

**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**Петар В. Дабић**

**ЕВОЛУЦИЈА УМЕРЕНЕ И УМЕРЕНЕ ДО ТЕШКЕ СЕКУНДАРНЕ МИТРАЛНЕ  
РЕГУРГИТАЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА КОЈИ СУ ОПЕРИСАНИ ЗБОГ ТЕШКЕ  
АОРТНЕ СТЕНОЗЕ**

**докторска дисертација  
Београд, 2018**

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Petar V. Dabić

**EVOLUTION OF CONCOMITANT MODERATE AND MODERATE TO SEVERE  
FUNCTIONAL MITRAL REGURGITATION FOLLOWING AORTIC VALVE  
SURGERY FOR SEVERE AORTIC STENOSIS**

Doctoral Dissertation  
Belgrade, 2018

**МЕНТОР :** prof. dr Раде Бабић, професор Медицинског факултета Универзитета у Београду

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

1. Prof. dr Небојша Тасић, професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
2. Prof. dr Биљана Путниковић, професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
3. Prof. dr Милорад Борзановић, професор Медицинског факултета у Приштини саседиштем у Косовској Митровици

*Посвећено Војиславу, Радмили и Сандри*

## **Еволуција умерене и умерене до тешке секундарне митралне регургитације код болесника који су оперисани због тешке аортне стенозе**

### **РЕЗИМЕ**

**Увод.** Функционална митрална регургитација је често удружена болест код пацијената са тешком стенозом аортног залиска, којима је индикована хируршка замена аортног залиска. Перзистирајућа митрална регургитација може да утиче да удаљене резултате операције аортног залиска, у фунцкионалном смислу и преживљавању пацијената.

**Циљ.** Циљ ове студије је да испита еволуцију умерене и умерене до тешке функционалне митралне регургитације након изоловане замене аортног залиска, да идентификује прогностичке индикаторе за перзистентну митралну регургитацију после операције, и да понуди препоруку за операцију умерене и умерене до тешке функционалне митралне регургитације у време замене аортног залиска, код пацијената са тешком стенозом аортног залиска.

**Материјал и методе.** Ретроспективно је испитано 39 консекутивних пацијената са умереном и умерено до тешком функционалном митралном регургитацијом у тренутку изоловане замене аортног залиска, од јануара 2007 до децембра 2013. Прикљупљени су преоперативни и постоперативни ехокардиографски подаци, да би се анализирао еволуција митралне регургитације након замене аортног залиска. Пацијенти су подељени на перзистентну (n=14) и групу са смањеном митралном регургитацијом (n=25). Секундарна подела је била на групу са пацијент/протеза неусклађеношћу (PPM, n=7) и пацијент/протеза усклађеношћу (non PPM, n=32). Удаљено ехокардиографско праћење је комплетирано код 100% (39/39) пацијената.

**Резултати.** Код 64% (25/39) пацијената, функционална митрална регургитација (ФМР) је смањена постоперативно (<2+), а код 36% пацијената (14/39) је перзистирала (≥2+). За разлику од перзистентне групе, пацијенти са смањеном ФМР су након операције имали значајну редукцију дијаметра леве коморе на крају дијастоле, дијаметра леве коморе на

крају систоле, дебљине задњег зида и септума. Исти индикатори реверзног ремоделовања су нађени и код поп РРМ у поређењу са РРМ групом. Инциденца смањења постоперативне ФМР је била већа код поп РРМ (65.6%,  $p=0.001$ ) у односу на РРМ групу (42.9%,  $p=0.125$ ). Средње време ехокардиографског праћења пацијената је било  $39.5 \pm 23.5$  месеци.

**Закључак.** У складу са претходним студијама, ова студија такође показује побољшање ФМР након замене тешко стенозираног аортног залиска. Смањење степена ФМР је удружено са ехокардиографским параметрима реверзног ремоделовања леве коморе. Препоручује се конзервативан приступ у лечењу пацијената са умереном и умерено до тешком ФМР, са ставом да је реконструкција или замена митралног залиска непотребна у тренутку замене тешко стенозираног аортног залиска. Неусклађеност између антропометријских карактеристика пацијенте и перформанси протезе може да спречи смањење ФМР, те се наглашава значај избора протезе одговарајуће величине.

**Кључне речи:** функционална митрална регургитација, умерена, умерена до тешка, стеноза аортног залиска, постоперативни исход.

**Научна област:** медицина

**Ужа научна област:** кардиологија

## **Evolution of concomitant moderate and moderate to severe functional mitral regurgitation, following aortic valve surgery for severe aortic stenosis**

### SUMMARY

**Introduction.** Functional mitral regurgitation (FMR) is a common entity in patients with aortic stenosis (AS) undergoing aortic valve replacement (AVR). Persistence of FMR can influence remote treatment results, namely functional recovery and long term survival.

**Aim.** The aim of this study was to examine evolution of moderate and moderate to severe FMR after isolated AVR, to identify prognostic indicators for persistent MR postoperatively, and to offer the recommendation regarding surgical intervention for moderate and moderate to severe FMR at the time of AVR for AS.

**Methods.** We retrospectively reviewed 39 consecutive patients with moderate and moderate to severe FMR at the time of isolated AVR from January 2007 to December 2013. We collected preoperative and postoperative echocardiographic data to determine the evolution of FMR after AVR. Patients were divided into persistent (n=14) and improved FMR group (n=25). Secondary division was into prosthesis-patient mismatch (PPM, n=7) and non prosthesis-patient mismatch group (non PPM, n=32 patients). Late follow-up echocardiography was completed in 100% (39/39) of patients.

**Results.** 64% (25/39) of patients improved FMR postoperatively (MR < 2+), while 36% of patients (14/39) had persistent MR ≥ 2+. In comparison to persistent group, patient with improved FMR had significant decrease in the left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter, posterior wall and septum thickness postoperatively. The same indicators of reverse remodeling were found in non PPM in comparison to PPM group. The incidence of postoperative FMR improvement was higher in non PPM (65.6%, p=0.001) in comparison to PPM group (42.9%, p=0.125). The mean follow-up duration was 39.5 ± 23.5 months.

**Conclusion.** In accordance with previous studies, this study also showed improvement in FMR following AVR surgery. Improvement in MR degree was associated with echocardiographic parameters of reverse left ventricular remodeling. Conservative approach is advisable in patients with moderate and moderate to severe FMR, believing that repair or replacement is unnecessary at the time of AVR for severe AS. PPM could prevent downgrading of FMR, stressing out the importance of choosing the prosthesis of adequate size.

**Key words:** functional mitral regurgitation, moderate, moderate to severe, aortic stenosis, postoperative outcome

**Scientific field:** medicine

**Specific scientific field:** cardiology



## САДРЖАЈ

<b>1.УВОД</b> .....	1
<b>1.1 Аортни залистак</b> .....	4
1.1.1. Аортна стеноза.....	6
1.1.2. Патофизиологија аортне стенозе.....	8
1.1.3. Градирање аортне стенозе.....	9
<b>1.2 Функционална митрална регургитација: анатомија и патофизиологија</b> .....	10
1.2.1. Функционална митрална регургитација: исхемија, дилатативна кардиомиопатија диссинхронија и терапијски приступ.....	22
<b>1.3 Дијагноза функционалне митралне регургитација: ангиографија, ехокардиографија и нуклеарна магнетна резонанца</b> .....	34
1.3.1. Ангиографија.....	34
1.3.2. Doppler ехокардиографија.....	37
1.3.3. Нуклеарна магнетна резонанца.....	41
<b>1.4 Динамички баланс аортомитралне спојнице</b> .....	43
<b>2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	48
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ</b> .....	49
<b>3.1. Дизајн студије</b> .....	49
<b>3.2. Испитивана популација</b> .....	49
3.2.1. Подаци о испитаницима.....	51
<b>3.3. Ехокардиографски параметри</b> .....	52
3.3.1 Ехокардиографско праћење пацијената.....	54
<b>3.4 Одобрење етичког комитета</b> .....	55
<b>3.5 Статистичка анализа</b> .....	55
<b>4. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	56
<b>4.1. Група смањене функционалне митралне регургитације на супрот групи перзистентне функционалне митралне регургитације</b> .....	56
4.1.1. Група са перзистентном функционалном митралном регургитацијом– пре и после хируршке замене аортног записка.....	56
4.1.2. Група са смањеном функционалном митралном регургитацијом – пре и после хируршке замене аортног записка.....	57
<b>4.2. Група са непоклапањем протеза/пацијент (PPM group) на супрот групи са поклапањем протеза/пацијент (nonPPMgroup)</b> .....	57
4.2.1 Група са непоклапањем протеза/пацијент (PPM group)-пре и после хируршке замене аортног записка.....	58
4.2.2 Група са непоклапањем протеза/пацијент (PPM group)-пре и после хируршке замене аортног записка.....	58

<b>5. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>67</b>
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ.....</b>	<b>90</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>92</b>
<b>8.БИОГРАФИЈА.....</b>	<b>116</b>
<b>9. Прилог 1. ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ.....</b>	<b>117</b>
<b>10. Прилог 2. ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКОГ РАДА.....</b>	<b>118</b>
<b>11. Прилог 3. ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ.....</b>	<b>119</b>

## 1. УВОД

Замена аортног залиска услед стечене, дегенеративне, калцификоване стенозе, најчешћа је операција на залисцима у кардиохирургији одраслих.<sup>1</sup> Често ови болесници имају удружену митралну регургитацију, која је обично функционалне природе, без уочљивих структурних промена на митралном апарату, што указује на постојање анатомског континуитета и функционалну синхроност аортног и митралног залиска.<sup>2</sup> Бројне студије су, током протеклих 20 година, забележиле значајну преваленцу митралне регургитације код болесника са индикацијом за операцију тешке аортне стенозе. Ова преваленца је у опсегу од 10% до 70%, зависно од инклузионих критеријума и одабраних ехокардиографских метода за процену тежине митралне регургитације.<sup>3,4,5</sup>

Етиологија митралне регургитације код пацијената са аортном стенозом је обично функционална, као последица хроничног оптерећења притиском које подстиче ремоделовање леве коморе. Функционална митрална регургитација, различитог степена, је пријављена код чак 75% пацијената који се подвргавају хируршкој замени аортног залиска.<sup>6</sup>

Хронично оптерећење притиском, у склопу дуготрајне, тешке аортне стенозе, узрокује концентричну хипертрофију и повишени транс-митрални градијент притиска.<sup>7,8</sup> Овај патофизиолошки механизам може погоршати већ присутну митралну регургитацију, или узроковати појаву митралне регургитације у одсуству структурних промена митралног апарата. Прогресија обољења ка дијастолној дисфункцији, са придруженим оптерећењем волуменом, доводи до континуираног функционалног пропадања.

У случају присуства удружене митралне регургитације, често се поставља питање да ли је потребна и операција митралног залиска, у тренутку операције аортног залиска. По правилу, оперише се тешка секундарна (функционална) митрална регургитација, док се блага и умерена често занемаре у тренутку замене аортног залиска. Разлог за овакав приступ је очекивање да ће се након замене аортног залиска смањити оптерећење леве коморе притиском и волуменом, што удружено са реверзним ремоделовањем леве коморе

може имати позитиван утицај на механику митралног апарата и, последично, на митралну регургитацију.

Према водичима, операција митралне валвуле је разуман избор код пацијената код којих постоји хронична тешка секундарна (функционална) митрална регургитација, симултано са заменом аортног залиска. Митрална валвулопластика може бити разматрана код пацијената који имају хроничну умерену секундарну (секундарну) митралну регургитацију, а којих се ради друга хируршка процедура на срцу.<sup>9</sup> Докле год не постоји морфолошка анормалност на листићима, дилатација митралног прстена или изражене абнормалности геометрије леве коморе, хируршка интервенција на митралном залиску је уопштено непотребна и секундарна митрална инусфицијенција мања од тешког степена, се најчешће поправља након хирургије аортне валвуле.<sup>10</sup>

Иако операција митралне валвуле истовремено са хируршком заменом аортног залиска може повећати периоперативни морталитет и морбидитет, утицај резидуалне митралне регургитације на преживљавање, квалитет живота и развој срчане слабости није безначајан.

