

Ефикасност и сигурност балон-валвулопластике у лечењу пулмоналне стенозе код деце и адолесцената

Војислав Парезановић^{1,2}, Милан Ђукић^{1,2}, Сања Целебцић², Тамара Илисић², Игор Стефановић², Горан Вукомановић², Ида Јовановић^{1,2}, Слободан Илић^{1,2}, Ирена Вулићевић², Јасна Калањ²

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Универзитетска деčја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Стеноза плућне артерије (СПА) је урођена срчана мана која се јавља с учесталошћу до 10% свих ових мана. Балон-валвулопластика (БВП) је метода избора у лечењу СПА у последњих тридесетак година.

Циљ рада Циљ рада је био да се процене успешност методе на основу средњорочног клиничког праћења и сигурност БВП на основу сопственог материјала.

Методе рада Студијом је обухваћено 88 болесника са дијагнозом СПА, који су сврстани у три групе на основу тежине обољења. Болесници су такође подељени у две узрастне групе ради испитивања учесталости компликација. Анализирани су хемодинамски параметри на интервентној катетеризацији и ехокардиографски параметри непосредно пре, 24–36 часова после БВП и на крају клиничког праћења.

Резултати Болесници су у просеку имали 3,75±4,3 године (узраст од 20 дана до 17 година). Одмах након дилатације код свих болесника дошло је до значајног смањења средњег градијента притиска преко плућне валвуле. Утврђено је високо статистички значајно смањење вредности градијента притиска преко плућне валвуле након БВП у све три групе испитаника ($p < 0,001$). Компликације током катетеризације најчешће су се јављале у млађој узрастној групи (вентрикуларна тахикардија 4,5%; суправентрикуларна тахикардија 6,8%). Инцидентна појава значајне инсуфицијенције плућне валвуле после дилатације била је 6,6% и доминантно се јављала код деце узраста до 12 месеци. Код 87 болесника (98,9%) СПА је отклоњена након БВП и током периода клиничког праћења није било значајне резидуалне стенозе.

Закључак БВП је сигурна и ефикасна метода лечења изоловане СПА код деце. Подједнако је сигурна и ефикасна како у лечењу благих и умерених стеноза, тако и код најтежих облика обољења у свим узрастним групама болесника.

Кључне речи: балон-валвулопластика; пулмонална стеноза; деца

УВОД

Стеноза плућне артерије (СПА) се јавља код 6–10% особа с урођеним срчаним манама [1, 2]. Сужење плућне валвуле доводи до оптерећења десне коморе срца притиском, услед чега настаје хипертрофија десне коморе.

Хирушка валвотомија је био основни вид лечења СПА до 1982. године. У последњих 30 година суверени начин лечења СПА је балон-пулмонална валвулопластика (БВП), коју је у медицинску праксу увео Кан са сарадницима 1982. године [3, 4]. Прва БВП у нашој земљи урађена је на Универзитетској деçјој клиници у Београду јуна 1985. године (С. Симеуновић и сарадници), свега три године после прве овакве интервенције у свету [5].

Према подацима из литературе, познато је да је БВП метода избора у лечењу умерено тешких и тешких стеноза како код новорођенчади и деце, тако и код одраслих [1, 4, 5, 6]. Резултати светских студија у претходне три деценије показују бројне предности

БВП у односу на класичну хирургију тешких пулмоналних стеноза у погледу исхода, компликација, дужине хоспитализације и степена резидуалне стенозе и инсуфицијенције.

ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се на сопственом узорку анализира успешност БВП у коначној корекцији тешке СПА на основу средњорочног периода клиничког праћења, односно изостанка потребе за хируршком интервенцијом и значајне резидуалне стенозе. Такође, циљ је био да се анализира сигурност методе на основу учесталости и тежине компликација током извођења интервенције.

