

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Илија С. Билбија

АНАЛИЗА УТИЦАЈА ЗАМЕНЕ АОРТНЕ ВАЛВУЛЕ КОД
ПАЦИЈЕНАТА СА УМЕРЕНОМ МИТРАЛНОМ
РЕГУРГИТАЦИЈОМ И КАЛЦИФИКОВАНОМ
АОРТНОМ СТЕНОЗОМ: МЕТА-АНАЛИЗА

докторска дисертација

Београд, 2021

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Ilija S. Bilbija

ANALYSIS OF THE EFFECT OF AORTIC VALVE
REPLACEMENT IN PATIENTS WITH MODERATE
MITRAL REGURGITATION AND CALCIFIC AORTIC
STENOSIS: META-ANALYSIS

Doctoral Dissertation

Beograd, 2021

Ментор: др Светозар Путник, ванредни професор
 Универзитет у Београду, Медицински факултет

Чланови комисије:

1. Председник комисије: др Милош Велиновић, редовни професор
 Универзитет у Београду, Медицински факултет
2. Члан комисије: др Татјана Пекмезовић, редовни професор
 Универзитет у Београду, Медицински факултет
3. Члан комисије: др Александар Редек, редовни професор
 Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет

Датум одбране докторске дисертације:

Посвећено Анити Гргуревих рођ. Кнежевих

АНАЛИЗА УТИЦАЈА ЗАМЕНЕ АОРТНЕ ВАЛВУЛЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА УМЕРЕНОМ МИТРАЛНОМ РЕГУРГИТАЦИЈОМ И КАЛЦИФИКОВАНОМ АОРТНОМ СТЕНОЗОМ: МЕТА-АНАЛИЗА

Сажетак

Увод: Замена аортне валвуле ради решавања стенозе представља једну од најчешће спровођених операција на срчаним залисцима. Широм света годишње се хируршки имплантира преко 280000 аортних валвула и овај број је у константном порасту упркос развоју нових технологија и транскатетерске имплантације. Разлог за то је старење опште популације, развој здравствене инфраструктуре те подизање свести јавности о поменутој болести и опцијама лечења. Није редак случај да болесници са тешком аортном стенозом имају и удружену митралну регургитацију. Интервенција на два залиска носи вишеструко већи оперативни ризик у односу на изоловану замену аортне валвуле. За разлику од случајева тешког облика удружене митралне регургитације када је хируршка процедура на оба залиска неспорно индикована, за третман секундарне митралне инсуфицијенције умереног степена нема јасних препорука.

Циљ: Сагледавање да ли ће након замене стеноичне аортне валвуле последично доћи до смањења удружене митралне регургитације. Такође, да ли у тим околностима долази до процеса реверзног ремоделовања леве коморе и какво је краткорочно и дугорочно преживљавање пацијената код којих није вршена додатна интервенција на митралном залиску ради решавања функционалне регургитације умереног степена.

Метод: Проведен је систематски преглед литературе са мета-анализом. Извршена је претрага литературе према PRISMA стратегији, кроз базе података Pubmed, Scopus и Web of science, директоријуме најугледнијих научних часописа на пољу кардиохирургије те кроз конгресна излагања са годишњих састанака европског и америчког кардиоторакалног удружења закључно са 31. мајем 2019. године. У анализу су укључене све публикације у којима су објављени подаци о пацијентима којима је извршена прва, изолована замена аортне валвуле због аортне стенозе, а који су имали и удружену митралну регургитацију која није оперативно

третирана. Сви болесници били су подвргнути истој интервенцији. Након екстракције података поређени су параметри код истих јединица посматрања пре и након операције. Као примарна мера исхода узет је степен митралне регургитације пре и након замене аортне валвуле. Секундарне мере исхода односиле су се на анализу параметара реверзног ремоделовања леве коморе – ејекционе фракције, енддијастолног дијаметра и пречника митралног прстена, те сагледавање периоперативног морталитета и дугорочног преживљавања. Све студије анализирани су и на ризик пристрасности у истраживању односно извештавању. Мета-анализа је извршена према препорукама Кохрејн колаборације. Подаци о интензитету митралне регургитације анализирани су преко односа ризика по методу Мантел-Хенсела. Хетерогеност између студија је испитана употребом X^2 статистике уз израчунавање I^2 вредности. Преоперативни и постоперативни ехокардиографски параметри су анализирани преко пондерисане средње разлике (weighted mean difference) према Дер Симониан Лерд методу. Тридесетодневни морталитет је анализиран преко односа ризика и стандардне грешке методом инверзне варијансе. Подаци о дугорочном преживљавању су процењивани преко Каплан-Мајер кривих, индиректним методама, базираним на збирној статистици.

Резултати: Извршена је мета-анализа 27 пронађених публикација са укупно 4452 пацијента. Након замене аортне валвуле дошло је до значајног смањења конкомитантне митралне регургитације тежег (3+) степена (RR, 1.65; 95% CI 1.36-2.00; $p < 0.00001$). За композитни исход умерене и тешке митралне регургитације (2+,3+) поменути резултат је био још наглашенији (RR, 2.01; 95% CI 1.35-2.99; $p = 0.0005$). Овај ефекат је израженији код болесника старијих од 70 година. Степен смањења митралне регургитације износио је просечно 0.46 (WMD; 95% CI 0.35-0.57; $p < 0.00001$). Након операције дошло је до значајног смањења енддијастолног дијаметра леве коморе (WMD 0.21; 95%CI 0.12,0.31, $p < 0.0001$, $I^2 = 0\%$) и пречника митралног прстена (WMD 0.23; 95%CI 0.07,0.38; $p = 0.004$, $I^2 = 0\%$). Периоперативни морталитет је био већи ($p < 0.0001$), а дугорочно преживљавање значајно лошије ($p < 0.00001$) код пацијената који су имали умерену до тешку митралну инсуфицијенцију преоперативно у односу на оне са благом или одсутном.

Закључак: Након замене аортне валвуле без интервенције на митралној постоје пристојне шансе да ће доћи до смањења удружене митралне инсуфицијенције. С обзиром на благи степен тог смањења и дугорочно лошије преживљавање ових болесника приликом интервенције на аортној валвули потребно је оперативно кориговати и удружену митралну регургитацију. Изузетно, код старијих болесника, поготово у присуству коморбидитета, може се препоручити конзервативнији приступ.

Кључне речи: митрална регургитација, замена аортне валвуле, аортна стеноза, хирургија аортне и митралне валвуле

Научна област: Медицина

Ужа научна област: Епидемиологија

ANALYSIS OF THE EFFECT OF AORTIC VALVE REPLACEMENT IN PATIENTS WITH MODERATE MITRAL REGURGITATION AND CALCIFIC AORTIC STENOSIS: META-ANALYSIS

Abstract

Introduction: Aortic valve replacement aimed to relieve the aortic stenosis represents one of the most frequent operative procedures on heart valves. Each year more than 280.000 aortic valve prostheses are surgically implanted worldwide and this number is constantly increasing despite development of the new technologies and transcatheter implantation. The reason for this is the population aging, development of the health infrastructure and increasing public awareness of the disease itself and treatment modalities. It is not unusual for patients with severe aortic stenosis to have concomitant mitral regurgitation. Double valve surgery carries a significantly higher operative risk comparing to isolated aortic valve replacement. Apart from severe secondary mitral regurgitation where the double valve surgery is clearly indicated, for the management of concomitant mitral insufficiency of a moderate degree there are no clear guidelines.

Aim: To see whether there is improvement in concomitant moderate mitral regurgitation after stenotic aortic valve replacement alone. Also, to reveal does the reverse remodeling take place under these circumstances and how is patient short and long-term survival affected without the additional intervention on the mitral valve.

Methods: We performed systematic review and meta-analysis. A literature search was performed according to PRISMA strategy through PubMed, Scopus and WOS (Web of science) databases, directories of peer-reviewed journals in the field of cardiac surgery and through European Association of Cardiothoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons annual meeting reports. The last date of the search was 31st May 2019. The inclusion criteria were studies reporting patients that underwent isolated, first time surgical aortic valve replacement for aortic stenosis who had concomitant mitral regurgitation that is not surgically addressed. All patients in the review underwent the same treatment. After data extraction we compared the parameters of the same subjects before and after the operation. Primary end point was the severity of mitral regurgitation before and after the aortic valve replacement. Secondary end points were the analysis of the left ventricle reverse remodeling parameters – ejection fraction, enddiastolic diameter and mitral annulus diameter, and short and long-term survival analysis. All studies were also analyzed for the risk of performance and publication bias. Meta-analysis was performed following recommendations from The Cochrane Collaboration

guidelines. The data for mitral regurgitation severity were analyzed as risk ratio using Mantel-Haenszel method. Inter-study heterogeneity was explored using X^2 statistics and calculating I^2 value. Preoperative and postoperative echocardiographic parameters were analyzed as weighted mean difference via Der Simonian–Laird method. 30-day mortality was analyzed through the risk ratio and its standard error using the inverse variance method. Long term survival data were estimated from Kaplan-Meier curves by indirect methods, based on summary statistics.

Results: We performed meta-analysis of 27 identified studies with 4452 patients. There was a significant improvement in secondary severe (3+) mitral regurgitation following aortic valve replacement (RR, 1.65; 95% CI 1.36-2.00; $p < 0.00001$). For the composite outcome of moderate/severe (2+,3+) mitral regurgitation this improvement was even more pronounced (RR, 2.11; 95% CI 1.41-3.15; $p = 0.0003$). This effect is stronger in subgroup of patients older than 70 years. The amount of mitral regurgitation decrease was 0.46 on average (WMD; 95% CI 0.35-0.57; $p < 0.00001$). There was a significant decrease in both left ventricle enddiastolic diameter (WMD 0.21; 95%CI 0.12,0.31, $p < 0.0001$, $I^2 = 0\%$) and mitral annulus diameter (WMD 0.23; 95%CI 0.07,0.38; $p = 0.004$, $I^2 = 0\%$) after the operation. Perioperative mortality was higher ($p < 0.0001$) and long-term survival significantly worse ($p < 0.00001$) in patients that had moderate/severe mitral regurgitation preoperatively comparing to those who had nil/mild.

Conclusion: After the aortic valve replacement there are fair chances for secondary mitral regurgitation to improve without the intervention on mitral valve. Considering the modest degree of that improvement and worse long-term survival of those patients concomitant moderate mitral regurgitation should be surgically corrected at the time of aortic valve replacement. Notably, in older patients with number of comorbidities the more conservative approach could be taken.

Keywords: Mitral regurgitation, aortic valve replacement, aortic stenosis, double valve surgery

Scientific area: Medicine

Scientific specialty: Epidemiology

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Аортна стеноза.....	1
1.1.1. Етиологија	1
1.1.2. Епидемиологија.....	2
1.1.3. Патофизиологија.....	3
1.1.4. Процена тежине болести.....	4
1.1.5. Лечење.....	5
1.2. Секундарна митрална регургитација.....	8
1.2.1. Етиологија и патофизиологија.....	8
1.2.2. Препоруке за лечење.....	10
1.3. Вишеструка валвуларна болест.....	12
1.3.1. Ризици операције.....	12
1.3.2. Прогноза.....	13
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	15
3. МЕТОДЕ	17
3.1. Тип студије.....	17
3.2. Претрага литературе.....	17
3.3. Укључни и искључни критеријуми.....	18
3.4. Екстракција података.....	18

3.5. Ризик пристрасности.....	19
3.6. Анализа података.....	19
4. РЕЗУЛТАТИ.....	21
4.1. Одабране студије.....	21
4.2. Анализа пристрасности студија.....	27
4.3. Промене у митралној регургитацији.....	31
4.4. Реверзно миокардно ремоделовање.....	44
4.5. Морталитет и дугорочно преживљавање.....	48
5. ДИСКУСИЈА.....	51
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	63
7. ЛИТЕРАТУРА.....	65

1. УВОД

1.1. АОРТНА СТЕНОЗА

Стенозу аортног залиска представља фиксна или динамска опструкција протоку крви између леве коморе и усходне аорте. За разлику од урођене варијанте која може осим у нивоу саме аортне валвуле бити и суправалвуларна односно субвалвуларна, стечена је искључиво валвуларног типа.

1.1.1. ЕТИОЛОГИЈА

Етиологија аортне стенозе се мења у зависности од година старости популације тако да код особа млађих од 70 година преобладава урођена (бикуспидна аортна валвула) или реуматска док је код старијих од 70 година најчешћи узрок дегенеративна болест.

Патофизиолошки механизми који доводе до дегенеративне аортне стенозе слични су механизмима атеросклерозе те се почетне лезије јављају у везивном ткиву листића аортног залиска у виду депозита врло сличних атеромима у зидовима артерија. Постепено долази до задебљања и склерозе листића, а затим и до депоновања калцијума у измењеној колагенској мрежи. Ове прогресивне калцификације значајним делом су последица повишених вредности сила смицања на нивоу почетне стенотичне лезије. Како стеноза прогредира, тако се појачавају и силе смицања што условљава даљу калцификацију и пораст опструкције. Крајњи резултат је деформисана, тврда, громуљичаста валвула готово непокретних листића. Комисуре нису срасле. Калцификације листића често захватају и аортни анулус, а понекад се шире и на предњи митрални листић односно коморски ендокард, нарочито испод некоронарног кусписа у пределу мембранозног септума.

Код бикуспидне аортне валвуле силе смицања су због поремећене анатомије повишене од самог почетка тако да деценијама раније долази до задебљавања и калцификације листића. Осим тога, независно од ових хемодинамских узрока присутни су и генетски условљени структурни поремећаји на ћелијском нивоу.

Реуматска болест доводи иницијално до дифузног фиброзног задебљавања листића са у већој или мањој мери израженом фузијом једне до две комисуре (ређе све три). У почетку је видљиво увртање спољне ивице листића, а касније се формира уски централни орифицијум. Калцификација је такође убрзана. Реуматска болест најчешће погађа удружено и митралну или трикуспидну валвулу, у већој или мањој мери, а изузетно ретко је изолована само на аортну.

1.1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Бикуспидна аортна валвула је једна од најчешћих урођених срчаних мана и присутна је код 0.5-2 % опште популације. Због поменутих генетских поремећаја и промењених хемодинамских услова, нарочито високих сила смицања долази до убрзаних дегенеративних промена на листићима аортног записка. Ове промене најчешће резултују у израженој аортној стенози годинама па и деценијама раније него што се развијају код нормалних, трикуспидних валвула. Поред бикуспидне аортне валвуле, реуматска етиологија је такође заступљена у значајној мери код пацијената млађих од 65 година. За разлику од њих, у популацији старијој од 65 година најчешћа је дегенеративна болест нормалне, трикуспидне валвуле.

Са старењем преваленција аортне стенозе расте. У студији која је обухватила 5201 особу старију од 65 година склероза аортне валвуле нађена је код 26%, а значајна аортна стеноза код 2%. Када су у анализу укључени само старији од 75 година, преваленција аортне склерозе је износила 37%, а стенозе 2.6% (1). Пораст животног стандарда у развијеним земљама са продужењем просечног животног века довела је до значајног повећања инциденције дегенеративне аортне стенозе. Са друге стране, широка доступност здравствене службе и антибиотика у лечењу инфекција у раном узрасту довела је готово до искорењивања реуматске грознице у тим земљама. То је имало за последицу инверзију у етиологији као и у времену јављања стенозе аортне валвуле. У једној давној студији проведеној у Сједињеним Америчким Државама већ до 80-их година двадесетог века заступљеност реуматске стенозе је пала са 30% на 18% док се заступљеност дегенеративне повећала са 30% на 46% (2). Овај тренд се наставио тако да је у данашње време дегенеративна болест као етиолошки фактор заступљена у преко 80% случајева у развијеном свету.

У земљама у развоју је другачија слика. Реуматска грозница је водећи узрок аортне стенозе која је према проценама Светске Здравствене Организације одговорна за преко 200.000 случајева смрти годишње широм света. У Етиопији 80% пацијената са реуматском аортном стенозом умире пре 25-те године живота.

Светска популација износи око 7 милијарди људи. Око 10% овог броја су старији од 60 година што уз претпоставку преваленције аортне стенозе од 1.5-2 % у овој популацији доводи до светске преваленције од око 12 милиона случајева. Преваленција бикуспидне аортне валвуле је око 35 милиона (0.5%). У студији која је пратила 212 пацијената просечног узраста од 32 године са бикуспидном аортном валвулом кроз 20 година, код 28 случајева (13%) била је неопходна замена аортне валвуле као последица развоја тешке аортне стенозе. Према овим подацима може се закључити да додатних 4.5 милиона људи у свету имају тешку аортну стенозу као последицу бикуспидне аортне валвуле. То заједно чини око 16.5 милиона случајева неруматске етиологије. Преваленција реуматске болести срца варира од 0-3 / 1000 становника у развијеном свету до 5-8 / 1000 становника у субсахарској Африци. Процењује се да просечна светска преваленција реуматске аортне стенозе износи око 0.1 – 0.8 % што доводи до броја од око 15.6 – 19.6 милиона случајева (3). Дакле, све укупно долазимо до броја од око 34 милиона становника са тешком аортном стенозом што чини око 0,5% светске популације.

Према пописима у Србији из 2011. године спроведеним посебно у делу Србије без Косова и Метохије, затим на Космету и у северном делу Косова укупно становништво Србије износи око 9 милиона становника. С обзиром да заступљеност етиолошких фактора у Србији одговара оној у земљама развијеног света, применивши горе наведене податке долазимо до оквирне преваленције од око 30000 случајева оболелих са тешком аортном стенозом.

1.1.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

По отварању током систоле нормална аортна валвула не пружа готово никакав отпор току крви из леве коморе у аорту. Са развојем и напредовањем болести постепено се сужава попречни пресек (ареа) максимално отвореног залиска. Ово сужавање односно смањење површине отвора валвуле условљава појаву опструкције протоку крви. Ипак, у дужем периоду развоја болести хемодинамика није поремећена. Смањење површине аортне валвуле на половину нормалне вредности доводи до разлике у притиску у левој комори и аорти од тек 5-10 мм живиног стуба. Даљом редукцијом отвора отпор протоку крви се значајније повећава. Да би се одржао нормалан минутни волумен потребно је генерисати већи притисак у левој комори односно већи градијент притиска између леве коморе и аорте којим ће се превладати препрека. Последица је повећање брзине протока преко суженог места што доводи до пораста сила смицања које делују на аортну валвулу и зид аорте и даље убрзавају патолошки процес. Ово оптерећење притиском коморе доводи до појачане напетости у зиду. Да би се превазишао тај

зидни стрес долази до хипертрофије саркомера и задебљања зида коморе. Ова хипертрофија је концентрична, тј. одвија се на рачун смањења шупљине леве коморе. Стрес у зиду се враћа на нормалне или приближно нормалне вредности. Задебљани зид коморе постаје мање еластичан што доводи до дијастолне дисфункције. Са напредовањем болести систолни интравентрикуларни притисак достиже и вредности преко 250 мм живе. Негативна страна хипертрофије је и то да доводи до хроничне исхемије која је најизраженија у субендокардном слоју, иначе најпрокрвљенијем у нормалним условима. Постепено се компензаторни механизми исцрпљују и долази до слабљења функције леве коморе. Ова појава није у почетку евидентна ако за мерило узимамо ејекциону фракцију. Пад систолне функције је узрокован смањењем фракције скраћења саркомера. Код хипертрофисаног миокарда и ово смањено скраћење довешће до наизглед нормалног дебљања зида у систоли, поготово у условима мале, концентрично смањене коморске шупљине, какви су најчешће присутни. Тако је почетак слабљења функције леве коморе често маскиран. У даљем току долази до исцрпљења њених компензаторних механизма и дилатације коморе. Ремоделовање тј. промене у геометрији коморе иницијално су имале за последицу смањење шупљине и скраћење свих интравентрикуларних дијаметара уз задебљање између осталог и папиларних мишића. У каснијој фази долази до дилатације и глобозне трансформације сличне оној код волумно оптерећених, ексцентрично хипертрофичних комора. Систолна дисфункција је сада евидентна, долази до пада градијента притиска преко стенотичне аортне валвуле јер комора више није у стању да генерише потребан интравентрикуларни притисак за одржавање минутног волумена. Развија се срчана инсуфицијенција.

1.1.4. ПРОЦЕНА ТЕЖИНЕ БОЛЕСТИ

За процену тежине аортне стенозе главна дијагностичка метода је ехокардиографија. На тешку аортну стенозу упућују вредности средњег градијента притиска преко аортне валвуле $\Delta P_m > 40$ mmHg или максималне брзине протока $V_{max} > 4$ m/s. Уколико се ради о стенози са нижим вредностима наведених параметара неопходно је одредити и површину аортне валвуле и налаз корелирати са ејекционом фракцијом односно стањем протока (4). На овај начин ће се демаскирати тешка аортна стеноза код које је ослабљена функција леве коморе разлог за низак трансвалвуларни градијент. Уколико је систолна функција леве коморе јако оштећена потребно је урадити и добутаминаски стрес ехо тест, не само због потврде постојања тешке стенозе већ и ради процене користи од успешне замене валвуле.

1.1.5. ЛЕЧЕЊЕ

Код аортне стенозе медикаментно лечење је резервисано за превенцију и третирање компликација с обзиром да не постоји адекватна терапија која би утицала на сам узрок болести или којом би се зауставила њена прогресија. Поред избора између транскатетерске и хируршке замене аортне валвуле од кључног значаја је и одређивање правог тренутка за деловање. У том смислу неопходна је периодична процена напредовања болести кроз сагледавање симптома, адаптације коморе на хронично оптерећење притиском и евентуалне појаве специфичних компликација као нпр. атријалне фибрилације, плућне хипертензије, митралне регургитације, ендокардитиса, емболијских догађаја итд. Опште здравствено стање и евентуално присуство коморбидитета имају велики утицај како на избор методе лечења, тако и за одређивање правог тренутка. Понекад ће ови фактори и искључити куративну интервенцију због превеликог ризика или смањене користи од евентуално успешне операције.