Симултана операција оба залиска је удружена са већом стопом постоперативног морталитета. Анализом базе података Удружења за грудну хирургију (енгл. Society for Thoracic Surgery - STS database, 2002—2006), израчунат је свеукупни морталитет од 3,2% након замене аортног залиска у популацији од 67.292 пацијената у 809 центара.<sup>8</sup> Симултана замена аортног и митралног залиска, према очекивању, удружена је са значајно већим оперативним ризиком и постоперативним морталитетом од 11—12%.<sup>11,12</sup>

Gillinov и сарадници сугеришу да је митрална валвулопластика у склопу операције оба залиска кориснија у поређењу са заменом митралног залиска, у смислу дугорочног смањења морталитета (34% у односу 46%) без повећања периоперативног морталитета. Talwar и сарадници извештавају да митрална валвулопластика са хируршком заменом аортног залиска, омогућује значајно боље преживљавање без нежељених догађаја него истовремена замена аортног и митралног залиска.<sup>13,14</sup>

Schubert и сарадници наглашавају да је у пацијената код којих је постоперативно дошло до смањења митралне регургитације, петогодишње преживљавање било 73,5%, у

односу на 5,4% у пацијента код којих се митрална регургитација није смањила ( $p=0,06$ ).<sup>15</sup> Преживљавање је било погоршано код болесника у којих је дошло до повећања митралне регургитације (46.7%;  $p<0.01$ ).<sup>15</sup> Barreiro и сарадници су нашли да пацијенти са перзистирајућом или погоршаном митралном инсуфицијенцијом, након хируршке замене аортне валвуле, имају тенденцу смањеног петогодишњег преживљавања.<sup>16</sup> Vanden Eynden и сарадници су показали тренд ка бољем десетогодишњем преживљавању у пацијената са постоперативним смањењем степена митралне регургитације.<sup>17</sup>

Одлука о симултаног операцији инсуфицијентног митралног залиска доноси се на основу тежине регургитације, удружених болести које има болесник и техничке комплексности интервенције на митралном залиску. Преоперативно, или у току саме операције, у процесу доношењу одлуке о симултаног хирургији оба залиска, значајна је процена тежине митралне регургитације интраоперативним трансезофагеалним ехокардиографским прегледом и визуелном инспекцијом митралног залиска.<sup>18</sup>

Међутим, вентилација позитивним притиском и општа анестезија мењају хемодинамски статус и могу да утичу на веродостојност интраоперативног ехокардиографског налаза, односно, да потцене тежину митралне регургитације, што умањује допринос ове дијагностичке методе у процесу планирања оперативне стратегије.<sup>19</sup>

Препоруке Америчког удружења за срце (енгл. - American Heart Association - АНА) из 2006. године, саветују симултану операцију аортног и митралног залиска (замена или реконструкција) код болесника са тегобама и тешком аортном стенозом и тешком митралном регургитацијом (доказано је структурно обољење митралног залиска). Међутим, препорука у случају митралне регургитације блажег степена је мање прецизна, ишчекујући могуће побољшање регургитације након замене аортног залиска, нарочито у случају нормалне морфологије митралног апарата.<sup>18</sup> Према европским препорукама за лечење обољења залистака (енгл. - European Guidelines for Valvular Heart Disease) из 2012. године, када је митрална регургитација удружена са тешком аортном стенозом, уколико не постоје морфолошке абнормалности листића митралног залиска (пролапс, постреуматске промене, знаци инфективног ендокардитиса), дилатација митралног анулуса или значајне

абнормалности геометрије леве коморе, операција митралног залиска генерално није неопходна и секундарна (мања од тешке) митрална регургитација се обично поправља након замене аортног залиска.<sup>10</sup>

У клиничкој пракси општеприхваћен је став да ће се блага секундарна (функционална) митрална регургитација повући након операције тешке аортне стенозе, и да тешка митрална регургитација захтева замену или реконструкцију митралног залиска. Докази о еволуцији умерене митралне регургитације су скромнији и став о избору оперативне стратегије је недовољно прецизан.

### 1.1. Аортни залистак

Аорте залистак је један од четири залиска који раздвајају четири коморе срца. Сваки залистак има листиће који се отварају и затварају у потпуности као одговор на промене притиска произведених у систоли и дијастоли како би се осигурало кретање крви кроз срце. Повећање антероградног притиска преко залиска приморава листиће да се отворе. Повећање ретроградног притиска на залистак приморава листиће да се затворе.<sup>20</sup> Залисци су стабилизовани и подупрти фиброзним скелетом, струкуром сличној мрежи густог фиброзног везивног ткива које раздваја преткоморе од комора, окружујући сваки залистак, стварајући прстен или анулус.<sup>21</sup> Анулус делује као сидро срчаног мишића.<sup>21</sup>

Систола подразумева миокардну контракцију, ротацију и увртање. Брза ротација врха срца у правцу кретања казаљки на сату, и супротно увртање базе срца јављају се управо пре почетка систоле леве коморе, када се притисак у левој комори повећава без промене волумена (фаза изоволумне контракције). Ово кретање је праћено даљом одложеном ротацијом врха супротно смеру казаљки на сату, и ротације базе срца у смеру казаљки на сату током фазе коморске ејекције ради истискивања крви из леве коморе.<sup>22,23</sup> Коморско увртање појачава истискивање крви кроз аортни залистак у аорту и смањује захтев миокарда за кисеоником.<sup>23</sup> Дијастола обухвата релаксацију миокарда и прогресивно одвртање, производећи ефекат усисавања који увлачи крв у леву комору.<sup>23</sup>

Аортни залистак раздаваја леву комору и аорту. Залистак је комплексна структура са три релативно истоветна листића и једним анулусом.<sup>21</sup> Сваки листић има тело у облику чаше са слободном ивицом са горње стране и базом.<sup>21</sup> Листићи се лако отварају у систоли да би омогућили истискивање крви из леве коморе у аорту и у потпуности се затварају у дијастоли, спречавајући регургитацију крви из аорте назад у леву комору. Да би се повећао интегритет аортне валвуле када је затворена, листићи додатно пријањају један на други, преко задебљања мало испод слободне ивице.<sup>20,21</sup>

Листићи аортног залиска састоје се од три сједињена слоја који синергистички доприносе функцији залиска и његовој компетенцији.<sup>24</sup> Сваки слој садржи валвуларне интерстицијалне ћелије које помажу одржавање структуре и функције залиска, инхибирају ангиогенезу у листићима, и поправљају ћелијска оштећења.<sup>24,25</sup>

Слој окренут према аорти је *fibrosa*, саздан преваходно од колагених влакана која помажу равномерној расподели притиска на површину листића.<sup>21</sup> Слој окренут према левој комори назива се *ventricularis*, направљен првенствено од еластичних влакана која помажу одржавању облик листића. Меки средњи слој, *spongiosa*, садржи гликозаминогликане и протеогликане који минимизирају трење и оштећење везано за стрес између слојева *fibrosa* и *ventricularis*.<sup>20,21</sup>

Листићи су сједињени, ивица на ивицу, густим колагеним влакнима названим комисуре. Комисура продире у зид аорте, где апсорбују део стреса у систоли и дијастоли.<sup>21</sup> Иза сваког листића зид аорте је испупчен напоље ради формирања три Валсалвина синуса. Два од ова синуса формирају простор одакле исходе десна и лева коронарна артерија. Испупчени облик синуса ствара простор иза аортних листића који у систоли спречава опструкцију протока крви у коронарне артерије. Простор такође представља стриктуру- резервоар за хватање крви током дијастоле ради пуњења коронарних артерија.<sup>20</sup> Основа сваког листића спаја се са фиброзним скелетом срца да би формирали прстен који причвршћује структуру листића на зид аорте у нивоу излазног тракта леве коморе.<sup>20</sup>

### 1.1.1. Аортна стеноза

Аортна стеноза представља сужење отвора аортог залиска и доводи до опструкције тока крви у излазном тракту леве коморе. Аортна стеноза је ретко обољење код особа млађих од 50 година.<sup>26</sup> Калцификација листића аортог залиска је најчешћи узрок аортне стенозе код одраслих у индустријски развијеним земљама и захвата више од 4% становника Северне Америке и Европе старијих од 75 година.<sup>22</sup>

У студији од 338 пацијената из Северне Америке, са тешком асимптоматском стенозом аорте, просечна старост била је 71 година.<sup>27</sup> Аортна стеноза је повезана са већом стопом морбидитета и морталитета, у односу на болести које погађају друге срчане залиске.<sup>28</sup>

У студији од 161 пацијента са умереном и тешком аортоном стенозом, нађена је двогодишња стопа смртности од 40,2% и 58,2%.<sup>28</sup> У другој студији од 274 праћена болесника са тешком аортоном стенозом, од којих 66,4% имало истовремено и коронарну артеријску болест, стопа срчане смртности у средњем периоду праћења од 377,5 дана је била 43,1%, укључујући и изненадну срчану смрт од 3,9 %.<sup>30</sup> Аортна стеноза је у порасту у распрострањености како просечни животни век наставља да расте.<sup>31,32</sup>

У проспективној студији - Cardiovascular Health Study која је обухватила 5201 пацијената старијих од 65 година, код 26% испитаника нађена је склероза аорте, задебљање или калцификацију залиска без значајне опструкције тока крви у излазном тракту леве коморе, док је 2% имало аортну стенозу.<sup>32</sup> Са 85 година старости, 48% испитаника имало је аортну склерозу, а 4% значајну аортну стенозу.

Аортна стеноза може се посматрати као континуум од аортне склерозе до тешке стенозе аорте. Прогресија стенозе доводи до повећања отпора кретању крви кроз излазни тракт леве коморе и развија се у дугом временском периоду, који се мери годинама.<sup>26,32</sup> Само 10% пацијената са аортоном склерозом доспева до хемодинамски значајне аортне стенозе.<sup>34</sup> У аортој стенози благо задебљање залиска или калцификација утиче на нормално кретање листића.<sup>24,31</sup> Са напретком болести, листићи постају дебљи, формирају се чворови калцијума, и долази до појаве неоангиогенезе.<sup>24</sup>



У аортној стенози, калцијумски чворићи лоцирани унутар слојева листића временом формирају избочине према аорти и шире се на Валсалвине синусе, доводећи до рестрикције покрета листића и опструкције тока крви у излазном тракту леве коморе у току систоле.<sup>24,26</sup> Између 1-2% одраслих особа су рођени са два аортна листића, односно са бикуспидним аортним записком и чине скоро половину болесника са аортном стенозом.<sup>26</sup> Стеноза бикуспидне аортне валвуле се типично јавља у ранијем животном добу (од пете до шесте деценије) у односу на стенозу трикуспидне аортне валвуле, код које се симптоми јављају касније (седма до осма деценија живота), због тога што су два листића уместо три изложена истом стресу протока крви која напушта леву комору.<sup>31</sup>

Најчешћи узрок аортне стенозе је калцификација валвуле, названа болест калцификоване аорте валвуле, која се раније сматрала нормалном последицом старења.<sup>24,31</sup> Болест калцификоване аортне валвуле је активни ћелијски биолошки процес који карактеришу промена ћелија унутра слојева аортне валвуле.<sup>24,31</sup>

У једном од предложених механизма, механички стрес или болест доводи од трансформације интерстицијалних ћелија унутар слојева аортног листића из уобичајеног стања одржавања и поправке у активно стање у коме се пролиферација ћелија повећава уз развој миофибробласта и остеобласта, промовишући калцификацију, остеогенезу, и формирање окошталога ткива.<sup>24,25,35</sup>

У две студије које су обухватиле 1524 пацијента са стенозом аортне валвуле формирање коштаног ткива је пронађено у 10,9 - 13% листића.<sup>36,37</sup> У другом предложеном механизму, механички стрес који настаје преласком крви преко аортне валвуле, оштећује базалну мембрану листића, омогућујући продирање Т лимфоцита и моноцита, као и липопротеина мале густине, што омогућује инфламацију и оксидацију липопротеина.<sup>24,35,38</sup>

У данашње време, реуматска болест срца као последица нелечених инфекција фаринкса, ретко изазива аортну стенозу у развијеним земљама због агресивне, и правовремене, употребе антибиотика.<sup>38</sup>

### 1.1.2. Патофизиологија аортне стенозе

Може се рећи да догађаји који доводе до појаве аортне стенозе, иако нејасни, вероватно су истоветни онима који су везани за развој ране атероскелорозе. Како болест аортног залиска напредује од склерозе до стенозе, лева комора се суочава са све већим отпором истискивању крви из коморе у систоли. Комора мора да генерише већи систолни притисак како би превазишла отпор који настаје услед постепене прогресивне калцификације аортног залиска, односно повећаног накнадног оптерећења.<sup>32</sup>

Током процеса компензовања повећаног накнадног оптерећења у излазном тракту леве коморе, долази до дебљања зидова леве коморе без повећања дијаметра леве коморе, односно до концентричне хипертрофије, што у почетку појачава снагу систолне контракције и одржава адекватни ударни и минутни волумен срца.<sup>31</sup>

Иако је хипертрофија леве коморе физиолошки компензаторни механизам, последице могу бити веома штетне. Последице повећаног накнадног оптерећења су смањење еластичитета леве коморе, коронарног протока и повећано оптерећење миокардног, повећана потрошња кисеоника у миокарду и повећање стопе морталитета.<sup>22,31</sup> Хипертрофија леве коморе повећава дијастолне притиске и одлаже релаксацију леве коморе, чинећи да контракција преткомора постаје веома важна за оптимално дијастолно пуњење леве коморе, како би се одражао адекватан ударни и минутни волумен леве коморе.<sup>28,31</sup>