МЕТОДЕ РАДА

У ову ретроспективну студију укључено је 88 болесника узраста од 20 дана до 17 годи-

Correspondence to:

Vojislav PAREZANOVIĆ
Univerzitetska deçja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Srbija
vparezan@gmail.com

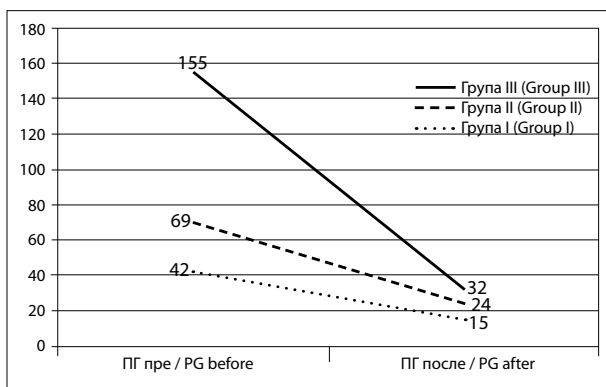
на са дијагнозом СПА који су лечени применом БВП од 2004. до 2011. године у Универзитетској дечјој клиници у Београду.

Дијагноза и тежина СПА одређени су на основу клиничког прегледа, ехокардиографског налаза и хемодинамских параметара мерених током катетеризације. У студију су укључени болесници код којих је на ехокардиографском прегледу измерен градијент притиска (ПГ) преко плућне валвуле (ПВ) већи од 50 mm Hg. Обухваћене су само особе с изолованом СПА или придруженим аномалијама мањег хемодинамског значаја (мали атријални септални дефект – ASD, вентрикуларни септални дефект – VSD или *ductus arteriosus persistens* – DAP). Анализирани су ехокардиографски параметри непосредно пре примене БВП, 24–36 часова после интервенције и резултати с последњег контролног прегледа. Код свих болесника анализирани су следећи параметри: ПГ преко ПВ, појава инсуфицијенције ПВ после дилатације и тежина придружене трикуспидне регургитације (ТР). Значајном инсуфицијенцијом ПВ и ТР сматрали смо инсуфицијенцију $\geq 2/4$. Од података с катетеризације анализирани су систолни притисак десне коморе, систолни притисак у плућној артерији и ПГ преко ПВ пре и после интервенције, као и компликације за време интервенције

Табела 1. Градијент притиска (ПГ) – разлике у мерењу ехокардиографски (ЕХО) и током катетеризације (КАТ)

Table 1. Pressure gradient (PG) – measurement of differences depending on use of echocardiography (ECHO) or catheterization (CAT)

Стеноза Stenosis	Средњи ПГ (mm Hg) Mean PG (mm Hg)	
	ЕХО ECHO	КАТ CAT
Блага Mild	72	42
Умерено тешка Moderate	84	69
Тешка Severe	110	155



Графикон 1. Резидуални градијент притиска (ПГ) преко плућне валвуле мерен током катетеризације у групама болесника према тежини стенозе

Graph 1. Residual pressure gradient (PG) across the pulmonary valve measured by catheterization among groups of patients according to the severity of stenosis

Група I – блага стеноза; Група II – умерено тешка стеноза; Група III – тешка стеноза

Group I – mild stenosis; Group II – moderate stenosis; Group III – severe stenosis

(вентрикуларна тахикардија – VT, суправентрикуларна тахикардија – SVT). Бележене су и придружене аномалије (ASD, VSD, DAP).

Болесници су клинички праћени просечно $2,93 \pm 1,98$ година (од месец дана до седам година). После анализирања резултата испитиване популације, болесници су сврстани у три групе на основу тежине стенозе, односно на основу вредности ПГ преко ПВ добијеног директном манометријом (катетеризацијом) непосредно пре дилатације. Тако су прву групу чинили испитаници код којих је ПГ био 30–50 mm Hg (блага стеноза), другу групу болесници са ПГ 51–100 mm Hg (умерено тешка стеноза), а трећу групу особе са ПГ већим од 101 mm Hg (тешка стеноза). У свакој групи анализирани су резултати добијени ехокардиографским и ангиографским прегледом. Ради испитивања учесталости компликација, болесници су такође разврстани у две узрастне групе, где су прву чинила деца узраста до 12 месеци, а другу болесници узраста од 13 месеци до 17 година.

У статистичкој обради података коришћен је софтверски програм SPSS 16.0. Континуиране варијабле су изражене као средња вредност са стандардном девијацијом. Категоријалне варијабле су изражене у виду процената. У обради су коришћени χ^2 -тест, Студентов *t*-тест упарених узорака (*Paired-Samples T Test*) и *post-hoc* тест вишеструких поређења (*Post-Hoc Multiple Comparisons Test*). За процену изостанка потребе за хируршком интервенцијом коришћена је Каплан–Мајерова (*Kaplan–Meier*) анализа. У свим тестовима статистичка значајност је дефинисана као $p \leq 0,05$.