Према важећим заједничким препорукама издатим од стране Европског удружења кардиолога (ESC) и Европског удружења кардиоторакалних хирурга (EACTS), замена аортне валвуле је индикована код свих симптоматских пацијената са тешком аортном стенозом високог градијента као и ниског градијента са сниженом ејекционом фракцијом уколико је очувана контрактилна резерва (класа I). Такође, треба је размотрити и код стенозе ниског протока и ниског градијента са нормалном ејекционом фракцијом као и у таквим случајевима са сниженом ЕФ, а без контрактилне резерве, нарочито ако је висок калцијумски скор (класа IIa). За асимптоматске пацијенте замена аортне валвуле се препоручује уколико дође до слабљења систолне функције леве коморе или појаве симптома при тесту оптерећења. Интервенцију не треба спроводити код болесника са тешким коморбидитетима када је мала вероватноћа да ће она довести до побољшања квалитета живота или преживљавања (4). Детаљи у табели 1.

Што се тиче избора између хируршке и транскатетерске технике за пацијенте са ниским ризиком препоручује се хирургија (класа I). Код болесника са повишеним оперативним ризиком или који су из других разлога непогодни за хируршко лечење, нарочито код старијих особа, предност се даје транскатетерској техници, али ову одлуку треба да донесе тим за срце. О сваком болеснику треба извршити пажљиву индивидуалну процену односа ризика и користи и техничке подобности за одговарајући начин лечења. За изузетно ризичне, хемодинамски нестабилне пацијенте или оне са потенцијално реверзибилним оштећењима других органа може се размотрити и балон валвулотомија као мост до дефинитивне процедуре или одлуке о даљем лечењу. Осим тога, транскатетерске интервенције на аортној валвули треба изводити

само у центрима са доступном кардиохирургијом у којима је развијен и функционише тим за срце. (Табела 1)

Према подацима iData Research центра за истраживање тржишта само у Сједињеним Америчким Државама годишње се хируршки имплантира преко 120000 аортних залистак, а у целом свету преко 280000. Тај број је у развијеним земљама у лаганом порасту у последњих 10 година. У Немачкој упркос сталном порасту транскатетерске имплантације аортних валвула, од 2008. до 2015. године број хируршки замењених стагнира на око 10000 годишње (5).

Табела 1. Индикације за замену аортне валвуле код аортне стенозе према препорукама ESC и АЕСТS из 2017. године (4).

Indications for intervention in aortic stenosis and recommendations for the choice of intervention mode		
A) Symptomatic aortic stenosis	Class ^a	Level ^b
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis (mean gradient ≥ 40 mmHg or peak velocity ≥ 4.0 m/s). ⁹¹⁻⁹³	I	B
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction and evidence of flow (contractile) reserve excluding pseudosevere aortic stenosis.	I	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation of severe aortic stenosis ^c (see Figure 2 and Table 6).	IIa	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C
Intervention should not be performed in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or survival.	III	C
B) Choice of intervention in symptomatic aortic stenosis		
Aortic valve interventions should only be performed in centres with both departments of cardiology and cardiac surgery on site and with structured collaboration between the two, including a Heart Team (heart valve centres).	I	C
The choice for intervention must be based on careful individual evaluation of technical suitability and weighing of risks and benefits of each modality (aspects to be considered are listed in Table 7). In addition, the local expertise and outcomes data for the given intervention must be taken into account.	I	C
SAVR is recommended in patients at low surgical risk (STS or EuroSCORE II $\leq 4\%$ or logistic EuroSCORE I $< 10\%$ ^d and no other risk factors not included in these scores, such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation). ⁹³	I	B
TAVI is recommended in patients who are not suitable for SAVR as assessed by the Heart Team. ^{91,94}	I	B
In patients who are at increased surgical risk (STS or EuroSCORE II $\geq 4\%$ or logistic EuroSCORE I $\geq 10\%$ ^d or other risk factors not included in these scores such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation), the decision between SAVR and TAVI should be made by the Heart Team according to the individual patient characteristics (see Table 7), with TAVI being favoured in elderly patients suitable for transfemoral access. ^{91,94-102}	I	B
Balloon aortic valvotomy may be considered as a bridge to SAVR or TAVI in haemodynamically unstable patients or in patients with symptomatic severe aortic stenosis who require urgent major non-cardiac surgery.	IIb	C
Balloon aortic valvotomy may be considered as a diagnostic means in patients with severe aortic stenosis or other potential causes for symptoms (i.e. lung disease) and in patients with severe myocardial dysfunction, pre-renal insufficiency or other organ dysfunction that may be reversible with balloon aortic valvotomy when performed in centres that can escalate to TAVI.	IIb	C
C) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis (refers only to patients eligible for surgical valve replacement)		
SAVR is indicated in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF $< 50\%$) not due to another cause.	I	C
SAVR is indicated in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test showing symptoms on exercise clearly related to aortic stenosis.	I	C
SAVR should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test showing a decrease in blood pressure below baseline.	IIa	C
SAVR should be considered in asymptomatic patients with normal ejection fraction and none of the above-mentioned exercise test abnormalities if the surgical risk is low and one of the following findings is present: <ul style="list-style-type: none"> • Very severe aortic stenosis defined by a $V_{max} > 5.5$ m/s • Severe valve calcification and a rate of V_{max} progression ≥ 0.3 m/s/year • Markedly elevated BNP levels ($>$threefold age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements without other explanations • Severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure at rest > 60 mmHg confirmed by invasive measurement) without other explanation. 	IIa	C
D) Concomitant aortic valve surgery at the time of other cardiac/ascending aorta surgery		
SAVR is indicated in patients with severe aortic stenosis undergoing CABG or surgery of the ascending aorta or of another valve.	I	C
SAVR should be considered in patients with moderate aortic stenosis ^e undergoing CABG or surgery of the ascending aorta or of another valve after Heart Team decision.	IIa	C

BNP = B-type natriuretic peptide; CABG, coronary artery bypass grafting; CT = computed tomography; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; SAVR = surgical aortic valve replacement; STS = Society of Thoracic Surgeons; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; V_{max} = peak transvalvular velocity.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cIn patients with a small valve area but low gradient despite preserved LVEF, explanations for this finding other than the presence of severe aortic stenosis are frequent and must be carefully excluded. See Figure 2 and Table 6.

^dSTS score (calculator: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>); EuroSCORE II (calculator: <http://www.euroscore.org/calc.html>); logistic EuroSCORE I (calculator: <http://www.euroscore.org/calcge.html>); scores have major limitations for practical use in this setting by insufficiently considering disease severity and not including major risk factors such as frailty, porcelain aorta, chest radiation, etc.¹⁰³ EuroSCORE I markedly overestimates 30-day mortality and should therefore be replaced by the better-performing EuroSCORE II with this regard; it is nevertheless provided here for comparison, as it has been used in many TAVI studies/registries and may still be useful to identify the subgroups of patients for decision between intervention modalities and to predict 1-year mortality.

^eModerate aortic stenosis is defined as a valve area of 1.0–1.5 cm² or a mean aortic gradient of 25–40 mmHg in the presence of normal flow conditions. However, clinical judgement is required.

1.2. СЕКУНДАРНА МИТРАЛНА РЕГУРГИТАЦИЈА

Митрална регургитација настала као последица јасних патолошких промена на самој митралној валвули, листићима или хордама, означава се као примарна. За разлику од ње, секундарна или функционална митрална регургитација представља инсуфицијенцију митралне валвуле насталу као последица развоја и напредовања патолошких процеса удаљено од саме валвуле. Сами делови митралног апарата укључујући анулус, листиће и хорде морфолошки су нормални. Процеси који примарно захватају друге сегменте срца са временом доводе до поремећаја геометријских односа митралног апарата и/или хемодинамских услова који доводе до настанка митралне регургитације.

1.2.1. ЕТИОЛОГИЈА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Најбоље испитана и најчешће навођена је функционална митрална регургитација код исхемијске болести срца или дилатативне кардиомиопатије. Код дилатативне кардиомиопатије секундарна митрална регургитација присутна је у 40% случајева (6). Ширење и глобозно ремоделовање леве коморе доводи до рестрикције у покретима митралних листића у систоли који су затегнути и немогућности затварања валвуле. Осим због новонасталих геометријских односа, ове промене су делом последица и глобалних поремећаја контрактилности леве коморе. Ослабљено кретање зида коморе у систоли није довољно да би омогућило адекватну коаптацију листића те они остају затегнути између анулуса и хорди. Иницијално морфолошки нормални листићи са временом због физичког стреса и затегнутости развијају хистолошке промене са повећањем количине ДНК, гликозаминогликана и колагена, а смањењем садржаја воде(7). Ово за последицу има смањење еластичности ткива кусписа. Испитивање узорака са кардиомиопатичних срца добијених приликом трансплантације показало је да је код њих чак 50-61% израженија крутост митралних листића у односу на нормалне контроле(7). Ове хистолошке промене тј. фиброза хронично напетих листића може додатно отежати потребно ширење у систоли и погоршати ионако нарушену коаптацију.

Код исхемијске етиологије тежина митралне регургитације у почетку је у вези са локализацијом и величином зоне акинезије или дискинезије зида леве коморе. Код захваћености предњег зида јавља се у око 15% пацијената, а ако је инфарктом захваћен доњи зид присутна је и код 40% случајева (8). Ремоделовање доњег зида, поготово ако укључује

дисфункцију папиларних мишића, најчешће постеромедијалног, може довести до секундарне митралне регургитације и у одсуству значајније дилатације леве коморе. Разлог за то су комплексни међуодноси целокупног митралног апарата од анулуса, преко митралних листића, хорди, папиларних мишића до самог зида леве коморе. Поремећај геометрије анулуса или оријентације папиларних мишића лако може довести до функционалне митралне регургитације.

Аортна стеноза са концентричном хипертрофијом леве коморе није типично у вези са помињаним механизмима који доводе до секундарне митралне регургитације код дилатативне кардиомиопатије или исхемијске болести срца. Наравно, изузимајући случајеве код којих је у каснијој фази болести дошло до дилатације леве коморе са падом систолне функције. Али, у клиничкој пракси често се срећу пацијенти са тешком калцификованом аортном стенозом и удруженом митралном регургитацијом одређеног степена (9). У случајевима морфолошки нормалне митралне валвуле и одсуства значајних калцификација поред могуће дилатације анулуса, такође и вишеструко увећан градијент притиска у систоли између леве коморе и леве преткоморе може бити узрок значајније регургитације кроз постојећи регургитантни орифицијум. Осим тога хипертрофична, крута комора са евидентном дијастолном дисфункцијом у почетним фазама систоле може бити узрок кашњења у затварању митралне валвуле. Нарочито ако се узму у обзир хистолошке промене које су показане у листићима хронично подвргнутим силама истезања и повећаним силама смицања (7). У таквим листићима се јављају фиброзирајуће промене које их чине мање еластичним и крућим у међусобном контакту тако да иницијално безначајни дефекти коаптације могу постати местом значајније регургитације. Такође, концентрична хипертрофија може бити узрок релативног продужења папиларнохордалног апарата са последичном појавом митралне инсуфицијенције. У сваком случају узроци функционалне митралне регургитације су вишеструки, а са временом се јављају и патолошки процеси на самој митралној валвули тако да се више не може говорити о стриктно секундарној инсуфицијенцији. Све ово мора бити узето у обзир при процени значајности и евентуалне реверзибилности функционалне митралне регургитације.

1.2.2. ПРЕПОРУКЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ

Митрална регургитација по себи доводи до оптерећења волуменом леве коморе. У почетку је систолна функција очувана, а компензаторно се повећава дијастолни дијаметар да би се акомодирао додатни волумен. Овакву ситуацију срце може доста дуго да компензује јер је због регургитације у леву преткомору смањено систолно оптерећење (“afterload”) леве коморе, а самим тим и потрошња кисеоника. Са временом долази до сферичног ремоделовања и серијског додавања саркомера, па тензија у зиду коморе расте што повећава потрошњу кисеоника и дугорочно доводи до оштећења систолне функције. Кад се ради о секундарној митралној регургитацији њен негативан ефекат је знатно израженији јер је усмерен на леву комору већ оштећену основном болешћу. Петогодишњим праћењем пацијената који су прележали инфаркт миокарда утврђено је да су они код којих је дошло до развоја секундарне митралне инсуфицијенције имали знатно лошије преживљавање у односу на оне код којих је није било (10). Због лошије толеранције секундарне, функционалне митралне регургитације предложене граничне вредности за дефинисање тешког степена инсуфицијенције су ниже од оних за примарну па се за површину ефективног регургитирајућег отвора (EROA) узима 20mm^2 , а за волумен регургитације (RVol) 30 ml (4). Ипак, није јасно да ли је лоша прогноза ових пацијената директна последица секундарне митралне регургитације или је она само маркер слабе, дисфункционалне леве коморе. Досадашње студије нису успеле да потврде да се оперативном интервенцијом на смањењу функционалне митралне регургитације постиже побољшано преживљавање. Стога и смернице за третман секундарне митралне регургитације нису децидне. Осим тога оне се односе првенствено на митралну инсуфицијенцију код исхемијске односно дилатативне кардиомиопатије (Табела 2). За секундарну митралну регургитацију код стеноичне болести аортне валвуле за сада нема препорука.

Табела 2. Индикације за интервенцију код хроничне секундарне митралне регургитације према препорукама ESC и ЕАСТS из 2017. године (4).

Indications for mitral valve intervention in chronic secondary mitral regurgitation^a

Recommendations	Class ^b	Level ^c
Surgery is indicated in patients with severe secondary mitral regurgitation undergoing CABG and LVEF >30%.	I	C
Surgery should be considered in symptomatic patients with severe secondary mitral regurgitation, LVEF <30% but with an option for revascularization and evidence of myocardial viability.	IIa	C
When revascularization is not indicated, surgery may be considered in patients with severe secondary mitral regurgitation and LVEF >30% who remain symptomatic despite optimal medical management (including CRT if indicated) and have a low surgical risk.	IIb	C
When revascularization is not indicated and surgical risk is not low, a percutaneous edge-to-edge procedure may be considered in patients with severe secondary mitral regurgitation and LVEF >30% who remain symptomatic despite optimal medical management (including CRT if indicated) and who have a suitable valve morphology by echocardiography, avoiding futility.	IIb	C
In patients with severe secondary mitral regurgitation and LVEF <30% who remain symptomatic despite optimal medical management (including CRT if indicated) and who have no option for revascularization, the Heart Team may consider a percutaneous edge-to-edge procedure or valve surgery after careful evaluation for a ventricular assist device or heart transplant according to individual patient characteristics.	IIb	C

CABG = coronary artery bypass grafting; CRT = cardiac resynchronization therapy; LVEF = left ventricular ejection fraction.
^aSee section 6.2.1 for quantification of secondary mitral regurgitation, which must always be performed under optimal treatment.
^bClass of recommendation.
^cLevel of evidence.

1.3. ВИШЕСТРУКА ВАЛВУЛАРНА БОЛЕСТ

Патолошке промене које захватају више од једног срчаног залиска могу бити последица разних узрочника као нпр. реуматске болести, дегенеративне болести, инфективног ендокардитиса итд. Надаље, дисфункција односно болест залиска може бити примарна, када је узрок и патолошки процес присутан на самом залиску или секундарне природе, као последица обољења другог залиска, промене у димензијама срчаних шупљина, плућне хипертензије и слично. Утицај обољења више залистака на ремоделовање леве и десне коморе је често прилично различит од случајева у којима је захваћен само један залистак. Обично се ради о променама на аортној и митралној валвули, мада често може бити захваћена и трикуспидна, у разним комбинацијама.

У зависности од етиологије и распрострањености патолошког процеса као и од степена и тежине стечених валвуларних мана саветује се хируршка корекција једне, две, а понекад и три валвуле. Сама интервенција на залиску може подразумевати његову реконструкцију или замену вештачким.

1.3.1. РИЗИЦИ ОПЕРАЦИЈЕ

Хируршка интервенција на два залиска знатно је комплекснија процедура од оне која се односи само на један. Поред продужења трајања саме операције и времена исхемије, у знатно већој мери се нарушава локални интегритет ткива и међуодноси што се огледа у повећаној учесталости компликација па и у повећаном периоперативном морталитету. Према подацима СТС комитета за националну базу података Сједињених Америчких Држава у 1999-ој години периоперативни морталитет код двоструке замене валвуле (аортне и митралне) износио је 9.4%, док је за замену само митралне био 5.7%, а за изоловану замену аортне 3.5% (11). Узевши у обзир овај вишеструко већи оперативни ризик којем ће пацијент бити изложен, потребно је претходно добро одмерити индикацију, односно потенцијалну корист од додатне интервенције на митралној валвули. Да би ова додатна процедура била оправдана та корист мора бити јасна и значајна.

1.3.2. ПРОГНОЗА

Поред периоперативне смртности и компликација, у одмеравању ризика и користи од појединих интервенција од суштинске важности је дугорочна прогноза тих болесника. У том смислу неопходно је сагледати преживљавање и касне компликације болесника подвргнутих замени обе валвуле, односно замени аортне и реконструкцији митралне наспрам оних код којих је само замењена аортна валвула. Као кључ овога односа, тј. доминантан фактор од утицаја на дугорочну прогнозу ове друге групе намеће се судбина претходно постојеће умерене митралне регургитације и њен даљи утицај. Ово поготово узевши у обзир бројне студије проведене у проучавању секундарне исхемијске митралне регургитације које су показале њену јасну повезаност са слабијим квалитетом живота и краћим преживљавањем. Таквим сагледавањем могло би се доћи до практичних смерница везано за потребу за додатном интервенцијом на митралној валвули ради елиминације регургитације.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ овог истраживања је да пружи одговоре на следећа питања:

Прво, да ли код болесника са аортном стенозом и удруженом митралном инсуфицијенцијом након замене аортне валвуле без интервенције на митралној, долази до значајне промене удружене митралне регургитације?

Друго, да ли у овим условима долази до реверзног ремоделовања леве коморе односно да ли има значајне промене у димензијама леве коморе, ејекционој фракцији и дијаметру митралног прстена?

Треће, има ли разлике у дугорочном преживљавању између пацијената са блажим односно тежим степеном удружене митралне регургитације код којих је само замењена аортна валвула, а није хируршки интервенисано на митралној?

3. МЕТОДЕ

3.1. ТИП СТУДИЈЕ

Систематски преглед литературе са мета-анализом.

3.2. ПРЕТРАГА ЛИТЕРАТУРЕ

Претрага литературе је извршена у складу са „PRISMA“ стратегијом (12). Структурисаним претраживањем корак по корак према кључним речима “aortic valve replacement AND mitral regurgitation OR (aort* valv* replac* and mitr* regurgit*)” претражене су базе података Pubmed, Scopus и WOS (Web of science). Ради проширења претраге укључена је и функција „related articles“. Додатно, осим наведене претраге, прегледане су и базе података следећих најпознатијих научних часописа који се баве темама на пољу кардиохирургије: Annals of thoracic surgery, European journal of cardio-thoracic surgery, The journal of thoracic and cardiovascular surgery, Annals of cardiothoracic surgery, Journal of cardiac surgery и Interactive cardiovascular and thoracic surgery. Поред тога, претражена су и конгресна излагања са годишњих састанака европског и америчког кардиоторакалног удружења (EACTS и STS). Нису постављана ограничења у смислу језика на ком је публикација објављена. Такође, ни временски период није био лимитиран па су обухваћени сви чланци и студије од почетка база података па закључно са 31.-им мајем 2019. године.

Из даље обраде прво су избачени сви дуплирани чланци. Потом су сви апстракти, студије и цитати добијени овим начином прегледани и за даљу анализу остављене само релевантне публикације. Након прибављања пуних верзија свих поменутих текстова детаљно су прегледане све њихове референце да би се открили евентуално пропуштени радови. Овако добијене публикације подвргнуте су појединачном разматрању према укључним и искључним критеријумима за даљу анализу.

3.3. УКЉУЧНИ И ИСКЉУЧНИ КРИТЕРИЈУМИ

У анализу су укључене све публикације у којима су објављени подаци о пацијентима којима је извршена прва, изолована замена аортне валвуле због аортне стенозе, а који су имали удружену митралну регургитацију документовану преоперативним ултразвучним налазом. Није прављена разлика у односу на врсту уграђене вештачке валвуле.

Разлози за искључење студија из даље анализе су биле оперативне процедуре проведене на митралној валвули, аортна инсуфицијенција као индикација за замену аортог залиска, оскудност објављених података или инконзистентност која би онемогућила адекватну екстракцију и даљу обраду. Такође чланци ирелевантни за агломерацију додатних појединачних пацијената и њихову заједничку анализу као нпр. систематски или експертски прегледи, коментари и уреднички осврти нису даље разматрани. У случају да су у некој студији биле садржане различите групе пацијената или третмана, у даљу обраду узета је она група која је задовољавала укључне критеријуме, ако је то било погодно.

3.4. ЕКСТРАКЦИЈА ПОДАТАКА

Из свих студија које су задовољиле критеријуме за улаз у даљу анализу прво је извршена екстракција и сортирање података. Поред информација о првом аутору, години објављивања и типу студије, извађени су подаци о броју и демографским карактеристикама укључених пацијената, њиховом клиничком стању и придруженим обољењима. Нарочита пажња је посвећена бележењу свих саопштених преоперативних и постоперативних ехокардиографских параметара. Међу њима фокус је стављен на екстраховање података о степену митралне регургитације пре и након операције као и о смеру и величини те промене. Извађени су и подаци о промени у ејекционој фракцији и енддијастолном дијаметру леве коморе, као и дијаметру митралног анулуса пре и постоперативно.

Даље су нотирани и врста имплантиране аортне валвуле као и све наведене лабораторијске, физиолошке и клиничке мере исхода праћене по студијама. Посебно су издвојени подаци о тридесетодневном морталитету и дугорочном преживљавању, у зависности од периода праћења примењеног у истраживањима.

3.5. РИЗИК ПРИСТРАСНОСТИ

Све студије су систематски, према упутствима Кохрејн колаборације, анализирани на евентуално присуство већег или мањег ризика од пристрасности у различитим фазама испитивања односно извештавања. Овај ризик се узимао у обзир при тумачењу њихових резултата.

