorte sistolno opterećenje leve komore je značajno povećano i neposredno po zatvaranju arterijskog kanala nastaje srčana insuficijencija.

Simptomi i znaci bolesti. Deca sa klasičnom formom KVSA su obično bez tegoba. Povremeno se ispoljavaju simptomi u vidu malaksalosti, zamaranja, bola u grudima, vrtoglavice i sinkope pri naporu. Iznenadna smrt nakon napora je izuzetno retka. Za razliku od klasične forme bolesti, kritična neonatalna stenoza aorte predstavlja stanje koje uzrokuje pojavu simptoma i znakova teške srčane insuficijencije u prvim danima po rođenju.

Dijagnoza. Kod dece sa klasičnim oblikom KVSA, udar srčanog vrha je pomeran lateralno i kaudalno, a palpatorno je jak i širok. Takođe se palpira i sistolni tril. Puls radijalne i femoralne arterije je usporen i ima smanjenu amplitudu (pulsus tardus et parvus). Auskultatornim

pregledom se registruju: ejekcioni klik, sistolni ejekcioni šum krešćendo-dekrešćendo tipa i paradoksalno udvojen drugi ton. U elektrokardiogramu se registruju znaci hipertrofije i naprezanja leve komore. Radiografski se otkriva uvećana srčana senka uz post-stenotičnu dilataciju aorte. Kvalitativne i kvantitativne tehnike ehokardiografskog pregleda predstavljaju metodu izbora za dijagnozu aortne stenoze i udružene aortne regurgitacije. Kateterizacijom srca mogu se direktno odrediti pritisci u levoj komori i aorti.

Terapija i prognoza. Indikacije za interventno-kardiološki ili hirurški tretman kod dece sa KVSA su predstavljene sledećim parametrima [4-7]: 1. Doppler PG ≥ 70 mm Hg ili manometrijski «peak to peak» PG ≥ 50 mm Hg, uz očuvanu funkciju leve komore; 2. Doppler PG ≥ 60 mm Hg ili manometrijski «peak to peak» PG ≥ 40 mm Hg, uz hipertrofiju leve komore, sistolnu disfunkciju, fibroelastozu i poremećaj repolarizacije registrovan na EKG-u; 3. Teška disfunkcija leve komore sa smanjenim cardiac output-om ili prisustvo kliničkih znakova teške aortne stenoze bez obzira na gradijent pritisaka između leve komore i aorte.

Perkutana transluminalna balon valvuloplastika (balon dilatacija) i hirurška komisurotomija predstavljaju inicijalne metode u tretmanu dece sa KVSA [8,9]. Hirurška komisurotomija se izvodi pomoću vantelesnog krvotoka. BD se izvodi retrogradnim putem, pomoću punkcije femoralne arterije i pod radiografskom kontrolom. Prva balon dilatacija KVSA urađena je 1983 [10]. Podaci iz literature ukazuju na slične rezultate ova dva različita pristupa [11,12]. Nažalost, vrlo su retke dizajnirane studije koje omogućavaju validnu komparaciju ova dva različita pristupa [13]. Naime, postojeće analize su retrospektivne, odnose se na relativno male grupe ispitanika koji su različitog uzrasta i demografskih karakteristika, a takođe se odnose na različite operative tehnike [14].

Interventno-kardiološki i hirurški pristupi mogu da se analiziraju u pogledu komplikacija vezanih za samu proceduru, neposrednog smanjenja gradijenta pritisaka, novonastale aortne insuficijencije, potrebe za naknadnom intervencijom, kao i pogledu dugročnog preživljavanja. Nakon određenog vremena, kod većine bolesnika je indikovana ponovna intervencija [15]. Prema najnovijim istraživanjima, preživljavanje nakon BD uz odsustvo potrebe za naknadnom intervencijom se postiže kod 54-63% tokom 10 godina, tj. 46-48% bolesnika tokom 14,4 godina [4,5,16]. Tokom godina beleži se značajan napredak u hirurškom tretmanu, tako da prema skorašnjim studijama 56-90% bolesnika ne zahteva reintervenciju u periodu od 10 godina tj. 60% bolesnika u periodu od 15 godina nakon hirurške valvulotomije [17-20].