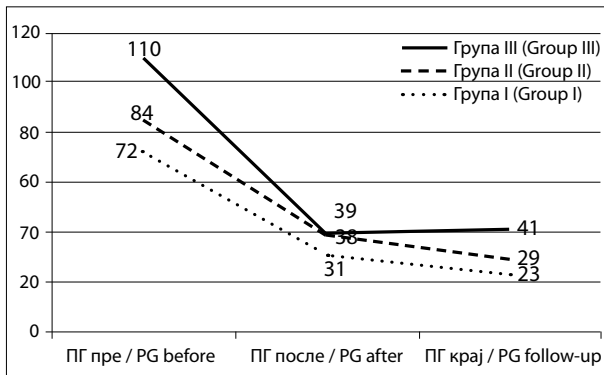
РЕЗУЛТАТИ

Студијом су обухваћене 33 девојчице (37,5%) и 55 дечака (62,5%), који су у просеку имали $3,75 \pm 4,3$ године (узраст од 20 дана до 17 година). Међу болесницима било је 35 деце млађе од годину дана (39,7%), док су 53 болесника (60,3%) била узраста од 13 месеци до 17 година. Најчешћа придружена урођена срчана мана био је ASD, који је забележен код 33 болесника (35,2%), али су све аномалије биле мањег хемодинамског значаја (нису захтевали хируршку корекцију мане).

Вредности ПГ добијене различитим методама (ехокардиографија и ангиографија) пре дилатације приказане су у табели 1.

На основу ПГ преко ПВ измереног током катетеризације срца, сви болесници су сврстани у три групе. Групу са благом стенозом чинио је 21 болесник (23,9%), у групи с умерено тешком стенозом било је 55 испитаника (62,5%), док је групу с тешком стенозом чинило 12 болесника (13,6%).

Поређењем ПГ преко ПВ пре и после интервенције на основу ехокардиографских и ангиографских налаза добијени су следећи резултати (Графикон 1): постоји високо статистички значајно смањење ПГ преко ПВ након БВП код болесника са благом и умерено тешком стенозом ($p < 0,001$). Код болесника с тешком стенозом



Графикон 2. Резидуални градијент притиска (ПГ) преко плућне валвуле мерен ехокардиографски у групама болесника према тежини стенозе

Graph 2. Residual pressure gradient (PG) across the pulmonary valve measured by echocardiography among groups of patients according to the severity of stenosis

Табела 2. Компликације балон-пулмоналне валвулопластике (БВП) у узрастним групама

Table 2. Complications of balloon valvuloplasty (BPV) in the age groups

Узраст Age	Компликације (%) Complications (%)		
	ВТ/VT	СВТ/SVT	ПИ/PI
0–12 месеци 0–12 months	4.5	6.8	7.9
13 месеци – 18 година 13 months – 18 years	2.0	4.0	6.1

ВТ – вентрикуларна тахикардија; СВТ – суправентрикуларна тахикардија; ПИ – пулмонална инсуфицијенција
VT – ventricular tachycardia; SVT – supraventricular tachycardia; PI – pulmonary insufficiency

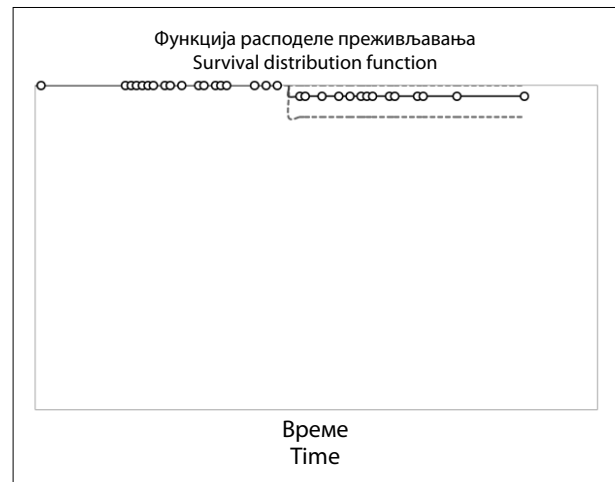
такође је дошло до значајног смањења ПГ ($p < 0,01$). Пре интервенције постојала је статистички значајна разлика у ПГ преко ПВ између групе са благом и умереном стенозом ($p = 0,032$), као и између групе са благом и тешком стенозом ($p < 0,001$). После интервенције није уочена статистички значајна разлика у резидуалном ПГ преко ПВ између група (Графикони 1 и 2).