3.6. АНАЛИЗА ПОДАТАКА

Сви пацијенти у овој мета-анализи су подвргнути истој интервенцији, а то је замена аортне валвуле. Не постоји посебна контролна група за поређење. Стога смо поредили параметре код истих јединица посматрања пре и након интервенције. Где год је то било могуће вршили смо удруживање података из више студија ради добијања прецизнијих процена mortalитета и дугорочног преживљавања. Мета-анализа је извршена према препорукама Кохрејн колаборације (Cochrane collaboration and the Quality of Reporting of Meta-analyses – QUORUM)(13).

Подаци о интензитету митралне регургитације пре и постоперативно су обрађени удруживањем индивидуалних параметара свих пацијената по студијама и анализирани преко односа ризика (Risk ratio – RR) употребом модела случајних или фиксних ефеката, према прикладности по методу Mantel-Haenszel-а. Поред укупне анализе која је укључила све пацијенте извршена је и стратификација болесника у две подгрупе у зависности од година старости и потом анализа исхода у оквиру ових подгрупа. Као исход је прво анализирана тешка МР, а потом умерена и тешка МР, комбиновано.

Хетерогеност између студија је испитана употребом X^2 статистике и уз израчунавање I^2 вредности ради квантификације степена хетерогености. I^2 представља инконзистенцију између резултата студија и квантификује пропорцију посматране дисперзије која је реална, односно која је резултат разлика између студија, а није последица случајне грешке. Уколико је вредност I^2 износила више од 50% сматрано је да је присутна значајна хетерогеност.

Преоперативни и постоперативни ехокардиографски параметри су анализирани преко пондерисане средње разлике (weighted mean difference - WMD). WMD је процењена удруживањем појединачних резултата по студијама и анализом према Der Simonian-Laird методу употребом модела случајних ефеката уз 95% интервал поверења (CI). Посебан „форест плот“ граф је конструисан за сваку проведену анализу. На графу је приказана WMD (квадрат),

CI (линије) и тежински коефицијент (величина квадрата) за сваку поједину студију. Укупна величина ефекта је презентована у облику ромба. Позитивна пондерисана средња разлика (WMD) фаворизовала је редукцију у интензитету посматране варијабле након интервенције – замене аортне валвуле. Статистички значајна разлика је постигнута ако је $p < 0.05$ и 95% интервал поверења није укључивао нулу.

30-дневни морталитет је анализиран преко односа ризика (RR) и стандардне грешке (SE) методом инверзне варијансе. Напоследку, подаци о дугорочном преживљавању су процењивани преко Каплан-Мајер кривих методом који је раније описао Тирни са сарадницима (14). Тамо где је било могуће анализа је вршена директно, а тамо где није употребљени су индиректни методи, базирани на збирној статистици. Статистички значајна разлика код обе претходне анализе је постигнута уколико је $p < 0.05$ и 95% интервал поверења није укључивао јединицу.

Анализа је извршена употребом програма Review Manager version 5.3 for Windows (The Cochrane Collaboration, Software Update, Oxford, UK).

4. РЕЗУЛТАТИ

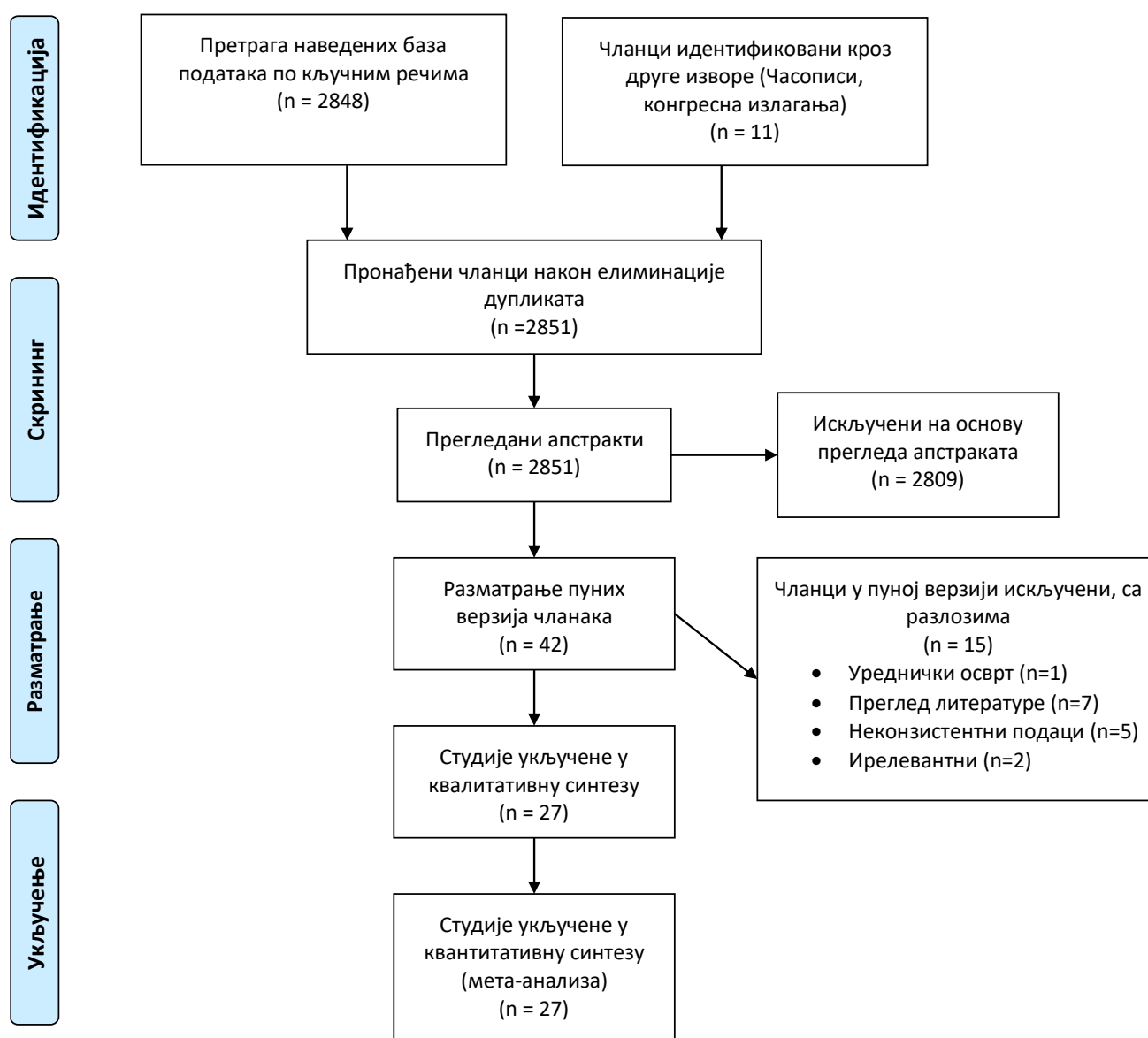
4.1. ОДАБРАНЕ СТУДИЈЕ

Претрага литературе вршена је корак по корак, према PRISMA стратегији. У првом кораку извршена је претрага по кључним речима „aortic valve replacement mitral regurgitation“ кроз следеће четири базе података: PubMed, Scopus и WOS (Web of science), уз укључену опцију “related articles”. Нису постављана ограничења у смислу језика на ком је публикација објављена. Временски период није био лимитиран па су обухваћени сви чланци и студије од почетка база података па закључно са 31.-им мајем 2019. године. Као резултат ове претраге добијено је 2848 наслова објављених студија и чланака. Претрага је потом додатно проширена кроз базе података најеминентнијих часописа који се баве кардиохируршким темама. Са истим кључним речима прегледане су базе следећих часописа: Annals of thoracic surgery, European journal of cardio-thoracic surgery, The journal of thoracic and cardiovascular surgery, Annals of cardiothoracic surgery, Journal of cardiac surgery и Interactive cardiovascular and thoracic surgery. Поред тога, претражена су и конгресна излагања са годишњих састанака европског и америчког кардиоторакалног удружења (EACTS и STS). На овај начин пронађено је додатно још 11 наслова који нису били садржани у претходној претрази. Брзим прегледом пронађено је и елиминисано осам дупликата чланака. Тако је на крају претрага по свим наведеним изворима резултирала списком од 2851 публикације. Разматрањем апстрактата свих ових чланака већина њих није била релевантна за планирану анализу или нису испуњавали укључне критеријуме тако да су по одбацивању 2809 текстова остале 42 публикације које су обрађивале задату тему и задовољавале критеријуме за укључење у даљу обраду.

Све 42 одабране публикације су потом набављене у пуној верзији. Анализом пуних верзија чланака додатно је искључено 15 текстова из даљег разматрања. Разлози за искључење били су следећи: три чланка су представљала преглед литературе; један је био уреднички осврт, седам публикација су представљали експертске прегледне радове без структурисане организације као и коментаре раније објављених студија; у пет текстова приказани подаци нису били довољно конзистентни и нису задовољавали минимум услова да могу бити узети у даљу обраду и комбиновање са подацима других студија. И преостале две публикације су

одбачене јер су биле ирелевантне – нису садржавале податке о митралној регургитацији који би могли бити класификовани и придружени подацима из осталих укључених студија.

На овај начин на крају је добијено 27 публикација (15-41) које су се бавиле секундарном митралном регургитацијом након замене аортне валвуле и задовољавале су све потребне критеријуме за квалитативну и квантитативну синтезу и анализу података (Слика 1). У овим студијама нађени су подаци о укупно 4452 пацијента. Све оне су у следећим корацима детаљно проучене и анализирани, појединачно и скупно.



Слика 1. Дијаграм претраге литературе према PRISMA стратегији

Међу одабраним чланцима 23 студије (15-23,26-35,37-40) са укупно 2497 пацијената приказале су специфично податке о митралној регургитацији преоперативно и постоперативно. Три публикације (24,25,41) су дале само податке о морталитету и дугорочном преживљавању, док је једна обрађивала специфично преоперативне и постоперативне димензије митралног анулуса (36).

Подаци који су се односили на болеснике који нису имали аортну стенозу као индикацију за замену аортне валвуле, већ неку другу, или су код њих проведене и неке конкомитантне интервенције нису узимани у обзир нити су укључивани у анализу. Такође, код студија које су имале два крака, у обраду је узета само она подгрупа пацијената која је задовољавала укључне критеријуме, уколико је било довољно саопштених података. Карактеристике свих укључених студија презентоване су у табели 3.

Табела 3. Карактеристике укључених студија

Референца студије	Година	Дизајн	Број пацијената n	Старост	NYHA класа просечно	Средњи аортни градијент	MP мерење и извештавање	MP просечна промена	MP значајност промене
Адамс [15]	1990.	ретроспективна	24	66±15		63.0	семиквантитативно TTE	NS	NS
Туник [16]	1990.	ретроспективна	44	69±12			семиквантитативно TTE, пулсни и континуирани доплер	MR grade -0.39	P<0.05
Харис [17]	1997.	ретроспективна	28	75±8		42.0	семиквантитативно TTE, пулсни, континуирани и колор доплер	MR jet area -3.0 cm ²	P<0.0001
Браш [18]	2000.	ретроспективна	27	77±17		36.0	семиквантитативно TTE, колор доплер	MR grade -0.6	P=0.005
Кристенсон [19]	2000.	ретроспективна	36	64.0±13.3	3.0		семиквантитативно TTE, колор доплер	NS	NS
Абсил [20]	2003.	ретроспективна	116	74.8±7.1			семиквантитативно TTE, пулсни и континуирани доплер	MR grade -0.37	N/A
Голанд [21]	2003.	ретроспективна	30	72.0±6.5			TTE, колор доплер, индексирана површина млаза	MR grade -0.5	P=0.0012
Тасан-Мангина [22]	2003.	проспективна	30	68±8		55.0	Колор доплер површина млаза TTE, TEE	MR grade -0.15	P=0.016

Моазами [23]	2004.	ретроспективна	107	67.1	2.7		семиквантитативно колор доплер, ТТЕ	NS	NS
Бареиро [24]	2005.	ретроспективна	408	78.1±5.4			семиквантитативно ТТЕ, распон површине млаза	N/A	N/A
Руел [25]	2006.	ретроспективна	848	69.6±11.6			семиквантитативно ТТЕ, колор доплер	N/A	N/A
Ван ден Еинден [26]	2007.	ретроспективна	80	66±11	2.8	50.3	Квантитативно ТТЕ	MR grade -0.27	P<0.0001
Кабальеро- Борега [27]	2008.	ретроспективна	153	68.3±9.2		54.5	ТТЕ, Колор доплер, површина регургитантног млаза	MR grade -0.67	P<0.0001
Унгер [28]	2008.	проспективна	52	77		42.0	Квантитативно ТТЕ	Rvol -8.3 ml	P<0.0001
Вајсбрен [29]	2008.	ретроспективна	227	71±11		51.0	Квантитативно ТЕЕ	MR grade -0.43	P<0.0001
Ван [30]	2009.	ретроспективна	190	74±11	3.0	54.0	семиквантитативно ТТЕ, колор доплер	MR grade -0.80	P<0.0001
Мацумура [31]	2010.	ретроспективна	110	73±10		43.0	Квантитативно ТТЕ	MR jet area -3.3 cm ²	P<0.001
Такеда [32]	2010.	ретроспективна	59	67±11			семиквантитативно ТТЕ, колор доплер	MR grade -0.76	P=0.003
Јо [33]	2011.	ретроспективна	118	63±13	2.7		семиквантитативно ТТЕ, колор доплер	MR grade -0.98	significant
Барбанти [34]	2013.	проспективна	299	86.2±5.9	3.5	42.7	семиквантитативно ТТЕ, колор доплер	MR grade -0.47	significant
Кацоровски [35]	2013.	ретроспективна	462	72.9±10.9	2.7	44.6	семиквантитативно ТТЕ, ТЕЕ, колор доплер	MR grade -0.28	P<0.05

Вараих [36]	2013.	ретроспективна	39	74.0±13.7			Квантитативно ТТЕ, ТЕЕ	N/A	N/A
Вилер [37]	2013.	ретроспективна	74	68.7±11.7	2.6	54.9	семиквантитативно ТТЕ, колор доплер	NS	NS
Косрави [38]	2015.	проспективна	85	56±6.1		35.6	семиквантитативно ТТЕ, колор доплер	MR grade -0.64	P<0.01
Шеховић [39]	2015.	ретроспективна	45	56.25±7.24	2.2		Квантитативно ТТЕ	MR grade -0.47	significant
Фојт [40]	2016.	ретроспективна	101	76.1±8.2	2.6	42.4	семиквантитативно ТТЕ, колор доплер	MR grade -0.55	P<0.001
Сорабела [41]	2018.	ретроспективна	660	78.1±10.1			семиквантитативно ТТЕ, колор доплер	N/A	N/A

4.2. АНАЛИЗА ПРИСТРАСНОСТИ СТУДИЈА

Ради анализе потенцијалне пристрасности унутар појединих студија, све публикације су појединачно анализирани по моделу Кохрејн колаборације. Посебно је разматрана пристрасност селекције, спровођења интервенције, детекције мера исхода, комплетности података о мерама исхода и евентуалне пристрасности у извештавању. За сваку студију посебно, кроз табелу је размотрена и дата оцена о постојању високог, ниског или неодређеног степена ризика по датим питањима.

Ради процене пристрасности у селекцији разматрано је провођење рандомизације и алокације пацијената. С обзиром да се углавном ради о ретроспективним опсервационим студијама, очекивано, није било рандомизације те је са тог аспекта ризик селекционе пристрасности оцењен као висок у већини случајева или као неодређен ако је било назнаке о некој врсти систематског укључивања пацијената, али без довољно података. Једино код четири студије овај ризик је процењен као низак. Код Абсила и Сорабеле радило се о студијама мечованих парова, Руел је узео у обраду све консекутивне пацијенте са задовољавањем улазних критеријума у одређеном временском периоду, а код Барбантија се радило о кохорти болесника унутар рандомизоване контролисане студије.

Са аспекта алокације пацијената на интервенцију углавном се радило о ниском ризику за пристрасност јер су сви болесници били подвргнути истој интервенцији – замени аортне валвуле. Овај ризик је ипак оцењен као висок код Хариса, Мацумуре, Такеде, Фојта, Руела и Вана због релативно великог процента пацијената којима је додатно рађен и аортокоронарни бајпас. Индивидуално процењени ризици пристрасности по различитим аспектима заједнички су графички представљени на слици 2.

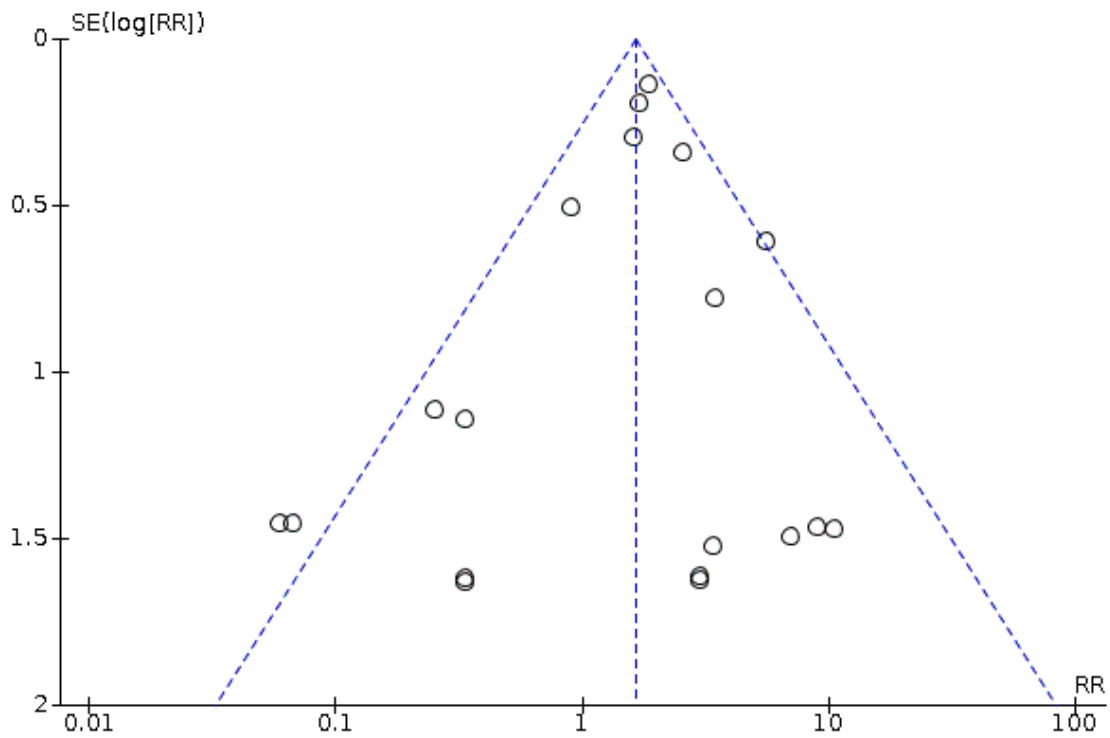


Слика 2. Процењени ризик пристрасности у анализираним студијама по различитим аспектима.

Што се тиче спровођења интервенције, ризик пристрасности је оцењен као низак у већини случајева стога што су сви пацијенти прошли стриктно исту интервенцију. У неколико студија то није био случај, те је овај ризик оцењен као висок, узевши у обзир непостојање рандомизације (17,30,31,32,36,40).

Код процене процедура и начина провођења детекције и мерења мера исхода био је присутан висок ризик за пристрасност. Разлог за то је ретроспективна природа већине студија и сходно томе неизвесност у фокусираности и прецизности испитивача у мерењу исхода од значаја. Ипак, код неколико студија истраживачи су вршили слепу реevaluацију снимљених ехокардиографских преоперативних и постоперативних налаза што је утицало да се у тим случајевима овај ризик оцени као низак (16,17,28,29,34,40).

Са аспекта комплетности података о исходима у већини публикација ризик пристрасности је био низак. То је закључено јер узевши у обзир све случајеве, није било недостајућих података о исходима пацијената или је њихов број био занемариво мали. Такође и везано за пристрасност у објављивању података ризик је углавном био низак. Поклапали су се подаци пацијената укључених у истраживања са исходним резултатима. Фунел плот анализа говори у прилог одсуства публикационе пристрасности. (Слика 3)



Слика 3. Фунел плот граф – симетрија говори у прилог одсуства пристрасности у објављивању.

На слици 4. дат је графички приказ детаљне појединачне анализе пристрасности свих студија по различитим аспектима. Из овога графика јасно је да осим три студије (Ван, Такеда, Фојт) код којих је ризик пристрасности оцењен као висок по већини питања, скоро све остале студије су након свеобухватне анализе генерално показале низак ризик за пристрасност. Као проблематичнији кораци оцењени су рандомизација односно укључивање пацијената у студије те детекција и мерење исхода.

	Рандомизација	Алокација на интервенцију	Спровођење интервенције	Детекција и мерење исхода	Некомплетност података	Објављивање
Absil 2003	+	+	+	-	+	+
Adams 1990	-	+	+	-	+	+
Barbanti 2013	+	+	+	+	+	+
Barreiro 2005	-	+	+	-	+	+
Brasch 2000	?	+	+	?	+	+
Caballero-Borrego 2008	?	+	+	-	+	+
Christenson 2000	?	+	+	?	+	+
Eynden 2007	?	+	+	-	+	+
Fojt 2016	-	-	-	-	+	+
Goland 2003	-	+	+	-	+	+
Harris 1997	-	-	-	+	+	+
Joo 2011	?	+	+	-	+	+
Kaczorowski 2013	?	+	+	-	+	+
Khosravi 2015	?	+	+	-	+	+
Matsumura 2010	?	-	-	-	+	+
Moazami 2004	-	+	+	-	+	+
Ruel 2006	+	-	+	-	+	+
Sehovic 2015	-	+	+	-	+	+
Sorabella 2018	+	+	+	+	+	+
Takeda 2010	?	-	-	-	-	-
Tassan-Mangina 2003	?	+	+	?	+	+
Tunick 1990	-	+	+	+	+	+
Unger 2008	?	+	+	+	+	+
Waisbren 2008	?	+	+	+	+	+
Wan 2009	-	-	-	-	-	-
Warraich 2013	-	+	-	-	+	+
Wylер 2013	?	+	+	-	+	+

Слика 4. Ризик пристрасности за сваку студију по различитим аспектима.