Касне манифестације хипертрофије леве коморе укључују смањење дијаметра леве коморе, што смањује предходно оптерећење (адекватно пуњење леве коморе крвљу) и погоршава систолну дисфункцију.<sup>28,31</sup> Резултат је недовољан ударни волумен, минутни волумен и ејекциона фракција.<sup>26,31,34</sup> Коначно, ретроградно пренесен повећан притисак унутар леве коморе у плућа, може да изазове плућну венску хипертензију, и реактивну вазоконстрикцију плућне васкулатуре.<sup>26,39</sup>

Као резултат штетних ефеката повезаних са хипертрофијом леве коморе, пацијенти са аортном стенозом постају све више зависни од контракције преткоморе у дијастолном

пуњењу леве коморе, ради одржавања адекватног ударног и минутног волумена срца. Губитак доприноса атријалне контракције услед атријалне фибрилације, ритма зависног од вентрикуларног пејсмејкера и / или повећања интраваскуларног волумена може довести до плућне конгестије, хипотензије или ангинозних тегоба.<sup>31,40,41</sup> Атријалне аритмије такође често могу бити изазване прогресијом инфилтрације калцификација аортне валвуле унутар спроводног система.<sup>20,21,26</sup>

### 1.1.3. Градирање аортне стенозе

Аортна стеноза се градира као блага, умерена или тешка. Градирање се заснива на хемодинамским параметарима који се мере Допплер ехокардиографијом: средњи градијент притиска преко аорте и површина отвора аортне валвуле.<sup>31,34</sup> Максимална брзина тока крви преко аорте у систоли је снажан предиктор клиничког исхода.<sup>42</sup> Сужени отвор производи ефекат млазнице док крв бива потискивана кроз сужени валвуларни отвор, при чему, што је отвор ужи то је брзина кретања крви већа.<sup>31</sup> Средњи градијент притиска преко аортног залиска је разлика притисака, између већег притиска у левој комори и мањег притиска у аорти, измерена преко аортне валвуле у току систоле. Средњи градијент представља степен отпора валвуле истискивању крви из леве коморе.<sup>31</sup> Површина аортне валвуле израчунава се на основу формуле која садржи мерења брзина кретања крви преко аортне валвуле, излазног тракта леве коморе и дијаметра излазног тракта леве коморе. Овај параметар је подложнији грешкама у мерењу у односу на претходна два параметра.<sup>26,43</sup>

Иако се градирање тежине аортне стенозе ослања на израчунавање максималне брзине тока крви преко аорте у систоли, средњи градијент притиска преко аорте и површине отвора аортне валвуле, ниједан параметар појединачно, не може дефинисати степен прогресије аортне стенозе.<sup>40</sup>

Нормална површина отвора аортне валвуле је 3 до 4 cm<sup>2</sup>.<sup>28,31</sup> Аортна стеноза сматра се хемодинамски значајном када је површина отвора аортне валвуле мања од 1 cm<sup>2</sup>.<sup>28</sup>

Међутим, степен опструкције који доводи до појаве клиничких значајних знакова и симптома, је веома варијабилан.<sup>32,42</sup> Из тог разлога, најбоља дефиниција тешког степена аортне стенозе је "степен опструкције залиска на којем постојећи симптоми могу бити узроковани валвуларном опструкцијом."<sup>42</sup>

Златни стандард за дијагностику аортне стенозе је неинвазивна дводимензионална Doppler ехокардиографија.<sup>26</sup> Ултразвучни преглед обично може да укаже, и прецизно дефинише, на пуни обим и озбиљност аортне стенозе. Катетеризација срца обезбеђује инвазивно, директно мерење интракардијалних и аортних притисака.<sup>31</sup> Катетеризација је неопходна само онда када неинвазивни ехокардиографски подаци нису убедљиви или не подржавају клиничких налаз као и пре хируршке замене аортног залиска код пацијената који су у ризику од коронарне болести.<sup>38</sup> Методе које могу допунити дијагнозу аортне стенозе укључују електрокардиограм и радиографију грудног коша.<sup>31</sup>

Мождани натриуретски пептид (енгл. - brain natriuretic peptide - BNP) је пептидни хормон који ослобађају срчане коморе као одговор на повећан ниво интравентрикуларног притиска.<sup>31</sup> Серумски ниво BNP се повећава код пацијената са асимптоматских стенозом аортне валвуле непосредно пре појаве симптома и знакова, а повишени ниво је у корелацији са тежином знакова и симптома.<sup>31,44</sup> Асимптоматични пацијенти са серумским нивом BNP већем од 130 pg/ml вероватно ће постати симптоматични у року од 6 месеци, а ниво BNP изнад 550 pg/ml је предиктиван за лош исход.<sup>44</sup>

## **1.2. Функционална митрална регургитација- анатомија и патофизиологија**

Митрална регургитација, дефинисана као ретроградни ток из леве коморе у леву преткомору током систоле, је једно од најчешћих обољења срчаних залистака у развијеним земљама, и представља скоро трећину стечене валвуларне патологије леве половине срца.<sup>45</sup> Митрална регургитација се у општем смислу може поделети на примарну и секундарну.

У примарној митралној регургитацији, нефункционалност залиска узрокована је структурним променама компонентни валвуларног апарата. Узроци могу бити различите форме дегенерације митралног апарата, реуматска болест, миксоматозна дегенерације, ендокардитиса, руптура (кидање) тендинозних хорди или папиларног мишића.

У секундарној митралној регургитацији залистак је очуване структуре, али је инсуфицијенција последица неуспешне копатације митралних листића у одсуству структурне промене саме валвуле. Овај облик митралне регургитације назива се и функционална митрална регургитација.

Патофизиологија промена које су последица примарне митралне регургитације је добро позната. Инсуфицијенција залиска доводи до оптерећења леве коморе већим волуменом крви, што за последицу има ремоделовање леве коморе, дисфункцију миокарда, и на крају, срчану инсуфицијенцију.

Патофизиологија и лечење функционалне митралне регургитације су сложени и још увек у великој мери контроверзни. Све је присутније мишљење да функционална митрална регургитација првенствено вентрикуларне етиологије, било ког типа, а на првом месту последица вентрикуларне дилатације. Наиме, проширење леве коморе у присуству структурно нормалне валвуле доводи до удаљавања папиларних мишића који, налазећи се превише далеко, доводе до неадекватне коаптације листића у централној зони и последичне митралне регургитације. Оптимална терапијска стратегија за функционалну митралну регургитацију је тренутно тема расправе. Конкретно, није јасно да ли је први терапијски приступ интервенција на самом залиску (хируршка корекција или замена залиска), корекција коморске патологије, оба или ниједан.

Чињеница да дефиниција функционалне митралне регургитације није униформно прихваћена од стране свих истраживача, доводи до формирања хетерогених група пацијента које се анализирају, и последично проблема међусобног поређења резултата и исхода различитих студија.

Митрални валвуларни апарат је комплексна структура састављена од шест функционалних компоненти, од којих свака може бити погођена различитом болести, доводећи до митралне регургитације (шеме 1, 2 и 3).<sup>46</sup>

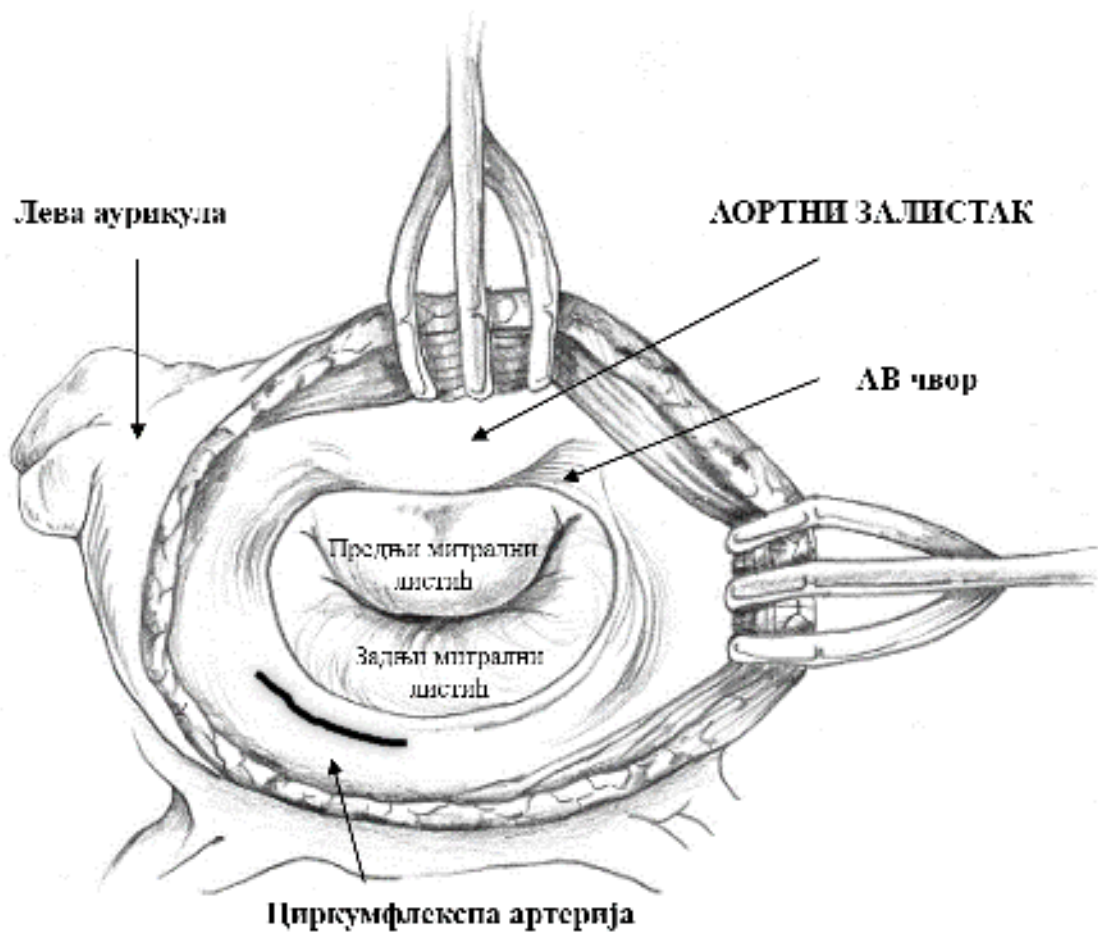
Ових шест функционалних компоненти су :

- (1) предњи и задњи листић;
- (2) примарне, секундарне и терцијерне хорде
- (3) антеролатерални и постеромедијални папиларни мишићи;
- (4) митрални прстен;
- (5) миокард леве коморе од којег потичу папиларни мишићи и
- (6) ендокард леве преткоморе од кога се протеже задњи митрални листић.



Шема 1. Хирушка анатомија митралног залиска

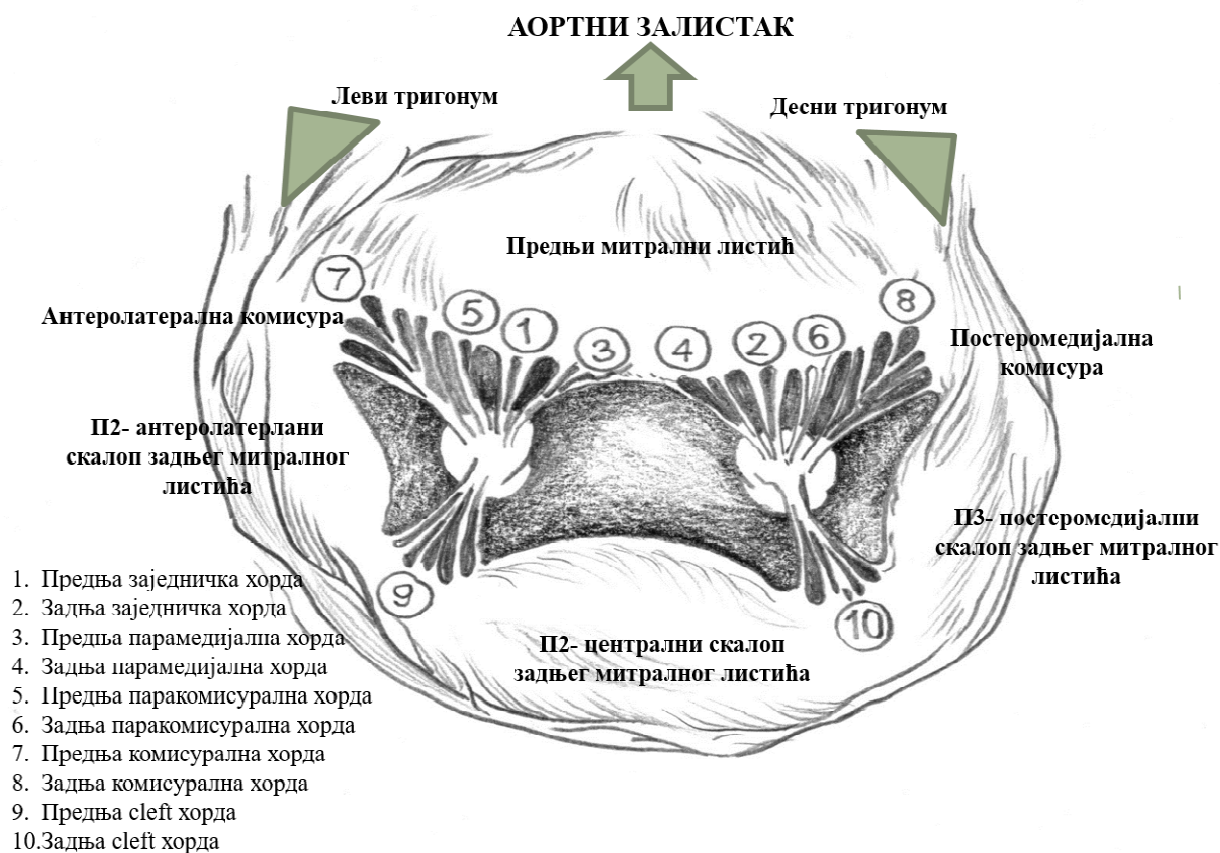
(преузето и адаптирано са допуштењем аутора из књиге „Митрална регургитација: кардиохируршки аспекти дијагностике и терапије“/Стаменко С.Шушак.-Нови Сад: Mediterran publishing, 2010 стр.42)