Највећи број компликација за време катетеризације односи се на теже поремећаје ритма (ВТ 4,5%; СВТ 6,8%), и то углавном код најмлађих болесника. У свим овим случајевима поремећаји ритма успешно су медикаментно преобраћени у синусни ритам (Табела 2).

После БВП хемодинамски значајна инсуфицијенција ПВ најчешће се јављала код деце узраста до 12 месеци (7,9%). Укупна инциденција инсуфицијенције ПВ после дилатације била је 6,6%. Није уочена статистички значајна разлика у учесталости појаве инсуфицијенције ПВ после дилатације између група болесника издвојених према тежини стенозе ($p = 0,262$). Током клиничког праћења степен плућне инсуфицијенције није се значајније мењао.

Значајна ТР пре дилатације забележена је код 32,2% болесника с умерено тешком и тешком стенозом ПВ. Током надгледања болесника уочено је да се инциденција значајне ТР смањила на 22% ($p = 0,004$) код деце с тешком СПА.

Код 84 болесника (95,4%) СПА је отклоњена након прве БВП, те током клиничког праћења није било зна-



Графикон 3. Каплан-Мајерова крива изостанка потребе за хируршком интервенцијом

Graph 3. Kaplan–Meier curve depicting freedom from surgery

чајне резидуалне стенозе. Поворна БВП је била неопходна у три случаја (3,4%). Код сва три болесника ПГ је значајно смањен после прве БВП (у узрасту од месец дана, три месеца, односно 21 месеца), али је током надгледања забележен поновни пораст ПГ. Просечно време до редилатације било је 2,4 године. После друге БВП ни код једног од ова три болесника није запажен значајан резидуални ПГ.

Код само једног болесника (1,1%) било је неопходно хируршко лечење услед постојања значајног резидуалног ПГ од око 90 mm Hg и тешке инфундибуларне стенозе. Протекло време од БВП до операције било је 1,04 године. Изостанак потребе за хируршком интервенцијом приказан је на графикону 3.

Смртни исход није забележен ни у једном случају ни током интервентне катетеризације срца, нити непосредно након ње.

ДИСКУСИЈА

Иzolована СПА је тешка урођена срчана мана, чији морталитет, према подацима из литературе, досеже и до 14% [3, 4]. БВП је безбедан и ефикасан начин лечења изоловане СПА независно од узраста болесника [7, 8].

Средње вредности ПГ преко ПВ добијене ехокардиографијом у односу на ангиографију у првој групи испитаника пре БВП биле су $72,88 \pm 4,85$ према $42,42 \pm 1,12$ mm Hg, у другој групи $83,75 \pm 2,64$ према $69,8 \pm 1,9$ mm Hg, а у трећој групи $110 \pm 7,13$ према $155,42 \pm 40,08$ mm Hg. Овакав резултат потврђује да ехокардиографија прецењује вредност ПГ у случају благих стеноза, али их потцењује када су у питању тешке стенозе. Разлози за овакву дискрепанцију су двојаки. Први разлог лежи у начину мерења разлике у притисцима: ехокардиографијом се мери максимални ПГ између десне коморе и плућне артерије, док се катетеризацијом мери тзв. *peak-to-peak* градијент [4]. Други разлог, још битнији у дечјој популацији, лежи у томе што се ехокардиографијом ПГ мери када је дете будно и мање или више

uzbuđeno, dok se ПГ током катетеризације мери када је дете седирано и у анестезији.

У нашој студији је показано да долази до значајног смањења ПГ на ПВ непосредно после дилатације, као и током периода клиничког праћења, што је у складу са досадашњим резултатима светских студија [5, 9]. Резултати такође показују да резидуални градијент не зависи значајно од тежине стенозе, што упућује на то да се БВП може користити као ефикасна метода лечења како благих и умерених, тако и најтежих облика болести, што је у складу са досадашњим подацима [5, 10]. У нашој групи чак две трећине болесника имало је тежак облик СПА, с максималним ПГ на ПВ од преко 100 mm Hg (мерено ехокардиографски).