4.3. ПРОМЕНЕ У МИТРАЛНОЈ РЕГУРГИТАЦИЈИ

Раније поменуте 23 студије (15-23,26-35,37-40) које су приказале релевантне податке укључене су у специфичну анализу промена у митралној регургитацији након замене аортне валвуле. Укупан број посматраних пацијената за које је било могуће екстраховати податке о преоперативној и постоперативној митралној регургитацији износио је 2497. У свим наведеним публикацијама за дијагностику је коришћен трансторакални ехокардиографски преглед уз додатно трансезофагеални у три студије (22,35,36). У само једној студији (29) приказани су искључиво подаци трансезофагеалне ехокардиографије.

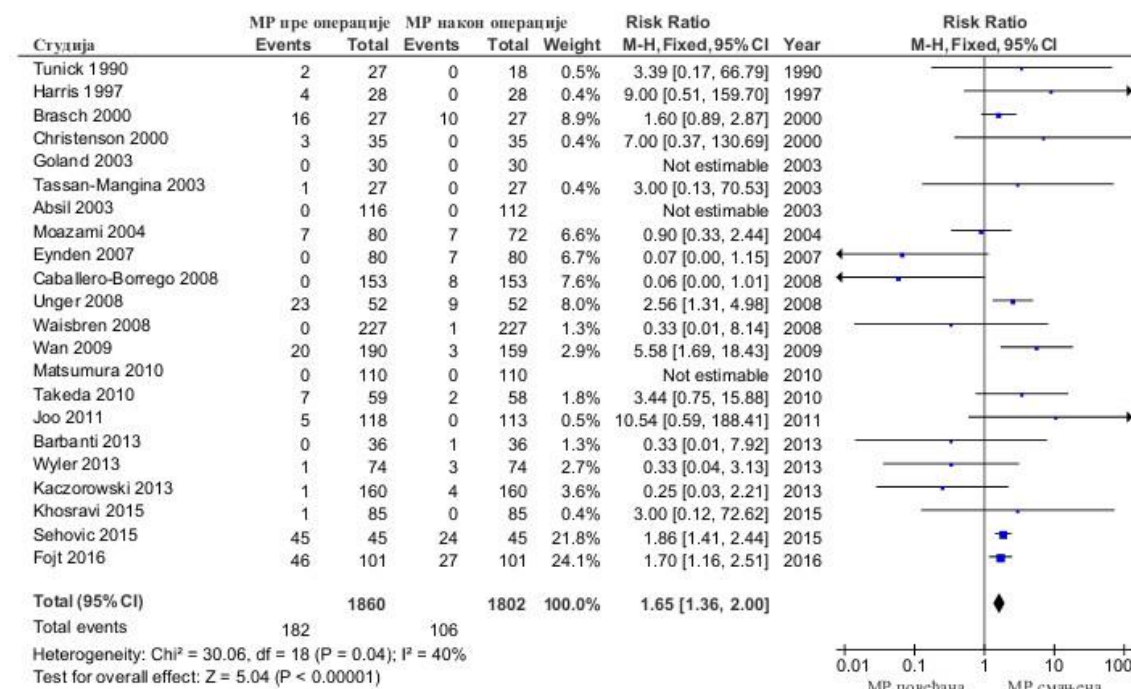
Установљена је прилично велика варијабилност међу научним радовима у начину квантификације и извештавања о степену тежине митралне регургитације. Упркос тим разликама, сви аутори су се у својим приступима ипак држали препорука Европског удружења за ехокардиографију о процени валвуларне регургитације објављених 2010. године. Ради консолидације података о резултатима сви пацијенти са прецизним подацима о митралној регургитацији и пре и после интервенције (n=1860) стратификовани су према степену инсуфицијенције у четири групе како је приказано на табели 4.

Табела 4. Стратификација појединачних пацијената у групе према степену изражености митралне регургитације

Група	Степен МР	Ехокардиографско семиквантитативно означавање МР
1. група	без МР	(0)
2. група	блага МР	1+
3. група	умерена МР	2+
4. група	тешка МР	3+

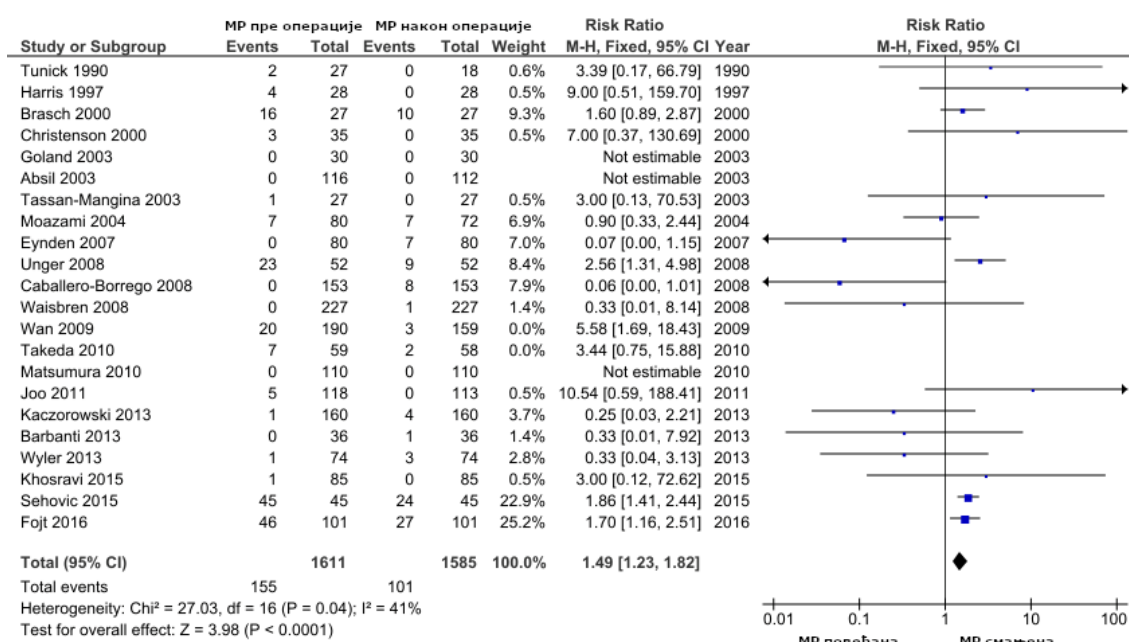
Стратификација је извршена посебно пре односно након операције. Овде је важно скренути пажњу да како у објављеним студијама, а тако и у нашој метаанализи није било пацијената са тешком 4+ митралном регургитацијом. Овакав налаз би имплицирао потребу за интервенцијом на митралној валвули. Уобичајено је да се приликом класификовања тежине митралне регургитације налаз МР 3+ означава као „умерена до тешка“ или „умерена ка тешкој“. С обзиром да је предмет истраживања свих укључених публикација а и заједничке метаанализе умерена митрална регургитација, ради лакшег сагледавања резултата и избегавања конфузности података у овој студији 3+ митрална регургитација је означена као „тешка“ иако се у реалности ради о „умереној ка тешкој“.

Након овакве консолидације података извршена је мета-анализа са тешком МР као исходом у првом поређењу. Она је показала значајно смањење степена митралне регургитације постоперативно (RR, 1.65; 95% CI 1.36-2.00; $p < 0.00001$; $I^2 = 40\%$), без значајне хетерогености међу студијама. Форест плот анализа приказана је на слици 5.



Слика 5. Форест плот анализа МР пре и после операције код целокупне популације. Као исход је узета тешка МР.

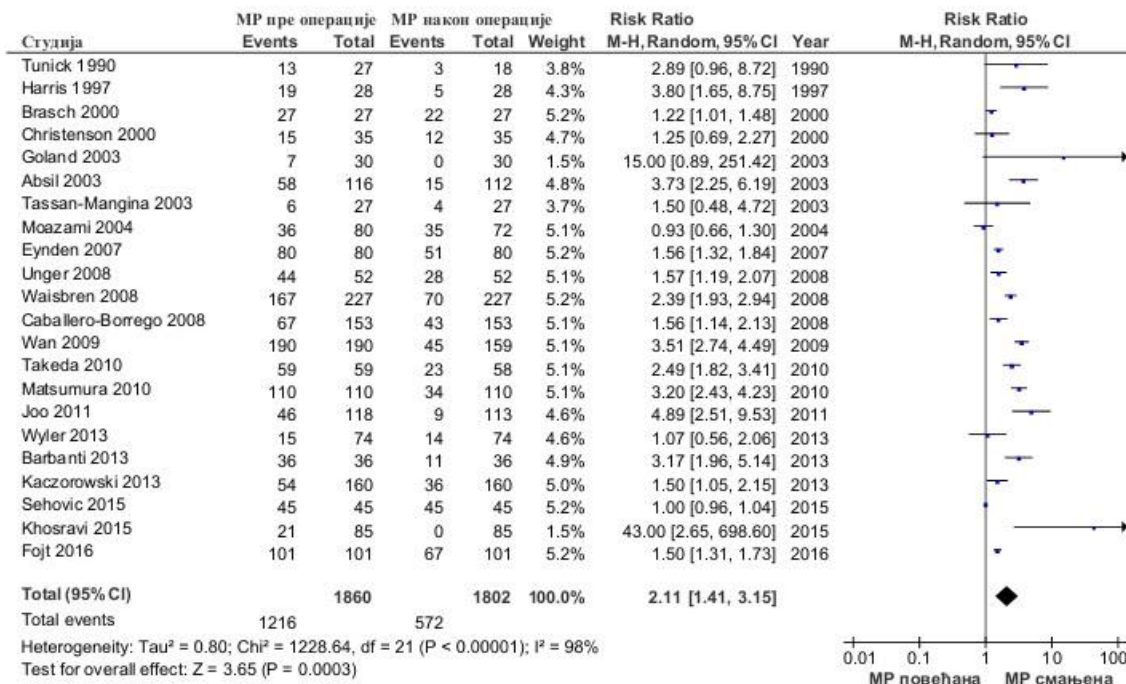
Приликом анализе пристрасности публикација код студија Вана и Такеде (30,32) утврђено је да постоји висок проценат некомплетности података о резултатима (Слика 4.). Закључено је да код њих постоји висок ризик од пристрасности у извештавању односно селективном публиковању резултата. Ради прецизнијег сагледавања поновљена је претходна мета-анализа уз изостављање података из претходно наведене две студије. Број пацијената у анализи је пао са 1860 на 1611, али и даље је показано статистички значајно смањење степена митралне регургитације постоперативно (RR, 1.49; 95% CI 1.23-1.82; $p < 0.0001$; $I^2 = 41\%$). Такође, није било сигнификантне хетерогености међу студијама. Форест плот граф и анализа приказани су на слици 6.



Слика 6. Форест плот анализа МР пре и после операције код целокупне популације.

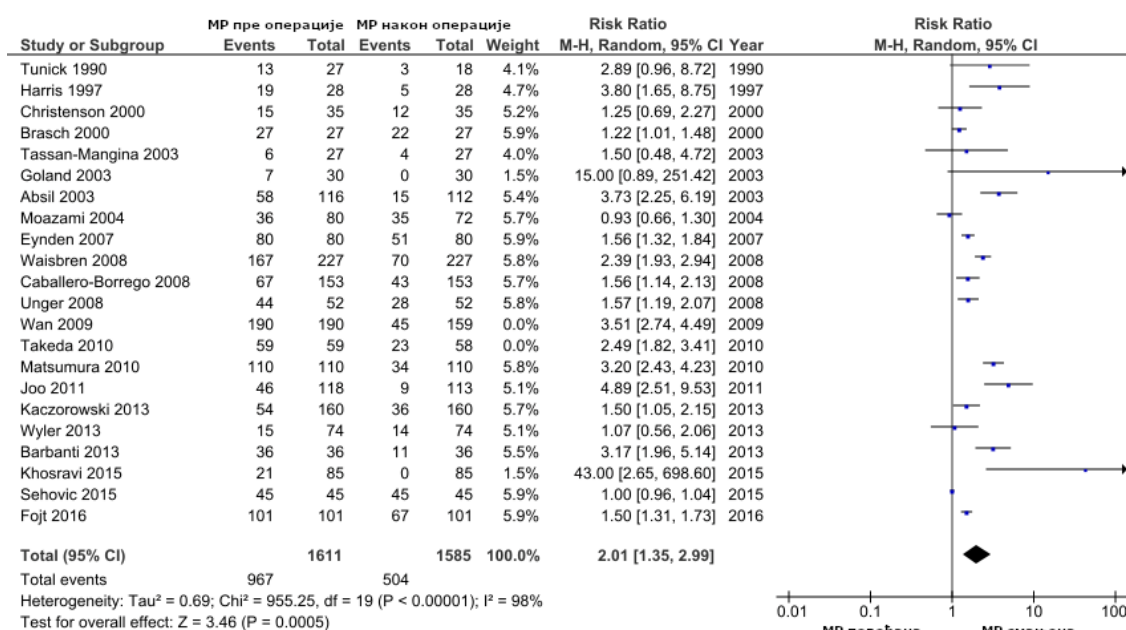
Искључене су студије Вана и Такеде због високог ризика пристрасности у извештавању. Као исход је узета тешка МР.

Овакав налаз је такође био евидентан када је као исход посматран композитни налаз умерене или тешке митралне регургитације. Постооперативно смањење степена митралне регургитације у овом случају било је још израженије (RR, 2.11; 95% CI 1.41-3.15; $p=0.0003$), мада је сада постојала и значајна међустудијска хетерогеност ($I^2=98\%$). Форест плот анализа са табелом приказана је на слици 7.



Слика 7. Форест плот анализа MP пре и после операције (целокупна популација). Као исход је узет композитни налаз умерене и тешке MP.

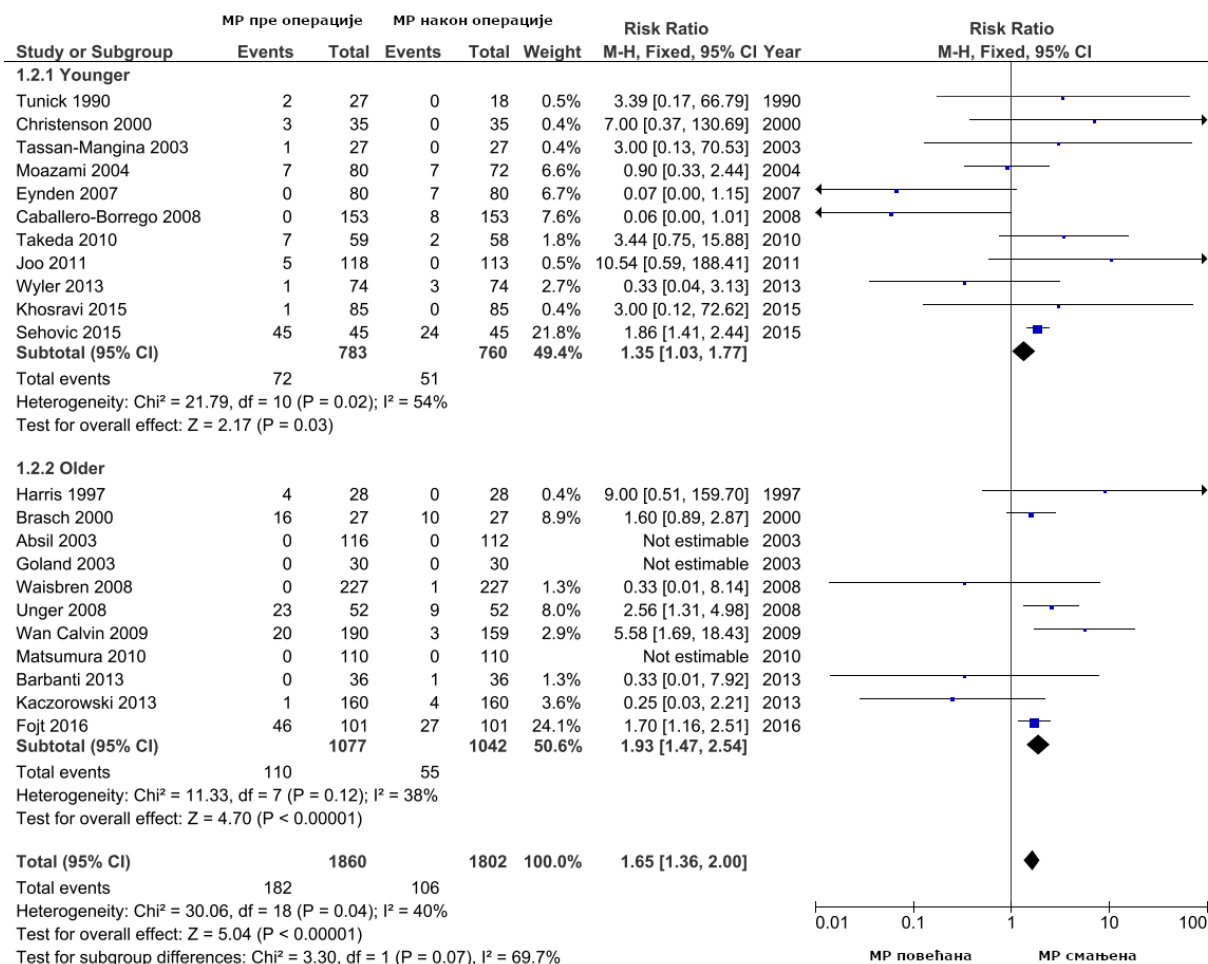
И у овом случају поновили смо анализу по искључењу студија са високим ризиком пристрасности у извештавању (30,32). И без њиховог доприноса задржао се претходни тренд. Постоперативно смањење степена митралне регургитације било је статистички сигнификантно и израженије него код сагледавања само тешке МР као исхода (RR, 2.01; 95% CI 1.35-2.99; $p=0.0005$). Налаз значајне међустудијске хетерогености и даље је био присутан, без обзира на елиминацију ових студија из анализе ($I^2=98\%$). Табела анализе са форест плот графом приказана је на слици 8.



Слика 8. Форест плот анализа МР пре и после операције (целокупна популација), уз искључење студија са високим ризиком пристарности у извештавању (30,32). Као исход је узет композитни налаз умерене и тешке МР.

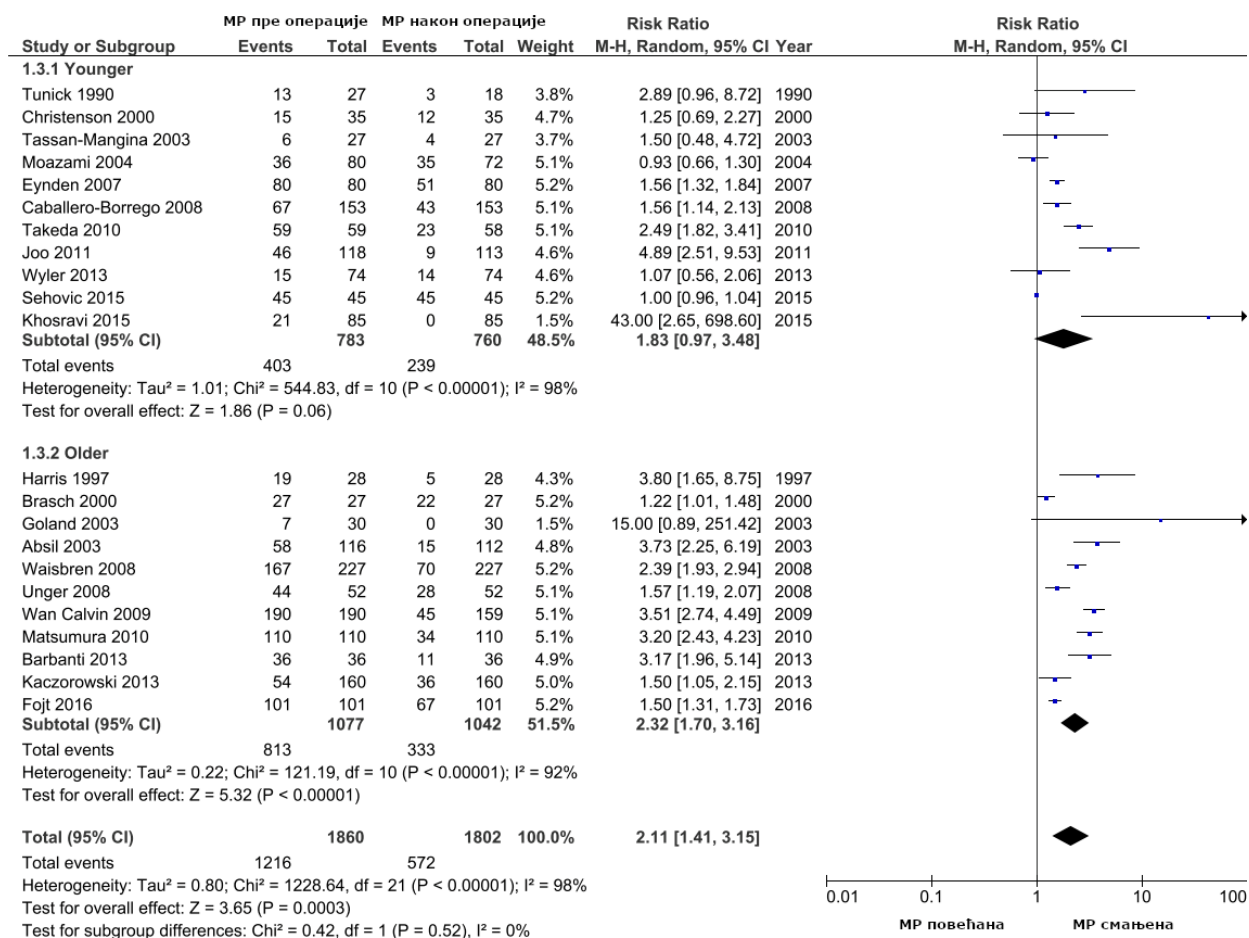
Код оба претходна поређења смањење митралне регургитације након замене аортне валвуле показало се као статистички значајно ($p < 0.00001$ односно $p = 0.0003$).