Шема 2. Топографски односи митралног анулуса

(преузето и адаптирано са допуштењем аутора из књиге „Митрална регургитација: кардиохируршки аспекти дијагностике и терапије“/Стаменко С.Шушак.-Нови Сад; Mediterran publishing, 2010 стр.41)





Шема 3. Митрални залистак и субвалвуларни апарат

(преузето и адаптирано са допуштењем аутора из књиге „Митрална регургитација: кардиохируршки аспекти дијагностике и терапије“/Стаменко С.Шушак.-Нови Сад: Mediterran publishing, 2010 стр.46)

У функционалној митралној регургитацији, захваћеност само једне компоненте митралног залистка, на пример дилатација митралног анулуса, утиче на појаву митралне инуфицијенције, без дисфункције других делова митралног апарата. Дилатација митралног прстена доводи до одсуства нормалне систолне коаптације између предњег и задњег митралног листића и последичне систолне митралне регургитације.

Патофизиолошки механизми су сасвим различити у примарној и функционалној митралној регургитацији. У примарној митралној регургитацији, инкомпетенцију записка узрокује акутно и/или хронични оптерећење леве коморе повећаним волуменом крви, што доводи до ремоделовања леве коморе, дисфункције миокарда, са последичном срчаном инсуфицијенцијом.

У функционалној митралној регургитацији, примарно вентрикуларна патологија доводи до дисфункције леве коморе и каснијег развоја инсуфицијенције структурно нормалног записка. Наиме, адаптација коморе и проширење изазива секундарну дилатацију митралног валвуларног анулуса. То доводи до смањења или изостанака нормалне систолне коаптационе линије између предњег и задњег митралног листића, што нарушава адекватно затварање митралног записка.

Последична систолна ретроградна регургитација у леву преткомору доводи до повећања волумена и притиска крви унутар леве преткоморе. Током времена, ово хронично повећање претходног оптерећења доводи до проширења леве преткоморе.

Укупан отпор пражњењу леве коморе у току систоле је смањен у функционалној митралној регургитацији јер лева комора истискује крв кроз два отвора истовремено: преко аортног записка (антероградни ударни волумен) у аорту и преко некомпетентног митралног записка (ретроградни ударни волумен) у леву преткомору са нижим притиском. Као последица, притисак у левој комори опада са ретроградном ејекцијом у леву преткомору, и волумен леве коморе опада у току фазе изометријске контракције и ране систоле. У присуству функционалне митралне регургитације, изостаје изометријска фаза вентрикуларне систоле и скоро 50% регургитаног волумена који се истискује у леву преткомору, доспева тамо пре отварања аортне валвуле.

Последично смањење отпора побољшава систолну пумпну функцију леве коморе у раној функционалној митралној регургитацији. Осим тога, ово рано систолно коморско пражњење у леву преткомору доводи, према Лапласовом закону, до смањења стреса зида леве коморе услед смањења пречника и притиска леве коморе у касној систоли.

Смањење стреса зида леве коморе, заузврат, омогућава већи обим и стопу систолног скраћења леве коморе, при чему је укупни ударни волумен повећан за сваки степен предходног оптерећења крвљу и контрактилности. Важно је имати на уму, да је у митралној регургитацији антероградни, тј. ефективни, ударни волумен мањи него укупни истиснути волумен (антероградни и регургитантни).

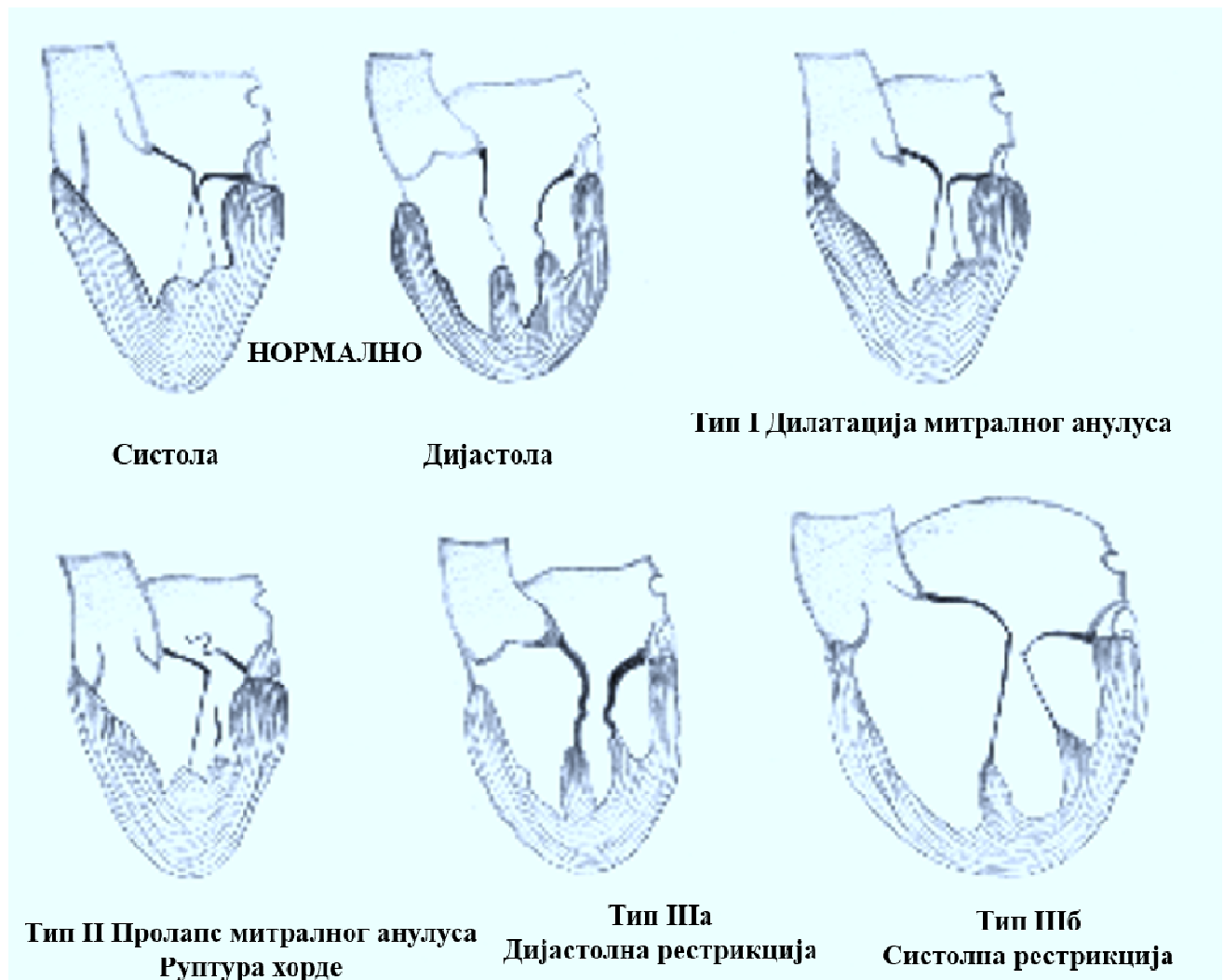
Сходно томе, дијастолни волумен леве коморе на крају дијастоле и укупни ударни волумен морају бити повећани да би испунили нормалне захтеве циркулације. У клиничком смислу често је процењена ејекциона фракција у ових пацијента (са митралном регургитацијом), обично последица комбинације антероградног и регургитантног тока.

Ако се инусфицијенција временом повећа, долази до даљег развоја патофизиолошких механизма: лева преткомора се дилатира и притисци у левој преткомори расту, што резултира у повећању ендсистолног волумена, и последичног повећаног систолног стреса зида леве коморе.<sup>47</sup>

Временом, како се притисак крви у преткомори повећава, и потисна снага леве коморе смањује, долази до смањења и регургитантног волмена.<sup>48</sup> Као последица овог патофизиолошког механизма, функционална митрална регургитација је често клинички непрепозната, или потцењена.<sup>49</sup>

Дисфункција леве коморе може бити повезана са великим ендсистолним пречницима леве коморе,<sup>50,51</sup> али је често маскирна, потцењена, повећаном запремином ејекционог волумена. На дисфункцију леве коморе треба посумњати кад год постоји повећани енддијастолни пречник леве коморе, без обзира на нормалну ејекциону фракцију. Ова чињеница о прикривеној дисфункцији леве коморе често постаје препозната тек после хируршке корекције митралне инусфицијенције када се јавља непосредни постоперативни пад ејекционе фракције од приближно 10%.<sup>52,53</sup> Поред тога, лева комора компензује хронично хемодинамско оптерећење волуменом, развијањем ексцентричне коморске хипертрофије.

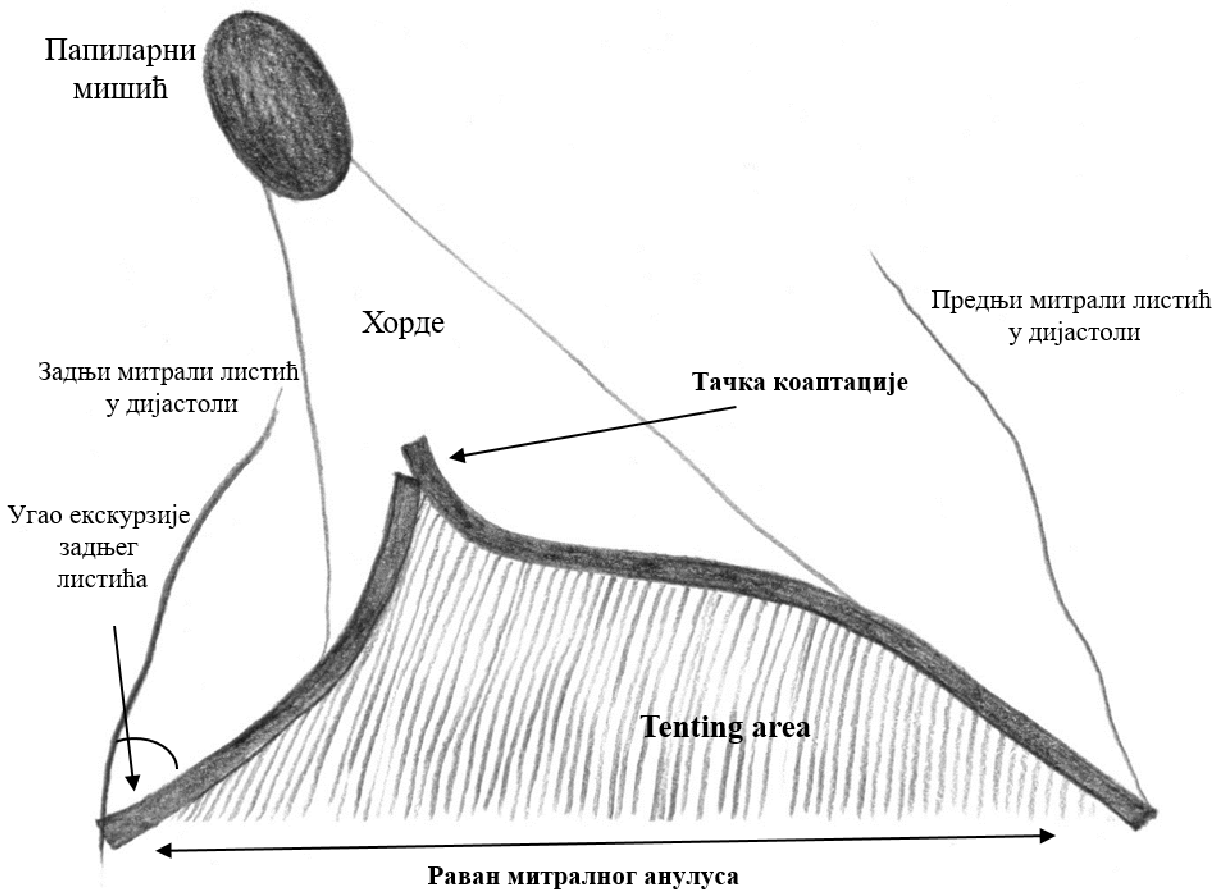
Имајућу у виду све горе наведено Carpentier је направио шему функционане класификацију митралне регургитације (шема 4).