Значајна ТР пре дилатације уочена је код 32,2% болесника. Током клиничког праћења болесника после дилатације показано је да се учесталост јављања значајне ТР смањује. Регресија ТР се, пре свега, објашњава знатним снижењем притиска у десној комори након БВП, услед чега се функционисање трикуспидне валвуле нормализује. Слични резултати објављени су 2007. и 2010. године [1, 10].

У овој студији компликације су биле ретке (16%) и већина се односила на тешке поремећаје ритма током интервенције. Оне су се најчешће јављале код деце до навршене прве године живота, што се објашњава тешким обликом болести, израженом хипертрофијом и релативно малим кавумом десне коморе, што је посебно погодно тле за настанак тешких аритмија. Ови резултати су потврђени у претходним студијама [7, 11, 12]. Ни код једног болесника нису забележене тешке компликације током или непосредно након хируршког захвата које би захтевале кардиопулмоналну реанимацију или евентуално довеле до инвалидитета. Такође, није било смртних исхода. Ови подаци потврђују да је БВП, иако инвазивна процедура, веома сигурна чак и код најтежих облика СПА и у најранијем узрасту (39,7% наших болесника било је млађе од годину дана).

Инсуфицијенција ПВ је најчешћа компликација БВП (6,6%). Појава ове компликације се доводи у везу с величином балона који је коришћен приликом БВП [1]. У нашој студији нисмо анализирали величину балона који је примењен приликом дилатације, али с друге стране, нисмо добили ни статистички значајну разлику у учесталости појаве инсуфицијенције ПВ из-

међу група болесника подељених према тежини стенозе. Међутим, како је у обимнијим студијама показано да се временом повећава тежина инсуфицијенције ПВ и потреба за хируршком интервенцијом, ове болеснике треба свакако дугорочно надгледати [13]. Тешка инсуфицијенција ПВ може у будућности бити разлог за волумно оптерећење десне коморе и хируршку замену плућне артерије валвулираним кондуитом, али то у овој студији није био случај ни код једног болесника.

Од 88 болесника СПА је трајно решена код 84 деце већ после прве интервенције (код три детета после друге БВП). Само је један болесник морао бити упућен на хируршку комисуротомију, јер је код њега била доминантна инфундибуларна компонента стенозе, која је била водећи узрок високог резидуалног ПГ после прве БВП. Овакав резултат потврђује ефикасност БВП и у овом истраживању, као и у великим светским студијама [1, 4, 11]. На основу анализираних резултата добијених испитивањем утврђено је да је потреба за хируршким захватом у нашој студији изостала у 98,9%.

ЗАКЉУЧАК

БВП је метода избора у лечењу изоловане валвуларне пулмоналне стенозе. Ова интервентна катетеризациона процедура је подједнако ефикасна како у лечењу благих и умерених стеноза, тако и код најтежих облика болести. Компликације током интервенције су ретке у центрима с вишегодишњим искуством, што показује да је процедура веома сигурна чак и код новорођенчади и одојчади. Појава значајних рестеноза током клиничког праћења болесника је такође веома ретка, па је данас БВП скоро потпуно истиснула потребу за хируршком интервенцијом код изоловане пулмоналне стенозе.

Ограничење студије првенствено лежи у релативно кратком периоду надгледања болесника, што се може одразити на процену тежине и значаја пулмоналне инсуфицијенције. Овај релативно кратак период клиничког праћења, с друге стране, не утиче на процену ефикасности методе, јер се показало да болесници који немају значајан резидуални градијент у првим месецима и годинама после интервенције не показују тенденцију развоја тешке рестенозе у каснијим годинама.