Након провођења анализе посматраног исхода код целокупне популације, стратификовали смо студије у две групе, према просечној старости укључених пацијената. У групу старијих укључено је 11 студија са просеком година старости већим од 70 (17,18,20,21,28-31,34,35,40), док је у групу млађих укључено такође 11 студија (16,19,22,23,26,27,32,33,37-39). У овој групи просек година је био мањи од 70. Потом је извршена анализа исхода по групама. У првом случају, као и раније, за исход је узета тешка МР. Ово поређење је показало да је раније установљени ефекат смањења МР постоперативно био знатно више изражен у групи старијих пацијената (1.93; 95% CI 1.47-2.54; $p < 0.00001$) него код млађих (1.35; 95% CI 1.03-1.77; $p = 0.03$). Слика 9.



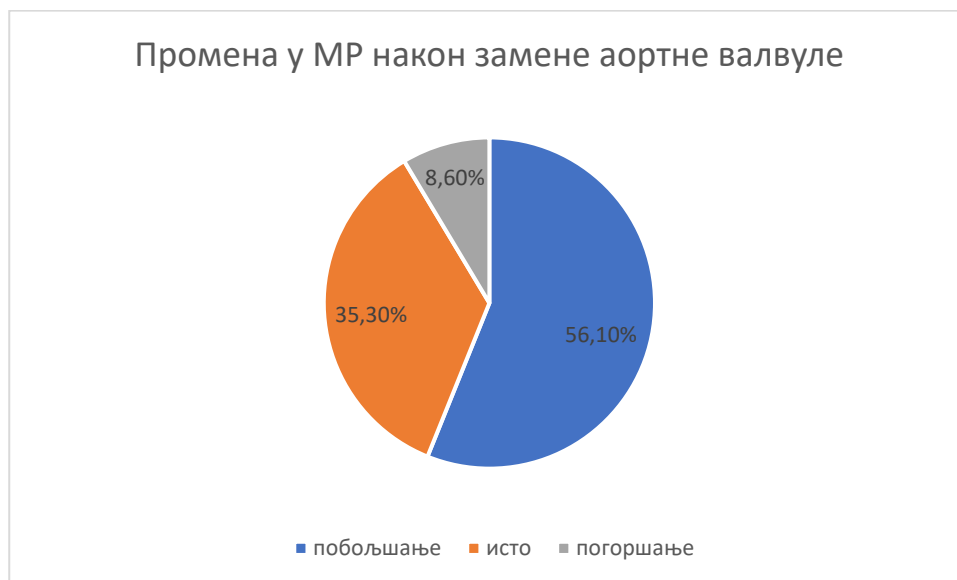
Слика 9. Форест плот анализа МР пре и после операције, анализа подгрупа подељених према старости пацијената. Као исход је узета тешка МР.

Након тога извршена је мета-анализа са композитним исходом умерене и тешке МР, такође по подгрупама старијих односно млађих пацијената. Резултати су показали сличан ефекат код млађе популације, мада у овом случају није достигнута статистичка значајност у смањењу МР постоперативно. (1.83; 95% CI 0.97-3.48; $p=0.06$). Са друге стране, код старијих пацијената раније показани ефекат у овом случају је био још израженији (2.32; 95% CI 1.70-3.16; $p<0.00001$). Форест плот граф приказан је на слици 10.



Слика 10. Форест плот анализа МР пре и после операције, анализа подгрупа подељених према старости пацијената. Као исход узет је композитни налаз тешке или умерене МР.

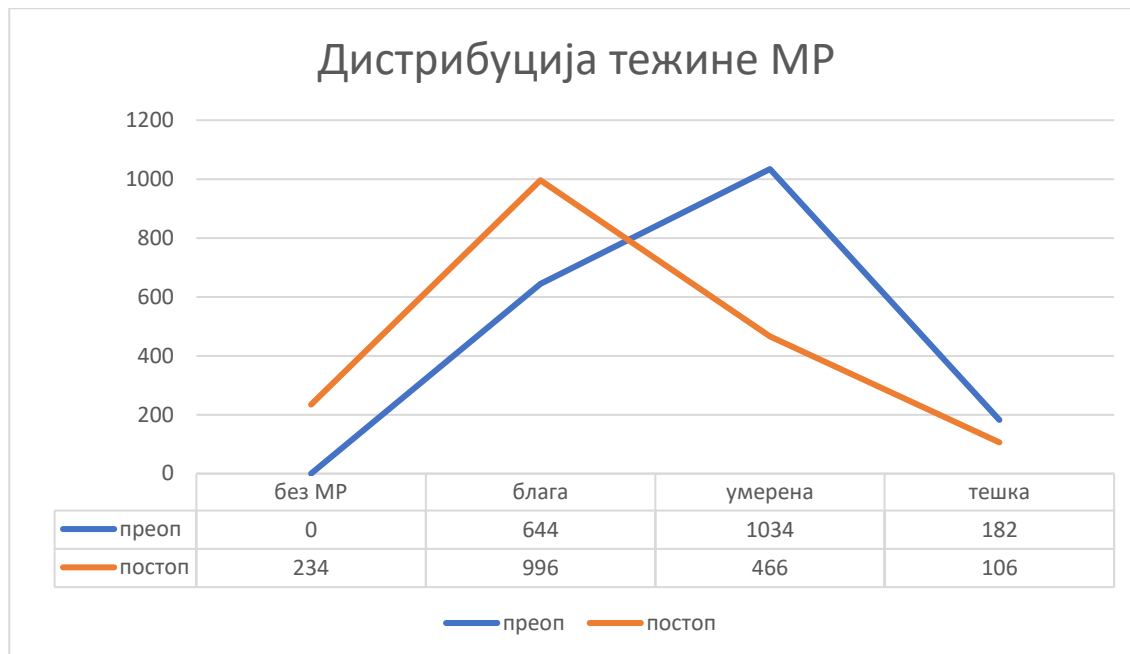
У петнаест студија (15,16,18,23,26,27,29,30,32-35,37,39,40) са укупно 1375 болесника приказани су подаци о индивидуалном смеру и јачини промене митралне регургитације за сваког појединог пацијента. Графички приказ расподеле болесника према смеру промене митралне регургитације дат је на слици 11.



Слика 11. Расподела пацијената према смеру промене МР након операције. (n=1375)

Према прикупљеним индивидуалним подацима код највећег броја пацијената (n=772, 56.1%) дошло је до мањег или већег смањења степена митралне регургитације постоперативно, код трећине није било помака (n=485, 35.3%) док је у мањем броју случајева дошло до појачања митралне инсуфицијенције постоперативно (n=118, 8.6%).

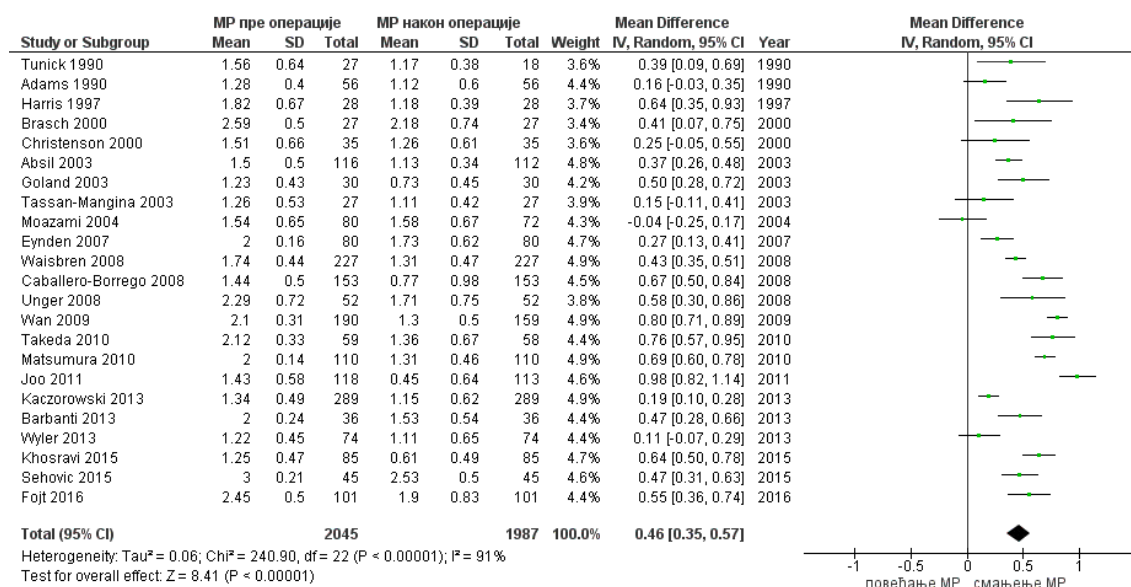
Дистрибуција учесталости тежине митралне регургитације измерене преоперативно и постоперативно приказана је на слици 12.



Слика 12. Дистрибуција тежине митралне регургитације пре и након замене аортне валвуле – индивидуални подаци.

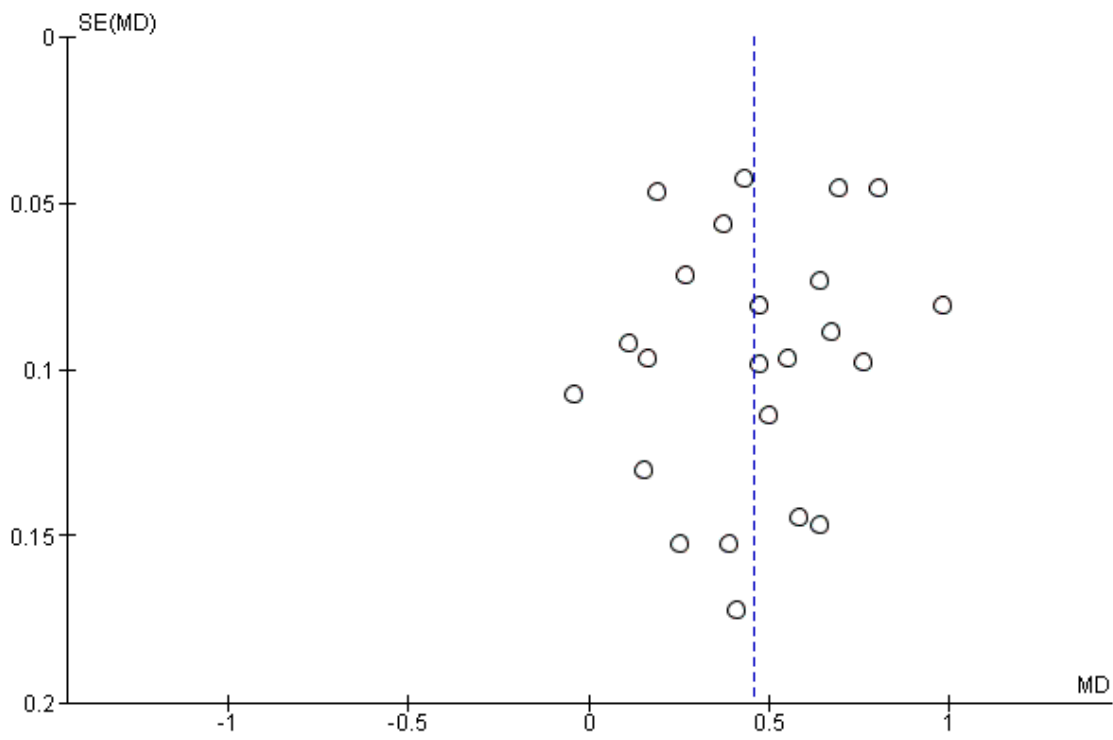
Након замене стенотичне аортне валвуле дошло је до евидентног помака криве дистрибуције болесника према тежини митралне регургитације улево тј. смањила се учесталост тежих степенова митралне инсуфицијенције у корист веће учесталости лакших.

Просечна промена у степену митралне регургитације била је саопштена или је било могуће израчунати је из доступних података у све 23 студије обухваћене овом мета-анализом. Подаци су обрађени методом рачунања пондерисане средње разлике и поређењем преко инверзне варијансе методом случајних ефеката. Форест плот граф је приказан на слици 13.



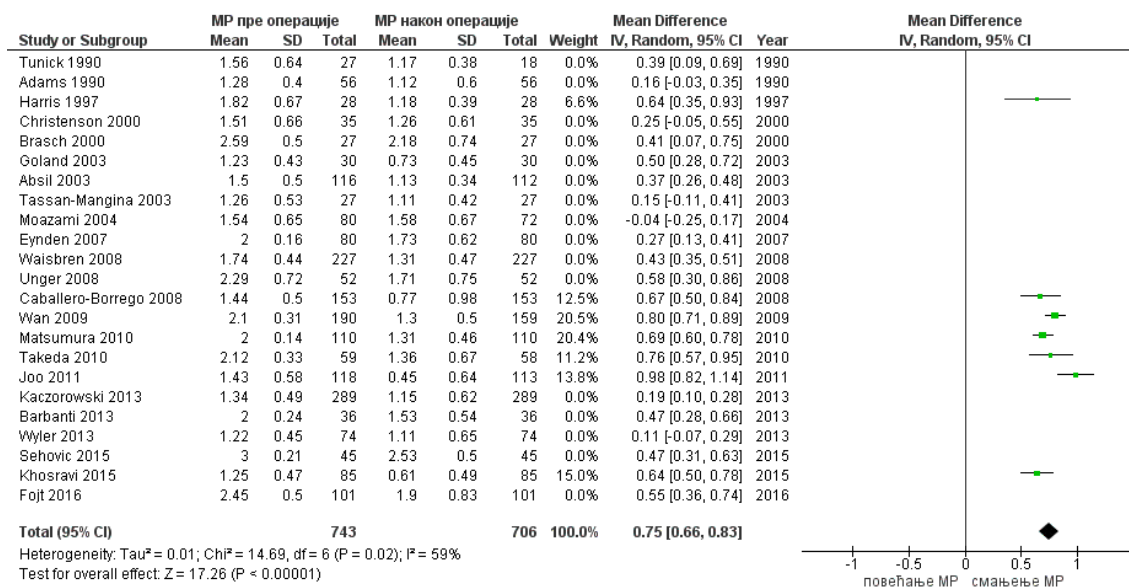
Слика 13. Форест плот граф анализе квантитативне промене у МР након замене аортне валвуле.

Након окупљања и анализе тих података показало се да се након операције степен митралне регургитације смањило за просечно 0.46 (WMD; 95% CI 0.35-0.57; $p < 0.00001$). Ово смањење је било статистички значајно. Није регистрована публикациона пристрасност што је графички приказано на слици 14. Ипак, постојала је и значајна међустудијска хетерогеност ($I^2=91\%$).



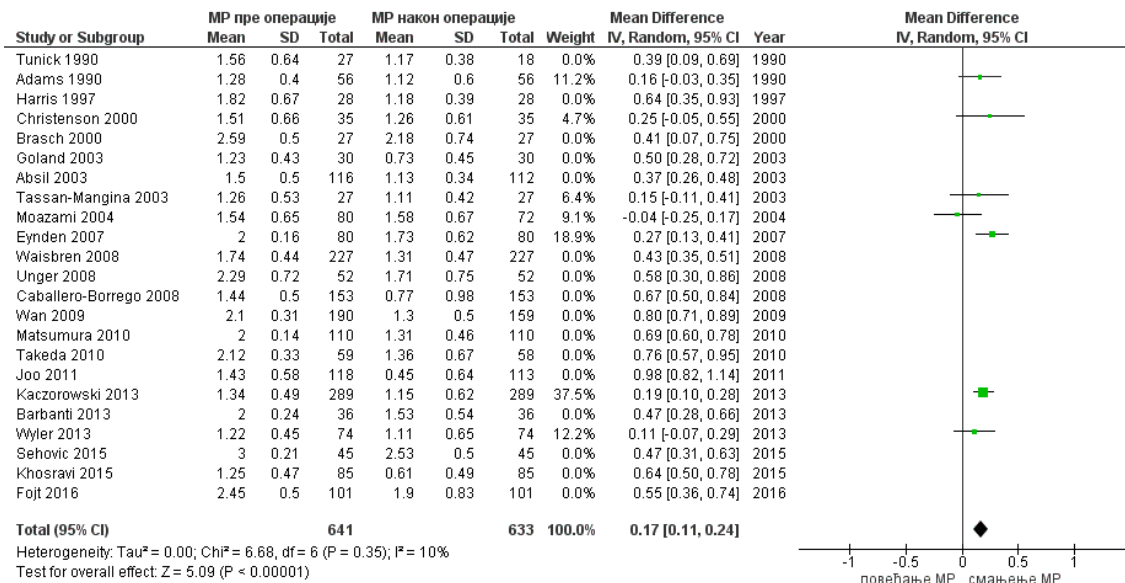
Слика 14. Фунел плот граф анализа квантитативне промене МР након замене аортне валвуле.

Посебно су груписане и обрађене студије са највећим приказаним степеном редукције митралне регургитације. Мета-анализом тих 7 студија са укупно 743 пацијента регистровано је просечно умањење степена МР за 0.75 (WMD; 95% CI 0.66-0.83; $p < 0.00001$). Форест плот граф приказан је на слици 15.



Слика 15. Форест плот граф анализе квантитативне промене у МР након замене аортне валвуле (подгрупа студија са највећим ефектом).

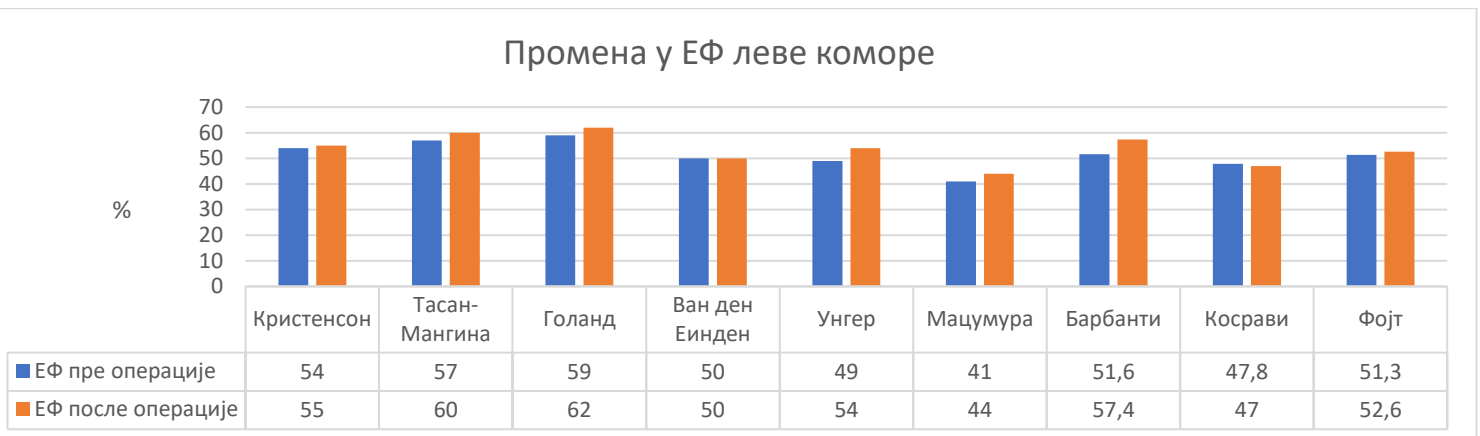
Потом је извршена и мета-анализа подгрупе објављених радова са најслабијим регистрованим ефектом ублажавања митралне инсуфицијенције. У 7 студија на укупно 641 пацијенту ефекат смањења МР је такође био високо статистички значајан, али је износио просечно 0.17 (WMD; 95% CI 0.11-0.24; $p < 0.00001$). У овом случају није било сигнификантне хетерогености између студија. Графички приказ дат је на слици 16.



Слика 16. Форест плот граф анализе квантитативне промене у МР након замене аортне валвуле (подгрупа студија са најслабијим ефектом).

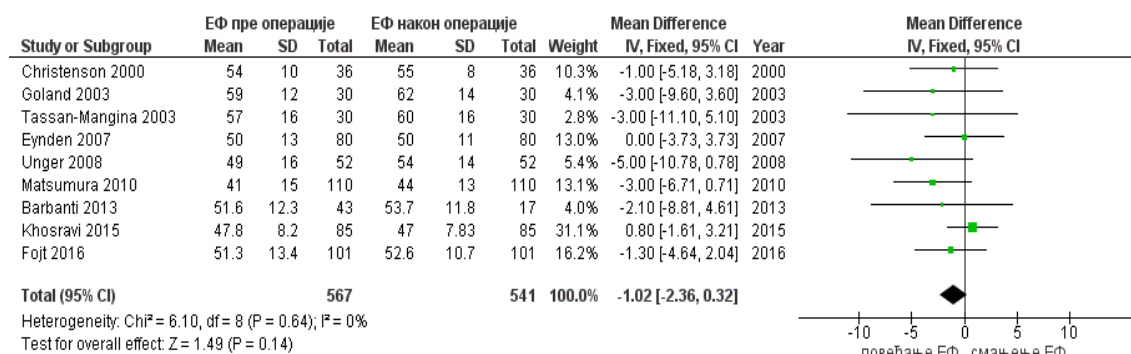
4.4. РЕВЕРЗНО МИОКАРДНО РЕМОДЕЛОВАЊЕ

Следећи аспект истраживања је било сагледавање реверзног миокардног ремоделовања односно утицаја замене аортне валвуле на ову појаву, у контексту секундарне митралне регургитације. Иако већина студија није била детаљна у саопштавању ехокардиографских параметара, промена у ејекционој фракцији исказана је у 9 радова (19,21,22,26,28,31,34,38,40). Подаци су дати за рани постоперативни период, унутар месец дана од операције. Графички приказ ових података, појединачно по студијама дат је на слици 17.