Шема 4. Carpentier-ова функционална класификација митралне регургитације

(преузето и адаптирано са допуштењем аутора из књиге „Митрална регургитација: кардиохируршки аспекти дијагностике и терапије“/Стаменко С.Шушак.-Нови Сад: Mediterran publishing, 2010 стр.65)

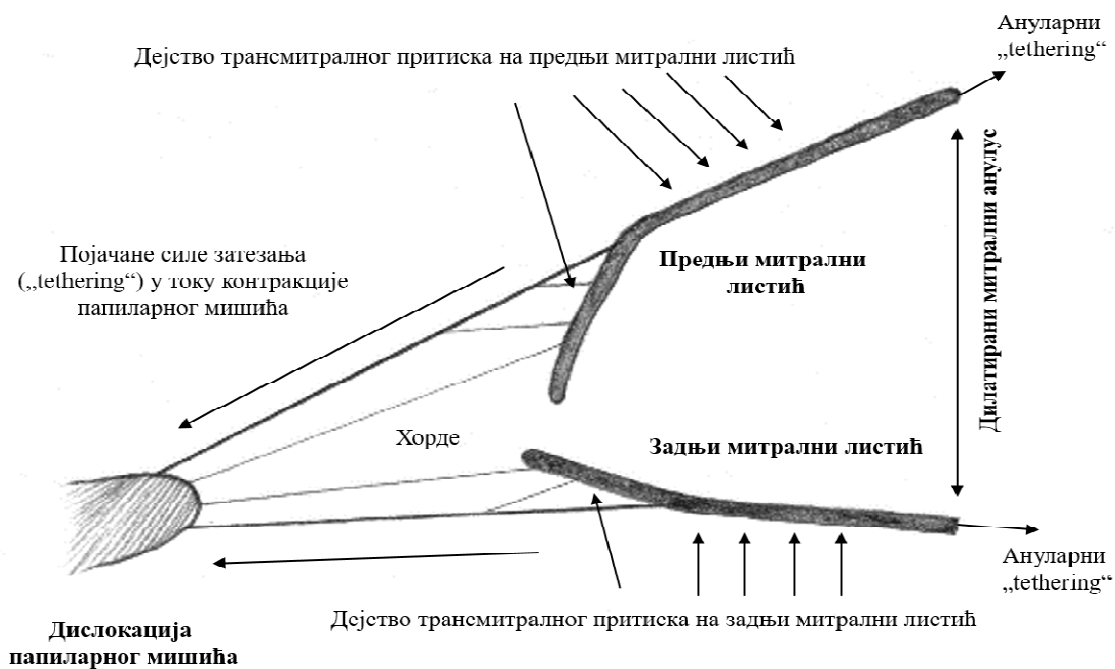
Временом, хронична функционална митрална регургитација, може довести до плућне хипертензије<sup>54</sup> и срчане слабости.<sup>55,56</sup> У овој фази развоја срчане слабости, смањење функције леве коморе и ремоделовање су повезане са померањем папиларних мишића према апексу и дилатацијом митралног прстена. Ово доводи до смањења сила митралног затварања и tenting-а митралне валвуле, што додатно повећава митралну регургитацију и тако ствара зачарани круг (шема 5).



Шема 5. Тентинг ареа

(преузето и адаптирано са допуштењем аутора из књиге „Митрална регургитација: кардиохируршки аспекти дијагностике и терапије“/Стаменко С.Шушак.-Нови Сад: Mediterran publishing, 2010 стр. 85)

Појам „tenting“ подразумева деформацију листића митралне валвуле, који се услед абнормалног повлачења-тракције од стране секундарних хорди деформишу тако да гледано из поречног пресека, стварају шаторасту формацију (tent - енглески шатор), при чему се средишњи део листића затеже (tethering - енглески затезање). Површина коју заклапају оба листића у систоли, у односу на раван митралног анулуса назива се систолном tenting површином (енглески - systolic tenting area). Она је повећана у митралној регургитацији и може се ехокардиографски мерити. Поменуто затезање односно tethering може бити апикални или ануларни. Апикални tethering настаје затезањем секундарних хорди услед апиколатерлане дислокације папиларног мишића, са последичном рестрикцијом покрета митралног листића и неадекватном коаптацијом са другим листићем. Ануларни tethering настаје услед дилатације митралног прстена и следственом неадекватном копатацијом листића али сада услед ануларног tethering (шема 6).



Шема 6. Митрални tethering

(преузето и адаптирано са допуштењем аутора из књиге „Митрална регургитација: кардиохируршки аспекти дијагностике и терапије“/Стаменко С.Шушак.-Нови Сад: Mediterran publishing, 2010 стр.70)

Перзистирајућа исхемија миокарда, миокардна асинхронија и повишени притисци пуњења погоршавају степен митралне регургитације, како у миру тако и током напора. Фактори који могу да допринесу развоју и прогресији функционалне митралне регургитације су и интравентрикуларно кашњење и дисинхронију леве коморе, који доводе до некоординисане регионалне механичке активације зидова леве коморе или смањења сфинктерне функције митралног анулуса, са последичним смањењењем ефикасности контракције леве коморе и сила затварања залиска.

Патофизиологија функционалне митралне регургитације је резултат динамичке интеракције између унутаркоморских притисака, сила контракције миокарда и срчане морфологије. Најзначајније промене код функционалне митралне регургитације укључују дилатацију митралног прстена, дислокацију папиларних мишића, смањење сила затварања митралног залиска, митралног tenting-a, смањење анреограног ударног волумена, повећање притиска и волумена леве преткоморе, повећање артеријских и венских плућних притисака, ексцентричну хипетрофију коморе и ремоделовање леве коморе. Зачарни круг се формира када ремоделовање леве коморе, било које етиологије, доводи до настајања митралне регургитације, која даље погоршава вентрикуларно ремоделовање.<sup>57</sup>

### **1.2.1. Функционална митрална регургитација - исхемија, дилатативна кардиомиопатија, дисинхронија и терапијски приступи**

Адекватна систолна коаптација предњег и задњег митралног листића зависи од нормалне анатомије и функције различитих компоненти митралног апарата: митралног прстена, листића, папиларних мишића и зида леве коморе.

Митрална регургитација представља систолни ретроградни проток из леве коморе у леву преткомору, као последице недостатка адекватне коаптације залистака у условима постојања градијента притиска између две шупљине. Важно је направити разлику између примарне митралне регургитације због органског обољења једног или више компоненти апарата митралног залиска и секундарне митралне регургитације која није болест залиска већ представља последицу болести леве коморе, која се одражава на функцију митралног залиска. Секундарна митрална регургитација је дефинисана као функционална митрална регургитација због ремоделовања леве коморе услед идиопатске кардиомиопатије или болести коронарних артерија. У случају обољења коронарних артерија секундарна функционална митрална регургитација назива се исхемијска. Међутим, постоје ограничења у дефиницији оба термина: функционалне и исхемијске. Новије студије<sup>58</sup> су показале постојање структурних промена у митралним листићима као одговор на затезање (thethering) које настаје дејством вектора сила у патолошком ремоделовању леве коморе<sup>58</sup>. Под овим променама подразумева се повећање величине листића као и крутости. С друге стране, термин исхемијска митрална регургитација не подразумева присуство истинске исхемије миокарда. То је у ствари стање које представља хроничну коронарну болест са историјом једног или више предходних инфаркта миокарда који су довели до прогресивног глобалног или регионалног патолошког ремоделовања леве коморе, најчешће без поновне реверзибилне исхемије.<sup>59</sup>

Исхемијска митрална регургитација је честа компликација хроничне коронарне артеријске болести која значајно погоршава прогнозу пацијента.<sup>49</sup> Лоша прогноза углавном зависи од тежине дисфункције и оптерећења волуменом леве коморе.

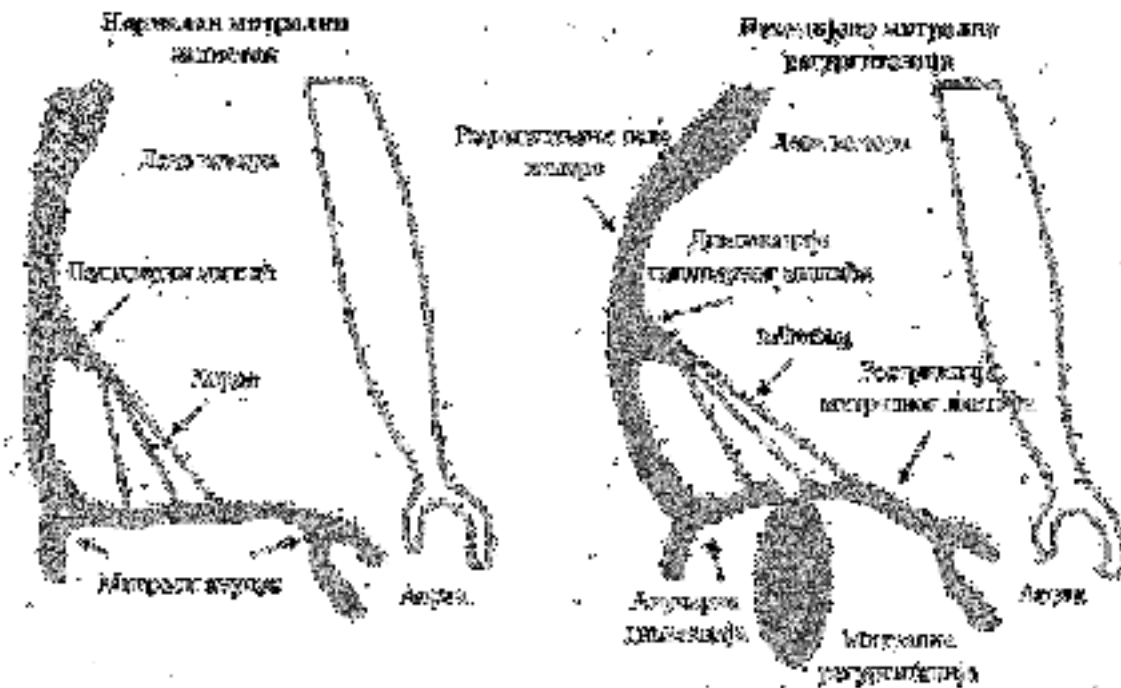


Механизам исхемијске митралне регургитације произилази из нереванотеже, односно, комбинације смањених сила затварања и повећаних сила затезања (thethering) валвуларног апарата.<sup>60</sup> Смањене силе затварања настају услед редукције контрактилности леве коморе, измењене ануларне систолне контрактилности, смањене усклађености (синхроније) између два папиларна мишића као и глобалне диссинхроније леве коморе, нарочито у њеним базалним сегментима. Неадекватно затварање митралних листића је последица повећаних сила затезања (thethering) валвуларног апарата.<sup>48</sup> Најчешће се thethering јавља као последица задњег трансмуралног инфаркта миокарда, што доводи до локалног патолошког ремоделовања леве коморе и дисторзије са последичном апикалним, постериорним и бочним померањем задњег папиларног мишића (шема 7).

Папиларни мишић даје ригидне хорде за оба листића.; померање папиларног мишића услед предходно описаних промена у кинетици леве коморе, доводи до апикалног померања залистака и њихове копатационе тачке и карактеристичног деформитета предњег листића описаног као „знак галеба“.<sup>61</sup>

Процес затезања (thethering-a) доводи до појаве шаторастог облика (енглески шатор-tent) између равни митралног прстена и померених листића. Сам процес се колквијално назива tenting митралне валвуле, при чему tenting волумен корелира са површином ефективног регургитационог отвора.<sup>62</sup> У случају задњег инфаркта и регионалног ремоделовања tenting area је асиметрична, са најчешће блиским положајем задњег листића у односу на медијалну комисуру уз смањену покретљивост задњег листића.

Код других болесника, дилатација леве коморе је више глобална са већом сферичношћу леве коморе, померањем оба папиларна мишића, симетричном tenting ареом, централним регургитантним млазом са већим значајем ануларне дилатације и заравњења митралне валвуле. Оваква ситуација се јавља код пацијента са предходним инфарктом предњег зида или код инфаркта и предњег и задњег зида леве коморе. Изоловани инфаркт папиларног мишића не доводи до митралне регургитације.<sup>63</sup> Фиброзна елонгација папиларних мишића након миокардног инфаркта је ретка и удружена је са одређеним степеном затезања (thethering-a) листића и пролапса валвуле.<sup>64</sup>



Шема7. Механизам настанак исхемијске митралне регургитације

(преузето и адаптирано са допуштењем аутора из књиге „Митрална регургитација: кардиохируршки аспекти дијагностике и терапије“/Стаменко С.Шушак.-Нови Сад: Mediterran publishing, 2010 стр.70)

Патофизиологија исхемијске митралне регургитације је много сложенија него код примарне митралне регургитације, због комплексности промена који настају услед оштећења миокарда и дисфункције леве коморе који јој предходе. Последице митралне регургитације зависе од тежине степена инуфицијенције, пропулзионе силе услед градијента притиска, величине миокардне лезије и комплијансе леве преткоморе.