Radna hipoteza.

Perkutana transluminalna balon valvuloplastika je uspešna palijativna metoda za rešavanje kongenitalne valvularne stenoze aorte kod dece, čiji su rezultati uporedivi i ravnopravni sa rezultatima hirurškog tretmana ove mane.

Ciljevi istraživanja.

U predviđenoj studiji, planiramo da prikazemo pregled dvadesetogodišnjeg iskustva (od 1992 do 2012 godine) u izvođenju BD i HK u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije, uz napomenu da je vremenom tehnički pristup pretrpeo modifikacije prateći savremene trendove razvoja pedijatrijske interventne kardiologije i kardiohirurgije. Planirana analiza tretmana dece sa kongenitalnom valvularnom stenozom aorte će imati sledeće ciljeve:

1. Definicija početnih parametara koji su predstavljali indikaciju za BD tj. HK;
2. Analiza dodatnih strukturnih oboljenja srca;
3. Prikaz neposrednog ishoda, komplikacija i stepena novonastale aortne regurgitacije nakon učinjenih intervencija;
4. Procena progresije stepena aortne stenoze i insuficijencije tokom vremena nakon učinjenih intervencija;
5. Određivanje preživljavanja i odsustva potrebe za naknadnim intervencijama tokom vremena;
6. Poređenje ranog i kasnog ishoda nakon učinjene perkutane transluminalne balon valvuloplastike i hirurške komisurotomije.

Ispitivanje će takođe obuhvatiti poređenje dobijenih rezultata sa rezultatima BD i HK dostupnih iz naučne literature, radi bolje procene neposrednih i udaljenih efekata, a samim tim i realnije procene u izboru inicijalne metode lečenja dece sa stenozom aorte.

Materijal i metode.

Tip studije. Predviđena studija je retrospektivno – prospektivnog tipa, sa evaluacijom početnih parametara, ranog i kasnog ishoda učinjenih intervencija, a obuhvatiće dvadesetogodišnji period od 1992 do 2012 godine.

Mesto i period istraživanja. Istraživanje će se obaviti u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije «Dr Vukan Čupić», tercijarnom pedijatrijskom centru sa odeljenjem za ispitivanje i lečenje bolesti srca i krvnih sudova.

Selekcija ispitanika. Planirana je analiza učinjenih intervencija kod 30 bolesnika sa KVSA kojima je učinjena balon dilatacija i 20 bolesnika kod kojih je učinjena hirurška komisurotomija. Prema publikovanim podacima u vezi sa rezultatima balon dilatacije i hirurške komisurotomije, pretpostavljenoj kliničkoj značajnosti potencijalne razlike i projektovanoj stopi “gubitka” podataka, za dvosmerno testiranje hipoteze (sa $\alpha=0,05$ i $\beta=0,2$) minimalna veličina uzorka je 40 ispitanika (po 20 ispitanika u svakoj grupi). Metoda kojom je određena veličina ispitivanih grupa je zasnovana na preporukama Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu [21], kao i na osnovu kompjuterskog programa «MedCalc statistical software».

Instrumenti merenja. Analiza učinjenih intervencija će biti postignuta na osnovu evaluacije ranog i kasnog ishoda nakon korekcije mane. Ishod intervencije i ključni parametri u praćenju bolesnika će se procenjivati na osnovu komplikacija vezanih za samu proceduru, rezidualnog gradijenta pritiska, novonastale aortne regurgitacije, smrtnosti, te potrebe za naknadnom redilatacijom ili operacijom. U studiji je planirana retrospektivna analiza medicinske dokumentacije koja se odnosi na anamnestičke i kliničke podatke, ultrazvučne nalaze i referate sa učinjenih kateterizacija, kao i prospektivna analiza kliničkih, manometrijskih i ehokardiografskih parametara ključnih za procenu ishoda BD i HK. Evaluacija pojedinačnih parametara podrazumeva sledeće metode:

- Anamnestički podaci će se odnositi na praćenje toka, simptoma i znakova bolesti, uzrast pri postavljanju dijagnoze i analizu stanja bolesnika nakon učinjenih intervencija;
- Klinički nalazi će se procenjivati na osnovu opštog aspekta bolesnika, palpacije prekordijuma i perifernih pulseva, auskultacije srca, radiografskog i elektrokardiografskog pregleda;
- Morfologija, anatomija i pokretljivost aortne valvule će se procenjivati ehokardiografskim presledom u 2D i M-modu;
- Step en aortne stenoze i gradijent pritiska između leve komore i aorte će se određivati ehokardiografski u apikalnom petošupljinskom preseku (alternativno u preseku tri šupljine ili suprasternalnom preseku) merenjem najveće brzine protoka korišćenjem CW Doppler-a;
- Kod bolesnika sa učinjenom kateterizacijom srca, dijametar aortnog ušća će se određivati pomoću cineangiografije korišćenjem veličine katetera u svrhu korektne magnifikacije, a manometrijskim putem će se meriti invazivni PG između leve komore i aorte;
- Step en aortne regurgitacije će se određivati na osnovu kvalitativnih i kvantitativnih ehokardiografskih tehnika, od kojih će ključnu ulogu imati «Color Doppler» metoda u cilju

procene relativne dužine i širine regurgitacijskog mlaza te prisustva retrogradnog protoka u abdominalnoj aorti. Aortna insuficijencija će biti semikvantifikovana od 1+ do 3+;

- Morfološka i funkcionalna analiza srca, kao i analiza eventualnih dodatnih strukturnih oboljenja će biti učinjena metodama koje predviđa standardni ehokardiografski pregled.

Neposredni uspeh BD i HK će se procenjivati na osnovu proceduralno uslovljenih komplikacija, postizanja relativnog smanjenja PG za $\geq 40\%$, maksimalnog rezidualnog „peak to peak“ gradijenta pritisaka ≤ 50 mmHg tj. maksimalnog rezidualnog Doppler gradijenta pritisaka ≤ 60 mmHg i stepena novonastale aortne insuficijencije. Tokom udaljenog praćenja bolesnika, biće učinjena evaluacija progresije stepena restenoze i aortne insuficijencije, kao ključnih parametara za procenu potrebe za naknadnim intervencijama koje podrazumevaju ponovnu balon dilataciju, hiruršku valvulotomiju ili zamenu aortne valvule implantacijom mehaničke ili biološke valvule tj. operaciju po Ross-u (zamena aortnog korena pulmonalnim autograftom uz reinserciju koronarnih arterija i rekonstrukciju plućne atrije pomoću homografa).

Statistička analiza. Podaci će biti predstavljeni kao srednja vrednost i standardna devijacija tj. kao medijana i interkvartilni rang. Poređenje između grupa će biti ostvareno pomoću t-testa, analize varijanse (ANOVA) i Fisher-ovog testa. Određivanje linearne korelacije će biti izvedeno Pearson-ovim testom, a analiza preživljavanja (bez naknadne intervencije) će se analizirati Kaplan-Meier krivom preživljavanja. Razlika između grupa će se smatrati značajnom ako je nivo značajnosti (p) $< 0,05$.

Procena naučnog doprinosa.

Ispitivanje koje se planira ima praktični značaj, do sada nije vršeno u našoj zemlji a rezultati predviđene studije bi imali dragocen doprinos u kliničkoj praksi.

Originalni naučni napredak se odnosi na procenu efikasnosti perkutane transluminalne balon valvuloplastike i hirurške komisurotomije kao palijativnih metoda u tretmanu dece sa kongenitalnom stenozom aorte.

Podaci iz literature ukazuju na slične rezultate ova dva različita palijativna pristupa. S obzirom da su retke dizajnirane studije koje omogućavaju validnu komparaciju, dobijeni podaci bi bili aktuelni i značajno bi doprineli u analizi i stvaranju konsenzusa vezanog za inicijalni tretman izbora kod bolesnika sa aortnom stenozom u našem regionu.

Reference.