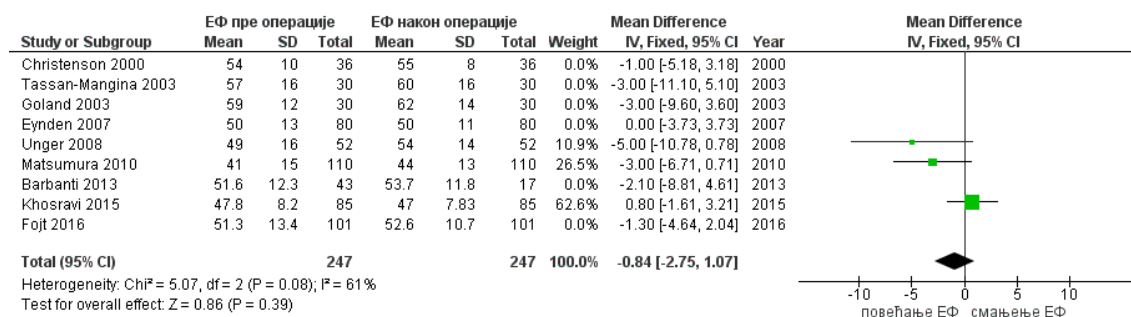
Слика 17. Промена ејекционе фракције леве коморе након замене аортне валвуле.

Анализа обједињених резултата указала је на пораст ЕФ након замене аортне валвуле. Сва истраживања су била конзистентна у погледу овог параметра, није откривена међустудијска хетерогеност. Укупан број обухваћених пацијената износио је 541. Ипак, овај резултат није достигао статистичку значајност ($p = 0.14$, WMD -1.02 ; 95%CI $-2.36, 0.32$; $I^2 = 0\%$). Обједињена анализа приказана је на слици 18.



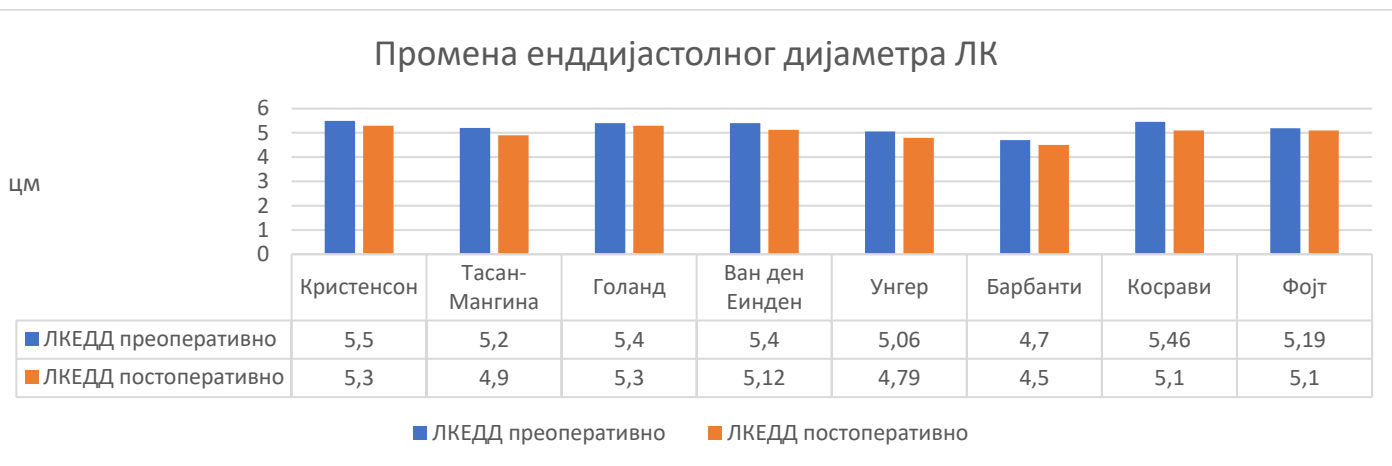
Слика 18. Форест плот граф анализе промене у ЕФ након операције.

Потом је извршена мета-анализа промене у ејекционој фракцији али само за студије са лошијом улазном функцијом леве коморе. Укључене су три студије код којих је преоперативна ЕФ била испод 50%. У овом случају анализиран је укупни ефекат код 247 пацијената али ни ту није показан статистички значајан пораст ЕФ ($p = 0.39$, WMD -0.84 ; 95%CI $-2.75, 1.07$; $I^2 = 61\%$). Детаљна анализа приказана је на слици 19.



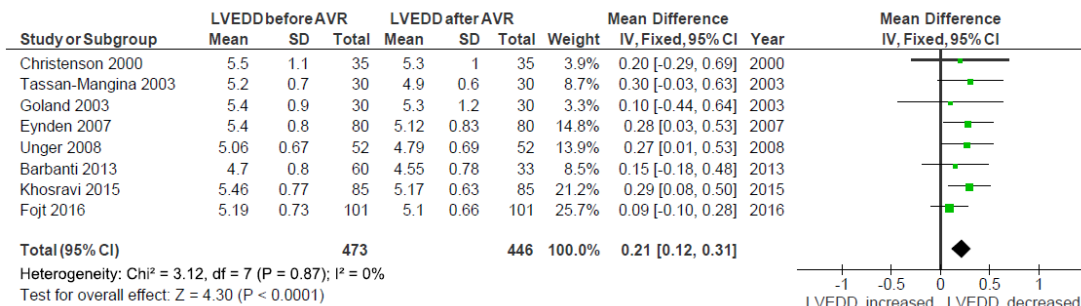
Слика 19. Форест плот граф анализе промене у ЕФ након операције (само студије са лошијом функцијом ЛК).

Поред ејекционе фракције, скоро све ове студије (осим студије 31) предочиле су и ехокардиографска мерења димензија леве коморе пре и након интервенције. Промена енддијастолног дијаметра, односно његово смањење презентовано је у свим студијама појединачно, мада у половини њих није достигнута статистичка значајност овог смањења. На слици 20 дати су подаци саопштени у радовима појединачно.



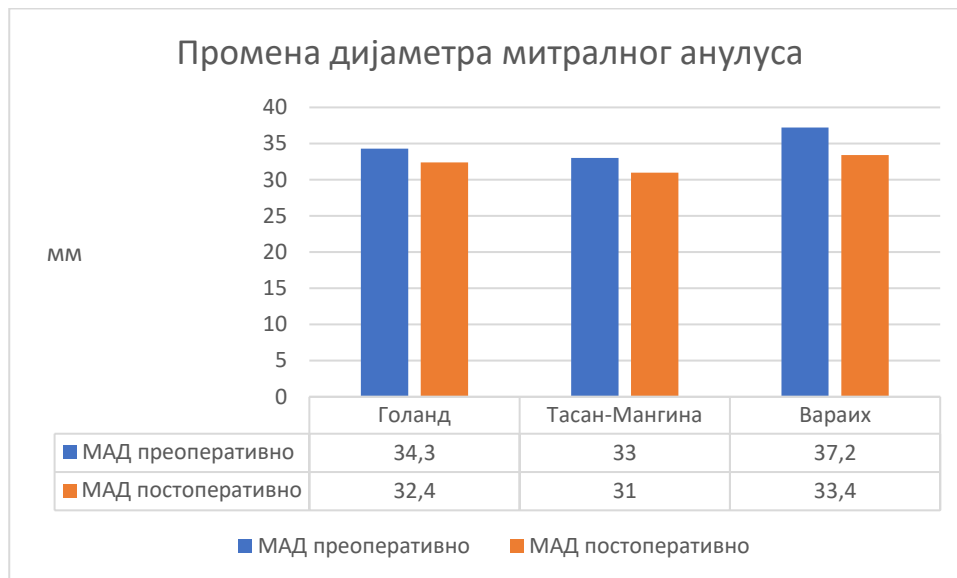
Слика 20. Промена енддијастолног дијаметра ЛК након замене аортне валвуле појединачно по студијама

Групно су анализирани подаци о енддијастолном дијаметру леве коморе (LVEDD). Аргументи у прилог структурном ремоделовању леве коморе приказани су кроз значајно смањење овог дијаметра, већ у раном постоперативном периоду ($p < 0.0001$, WMD 0.21; 95%CI 0.12,0.31; $I^2 = 0\%$). Резултат мета-анализе приказан је кроз граф на слици 21. Међустудијска хетерогеност није детектована.



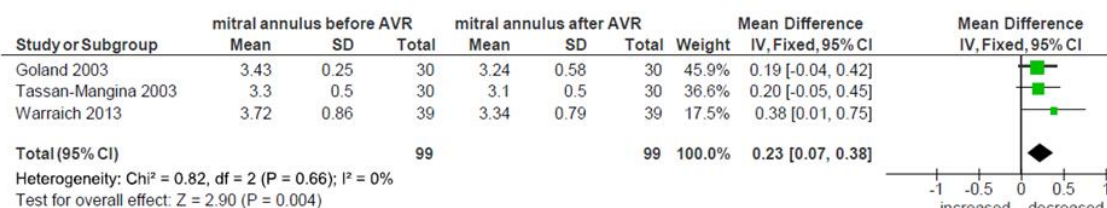
Слика 21. Промена у енддијастолном дијаметру ЛК након замене аортне валвуле, мета-анализа

У три научна рада (21,22,36) приказани су и резултати измерене промене у димензији митралног анулуса након операције. Све три студије су утврдиле да долази до смањења дијаметра митралног анулуса, међутим код две није постигнута статистичка значајност овог закључка. На слици 22 дат је приказ појединачних студијских резултата.



Слика 22. Промена дијаметра митралног анулуса по замени аортне валвуле

Сабирање и заједничка анализа датих података показала је значајну редукцију дијаметра митралног анулуса ($p = 0.004$, WMD 0.23; 95%CI 0.07,0.38; $I^2 = 0\%$). И овога пута није регистрована хетерогеност између анализираних студија. Резултати анализе графички су приказани кроз граф на слици 23.

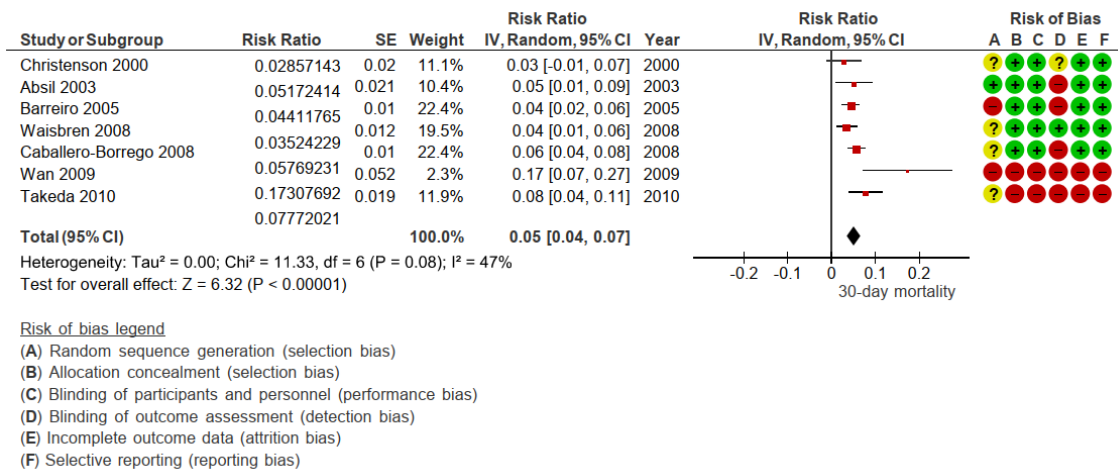


Слика 23. Промена у димензији митралног анулуса након замене аортне валвуле – мета-анализа.

Даљи детаљнији увид у ехокардиографске параметре који би били од значаја за процену реверзног ремоделовања као и њихово обједињавање и заједничка анализа није био могућ. Разлог за то је недовољно приказивање података о ултразвучним мерењима односно рауличита фокусираност појединих студија на одређене ехокардиографске параметре.

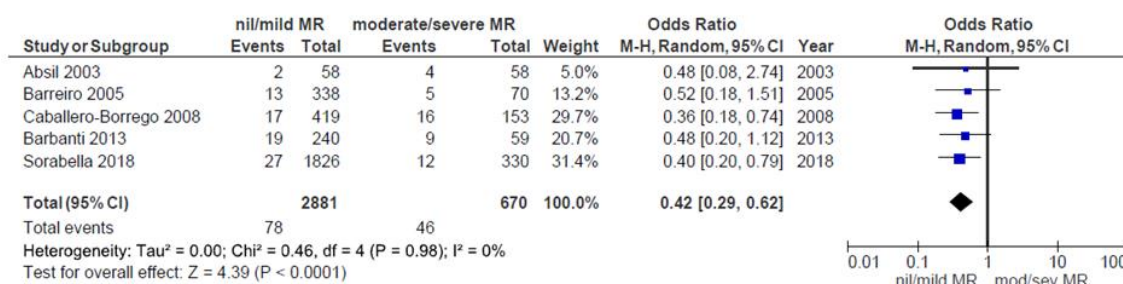
4.5. МОРТАЛИТЕТ И ДУГОРОЧНО ПРЕЖИВЉАВАЊЕ

Детаљни подаци који би омогућили даље обједињавање и мета-анализу везано за хоспитални односно тридесетодневни морталитет дати су у седам радова (19,20,24,27,29,30,32). Укупно су приказани подаци за 1189 пацијената. Скупном анализом утврђено је да релативни ризик од тридесетодневног морталитета по замени аортне валвуле у овој групи пацијената износи 5%. Није било значајне хетерогености између ових студија. Детаљни подаци са обрадом приказани су графички на слици 24. Из графа се такође види да је ризик од пристрасности по свим питањима оцењен као низак код већине студија.



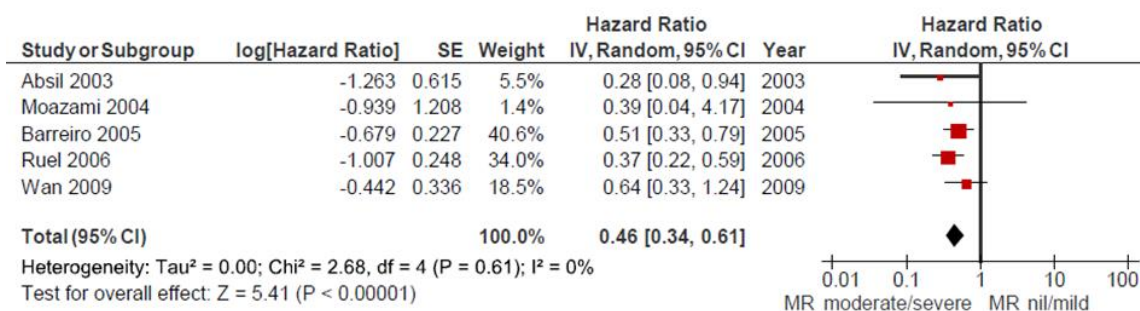
Слика 24. Постоперативни укупни 30-одневни морталитет након замене аортне валвуле.

У пет студија (20,24,27,34,41) испитивано је постојање евентуалне разлике у постоперативном морталитету код пацијената са више односно мање израженом митралном регургитацијом. Болесници су стратификовани у две групе према степену преоперативне митралне регургитације. У прву групу су укључени пацијенти без значајне МР и са благом, 1+ МР. Другу групу чинили су болесници код којих је тежина МР семиквантитативно означена као 2+ и 3+. У неким студијама није нађена значајна разлика у постоперативном морталитету између ових група док су је друге детектовале. Екстракцијом података из свих ових појединачних радова дошло се до укупног броја од 3551 болесника. Обједињавањем свих података и заједничком мета-анализом утврђено је да је постоперативни морталитет у групи пацијената са преоперативно израженијом митралном регургитацијом статистички значајно већи ($p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$). Закључак додатно поткрепљује и показатељ да није било међустудијске хетерогености. Графички приказ мета-анализе дат је кроз форест плот граф на слици 25.



Слика 25. Поређење 30-одневног морталитета између група са благом (0, 1+) односно умерено – тешком (2+,3+) митралном регургитацијом преоперативно

Са аспекта дугорочног праћења односно преживљавања болесника аутори су били доста хетерогени. Једина тачка у којој је било могуће извршити сабирање и мета-анализу је било петогодишње праћење за које су подаци детаљно дати у пет радова (20,23-25,30). У овим студијама приказане су Каплан-Мајерове криве дугорочног преживљавања које су поредиле две групе пацијената стратификоване према тежини преоперативне митралне регургитације. Мета-анализа екстрахованих података је показала значајно боље преживљавање пацијената са преоперативно присутном само благом МР у односу на оне код којих је она означена као умерена до тешка ($p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$). Међустудијска хетерогеност није детектована ни у овом случају. Приказ мета-анализе дат је на слици 26. Подаци се односе на петогодишњи период праћења.



Слика 26. Поређење петогодишњег преживљавања. Групе са благом МР (0,1+) односно умерено-тешком МР (2+,3+) преоперативно.

5. ДИСКУСИЈА

Замена аортне валвуле представља једну од најчешће спровођених процедура у кардиохирургији (42,43). Упркос напредовањима у новим технологијама, првенствено у транскатетерској техници имплантације валвула, хируршка замена и даље заузима водећу позицију (44,45). Поред тога глобални тренд хирургије аортног залиска је у сталном порасту. Према извештају “P&S Intelligence” агенције за истраживање тржишта, укупна светска трговина аортним валвулама у 2019.-ој години износила је 7.568 милијарди америчких долара, уз прогнозу раста од 13.2% у току наредних десет година (46). Поред повећања преваленције аортне стенозе у општој популацији, пораст потражње за аортним валвулама узрокован је и све већим бројем иницијатива са циљем подизања свести и код јавности и код стручних кругова о овом обољењу и начину његовог лечења (47,48). У глобалним размерама европско тржиште представља највећи, а такође и најбрже растући регион у овој индустрији (46). Разлози за то су поред развијене здравствене инфраструктуре и генерално високих издвајања за здравствено осигурање, све већи удео старијег становништва у популацији, едукација на плану подизања нивоа свести о овој болести уз напредак у лечењу који је последица развоја високо ефективних техника уз минималан ризик. У поређењу са ситуацијом од пре неколико деценија, данас хируршка замена аортне валвуле представља процедуру изузетно ниског ризика са периоперативним морталитетом испод 2.5% (49,50). Овај ризик је у константном опадању у последњих десет година упркос све старијој популацији која се подвргава лечењу. Поједини европски центри великог обима лечених болесника истичу своје резултате са хоспиталним морталитетом испод 1% за изоловану замену аортне валвуле (51,52,53,54).

С обзиром на чињеницу да је популација у Европи, а такође и у Србији све старија, поред повећања инциденције тешке аортне стенозе са индикацијом за оперативно лечење повећава се и преваленција удружених обољења и других медицинских стања код ових пацијената чији се утицај на евентуалне компликације мора узети у обзир (55). Стога процена оперативног ризика као и планирање оперативне стратегије постаје знатно компликованије.

Један од типичних случајева који се релативно често среће у клиничкој пракси представља пацијента са тешком аортном стенозом и удруженом функционалном митралном

регургитацијом умереног степена. Важеће препоруке су јасне за случај да се ради о тешкој митралној регургитацији када је индикована и процедура на митралном залиску односно за минимални степен регургитације у ком случају се врши само замена аортне валвуле (4). Код удружене секундарне митралне инсуфицијенције умереног степена нема јасних упутстава. У литератури недостају на доказима засновани закључци, а мишљења експерата се разликују. Двострука валвуларна хирургија тј. истовремени захват на аортном и митралном залиску носи доста висок оперативни ризик, према подацима из литературе око 11-12% (9,56,57). Са друге стране, судбина остављене митралне регургитације, неадресиране у току захвата на аортној валвули за сада је неизвесна. Упркос неколицини објављених студија на ову тему та неизвесност је и даље присутна. Поред непостојања јасних истраживачких података који би утицали на формирање препорука за лечење оваквих пацијената, разилажење стручњака по том питању донекле рефлектује и стање у здравственом систему земаља из којих долазе (58,59). Притом треба нагласити да поред степена развијености здравствене инфраструктуре и ниво општег здравља као и здравствена свест популације имају значајан утицај на обликовање експертских препорука. Зато не треба да чуди ако се те препоруке разликују од земље до земље јер како је у модерној медицини нагласак на индивидуалном приступу лечењу сваког пацијента, тим више се не сме из вида изгубити ни глобални контекст окружења у коме се то лечење спроводи. У условима све израженијег повећања старости популације са последично већом преваленцијом коморбидитета може се са сигурношћу претпоставити да је и оперативни ризик за двоструку валвуларну хирургију такође у порасту (60). Ово нарочито треба нагласити у разматрању подгрупе старијих пацијената. Стога искрсава питање да ли је потребно у овом случају оперативно кориговати и митралну регургитацију или је боље оставити је неадресирану у нади да ће се по решавању аортне стенозе она смањити. Уколико се покаже да то јесте случај, том тактиком избегли би непотребно излагање болесника потенцијално катастрофалним компликацијама.

Већина студија које су се бавиле овом темом истраживале су судбину умерене митралне регургитације након замене стеноличне аортне валвуле. Ту се углавном радило о поређењу ехокардиографских параметара пре и након операције тј. решавања аортне стенозе. У погледу посматраних ултразвучних варијабли као и времену праћења пацијената студије су се унеколико разликовале, мада су мање-више све биле фокусиране првенствено на степен митралне инсуфицијенције. Највећи број радова, појединачно гледано, извештава о смањењу митралне регургитације код 50-60% пацијената. Код 30-40% није било промене у односу на преоперативно стање док је код око 10% дошло до погоршања постоперативно.

Истраживањем литературе која се бави овом тематиком утврђено је да је до сада објављено седам експертских прегледних чланака (61-67) уз једно реобјављено истраживање (68). Сви они осим једног (63) из 2011. године су тему и сам проблем митралне регургитације у поменутих условима адресирали дескриптивно, без праве мета-анализе. Ниједан рад до сада није разматрао евентуалне изворе пристрасности у претходно објављеним студијама који би могли довести до погрешног тумачења резултата. С обзиром на све речено конкретни допринос решавању проблема сводио се на експертска мишљења, без закључака који би били утемељени на ваљаним доказима. Штавише, или можда баш из тог разлога, те публикације осим развијене дискусије, нису ни резултирале изведеним закључцима, а још мање јасним препорукама за клиничку праксу. Осим ових неколико покушаја сакупљања и сагледавања свих до сада доступних информација, скоро све остале публикације представљале су релативно мале ретроспективне студије. Још није објављена ниједна рандомизована контролна студија на дату тему. С обзиром да се број тих малих опсервационих студија током година намножио, искрсла је идеја да ће можда нови систематски преглед уз прописно проведену мета-анализу пружити нове увиде и омогућити доношење релевантних закључака.