Постоје два, на срећу релативно ретка, клиничка ентитета у којима се митрална регургитација развија као акутно клиничко стање са конверзијом енергије коју ствара регургитација у трансформисану потенцијалну енергију која доводи или до руптуре папиларног мишића у акутним инфаркту миокарда или праве исхемијске митралне регургитације као последице пролазне акутне исхемијске епизоде - догађаја. Руптура папиларног мишића, најчешће главе постеро-медијалног мишића, је драматична механичка компликација акутног инфаркта миокарда са високом стопом смртности ако се

операција не изведе одмах.<sup>65</sup> Акутна исхемијска епизода као узрок праве исхемијске митралне регургитације, обично је повезана са значајном стенозом леве циркумфлексне и / или десне коронарне артерије и може довести до масовног акутног плућног едема.<sup>59</sup>

Код већине пацијента митрална регургитација је хронична и временом се њен клинички ток компликује услед дисфункције леве коморе и развоја срчане слабости, при чему је лева преткомора увећана и комплијантнија, а пропулзиона сила услед градијента притиска преко митралне вавуле мањег интензитета. Оптерећење волуменом као последица митралне регургитације доприноси зачараном кругу: већи степен ремоделовања леве коморе утиче на већи степен митралне регургитације која подстиче даљу дилатацију леве коморе и додатно повећање степена митралне инсуфицијенције. Све наведено има значајан утицај на геометрију леве коморе, доводећи до сферичне коморе. Иако митрална регургитација смањује импеданцу и производи ефекат растерећења, дилатација леве коморе доводи до повећања стреса зида коморе и погоршања укупне перформансе леве коморе.<sup>66</sup> Директна последица наведеног је повећање притисака у левој преткомори и плућној циркулацији. Важан аспект исхемијске митралне регургитације је њен динамичан ефекат.<sup>67</sup> Степен митралне регургитације је најбоље дефинисан површином ефективног регургитационог отвора (ERO).<sup>68</sup> Површина ефективног регургитационог отвора се мења у току систоле, при чему је промена мање важна у средишњем делу систоле у односу на рану и касну систолу.<sup>69</sup> На ове промене утиче динамика промена трансмитралног притиска који доприноси затварању митралне вавуле.<sup>70</sup>

Други аспект динамичне карактеристике исхемијске митралне регургитације је могуће смањење регургитантног волумена због реверзног ремоделовања леве коморе након одговарајућег медицинског лечења.<sup>71</sup> Код болесника с хроничном исхемијском митралном регургитацијом, површина ефективног регургитационог отвора може се мењати динамички на дневном нивоу, као одговор на промене у условима оптерећења, доводећи до пролазних епизода повећане инсуфицијенције.

Динамичка карактеристика митралне регургитације највидљивија је кроз промене које се могу квантификовати Doppler ехокардиографијом.<sup>72</sup> Степен митралне регургитације које се визуелизује Doppler ехокардиографијом у мировању не мора бити у

корелацији са променом која настаје у напору посматрано кроз промену у величини површине ефективног регургитационог отвора (ERO) или регургитантног волумена.<sup>73</sup> Код неких пацијената, промене индуковане напором су мале. Код других пацијената са умереном или чак тешком митралном регургитацијом смањење величине ефективног регургитационог отвора (ERO) може се видети у напору и обично настаје као последица постојања контрактилне резерве леве коморе, посебно постеро-базалног сегмента и/или смањења интракоморске дисинхроније.<sup>74</sup>

Насупрот реченом, код 30% пацијената развија се озбиљан пораст митралне регургитације и систолног артеријског плућног притиска током напора. Степен напором индукованог повећања или смањења митралне регургитације повезан је са променама у ремоделовању леве коморе и валвуларне деформације као и променама у усклађености леве коморе и папиларних мишића. Присуство исхемијске митралне регургитације повезано је са повећаним морталитетом и морбидитетом, при чему су многе студије показале да је исхемијска митрална регургитација независан предиктор кардиоваскуларне смрти.<sup>49,75-77</sup> У поређењу са пацијентима без митралне регургитације, пацијенти са акутним инфарктом и митралном инсуфицијенцијом су старији, чешће жене, чешће имају историју предходног инфаркта миокарда и тежу коронарну артеријску болест, као и израженији степен дисинергије.

Иако су патофизиологија и клиничке последице исхемијске митралне регургитације добро дефинисани, ово стање је још увек у потрази за најбољим начином лечења.<sup>78</sup> Потенцијално објашњење ове контроверзе у лечењу исхемијске митралне регургитације је чињеница да се још увек не зна да ли је митрална регургитација само једноставни маркер дилатације и дисфункције леве коморе или је пак клинички ентитет који директно узрокује лошу прогнозу код проширене леве коморе.

Како год, медицинска терапија је обавезна код свих пацијената са дилатацијом леве коморе и митралном инсуфицијенцијом. Неки пацијенти су добри кандидати за срчану ресинхронизациону терапију (CRT) која може смањити степен митралне регургитације. Перкутана коронарна интервенција обично није довољна да смањи митралну регургитацију. Код пацијената подвргнутих хируршкој реваскуларизацији миокарда

аортокоронарном бајапс хирургијом улога комбиноване терапије са митралном валвулопластиком још није добро дефинисана.

Начин лечења појединачног пацијента треба одабрати на основу пажљиве интеграције клиничких података и резултата срчаног снимања. У клинички параметре спадају старост, функционална NYHA класа, епизоде акутног срчаног попуштања и коморбидитета, као што су дијабетес и ренална дисфункција. Параметри добијени техникама снимања, посебно доплер ехокардиографијом подразумевају степен тежине митралне регургитације у мировању, динамичне компоненте митралне регургитације, односно, промену степена инсуфицијенције у напору, значај патолошког ремоделовања леве коморе, присуство и степен контрактилне резерве, виталност миокарда и вероватноћу изазивања миокардне исхемије, присуство и степен дисинхроније леве коморе као и релативни допринос митралног tethering-a и силе затварања митралне валвуле.<sup>79</sup>

Лечење лековима спроводи се у складу са преопрукама за лечење срчане слабости и укључује употребу инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима или блокатора рецептора ангиотензина, као и давање бета-блокатора уз титрацију одговарајуће дозе карведилола, биспролола или метопролола.<sup>80</sup> Давање антагониста алдостерона и диуретика индиковано је код развоја срчане инсуфицијенције односно преоптерећења волуменом. У пацијената са израженом динамичком компонентом исхемијске митралне регургитације, у епизоди акутне диспнее, може се давати нитроглицерин сублингвално. Примена наведене терапије може довести до делимичног реверзног ремоделовања леве коморе, смањења сила затезања и степена инсуфицијенције исхемијске митралне регургитације.<sup>81</sup>

Кандидати за срчану ресинхронизациону терапију обично имају значајну исхемијску митралну регургитацију. Међутим, исхемијска митрална регургитација сама по себи није индикација за бивентрикуларни пејсинг. Овај облик лечења је индикован код пацијената који су у функционалној NYHA класи III/IV и поред оптималног лечења, са смањеном ејекционом фракцијом леве коморе и дужином QRS комплекса већом од 120 msec.<sup>82</sup> Срчана Ресинхронизација терапија (CRT) доводи до тренутног смањења митралне

регургитације кроз повећање сила затварања, захваљујући ресинхронизацији папиларних мишића.<sup>83,84</sup>

Код пацијента који имају позитиван одговор на ресинхронизациону терапију долази до додатног смањења тежине митралне регургитације, након неколико недеља или месеци, кроз смањење сила затезања у склопу реверзног ремоделовања леве коморе. Срчана ресинхронизација терапија доводи и до побољшања контракције митралног анулуса, при чему код већине пацијената, код којих долази до смањења митралне регургитације, ипак перзистира мања митрална инсуфицијенција. У неким студијама, анализиран је ефекат наглог искључивања ресинхронизационе терапије, који је показао тренутно повећање степена митралне регургитације.<sup>85-87</sup> Ресинхронизациона терапија такође може редуковати динамичку компоненту исхемијске митралне регургитације.<sup>52</sup>

Недељу дана након имплантације, срчана ресинхронизација терапија доводи до смањења дисинхроније леве коморе и тежине митралне регургитације, али без редукције динамичне компоненте исхемијске митралне регургитације. Три месеца након имплантације, степен напором индуковане митралне регургитације био је значајно смањен у складу са реверзним ремоделовањем леве коморе, са побољшањем кардиоваскуларне перформансе.

У мањем броју пацијената код којих је митрална регургитација директно повезана са индубицилном исхемијом, перкутана кронарна дилатација може довести до смањења митралне регургитације у мировању и напору.

За разлику од примарне митралне регургитације који се обично у потпуности решава митралном валвулопластиком, хируршки третман исхемијске митралне регургитације може само смањити њену тежину. Истрајност и понављање исхемијске митралне регургитације и одсуство доказа да операција продужава живот може објаснити текуће контроверзе. Индикација за хируршку корекцију исхемијске митралне регургитације се обично разматра у пацијената који су кандидати за бајпас операцију, будући да изолована реваскуларизација миокарда без хирургије митралне вавлуле обично не решава исхемијску митралну регургитацију.<sup>89</sup> Показано је да је перзистирање благе до

умерене резидуалне исхемијске митралне регургитације повезано са повећањем морталитета.<sup>90</sup>

Иако се рестриктивна митрална валвулопластика са употребом артефицијлног прстена испод просечне величине (пожељно две величине мање) може извести са малим оперативним морталитетом уз могуће смањење волумена леве коморе и малим повећањем ејекционе фракције дугорочна корист остаје упитна.<sup>91,92,93,94</sup> Неколико студија указују да дугорочни функционални статус или опстанак није побољшан комбинованом хирургијом.<sup>93,95,96</sup> Рандомизована студија Fattouch-а и сарадника, показала је да је додавање митралне валвулопластике хируршкој реваскуларизацији миокарда било повезано са побољшањем NYHA функционалне класе, повећањем процента ејекционе фракције, смањењем пречника леве коморе, плућног артеријског притиска и величине леве преткоморе.<sup>97</sup> али без закључка о ефекту на преживљавање.

Укратко, неке записке треба реконструисати код неких пацијента, али то је и даље тешко за идентификацију.<sup>98</sup> Водичи Европског Удружења Кардиолога (European Society of Cardiology - ESC) препоручују да пацијенти са тешком исхемијском митралном регургитацијом ( $ERO\ area \leq 20\ mm^2$ ), индиковани за хируршку реваскуларизацију миокарда, треба да буду подвргнути комбинованој хирургији (реваскуларизација са хирургијом митралне валвуле) (класа I, ниво доказа Ц)<sup>10</sup>.

Индикација за митралну валвулопластику код симптоматских пацијената са тешком митралном регургитацијом, који нису погодни за хируршку реваскуларизацију миокарда, је упитна, при чему се одлука о изолованој хирургији митралне валвуле може донети и код оваквих болесника (класа IIb, ниво доказа Ц).<sup>10</sup> Пацијенти са благом или тривијалном митралном регургитацијом не треба да буду оперисани. Најконтроверзнија одлука је питање терапијског приступа код пацијента са коронарном болести и умереном исхемијском митралном регургитацијом. ( $ERO\ area\ 10-20\ mm^2$ ), где је у недостатку јасних доказа приступ индивидуалан за сваког пацијента појединачно. Одлука треба да укључује постојање вијабилности миокарда, индуцибилне исхемије и динамичку компоненту митралне регургитације. Важно је предвидети да ли ће реваскуларизација бити праћена адекватним функционалним опоравком, нарочито на нивоу постеробазалног зида, са смањењем сила затезања, појачањем сила затварања митралне валвуле и потпуном

корекцијом или делимичним смањењем митралне регургитације. Регионална контрактилна резерва или бифазни одговор током напора може помоћи у доношењу ове одлуке. Ови пацијенти обично имају стресом изазвано смањење митралне регургитације или пак одсуство значајних промена. Интуитивно, пацијенти са динамичким повећањем митралне регургитације током напора (напором изазвано повећање ERO area-e  $\geq 13 \text{ mm}^2$ ) могу бити подвргнути комбинованој процедури хируршке реваскуларизације миокарда и хирургији митралне валвуле, мада овакав приступ није још поткрепљен јасним доказима.