1. Carabello BA and Paulus WJ. Aortic stenosis. *The Lancet*. 2009;373(9667):956-66.
2. Eroglu AG, Babaoglu K, Saltik L, Oztunç F, Demir T, Ahunbay G, Guzeltas A, Cetin G. Echocardiographic follow-up of congenital aortic valvular stenosis. *Pediatr Cardiol*. 2006;27(6):713-9.
3. Ten Harkel AD, Berkhout M, Hop WC, Witsenburg M, Helbing WA. Congenital valvular aortic stenosis: limited progression during childhood. *Arch Dis Child*. 2009;94(7):531-5.
4. Borghi A, Agnoletti G, Valsecchi O and Carminati M. Aortic balloon dilatation for congenital aortic stenosis: report of 90 cases (1986-98). *Heart*. 1999;82:10-5.
5. Reich O, Tax P, Marek J, Razek V, Gilik J, Tomek V, Chaloupecky V, Bartakova H and Skovranek J. Long term results of percutaneous balloon valvoplasty of congenital aortic stenosis: independent predictors of outcome. *Heart*. 2004;90:70-6.
6. Balmer C, Beghetti M, Fasnacht M, Friedli B and Arbenz U. Balloon aortic valvoplasty in paediatric patients: progressive aortic regurgitation is common. *Heart*. 2004;90:77-81.
7. Bernstein D. Aortic stenosis. In: Behrman RE, Behrman RE, Jenson HB and Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics - 18th Edition*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007. p. 1898-900.
8. Latiff HA, Sholler GF, Cooper S. Balloon Dilatation of Aortic Stenosis in Infants Younger Than 6 Months of Age: Intermediate Outcome. *Pediatr Cardiol*. 2003;24:17-26.
9. Karamlou T, Shen I, Alsoufia B, Burch G, Reller M, Silberbach M, Ungerleider RM. The influence of valve physiology on outcome following aortic valvotomy for congenital bicuspid valve in children: 30-year results from a single institution. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:81-5.
10. Lababidi Z. Aortic balloon valvuloplasty. *Am Heart J*. 1983;106:751-2.
11. Gatzoulis MA, Rigby ML, Shinebourne EA, et al. Contemporary results of balloon valvuloplasty and surgical valvotomy for congenital aortic stenosis. *Arch Dis Child*. 1995;73:66-9.
12. McCrindle BW, Blackstone EH, Williams WG, Sittiwangkul R, Spray TL, Azakie A, Jonas RA. Are Outcomes of Surgical Versus Transcatheter Balloon Valvotomy Equivalent in Neonatal Critical Aortic Stenosis? *Circulation*. 2001;104:I-152-8.

13. Fratz S, Gildein HP, Balling G, Sebening W, Genz T, Eicken A, Hess J. Aortic Valvuloplasty in Pediatric Patients Substantially Postpones the Need for Aortic Valve Surgery. *Circulation*. 2008;117:1201-6.
14. Thomson JDR. Management of valvar aortic stenosis in children. *Heart*. 2004;90:5-6.
15. McElhinney DB, Lock JE, Keane JF, Moran AM, Colan SD. Left Heart Growth, Function, and Reintervention After Balloon Aortic Valvuloplasty for Neonatal Aortic Stenosis. *Circulation*. 2005;111:451-8.
16. Brown DW, Dipilato AE, Chong EC, Lock JE, and McElhinney DB. Aortic Valve Reinterventions After Balloon Aortic Valvuloplasty for Congenital Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1740-9.
17. Detter C, Fischlein T, Feldmeier C et al. Aortic valvotomy for congenital valvular aortic stenosis: a 37-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1564–71.
18. Alexiou C, Chen Q, Langley SM, et al. Is there still a place for open surgical valvotomy in the management of aortic stenosis in children? The view from Southampton. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:239–46.
19. Alexiou C, Langley SM, Dalrymple-Hay MJR, Salmon AP, Keeton BR, Haw MP and Monro JL. Open commissurotomy for critical isolated aortic stenosis in neonates. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:489-93.
20. Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW. Closed Transventricular Aortic Valvotomy for Critical Aortic Stenosis in Neonates: Outcomes, Risk Factors, and Reoperations. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:236-42.
21. Erić-Marinković J, Dotlić R, Janošević S, Kocev N, Gajić M, Ille T, Stanisavljević D, Babić D. Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka. Medicinski fakultet, Beograd, 2001.