ЛИТЕРАТУРА

- Saad MH, Roushdy AM, Elsayed MH. Immediate and medium-term effects of balloon pulmonary valvuloplasty in infants with critical pulmonary stenoses during the first year of life: a prospective single center study. *J Saudi Heart Assoc.* 2010; 22:195-201.
- Werynski P, Rudziński A, Król-Jawień W, Kuźma J. Percutaneous balloon valvuloplasty for the treatment of pulmonary valve stenosis in children – a single centre experience. *Kardiol Pol.* 2009; 67(4):369-75.
- Jovanović I, Đukić M, Vukomanović V. Urođene srčane mane. In: Perišić V, Janković B, editors. *Pedijatrija za studente medicine.* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2011. p.356-93.
- Ray DG, Subramanian R, Titus T, Tharakan J, Joy J, Venkitachalam CG, et al. Balloon pulmonary valvoplasty: factors determining short – and long-term results. *Int J Cardiol.* 1993; 40:17-25.
- Simeunović S, Thanopoulos V, Ostojić M, Seferović P, Kanjuh V, Đukić M, et al. Perkutana balon-valvuloplastika stenoze otvora plućne arterije. In: Nedeljković SI, Kanjuh VI, Vukotić MR, editors. *Kardiologija.* Beograd: Zavod za izdavačku delatnost; 1993. p.533-7.
- Gournay V, Piéchaud JF, Delogu A, Sidi D, Kachaner J. Balloon valvotomy for critical stenosis or atresia of pulmonary valve in newborns. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:1725-31.
- Karagoz T, Asoh K, Hickey E, Chaturvedi R, Lee KJ, Nykanen D, et al. Balloon dilatation of pulmonary valve stenosis in infants less than 3 kg: a 20-year experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009; 74:753-61.

8. Jarrar M, Betbout F, Farhat MB, Maatouk F, Gamra H, Addad F, et al. Long-term invasive and noninvasive results of percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty in children, adolescents, and adults. *Am Heart J.* 1999; 138:950-4.
9. Cazzaniga M, Quero Jiménez C, Fernández Pineda L, Daghero F, Herraiz I, Bermúdez Cañete R, et al. Balloon pulmonary valvuloplasty in the neonatal period. The clinical and echocardiographic effects. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53:327-36.
10. Fawzy ME, Hassan W, Fadel BM, Sergani H, El Shaer F, El Widaa H, et al. Long term results (up to 17 years) of pulmonary balloon valvuloplasty in adults and its effects on concomitant severe infundibular stenosis and tricuspid regurgitation. *Am Heart J.* 2007; 153:433-8.
11. Sharieff S, Shah-e-Zaman K, Faruqui AM. Short and intermediate term follow up results of percutaneous transluminal balloon valvuloplasty in adolescents and young adults with congenital pulmonary valve stenosis. *J Invasive Cardiol.* 2003; 15:484-7.
12. McCrindle BW. Independent predictors of long-term results after balloon valvuloplasty. *Circulation.* 1994; 89:1751-9.
13. Rao PS. Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty: state of the art. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 69:747-63.

Efficacy and Safety of Balloon Valvuloplasty as a Treatment of Choice for Pulmonary Stenosis in Children and Adolescents

Vojislav Parezanović^{1,2}, Milan Djukić^{1,2}, Sanja Dželebdžić², Tamara Ilisić², Igor Stefanović², Goran Vukomanović², Ida Jovanović^{1,2}, Slobodan Ilić^{1,2}, Irena Vulićević², Jasna Kalanj²

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Pulmonary artery stenosis (PS) is a congenital heart defect which occurs in 10% of all congenital heart defects. Pulmonary balloon valvuloplasty (BVP) has been the treatment of choice of PS over the last 30 years.

Objective The purpose of this study was to evaluate the efficacy of this method based on middle-term hospital follow-up, and safety of BVP based on our experience.

Methods The study included 88 patients diagnosed with PS. The patients were divided into three groups based on the severity of the disease. Also, they were divided into two age groups in order to analyze the frequency of complications. Hemodynamic measurements and echocardiography results were recorded before, 24-36 hours after BVP and at the end of follow-up.

Results The studied group involved patients of average age 3.75±4.3 years (20 days to 17 years). Immediately after BVP a

significant decrease of pressure gradient across the pulmonary valve (PV) was recorded in all patients; this result was similar in all 3 groups of patients regardless of the severity of stenosis ($p < 0.001$). Complications of BVP occurred most commonly in children up to 12 months of age (ventricular tachycardia 4.5% and supraventricular tachycardia 6.8%). Pulmonary valve insufficiency after dilatation occurred in 6.6% of cases, and was most common in children aged up to 12 months. In 87 (98.9%) patients BVP was a definitive solution, and a significant residual stenosis was not recorded during follow-up.

Conclusion BVP is a safe and effective procedure in the treatment of isolated PS in children, regardless of the severity of stenosis but also regardless of patients' age.

Keywords: balloon pulmonary valvuloplasty; pulmonary stenosis; children

Примљен • Received: 29/07/2013

Прихваћен • Accepted: 23/12/2013