Интраоперативна трансезофагеална ехокардиографска процена често се изводи ради селекције пацијената који могу бити подвргнути комбинованој хирургији. Међутим, тежина митралне регургитације обично је потцењена због притисака пуњења повезаних са општом анестезијом. Неколико група користе се такозваним preload/afterload изазовом: нагла администрација волумена до пораста капиларног плућног притиска за најмање 15 mmHg, а ако је неопходно и интравенски болус норадреналина ради повећања накнадног оптерећења (afterload) са достизањем преоперативних вредности систолног артеријског крвног притиска у току ехокардиографије.<sup>99</sup> Специфичан допринос ануларне дилатације у развоју исхемијске митралне регургитације је обично мали, те зато не чуди да чак и апликација мањег артефицијалног митралног прстена, не успева да елиминише субвалвуларну компоненту затезања листића (thethering).

Артефицијелни прстен мање величине, редукује антеропостериорни пречник митралног прстена, и често је повезан са смањењем димензија леве коморе, у раном периоду праћења при чему је учесталост перзистирања или поновног јављања митралне регургитације релативно висока.<sup>100</sup> Неколико фактора може објаснити овај неуспех у лечењу: перзистенција или чак увећање сила затезања оба листића, прогресивно ремоделовање леве коморе и прогресија коронарне артеријске болести, при чему су последња два узрочници одсуства дуготрајног клиничког побољшања.<sup>101-103</sup> Исто тако, рестриктивна митрална анулопластика може да доведе до функционалне митралне стенозе, повезне са повишеним систолним плућним артеријским притиском и лошијим функционалним капацитетом.<sup>104</sup> Да би се спречио овакав развој догађаја, неопходно је да се преоперативно препознају пацијенти са ризиком од појаве или перзистенције митралне регургитације или примена додатне субвалвуларне технике реконструкције.



Ехокардиографски предиктори неуспешне митралне владулопластике су дефинисани: индекс сферичности леве коморе, волумен на крају систоле, збирни индекс контрактилности зида леве коморе (енглески - wall motion score index), тешка митрална регургитација, велика површина испод митралне валвуле (tenting area > 2,5 cm<sup>2</sup>), велика удаљеност коаптационих тачака и површине равни митралног прстена (> 1 cm), велики угао који заклапа задњи митрални листић ( $\geq 45^\circ$ ), веома увећана лева комора или присуство више млазова митралне регургитације.<sup>100,102,105</sup>

Ретроспективна анализа исхода, коју су спровели Magne и сарадници код пацијената са исхемијском митралном регургитацијом подвргнутим митралној валвулопластици или хируршкој замени митралне валвуле, показала је да тип операције није био независан фактор оперативног и укупног морталитета.<sup>106</sup> Насупрот томе, мета анализа Vassileva-е и сарадника<sup>107</sup> указује да је митрална валвулопластика у исхемијској митралној регургитацији повезана са бољим краткорочним и дгорочним преживљавањем у односу на хируршку замену митралне валвуле.

Перкутана ивица на ивицу Алфијери процедура доводи до смањења како органске тако и исхемијске митралне регургитације, кроз апозицију централни тачака оба митрална листића и креирања двоструког отвора.<sup>108</sup>

Функционална митрална регургитација компликује до 30% инфаркта миокарда и јавља се код 35-50% пацијената са срчаном слабашћу.<sup>109</sup> Код пацијената са ејекционом фракцијом мањом од 40%, код 56,2% је утврђено да имају функционалну митралну регургитацију, а од тога броја је скоро 30% имало умерену или тешку митралну регургитацију.<sup>110</sup> Већ је истакнуто да затезање (енгл. - tethering) митралних листића које доводи до функционалне митралне регургитације, како у дилатативној тако и у исхемијској кардиомиопатији проистиче из диспозиције папиларних мишића, било због повећаног индекса сферичности леве коморе, или услед ремоделовања задњег и инфериорног зида леве коморе.<sup>111,112</sup> Карактеристични ехокардиографски налаз укључује повећано затезање листића, дужину везивања - tethering length (растојање између врхова папиларних мишића и митралног анулуса)<sup>111,112</sup> и дубину коаптације листића.

Изостанак коаптације листића митралног залиска се нарочито јавља када папиларни мишићи трпе силе које више нису управног вектора, а они сами су повећане

крутости и пренапрегнути.<sup>111</sup> Пролазно снижења притиска унутар леве коморе у раној и касној систоли, повећава затезање (енгл. - tethering) и ствара динамичку промену у регургитантном току.<sup>111</sup>

Функционална митрална регургитација је такође последица промене у функцији и величини митралног прстена услед дилатације леве коморе. Митрални анулус у дилатативној кардиомиопатији је заравњен и демонстрира смањену ободну контракцију и смањено интеркомисурално преклапање и доводи до неадекватне коаптације листића митралног залиска.<sup>113,114</sup>

Дисинхронија миокарда може бити изражена код болесника са абнормалностима сегментне покретљивости коморских зидова и може значајно да допринесе функционалној митралној регургитацији.<sup>115</sup> Сада је већ потпуно јасно да као додаток терапији инхибиторима ангиотензин конвертујућег ензима и бета блокаторима, ресинхронизациона терапија срца (енгл. - cardiac resynchronisation therapy, CRT) значајно смањује функционалну митралну регургитацију у периоду од три до шест месеци након имплантације и истовремено побољшава волумене леве коморе на крају дијастоле и систоле.<sup>116</sup>

У ствари, ефекти ресинхронизационе терапије срца на функционалну митралну регургитацију су тренутни и дуготрајни, са смањењем ефективног отвора митралне регургитације у првој недељи после имплантације и смањењем функционалне митралне регургитације за више од једног степена у 49% пацијената, шест месеци након имплантације.<sup>117,118</sup>

Занимљиво је да су Van Vommel и сарадници нашли, да у поређењу са пацијентима чија је функционална митрална регургитација побољшана са ресинхронизационом терапијом срца, они пацијенти код којих није било позитивног одговора на ресинхронизацију (51%), су ипак имали слична побољшања у волуменима леве коморе на крају дијастоле и систоле, уз мањи обим побољшање ејекционе фракције леве коморе.<sup>118</sup>

Механизми редукције функционалне митралне регургитације укључују активацију папиларних мишића на месту инсерције и повећања dP/dT леве коморе, повишене силе

затварања, и повећане трансмитралне притиске током фазе изоволумне систолне контракције.<sup>59,109,117,118</sup> Остали потенцијални доприноси смањењу функционалне митралне регургитације произилазе из смањења индекса сферичности и величине митралног прстена.<sup>115</sup>

Предности ресинхронизационе терапије у побољшању функционалне митралне регургитације могу бити ограничене код пацијената са значајним миокардним ожилцима, јер остварено активационо место није у могућности да значајно допринесе побољшању контрактилности леве коморе.<sup>118</sup>

Ресинхронизациона терапија се показала посебно корисном у смањењу функционалне митралне регургитације у изабраној групи пацијената који задовољавају имплантационе критеријуме, у вези срчаног ритма (синусни ритам), ејекционе фракције леве коморе (исхемијска или неисхемијска кардиомиопатија са ејекционом фракцијом мањом или једнаком 35%), дужине QRS комплекса ( $QRS \geq 120$  msec), и NYHA функционалне класе (NYHA класа III и IV).<sup>119</sup>

Показано је да пацијенти који имају позитиван одговор на ресинхронизациону терапију (мерено смањењем степена функционалне митралне регургитације) имају већу једногодишњу и двогодишњу стопу преживљавања у поређењу са онима који нису одговорили на терапију.<sup>119</sup>

Уместо закључка може се рећи да је хронична исхемијска митрална регургитација честа и важна компликација миокардног инфаркта и повезана је са повећаним ризиком од срчане слабости и морталитета. То је последица оштећене и патолошки ремоделоване леве коморе, која доводи до апикалног и постериорног померања папиларног мишића и затезања листића. Tenting митралне валвуле је праћено увећањем и заравњењем митралног анулуса и смањењем сила затварања митралне валвуле. Посебна улога митралне регургитације у лошој прогнози ових пацијената, остаје контроверзна, али је највероватније митрална регургитација најтежег степена везана за лошији клинички исход, независно од старости пацијента и вредности ејекционе фракције леве коморе. Исхемијска митрална регургитација је типично динамична и мења се значајно зависно од степен аоптерећења

волуменом, кидања митралне валвуле и диссинхроније леве коморе. Иако је лечење лековима обавезно, најчешће је недовољно. Срчана ресинхронизациона терапија може помоћи изолованим добрим кандидатима за овакав вид лечења. Хируршка корекција митралне регургитације може се изводити са малим хируршким морталитетом, доводећи до значајног али и најчешће привременог побољшања-смањења степена митралне регургитације без значајне промене дугорочне прогнозе.

### **1.3. Дијагноза функционална митралне регургитације - ангиографија, ехокардиографија и нуклеарна магнетна резонанца**

#### **1.3.1. Ангиографија**

Ангиографска процена тежине инсуфицијенције залиска заснива се на потискивању контрастног средства у леву преткомору кроз оболелу митралну валвулу или у леву комору кроз инсуфицијентну аортну валвулу.<sup>120</sup> Тежина регургитације се одређује семиквантитативном скалом од 0+ до 4+.

Семиквантитативна скала за аорту регургитацију градира се на следећи начин:<sup>120</sup>

- 0- Одуство регургитације.
- 1- Контраст се враћа из аортног корена у леву комору али се рашчишћава са сваком контракцијом.
- 2- Контраст се враћа у леву комору, са постепеним порастом густине контраста у левој комори, који никада није једнак јачини контраста у аортном корену.

- 3- Контраст се враћа у леву комору са постепеним порастом густине контраста у левој комори, тако да су густина контраста у левој комори и аортном корену изједначене након неколико срчаних контракција.
- 4- Контраст испуњава леву комору доводећи до изједначавања радиографске густине у левој комори и аортном корену у првој контракцији.

Семиквантитативна скала за митралну регургитацију градира се на следећи начин:<sup>120</sup>

- 0- Одуство регургитације.
- 1- Контраст се враћа у леву преткомору али се рашчишћава са сваком контракцијом.
- 2- Густина контраста у левој преткомори се постепено повећава али се никада не изједначава са густином контраста у левој комори.
- 3- Густина контраста у левој преткомори и комори се изједначава након неколико контракција.
- 4- Густина контраста у левој преткомори и левој комори се изједначава у првој контракцији и контраст се приказује како се враћа у плућне вене.

Семиквантитативна процена тежине инсуфицијенције залиска је у већини случајева непрецизна. Овај начин процене степена регургитације има ограничења, у смислу сензитивности методе, и има следеће техничке недостатке:

а) количина контрастног материјала (волумен и брзина убризгавања) је пропорционална његовој густини и уколико је густина мала може довести до смањења степена регургитације<sup>121,122</sup>

б) аритмија (вентрикуларне екстрасистоле или атријална фибрилација, или аритмија индукована од самог катетера) значајно утиче на пуњење коморе и тиме процену степена регургитације<sup>122</sup>

в) благи степен регургитације се јасно разликује од тешког степена регургитације, али степени између ова два пола скале често не могу бити поуздано градирани<sup>69</sup>

г) положај катетера у комори (за митралну валвулу) или у аорти (за аортну валвулу) у односу на положај залиска<sup>122</sup>

д) раван снимања коморе и/или преткоморе, како би се избегло преклапање. Идеална раван за процену аорте регургитације је 45° у предњој левој косој пројекцији са 10-15% кранијалне ангулације док је за митралну регургитацију 30 ° у предњој десној косој пројекцији<sup>120</sup>

ђ) преклапање нисходне торакалне аорте и леве преткоморе које може довести до прецењивања митралне регургитације<sup>120</sup>

е) утицај варијација предходног и накнадног оптерећења (системског и пулмонарног васкуларног отпора за аортне и митралне валвуле) које значајно утичу на степен регургитације

ж) коегзистенција митралне и аортне регургитације може променити волумен регургитираног контраста кроз митралну валвулу и довести до прецењивања степена регургитације.<sup>120</sup>

Још једна значајна компонента ангиографске процене инсуфицијенције залиска је израчунавање регургитантног волумена и регургитантне фракције. Регургитантни волумен се израчунава по формули:

регургитантни ударни волумен = укупни ударни волумен - антероградни ударни волумен

Укупан ударни волумен је укупна количина истиснуте крви из леве коморе, мерена левом коморском ангиографијом, а антероградни ударни волумен (количина крви која се

истискује кроз аортну валвулу) мери се Fick-овом термодилуционом техником.<sup>120</sup> Према овој једначини, израчунава се фракција регургитације, на основу које се индиректно градира митрална регургитација: < 20% блага, 20–40% умерена, 40–60% умерена до тешка, и > 60% тешка .<sup>120</sup> Нажалост, овај метод има своја ограничења. Његова тачност зависи од тачности мерења минутног волумена, и друго, у случају постојања удружене аортне и митралне регургитације, само делимична, груба, процена фракције регургитације може бити учињена за сваки залистак.<sup>120</sup>

### 1.3.2. Doppler ехокардиографија

Митрална регургитација је релативно често, и важно валвуларно срчано обољење у клиничкој пракси, те је адекватна процена степена тежине регургитације од суштинског значаја за доношење одлуке о даљем начину лечења. Ехокардиографија је метод избора – „златни стандард“ за процену тежине митралне регургитације.<sup>123,124</sup> Међутим, техника трансторакалног ехокардиографског прегледа веома зависи од оператера. Трансезофагеална ехокардиографија, са тродимензионалном визуелизацијом, даје бољу укупну процену дисфункције митралног апарата и узрочних лезија, али је такође високо зависина од оператера, полуинвазивна је и обично захтева седацију пацијента.<sup>125</sup> Седација може утицати на степен митралне регургитације нарочито у случајевима исхемијске етиологије митралне регургитације.