Након горе описане исцрпне претраге литературе установљено је, у складу са очекивањима, да велика већина објављених истраживања која су задовољила критеријуме за укључење у анализу представља опсервационе ретроспективне студије. Само код три публикације (22,34,38) болесници су проспективно укључивани у истраживање, али и поред тога, недостатак рандомизације, слепих проба и одговарајућег студијског протокола имао је за последицу умањење вредности добијених података. У свим студијама истраживање се базирало на поређењу одговарајућих параметара код истих болесника, пре и након интервенције – операције замене аортне валвуле.

Узевши у обзир све претходно наведено, прво је проведена исцрпна анализа свих укључених публикација у смислу откривања могућих разлога за постојање пристрасности по разним аспектима. Резултати ове анализе нису били неочекивани. Идентификоване су две најкритичније тачке које су код највећег броја студија представљале Ахилову пету односно висок ризик за искривљење података због пристрасности. Наиме, најслабије тачке код већине публикација биле су са једне стране рандомизација укључиваних пацијената, а са друге непристрасно тј. слепо мерење и процењивање исхода.

Како су истраживања била углавном ретроспективна по дизајну, она су претежно укључивала све пацијенте оперисане због аортне стенозе у одређеном временском периоду који су имали и неки степен удружене митралне регургитације која није оперативно адресирана. Што се тиче

прецизирања ових критеријума за укључивање пацијената, аутори су се знатно разликовали. У неким случајевима временски период као и инклузиони критеријуми су јасно назначени док код других није било јасно да ли су приказани подаци за баш све одговарајуће болеснике или је можда неки дио њих искључен из различитих разлога. Могуће је да су у неким установама одређени број болесника који су иначе задовољавали улазне критеријуме подвргавали двострукој валвуларној хирургији па су самим тим дисквалификовани из даље анализе или су једноставно елиминисани због недостатка података у болничким досијеима. Независно шта би био разлог за селективни приступ третирању митралне регургитације у тим случајевима, преференција хирурга, болесник ниског оперативног ризика, одређени ехокардиографски параметри или шта друго, њихово примарно неукључивање у студију имало би за последицу да анализирана кохорта не репрезентује адекватно укупну популацију пацијената са истраживаним проблемом. У зависности од тога да ли су у чланцима прецизно дати подаци о временском периоду, начину укључивања болесника и извору одакле су црпљени подаци ризик селекционе пристрасности у погледу рандомизације оцењиван је као висок односно нејасан. Само за поменуте три проспективне студије овај ризик је означен је као низак иако права рандомизација није постојала ни у овим случајевима, као што је раније наведено.

Ризик пристрасности са аспекта процене исхода односно слепог мерења наведених параметара је још чешће био оцењен као висок из разлога самог начина ретроспективног прикупљања постоперативних података из историја болести. Ехокардиографски прегледи који су служили као извор података за даљу анализу највероватније су били извођени од стране различитих ехокардиографиста током дужег периода времена. С обзиром да су студије ретроспективне, у време њиховог извођења није постојао прецизан студијски протокол, па узевши у обзир и степен субјективности ехокардиографске методе као такве, неопходно је задржати одређену дозу резерве код тумачења тако добијених података. Ову појаву је добро уочила неколицина аутора који су предузели кораке да елиминишу ризик евентуалног искривљења података до којег би она довела. Наиме, у појединим публикацијама (16,17,28,29,34,41) јасно је саопштено да су стари снимци ехокардиографских прегледа били прибављени из болничких архива ради реевалуације. Ову реевалуацију вршио је један или евентуално два ехокардиографиста, већ према договореном протоколу у студијама. Осим тога, у то време је већ покренуто конкретно истраживање, па су примењивани стандардизовани начини ехокардиографских мерења што је све имало за последицу значајно умањење ризика пристрасности. У својој проспективној студији Тасан-Мангина (22) експлицитно наводи да су постоперативна трансторакална и трансезофагеална ехокардиографска мерења вршена истим методама као и преоперативна. Према томе и с обзиром да се радило о проспективном истраживању, код њих се ризик

пристрасности у процени мера исхода може оценити као низак. Браш и сарадници (18) су саопштили да су два кардиолога анализирали доплер ехокардиографске студије. Из текста и контекста не може се јасно закључити да ли се ту ради о реевалуацији снимљених прегледа према студијском протоколу или се то односи на оригиналне ехокардиографске прегледе. Иако би логика говорила у прилог прве опције, с обзиром на нејасно извештавање ризик пристрасности по овом питању оцењен је као нејасан. У свим осталим публикацијама нису дата прецизна објашњења о начину прибављања података о мерама исхода, реевалуацијом или само екстраховањем из старих историја болести. У свим тим случајевима процењено је да је постојао висок ризик од пристрасности.

Следећи корак у анализи пристрасности студија била је процена ризика везано за алокацију на интервенцију. Ситуација је у овом погледу била доста боља јер су сви пацијенти били подвргнути истом третману – хируршкој замени аортне валвуле. Стога сама упознатост болесника и особља са конкретним третманом није представљала ризик који би евентуално довео до пристрасности у даљем процесу.

Напоследку, са аспекта пристрасности у презентацији података тј. комплетности и селективног објављивања резултата ризик је оцењен као низак за највећи број студија. Осим за два истраживања, комплетност исходних података у односу на улазне означена је као беспрекорна, без необјашњених губитака у мерењима, искључивања пацијената или других недоследности. Први проблем је установљен код истраживања које су спровели Ван и сарадници (30). У публикацији нису приказани подаци о мерама исхода за све укључене пацијенте. Штавише, идентификовано је да за чак 31 особу, што је представљало 16% од укупног броја болесника у студији, недостају излазни подаци и резултати. Поред тога, у студији није било објашњења за овако висок проценат губитка података. У датом случају постојао је потенцијално веома висок ризик да је ту дошло до намерног или ненамерног селективног извештавања. Ако се узме у обзир висок удео изгубљених података ово је могло имати за последицу дисторзију коначних резултата студије што је потребно узети у обзир при тумачењу њихових закључака. Проблеми са праћењем пацијената такође су нађени и у публикацији код Такеде и сарадника (32). Додуше, они су и сами пријавили да су „ехокардиографска мерења у праћењу њихових болесника некомплетна и понекад контрадикторна тако да је постојала одређена вероватноћа за пристрасност узорковања у процени митралне регургитације у касном периоду.“ Дакле осим код ове две поменуте студије, извештавање о мерама исхода и резултатима је генерално оцењено као комплетно и непристрасно.

Након удруживања индивидуалних података за 1860 пацијената колико је обухваћено овом мета-анализом показано је јасно поправљање митралне регургитације након саме замене аортног залиска. Ово смањење је било сигнификантно независно од тога да ли је као исход посматрана тешка митрална инсуфицијенција (3+, 4+) или умерена и тешка заједно (2+, 3+, 4+). У првом случају, када су у обзир узимани случајеви са тежим налазом МР показано је да је замена аортне валвуле у директној повезаности са смањењем митралне регургитације (RR 1.65; 95%CI [1.36, 2.00]). С обзиром да није пронађена значајна хетерогеност међу студијама ($I^2=40\%$) може се закључити да је овај ефекат константан и предиктабилан. Штавише, он је био и даље присутан и по искључењу из анализе студија Вана и Такеде за које је утврђено да су проблематичне са аспекта непристрасности извештавања односно комплетности исходних података. Иако је у том случају укупан број пацијената обухваћених анализом пао за 13% тј. са 1860 на 1611 горе наведени ефекат је остао присутан и статистички значајан (RR, 1.49; 95% CI 1.23-1.82; $p<0.0001$). Након што је установљен ефекат замене аортне валвуле на случајеве са тежим степеном митралне регургитације, поставило се питање да ли се иста појава може очекивати и код болесника са мање израженом митралном инсуфицијенцијом. У ту сврху спуштен је критеријум степена МР за укључење у анализу тако да је као исход посматран композитни налаз умерене и тешке митралне инсуфицијенције (2+,3+,4+). У овој ситуацији смањење митралне регургитације је било још више изражено (RR 2.11;95%CI [1.41, 3.15]). Из тога се може закључити да је сам ефекат присутнији код пацијената са блажим степеном секундарне митралне регургитације. И по искључењу проблематичних студија (30,32) и провођењу мета-анализе без њихових података задржао се претходни тренд (RR, 2.01; 95% CI 1.35-2.99; $p=0.0005$). Међутим, у оба претходна случаја анализа је показала значајну хетерогеност између студија. Разлози за ову хетерогеност могли би бити разлика у старости или клиничком статусу пацијената у појединим истраживањима као и величина популације у студијама. С обзиром да су већина аутора за предмет проучавања узимали у фокус пацијенте са умереном МР, могуће је да те разлике нису дошле до изражаја у претходном случају када су екстраховани само пацијенти са тежом МР. Њихов број је био више од пет пута мањи што се може видети из дистрибуције тежине митралне регургитације. Могуће је да су пацијенти са тежом МР били равномерније распоређени по студијама у смислу претходно наведених карактеристика тако да у том случају није детектована значајна хетерогеност. У сваком случају, преовлађујући ефекат у свим овим анализама јесте смањење степена митралне регургитације након замене аортне валвуле.

С обзиром да горе наведена хетерогеност међу студијама може бити извор или боље речено показатељ евентуалне пристрасности која за последицу може имати искривљење самих

результата, потребно је бити опрезан при извођењу дефинитивних закључака. У покушају да се превазиђу ови потенцијални узроци хетерогености и дисторзије података све студије су подељене у две подгрупе према просечној старости пацијената у појединим истраживањима. Додатни разлог за овакву поделу је произашао из самог сазнања о знатно већем периоперативном ризику двоструке валвуларне хирургије код старијих болесника (69,70). Наиме, руководили смо се потребом да прецизније сагледамо ефекат у овој старијој подгрупи (71) која би имала велике користи уколико се покаже да није неопходна додатна хируршка интервенција и на митралном залиску. У „старију“ подгрупу класификовано је 11 студија код којих је просечна старост укључених пацијената била већа од 70 година (17,18,20,21,28-31,34,35,40). „Млађу“ групу чинила је популација из преосталих, такође 11, студија са просечним годинама старости испод 70 (16,19,22,23,26,27,32,33,37-39). Као што се може видети у резултатима, ово груписање указало је да је постоперативно смањење митралне регургитације статистички значајно само у групи „старијих“, а не и код „млађих“. Овај налаз би могао бити од ванредног значаја у контексту кључног питања, посебно што су у клиничкој пракси старији болесници најчешће и предмет дилеме о проширењу плана операције и на митралну валвулу. Ипак је потребно задржати и дозу опреза при закључивању с обзиром да су студије односно пацијенти у њима груписани у „старију“ односно „млађу“ групу не према њиховим индивидуалним карактеристикама него према просеку кохорте којој припадају. Нажалост, приказани подаци у објављеним истраживањима нису били довољни да би се извршило индивидуално груписање. У сваком случају, показано је да је ефекат значајног смањења МР присутан само код старијих. Да ли је ово запажање последица дужег времена које је на располагању млађим пацијентима у току којег могу да развију рецидив иницијално смањене митралне регургитације или су неки други механизми ту укључени отворено је питање. С обзиром на раније поменути значајно већи оперативни ризик код старијих људи, доказ о смањењу степена митралне регургитације упућује на потребу конзервативнијег става код оперативног планирања (72,73). Краћа очекивана дужина живота код ове подгрупе болесника додатно подржава одлуку да се само замени аортни залистак, а да се умерена митрална регургитација остави јер ће спонтано доћи до одређеног степена њеног смањења.

Но, након што је показано да долази до смањења митралне регургитације, имамо ли података о величини овог ефекта? Након обједињавања свих података извучених из све 23 публикације о смеру и степену односно величини промене МР испоставило се да просечна промена у интензитету митралне регургитације износи -0.46 . Дакле долази до смањења семиквантитативно исказане МР за 0.46 у просеку. Када се студије разврстају по магнитуди овог параметра дође се до следећих података. Код седам студија са најслабије израженим

ефектом (15,19,22,23,26,35,37) ($n=641$) ово смањење је било занемариво и износило је 0.17 [0.11, 0.24]. Са друге стране, анализа седам студија са укупно 706 болесника (17,27,30,31-33,38) које су имале најизраженији ефекат смањења МР утврдила је да ова вредност износи просечно 0.75 [0.66, 0.83]. Ако се осврнемо на укупно сабране индивидуалне податке свих пацијената по студијама о величини и смеру промене митралне регургитације, у реалној ситуацији дошло је до побољшања код 56.1% болесника. Код већине осталих ситуација је остала иста – није било промене (35.3%). Очигледно је да и поред побољшања код нешто више од половине оперисаних пацијената и даље преостаје знатан број болесника са у најмању руку умереном МР. Узимајући у обзир величину измереног ефекта смањења може се закључити да је и код одређеног процента оних који су показали побољшање коначан резултат ипак субоптималан. Дакле, статистички гледано јасно је изражено и доказано да замена стенотичне аортне валвуле доводи до последичног смањења у интензитету удружене митралне регургитације. Величина тог ефекта међутим остаје скромна. У реалној ситуацији то значи да су шансе за постизање побољшања МР након само замене аортне валвуле око 50:50, и то за величину побољшања око 0.5 семиквантитативно изражене МР.

Аутори у 15 чланака бавили су се и истраживањем предиктора који имају утицаја на промену митралне регургитације. Установљено је неколико параметара који су означени као предиктори изостанка очекиваног ефекта смањења митралне инсуфицијенције. У првом реду то су били атријална фибрилација (29,31) и повећана маса леве коморе (18,22). Болесници са повећеном масом леве коморе су углавном они са тешким обликом аортне стенозе и јако високим градијентима притиска преко аортне валвуле (74,75). Податак да код њих углавном не долази до очекиваног смањења МР упућује на претпоставку да побољшање МР не зависи од почетног градијента притиска односно од елиминације јако високих интравентрикуларних притисака уклањањем препреке. Другим речима, ако код оваквих хипертрофичних комора значајно редуковање интравентрикуларног систолног притиска не доводи до смањења МР, то сугерише да је сам узрок секундарне митралне регургитације пре ремоделовање коморе него однос притисака у појединим срчаним шупљинама. Поред ова два параметра, као додатни предиктори за непоправљање налаза МР означени су конкомитантна коронарна болест (23,27) те виши степен МР односно интензитет митралне инсуфицијенције који нагиње ка тешкој (28,29,31,39). Ниједан од аутора није пронашао јасан предиктор постоперативног побољшања митралне регургитације. Качоровски и сарадници су испитивали корелацију промене у интензитету МР и преоперативног градијента преко аортне валвуле, али нису пронашли повезаност. Овај налаз подржава претходно изнету претпоставку да сам однос притисака није узрок секундарне митралне регургитације.

Познато је да након изоловане замене аортне валвуле због стенозе са временом долази до реверзног ремоделовања ЛК (76). Везано за испитивање реверзног ремоделовања у специфичним условима у овој мета-анализи ехокардиографски подаци изнесени у публикацијама нису били довољни за обимније и детаљније сагледавање. Осим извештавања о величини ејекционе фракције леве коморе довољно података је нађено само за разматрање промена енддијастолног дијаметра ЛК као и промена димензија митралног анулуса, а и то само у неколицини чланака. Према очекивањима, након замене аортне валвуле дошло је до пораста ејекционе фракције леве коморе (77). Ипак, статистички гледано, ово повећање није достигло ниво значајности. Разлог за то може бити тај да се углавном радило о болесницима са генерално очуваном функцијом ЛК са ејекционим фракцијама преко 50% па је повећање било или тешко детектовати или је за статистички значајно повећање било потребно знатно више од 541 пацијента колико је обухваћено овом анализом. Други могући разлог изостанка статистичке значајности ове промене је кратак период времена у ком није могло доћи до пуног развоја ремоделовања леве коморе (78). Наиме, у већини студија није наведено тачно време постоперативног ехокардиографског прегледа. Овај ефекат је остао исти и када су у анализи остављене само три студије са пацијентима са лошијом функцијом леве коморе (28,31,38). Улазна преоперативна ЕФ ових болесника је била испод 50%. Постоперативно је дошло до повећања ејекционе фракције, али статистички значајне разлике у односу на улазну није било. За ово недостижање значајности у великој мери одговоран је резултат Косравијевог истраживања јер су они пронашли да је у њиховој кохорти након замене аортне валвуле дошло чак до пада ејекционе фракције. Овај пад није био велики, радило се о клинички можда и занемаривом јер је улазна просечна ЕФ износила 47.8%, а излазна 47.0%, код укупно 85 болесника. У сваком случају по овом исходу њихова студија је била јединствена – све остале су показале пораст ЕФ у мањој или већој мери. У светлу обе претходне анализе може се са значајном дозом сигурности претпоставити да би на већем броју пацијената са умерено слабијом функцијом леве коморе сигурно дошло до значајног пораста у ејекционој фракцији постоперативно.

Са друге стране, обједињавање података о енддијастолном дијаметру леве коморе (LVEDD) пре и након интервенције и њихова заједничка анализа утврдила је да је дошло до значајног смањења. Скраћење дијастолне димензије ЛК испољава се обично касније и знак је процеса реверзне ремоделације као последице нових хемодинамских услова (79,80). У овом погледу сви аутори су демонстрирали исти ефекат операције, без међустудијске хетерогености. Занимљиво је да се по величини овог ефекта смањења димензија ЛК истицала Косравијева група. Међу свим публикацијама они су показали највеће смањење и појединачно статистички

најзначајнију разлику у односу на преоперативне вредности. Овај налаз је помало у контрадикторности са њиховим јединственим налазом пада у ејекционој фракцији. С обзиром да све студије конзистентно извештавају о смањењу енддијастолног дијаметра, јасно је показано да је наступило реверзно ремоделовање леве коморе. Овај налаз је нарочито значајан у погледу изостанка хируршке корекције митралне регургитације. Дакле и поред заостале митралне инсуфицијенције, која се у половини случајева и умањила за извесну меру, преокренут је процес ремоделације миокарда леве коморе. Ово даље упућује на претпоставку да све и да не дође до даље редукције степена митралне регургитације, бар неће доћи до њеног погоршања односно негативних ефеката на архитектонику и физиологију леве коморе. Доказе о наступању структурног реверзног ремоделовања пронашли смо и на другој страни, код студија које су се фокусирале на мерење димензија митралног прстена пре и постоперативно. Одраније је познато да је дијаметар митралног анулуса у корелацији са степеном митралне инсуфицијенције (81,82). Овде прво треба нагласити да је у сва три истраживања број болесника био мали (два по 30 и једно са 39 укључених болесника). И поред малог броја испитаника јасно је показан тренд редукције димензије митралног прстена постоперативно, а у Вараиховој публикацији на само 39 пацијената постигнута је статистички значајна разлика. Мета-анализом све три студије чврсто је доказано да по замени аортне валвуле долази до смањења пречника митралног анулуса.

За дубљу и целокупнију анализу реверзног ремоделовања није било довољно изнесених ехокардиографских података, али из горе наведених доказаних чињеница јасно је да се након операције у даљем току са великим степеном вероватноће могу очекивати повољни ефекти на митралну регургитацију.

Већ је речено да је хируршка замена аортне валвуле релативно сигурна процедура са некоригованим периоперативним морталитетом испод 3%. Подаци екстраховани из обрађиваних студија показали су нешто другачије резултате. Детаљне информације о периоперативном односно тридесетодневном морталитету дате су у седам студија (19,20,24,27,29,30,32). Осим код Такеде и Вана ризик пристрасности је оцењен као низак. Мета-анализом резултата демонстрирана је вредност релативног ризика за периоперативни морталитет од 5%. Није било међустудијске хетерогености и резултати појединачно по студијама су у том погледу слични и крећу се углавном између 3% и 8%. На први поглед морталитет након замене аортне валвуле код ове популације пацијената, са удруженом митралном регургитацијом, нешто је већи него из литературе саопштени општи морталитет за изоловану замену аортног залиска. Али, овде треба бити опрезан при извалачењу закључака јер релевантно поређење није могуће без постојања праве контролне групе. У сваком случају

у односу на пацијенте са изолованом аортном стенозом, без других стања и коморбидитета сигурно је да је нешто већи ризик компликација па и морталитета и очекиван. Нешто бољи увид у периоперативни морталитет добија се по сагледавању резултата пет публикација које су груписале пацијенте према степену преоперативне митралне регургитације. Свих пет приказа су поређења морталитета између ове две групе. Обједињавање и мета-анализа њихових резултата потврдила је значајно већи тридесетодневни морталитет код болесника у групи са израженијом митралном регургитацијом ($p < 0.0001$, слика 21). Обухвативши чак 3551 болесника извештено је о морталитету од 2.7 % у групи без односно са благим степеном МР док је у групи са умереним и средње тешким степеном (2+,3+) износио 6.9%. Дакле њихов ризик од смртог исхода био је значајно већи, али и даље упола мањи од периоперативне смртности при предузимању захвата на обе валвуле (84). У даљем периоду праћења ова иницијална разлика у морталитету је перзистирала. Са временом дошло је до дивергенције крива преживљавања болесника у ове две подгрупе. Поређење Каплан-Мајерових крива преживљавања након петогодишњег праћења показало је значајно лошији исход болесника са иницијално присутном умереном до тешком митралном регургитацијом. У светлу овога у најмању руку субоптималног коначног резултата намеће се препорука о неопходности интервенције на митралној валвули у време замене аортног записка.

Пре извођења закључака потребно је напоменути неколико недостатака који ограничавају вредност резултата. Као прво, све публикације објављене на ову тему представљају опсервационе и то већином ретроспективне студије. Нема ниједне рандомизоване контролисане студије што представља значајну слабост. Осим дизајна истраживања међустудијске варијације у погледу демографских карактеристика испитиваних популација такође су могле утицати на резултате. И коначно, иако су се аутори држали препорука Европске асоцијације за ехокардиографију (European Association of Echocardiography), ипак је разлика између појединих чланака у погледу ултразвучних параметара понекад била толика да смо били принуђени да одређене податке искључимо из даље анализе. У сваком случају, приказани су и анализирани најбољи за сада постојећи подаци док се не појаве резултати ригорознијих проспективних истраживања или још боље рандомизованих студија.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Прво, код болесника са аортном стенозом и удруженом митралном инсуфицијенцијом након замене стеноличне аортне валвуле долази до статистички значајног смањења митралне регургитације. Исход је израженији код подгрупе пацијената старијих од 70 година.

Друго, након замене аортне валвуле у овим условима дошло је до значајног смањења енддијастолног дијаметра леве коморе као и пречника митралног прстена. Није било значајне промене у ејекционој фракцији леве коморе.

Треће, дугорочно преживљавање болесника код којих је само замењена аортна валвула у присуству умерене митралне регургитације значајно је лошије у односу на оне са благом или без присутне МР.

Према томе, коначна препорука би била да конкомитантну умерену митралну регургитацију треба хируршки кориговати у време замене аортне валвуле. Изузетно, код старијих болесника поготово у присуству коморбидитета може се саветовати конзервативнији приступ.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:630.
2. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:119.
3. Catherine Otto, Robert Bonow. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease* 3rd Edition. Saunders, 2009.
4. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J Bax, Michele De Bonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, Bernard Iung, Patrizio Lancellotti, Emmanuel Lansac, Daniel Rodriguez Muñoz, Raphael Rosenhek, Johan Sjögren, Pilar Tornos Mas, Alec Vahanian, Thomas Walther, Olaf Wendler, Stephan Windecker, Jose Luis Zamorano, ESC Scientific Document Group, 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017; 2739–2791
5. Christiaan F. J. Antonides, Michael J. Mack & A. Pieter Kappetein (2017) Approaches to the Role of The Heart Team in Therapeutic Decision Making for Heart Valve Disease, *Structural Heart*, 1:5-6, 249-255
6. Ngaage DL, Schaff HV: Mitral valve surgery in non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Surg* 2004; 45:477
7. Grande-Allen KJ, Barber JE, Klatka KM, et al: Mitral valve stiffening in end-stage heart failure: evidence of an organic contribution to functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:783
8. Kumanohoso T, Otsuji Y, Yoshifuku S, et al: Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:135.
9. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, DeLarochelière R, Dumont E, Doyle D, DeLarochelière H, Laflamme J, Laflamme L, García E, Macaya C, Jiménez-Quevedo P, Côté M, Bergeron S, Beaudoin J, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll Cardiol*. 63(24):2643-58(2014).
10. Grigioni F et al: Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:260.
11. STS National Database Committee, Grover FL, Chair. Annual report 1999, p. 137

12. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;350:g7647
13. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
14. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007 Jun 7;8:16
15. Adams PB, Otto CM. Lack of improvement in coexisting mitral regurgitation after relief of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1990 Jul 1;66(1):105-7
16. Tunick PA, Gindea A, Kronzon I. Effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 1990 May 15;65(18):1219-21
17. Harris KM, Malenka DJ, Haney MF, Jayne JE, Hettleman B, Plehn JF, Griffin BP. Improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 1997 Sep 15;80(6):741-5
18. Brasch AV, Khan SS, DeRobertis MA, Kong JH, Chiu J, Siegel RJ. Change in mitral regurgitation severity after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2000 May 15;85(10):1271-4
19. Christenson JT, Jordan B, Bloch A, Schmuziger M. Should a regurgitant mitral valve be replaced simulataneously with a stenotic aortic valve? *Tex Heart Inst J*. 2000;27(4):350-5
20. Absil B, Dagenais F, Mathieu P, Métras J, Perron J, Baillet R, Bauset R, Doyle D. Does moderate mitral regurgitation impact early or mid-term clinical outcome in patients undergoing isolated aortic valve replacement for aortic stenosis? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Aug;24(2):217-22
21. Golland S, Loutaty G, Arditi A, Snir E, Abend I, Caspi A. Improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement. *Isr Med Assoc J*. 2003 Jan;5(1):12-4
22. Tassan-Mangina S, Metz D, Nazeyllas P, Torossian F, Pop C, Bertrand J, Baehrel B, Elaerts J. Factors determining early improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement for aortic valve stenosis: a transthoracic and transesophageal prospective study. *J.Clin Cardiol*. 2003 Mar;26(3):127-31
23. Moazami N, Diodato MD, Moon MR, Lawton JS, Pasque MK, Herren RL, Guthrie TJ, Damiano RJ. Does functional mitral regurgitation improve with isolated aortic valve replacement? *J Card Surg*. 2004 Sep-Oct;19(5):444-8
24. Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP, Williams JA, Bonde PN, Chan V, Alejo DE, Gott VL, Baumgartner WA. Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly: impact on survival and functional outcome. *Circulation* 2005 Aug 30;112(9 suppl):I443-7

25. Ruel M, Kapila V, Price J, Kulik A, Burwash IG, Mesana TG. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I541-6
26. Vanden Eynden F, Bouchard D, El-Hamamsy I, Butnaru A, Demers P, Carrier M, Perrault LP, Tardif JC, Pellerin M. Effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2007 Apr;83(4):1279-84
27. Caballero-Borrego J, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, García-Pinilla JM, Melero JM, Porras C, Olalla E, De Teresa Galván E. Incidence, associated factors and evolution of non-severe functional mitral regurgitation in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jul;34(1):62-6
28. Unger P, Plein D, Van Camp G, Cosyns B, Pasquet A, Henrard V, de Cannière D, Melot C, Piérard LA, Lancellotti P. Effects of valve replacement for aortic stenosis on mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2008 Nov 15;102(10):1378-82
29. Waisbren EC, Stevens LM, Avery EG, Picard MH, Vlahakes GJ, Agnihotri AK. Changes in mitral regurgitation after replacement of the stenotic aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jul;86(1):56-62
30. Wan CK, Suri RM, Li Z, Orszulak TA, Daly RC, Schaff HV, Sundt TM 3rd. Management of moderate functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement: is concomitant mitral valve repair necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Mar;137(3):635-640
31. Matsumura Y, Gillinov AM, Toyono M, Oe H, Yamano T, Takasaki K, Saraiva RM, Shiota T. Echocardiographic predictors for persistent functional mitral regurgitation after aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 1;106(5):701-6
32. Takeda K, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yamauchi T, Shudo Y, Izutani H, Sawa Y. Impact of untreated mild-to-moderate mitral regurgitation at the time of isolated aortic valve replacement on late adverse outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 May;37(5):1033-8
33. Joo HC, Chang BC, Cho SH, Youn YN, Yoo KJ, Lee S. Fate of Functional Mitral Regurgitation and Predictors of Persistent Mitral Regurgitation After Isolated Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jul;92(1):82-7
34. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, Kodali S, Zajarias A, Thompson CR, Green P, Babaliaros V, Makkar RR, Szeto WY, Douglas PS, McAndrew T, Hueter I, Miller DC, Leon MB; Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial Investigators.. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation*. 2013 Dec 24;128(25):2776-84
35. Kaczorowski DJ, Macarthur JW, Howard J, Kobrin D, Fairman A, Woo YJ. Quantitative evaluation of change in coexistent mitral regurgitation after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Feb;145(2):341-7; discussion 347-8

36. Warraich HJ, Matyal R, Bergman R, Hess PE, Khabbaz K, Manning WJ, Mahmood F. Impact of aortic valve replacement for aortic stenosis on dynamic mitral annular motion and geometry. *Am J Cardiol.* 2013 Nov 1;112(9):1445-9
37. Wyler S, Emmert MY, Biaggi P, Seifert B, Grünenfelder J, Falk V, Salzberg S. What happens to functional mitral regurgitation after aortic valve replacement for aortic stenosis? *Heart Surg Forum.* 2013 Oct;16(5):E238-42
38. Khosravi A, Sheykhloo H, Karbasi-Afshar R, Saburi A. Echocardiographic changes after aortic valve replacement: Does the failure rate of mitral valve change? *ARYA Atheroscler.* 2015 Mar;11(2):147-52
39. Sehovic S, Talic A, Kacila M, Tahirovic E. The Influence of Aortic Valve Replacement on Functional Moderate - To-Severe Mitral Regurgitation in Patients with Aortic Valve Stenosis. *Acta Inform Med.* 2015 Jun;23(3):147-50
40. Fojt R, Mořovská Z, Budera P, Malý M, Straka Z. Prognostic impact and change of concomitant mitral regurgitation after surgical or transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiol.* 2016 Jun;67(6):526-30
41. Sorabella RA, Olds A, Yerebakan H, Hassan D, Borger MA, Argenziano M, Smith CR, George I. Is isolated aortic valve replacement sufficient to treat concomitant moderate functional mitral regurgitation? A propensity-matched analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2018 Jun;13(1):72
42. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006 Sep 16;368(9540):1005-11
43. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation.* 2005;111:920–925
44. Webb JG, Wood DA. Current status of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 7;60(6):483-92
45. Al-Adhami A, Al-Attar N. Recent advances in aortic valve replacement for aortic stenosis. *F1000Res.* 2016 Oct 20;5:F1000 Faculty Rev-2542.
46. P&S Intelligence. (2020, August). Aortic Valve Market Research Report: By Valve Type (Tissue/Biological, Mechanical), Suture Type (Sutured, Sutureless), Procedure (Open Surgery, Minimally Invasive Surgery), End User (Hospitals, Ambulatory Surgery Centers) - Global Industry Analysis and Growth Forecast to 2030. <https://www.psmarketresearch.com/market-analysis/aortic-valve-market>
47. Gaede L, Di Bartolomeo R, van der Kley F, Elsässer A, Iung B, Möllmann H. Aortic valve stenosis: what do people know? A heart valve disease awareness survey of over 8,800 people aged 60 or over. *EuroIntervention.* 2016 Sep 18;12(7):883-9
48. Hengstenberg C, Thoenes M, Bramlage P, Siller-Matula J, Mascherbauer J. Aortic valve stenosis awareness in Austria-results of a nationwide survey in 1001 subjects. *Wien Med Wochenschr.* 2020 Apr;170(5-6):141-149

49. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 137(1):82-90(2009).
50. Bashir M, Harky A, Bleetman D, Adams B, Roberts N, Balmforth D, Yap J, Lall K, Shipolini A, Oo A, Uppal R. Aortic Valve Replacement: Are We Spoiled for Choice? *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Autumn;29(3):265-272
51. Du DT, McKean S, Kelman JA, Laschinger J, Johnson C, Warnock R, Worrall CM, Sedrakyan A, Encinosa W, MaCurdy TE, Izurieta HS. Early mortality after aortic valve replacement with mechanical prosthetic vs bioprosthetic valves among Medicare beneficiaries: a population-based cohort study. *JAMA Intern Med.* 2014 Nov;174(11):1788-95
52. Cleveland clinic. (2020). Heart, Vascular & Thoracic Institute (Miller Family) Outcomes. <https://my.clevelandclinic.org/departments/heart/outcomes/417-valve-surgery>
53. Bridgewater B; Adult Cardiac Surgeons of North West England. Mortality data in adult cardiac surgery for named surgeons: retrospective examination of prospectively collected data on coronary artery surgery and aortic valve replacement. *BMJ.* 2005 Mar 5;330(7490):506-10.
54. Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, Madonna F, Meuris B, Haverich A, Shrestha M; Cavalier Trial Investigators. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial)†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;49(3):978-86.
55. Sanderson WC, Scherbov S. Measuring the speed of aging across population subgroups. *PLoS One.* 2014 May 7;9(5):e96289
56. Alghamdi AA, Elmistekawy EM, Singh SK, Latter DA. Is concomitant surgery for moderate functional mitral regurgitation indicated during aortic valve replacement for aortic stenosis? A systematic review and evidence-based recommendations. *J Card Surg.* 25(2):182-7(2010).
57. Nicolini F, Agostinelli A, Fortuna D, Contini GA, Pacini D, Gabbieri D, Zussa C, Pignini F, De Palma R, Gherli T, RERIC (Registro dell'Emilia Romagna degli Interventi Cardiochirurgici) Investigators. Outcomes of patients undergoing concomitant mitral and aortic valve surgery: results from an Italian regional cardiac surgery registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 19(5):763-70(2014).
58. Vervoort D, Swain JD, Pezzella AT, Kpodonu J. Cardiac Surgery in Low- and Middle-Income Countries: A State-of-the-Art Review. *Ann Thorac Surg.* 2020 Aug 6:S0003-4975(20)31293-5.
59. Pezzella AT. Global Cardiothoracic Surgery Advances and Challenges in Developing Countries and Emerging Economies. October 2018. doi:10.25373/ctsnet.7247249.
60. Wiedemann D, Bernhard D, Laufer G, Kocher A. The elderly patient and cardiac surgery - a

mini-review. *Gerontology*. 2010;56(3):241-9.

61. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, DeLarochelière R, Dumont E, Doyle D, DeLarochelière H, Laflamme J, Laflamme L, García E, Macaya C, Jiménez-Quevedo P, Côté M, Bergeron S, Beaudoin J, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun24;63(24):2643-58
62. Alghamdi AA, Elmistekawy EM, Singh SK, Latter DA. Is concomitant surgery for moderate functional mitral regurgitation indicated during aortic valve replacement for aortic stenosis? A systematic review and evidence-based recommendations. *J Card Surg*. 2010 Mar;25(2):182-7
63. Harling L, Saso S, Jarral OA, Kourliouros A, Kidher E, Athanasiou T. Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with concomitant mitral regurgitation: should the mitral valve be dealt with? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Nov;40(5):1087-96. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.036. Epub 2011 May 14. PMID: 21570860.
64. Torracca L, Verzini A, De Bonis M, Alfieri O. Influence of concomitant mitral valve dysfunction on survival after aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2007 Dec;48(6):797-800
65. Ramakrishna H, Patel PA, Gutsche JT, Vallabhajosyula P, Szeto WY, MacKay E, Feinman JW, Shah R, Zhou E, Weiss SJ, Augoustides JG. Surgical Aortic Valve Replacement- Clinical Update on Recent Advances in the Contemporary Era. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Dec;30(6):1733-1741
66. Unger P, Dedobbeleer C, Van Camp G, Plein D, Cosyns B, Lancellotti P. Mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart*. 2010 Jan;96(1):9-14
67. Kowalówka AR, Onyszczuk M, Wańha W, Deja MA. Do we have to operate on moderate functional mitral regurgitation during aortic valve replacement for aortic stenosis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Jul 4. pii: ivw212
68. Unger P, Dedobbeleer C, Van Camp G, Plein D, Cosyns B, Lancellotti P. Republished review: Mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Postgrad Med J*. 2011 Feb;87(1024):150-5
69. Yu PJ, Mattia A, Cassiere HA, Esposito R, Manetta F, Kohn N, Hartman AR. Should high risk patients with concomitant severe aortic stenosis and mitral valve disease undergo double valve surgery in the TAVR era? *J Cardiothorac Surg*. 2017 Dec 29;12(1):123. doi: 10.1186/s13019-017-0688-z. PMID: 29284509; PMCID: PMC5747188.
70. Vassileva CM, Li S, Thourani VH, Suri RM, Williams ML, Lee R, Rankin JS. Outcome characteristics of multiple-valve surgery: comparison with single-valve procedures. *Innovations (Phila)*. 2014 Jan-Feb;9(1):27-32. doi: 10.1097/IMI.000000000000028. PMID: 24402042.

71. Aburto JM, van Raalte A. Lifespan Dispersion in Times of Life Expectancy Fluctuation: The Case of Central and Eastern Europe. *Demography*. 2018 Dec;55(6):2071-2096. doi: 10.1007/s13524-018-0729-9. PMID: 30519844; PMCID: PMC6290692.
72. Madhavan S, Chan SP, Tan WC, Eng J, Li B, Luo HD, Teoh LK. Cardiopulmonary bypass time: every minute counts. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018 Apr;59(2):274-281. doi: 10.23736/S0021-9509.17.09864-0. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28741335.
73. Wang YC, Wu HY, Luo CY, Lin TW. Cardiopulmonary Bypass Time Predicts Early Postoperative Enterobacteriaceae Bloodstream Infection. *Ann Thorac Surg*. 2019 May;107(5):1333-1341. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.020. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30552885.
74. Gerds E, Saeed S, Midtbø H, Rossebø A, Chambers JB, Einarsen E, Bahlmann E, Devereux R. Higher left ventricular mass-wall stress-heart rate product and outcome in aortic valve stenosis. *Heart*. 2019 Nov;105(21):1629-1633. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314462. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31154431; PMCID: PMC6855785.
75. Song I, Ko SM, Yi JG, Chee HK, Kim JS. Differences in Aortic Valve and Left Ventricular Parameters Related to the Severity of Myocardial Fibrosis in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis. *PLoS One*. 2017 Jan 27;12(1):e0170939. doi: 10.1371/journal.pone.0170939. PMID: 28129367; PMCID: PMC5271376.
76. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuvana AN, Sheikh A, López B, González A, Manisty C, Lloyd G, Kellman P, Díez J, Moon JC. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 27;71(8):860-871. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.035. PMID: 29471937; PMCID: PMC5821681.
77. Kilicaslan B, Unal B, Coskun MS, Zeren G, Ekin T, Ozcan S, Erdogan S, Ozdemir E, Deniz O, Ertas F, Karabay CY, Kaya D, Okuyan E, Barcin C, Nazli C, Kurt İH, Yilmaz MB. Post transcatheter aortic valve replacement ejection fraction response is predictor of survival among patients with whole range of systolic dysfunction. *Acta Cardiol*. 2020 Nov 4:1-11. doi: 10.1080/00015385.2020.1843853. Epub ahead of print. PMID: 33146076.
78. Takagi H, Ando T, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of effects of transcatheter versus surgical aortic valve replacement on left ventricular ejection fraction and mass. *Int J Cardiol*. 2017 Jul 1;238:31-36. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.156. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28408105.
79. Ding WH, Lam YY, Kaya MG, Li W, Chung R, Pepper JR, Henein MY. Echocardiographic predictors of left ventricular functional recovery following valve replacement surgery for severe aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 18;128(2):178-84. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.05.025. Epub 2007 Aug 15. PMID: 17706817.
80. Elmariah S. Patterns of left ventricular remodeling in aortic stenosis: therapeutic implications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015 Jul;17(7):391. doi: 10.1007/s11936-015-0391-0. PMID: 25991029.

81. Kovalova S, Necas J. RT-3D TEE: characteristics of mitral annulus using mitral valve quantification (MVQ) program. *Echocardiography*. 2011 Apr;28(4):461-7. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01340.x. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21175781.
82. Jassar AS, Vergnat M, Jackson BM, McGarvey JR, Cheung AT, Ferrari G, Woo YJ, Acker MA, Gorman RC, Gorman JH 3rd. Regional annular geometry in patients with mitral regurgitation: implications for annuloplasty ring selection. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jan;97(1):64-70. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.048. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24070698; PMCID: PMC4852849.
83. Urban M, Pirk J, Szarszoi O, Skalsky I, Maly J, Netuka I. Mitral valve repair versus replacement in simultaneous aortic and mitral valve surgery. *Exp Clin Cardiol*. 2013 Winter;18(1):22-6. PMID: 24294032; PMCID: PMC3716483.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Др Илија Билбија рођен је 09. августа 1975. године у Београду. Основну школу завршио је 1990. године у Сплиту, а Гимназију у Книну 1994. године. Исте године уписује Медицински факултет Универзитета у Београду који завршава 2001. године са просеком 9.37.

Лекарску каријеру отпочео је децембра 2001. на Одељењу торакалне хирургије у КБЦ Бања Лука. Специјализацију из опште хирургије започиње у Бања Луци, наставља на Војномедицинској академији, а завршава је јула 2007. године на Медицинском факултету у Београду одличним успехом.

Од јануара 2007. године ради на Клиници за кардиохирургију Клиничког центра Србије. По стицању звања општег хирурга на Медицинском факултету у Београду завршава и ужу специјализацију из кардиохирургије. Завршни рад уже специјализације са темом: „Утицај хирургије коронарних артерија на куцајућем срцу на учесталост постоперативних неуролошких компликација“ одбранио је 2014. године.

2011. године уписао је докторске студије из Епидемиологије на Медицинском факултету у Београду.

У периоду 2001.-2002. године радио је и као асистент на Институту за анатомију Медицинског факултета у Бања Луци, а 2014. године је изабран у звање клиничког асистента на Катедри за хирургију са анестезиологијом Медицинског факултета у Београду.

Поред чланства у Српском лекарском друштву и Удружењу кардиоваскуларних хирурга Србије, члан је и Европског борда кардиоторакалних хирурга.

образац изјаве о ауторству

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Илија Билбија

Број индекса ЕП-03/11

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**АНАЛИЗА УТИЦАЈА ЗАМЕНЕ АОРТНЕ ВАЛВУЛЕ КОД
ПАЦИЈЕНАТА СА УМЕРЕНОМ МИТРАЛНОМ РЕГУРГИТАЦИЈОМ
И КАЛЦИФИКОВАНОМ АОРТНОМ СТЕНОЗОМ: МЕТА-АНАЛИЗА**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, 01.02.2021.

Потпис аутора


Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Илија Билбија

Број индекса ЕП-03/11

Студијски програм Епидемиологија

Наслов рада АНАЛИЗА УТИЦАЈА ЗАМЕНЕ АОРТНЕ ВАЛВУЛЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА УМЕРЕНОМ МИТРАЛНОМ РЕГУРГИТАЦИЈОМ И КАЛЦИФИКОВАНОМ АОРТНОМ СТЕНОЗОМ: МЕТА-АНАЛИЗА

Ментор Проф. др Светозар Путник

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 01.02.2021.

Потпис аутора


образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**АНАЛИЗА УТИЦАЈА ЗАМЕНЕ АОРТНЕ ВАЛВУЛЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА
СА УМЕРЕНОМ МИТРАЛНОМ РЕГУРГИТАЦИЈОМ И
КАЛЦИФИКОВАНОМ АОРТНОМ СТЕНОЗОМ: МЕТА-АНАЛИЗА**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, 01.02.2021.

Потпис аутора