Према Aklog-у и сарадницима, 90% пацијената са умереном до тешком (3+/4+) митралном регургитацијом који су подвргнути интраоперативној трансезофагеалној ехокардиографској евалуацији, имали су смањење процењеног степена митралне регургитације на умерену или благу, а у чак 30% пацијената митралну регургитацију није било могуће детектовати на интраоперативној трансезофагеалној ехокардиографији.<sup>89</sup> Слични резултати пријављени су и другим студијама , где је препознат утицај анестезије и седације на потцењивање степена процене реалне митралне регургитације.<sup>19,120</sup> Познато је да трансезофагеална ехокардиографија адекватно препознаје механизме валвуларне

дисфункције (пролапс листића/рестрикција покрета листића) и вероватно је техника која најбоље може да утврди структурна оштећења одговорна за инкомпетенцију залиска (руптура или елонгација хорде, руптура папиларног мишића, перфорација листића).

Иако трансезофагеална ехокардиографија најчешће адекватно идентификује абнормалности листића у пролапсу митралне валвуле, многи пацијенти ће имати лош квалитет слике због, смањене ултразвучне пенетрације кроз ожиљно ткиво, плућно ткиво испуњено ваздухом или вишка масног ткива.<sup>127</sup> Због варијација у квалитету слике и ултразвучног прозора, дводимензионалне трансоракалне ехокардиографије, систематско сегментно мапирање листића митралне валвуле често није лако доступно у свакодневној клиничкој пракси. Стандардни ехокардиографски преглед срчаних залистака подразумева колор Doppler визуелизацију протока, мерење трансвалвуларних брзина пулсним и континуираним Doppler-ом, ради процена степена регургитације.<sup>128</sup>

Колор Doppler визуелизација протока се користи као главна алатка, за процену степена митралне и аортне регургитације. Величина повратног млаза унутар претходне срчане шупљине (лева комора у случају аортне инсуфицијенције и лева преткомора у случају митралне инсуфицијенције) је директно пропорционална тежини регургитације.<sup>129</sup>

Постоје и нека ограничења ове методе:

а) мали степен митралне и аортне регургитације се налази у 70-80% за митралну, односно 5-10% за аортну валвулу у нормалној популацији<sup>78</sup>

б) уобичајено, величина млаза се пореди са величином леве преткоморе, што може бити недостатак овог метода за прецизну процену митралне регургитације<sup>79</sup>

в) место исхода и правац регургитационог млаза значајно може утицати на адекватну процену степена. Млаз који је периферни или ексцентричан, а не централан, може довести до озбиљног потцењивања степена регургитације, за чак до 40%.<sup>80,81</sup>

Квантификација митралне регургитације зависи од површине регургитантног млаза приказаног колор Doppler протоком, и односи се на холосистолне регургитације (табела 1).<sup>129</sup> Разликовање између благог и тешког степена регургитације коришћењем овог



метода је лако, али не и код процене интермедијалних степена. Мерење свих поменутих Doppler ехокардиографских параметара, у великој мери зависи од хемодинамских чинилаца као што су предходно оптерећење волуменом крви, накнадно оптерећење притиском, срчани ритам, анатомских параметра као што су димензије леве преткоморе, или техничких параметара као што је ултразвучни прозор, као и других, не мање важних, чинилаца као што је вештина и искуство ехокардиографера или квалитет и перформансе ехокардиографског апарата.<sup>128,129</sup> Из ових разлога, интерпретација података добијених колор Doppler протоком прилично је променљива, уз неслагање од 29% за аортну и 25% за митралну регургитацију.<sup>128,132</sup> Регургитациони волумен се такође може процењивати мерењем проксималне површине истоветних брзина (енгл. - proximal isovelocity surface area - PISA)<sup>133,134</sup> Ова метода мерења има неколико важних ограничења, као што је употреба параметара зависних од дијастолног протока, те ограничења која проистичу из компликованих математичких формула, које се користе за израчунавање.<sup>128</sup>

Према препорукама Америчког колеџа за кардиологију и Америчког удружења за срце, дводимензионална и Doppler ехокардиографија је индикована код свих пацијената са сумњом на митралну регургитацију ради потврде њеног присуства, и одређивања њене озбиљности (према функционалној класи).<sup>18</sup>

Ехокардиографска процена тежине функционалне митралне регургитације захтева интегрисану процену неколико параметара, укључујући величину и запремину срчаних шупљина, величину регургитационог млаза колор Doppler-ом, густине овог млаза континуираним Doppler-ом, и протока у плућним венама и преко митралне валвуле пулсним Doppler-ом.<sup>143</sup> Нове примене Doppler ехокардиографије омогућавају квантитативно мерење митралне регургитације, укључујући регургитантни волумен и површину регургитантног отвора. У асимптоматских болесника са значајном митралном регургитацијом, серијски ехокардиографски прегледи сваких 6 до 12 месеци за процену величине леве коморе и систолне функције су важни за оптимално одређивање времена операције.<sup>18</sup>

Стрес ехокардиографија такође може бити корисна у ових пацијената ради процене толеранције напора и озбиљности митралне регургитације, пораста плућног притиска и

контрактилне резерве.<sup>18,144</sup> Катетеризација срца и ангиографија, су обично резервисани за пацијенте у којих су резултати неинвазивних тестова неуверљиви или ради откривања истовремене болести коронарних артерија код пацијената подвргнутих хирургији митралне валвуле.<sup>9,18</sup>

Табела 1. Doppler ехокардиографска квантификација митралне регургитације

Ехокардиографски Параметри	Степени митралне регургитације				
	Тривијална 0,5	Блага 1+	Умерена 2+	Умерена до тешка 3+	Тешка 4+
MRJA (cm <sup>2</sup> )		<1,5	1,5-3,0	3,0-4,5	> 4,5
Mosaic JA (cm <sup>2</sup> )		< 3			>6
MJRA/LAA (%)		<15%	16-35%	36-55%	>55
PISA (MRERO) (cm <sup>2</sup> )	<0,1	0,1-0,29	0,3-0,39	0,4-0,49 cm <sup>2</sup>	≥ 0,5
Vena Contracta (cm)		<0,3	0,3-0,49	0,5-0,69	≥ 0,7
MRV (ml/beat)		< 30	30-44	45-59	≥ 60
MRF (%)	< 20	20-29	30-39%	40-49%	≥ 50%
MRERO (cm <sup>2</sup> )		< 0,2	0,2-0,29	0,3-0,39	> 0,4

MRJA– површина млаза митралне регургитације; Mosaic JA– површина мозаика млаза митралне регургитације; LAA – површина леве преткоморе; PISA (proximal isovelocity surface area); MRV– митрални регургитациони волумен; MRF– фракција митралне регургитације; MRERO – површина митралног регургитационог отвора.

### 1.3.3. Нуклеарна магнетна резонанца

Визуелизација употребном магнетне резонанце (енгл. - Magnetic Resonance Imaging – MRI) је трећа метода процене (квантификације) степена митралне регургитације. Заснива на процени регургитантног волумена, на основу разлике између ударних волумена срчаних шупљина.<sup>135</sup> Ударни волумени се израчунавају на основу појединачних узастопних слика - пресека (frame) као разлика између волумена на крају дијастоле и систоле за сваку срчану шупљину, односно комору.<sup>135</sup> Код здравих испитаника, ударни волумен десне коморе је готово једнак ударном волумену леве коморе. Свака разлика између две измерене запремине ударног волумена указује на количину крви која се враћа уназад преко инсуфицијентног залиска у дијастоли.

Процена је прецизна али ограничења методе су следеће:

а) мерење је поуздано једино у случају постојања само једне инсуфицијентне валвуле, у случају комбиноване аортне и митралне регургитације, разлика представља збир регургитационих волумена<sup>134</sup>

б) процена је тачна само уколико је трикуспидна валвула компетентна.<sup>134,135</sup>

Друга метода за квантификацију регургитације је cine MRI<sup>135,136</sup>. Овом методом до 40 слика једног или различитог пресека сними се у временској секвенци у којој се стандардним MRI сними осам пресека. Ови секвенцијални снимци се затим могу приказати као филмски клип који визуелизује куцајуће срце. Овакав приступ назива се gradient - echo или cine MRI. Посебно за аортну валвулу, овај метод може да прави разлику између антероградног и ретроградног протока током срчног циклуса кроз анализу светлих или тамних voxel-а у усходној аорти, омогућавајући да се ретроградни ток може директно измерити.<sup>135,137</sup> Дијастолни ретроградни аортни проток једнак је аортном регургитационом волумену и у блиској је корелацији са волуметријском cine MRI.<sup>134,135</sup>

Према Kizilbash A. и сарадницима, MRI даје тачна мерења регургитантног тока која су у доброј корелацији са квантитативном Doppler евалуацијом, а поред тога, то је најпрецизнија неинвазивна техника за мерење волумена леве коморе на крају систоле и дијастоле као и масе леве коморе.<sup>138</sup>

Што се тиче процена митралне регургитације, MRI се у последњих неколико година сматра поузданијим у односу на ехокардиографију. У ствари, постоји више студија поређења две методе.<sup>123,124</sup>

Квантификација тежине митралне регургитације заснива се на израчунавању митралног регургитантног волумена (MRV) као разлике између ударног волумена леве коморе (LVSV) и аортног антероградног ударног волумена (AoSV) односно  $MRV \text{ (ml/по удару)} = LVSV - AoSV$ . Регургитациона фракција (RF) је проценат који се добија када се митрални регургитациони волумен (MRV) подели са ударним волуменом леве коморе (LVSV) односно  $RF \text{ (\%)} = (MRV \div LVSV) \times 100$ .<sup>124</sup>

Овај метод за квантификацију митралне регургитације може се примењивати и код постојања аортне регургитације, докле год се антероградни ток у аорти посматра као антероградни ударни волумен (AoSV).

Градирање степена тежине митралне регургитације на основу регургитационе фракције (RF) врши се на следећи начин:

1+ блага митрална регургитација  $RF \leq 15\%$ ,

2+умерена митрална регургитација  $RF 16-24\%$ ,

3+умерена до тешка митрална регургитација  $RF 25-42\%$ ,

4+тешка митрална регургитација  $RF > 42\%$ .<sup>124</sup>

Кардиоваскуларни MRI има бројне предности као што су прецизно одређивање волумена десне и леве коморе и функцију, мерења волумена аортног протока, а у исхемијској митралној регургитацији, свеобухватну процену регионалне миокардне функције и виталности.<sup>139,141</sup> Када се користи оптимално, MRI може да буде допуна ехокардиографији у процени митралне регургитације, посебно код пацијената код којих трансторакална ехокардиографија није дала адекватне информације.<sup>142</sup>

Коначно, MRI превазилази ограничења ехокардиографије као што су преклапање структура, лош ултразвучни прозор, артефакте или контраиндикације за полуинвазивну трансезофагелану ехокардиографију.<sup>123</sup> Нажалост, MRI је скупа и сам преглед дуго траје, и доступна је само у специјализованим центрима, те стога није погодна за рутинско праћење пацијената у свакодневној клиничкој пракси. У закључку, процена медицинске историје пацијента и пажљиви физикални преглед су прва и најкориснија дијагностичка средства и могу, сами по себи, довести до клиничке дијагнозе.

Додатне студије попут срчане магнетне резонанце су индиковане као допуна ехокардиографској евалуацији у квантификацији степена митралне регургитације у интермедијерним степенима тежине инсуфицијенције, када постоје технички проблеми које ултразвучна дијагностика из горе наведених разлога не може да превазиђе.

#### **1.4. Динамички баланс аортомитралне спојнице**

Аортна и митрална валвула су дуго биле посматране као две одвојене анатомске структуре, и због тога и проучавене засебно, као да њихова функција не зависи једна од друге. Међутим, аортни залистак се више не може разумети као структура састављена искључиво од три једнака листића који пасивно следе промене у току крви. Недавне студије су показале да она уствари укључује три неједнака листића, синусе Валсалве, синотубуларну спојницу, коронарне отворе - односно отворе коронарних артерија и излазни тракт леве коморе.

Нека ранија истраживања описала су аортни валвуларни комплекс укључујући и корен аорте као динамичну структуру која се шири пре и за време фазе ејекције тј. истискивања крви, услед чега развија механизам којим се смањује стрес на листиће и максимално повећава ефекат функције леве коморе.<sup>145-150</sup>

Тродимензионалне промене митралног анулуса за време срчаног циклуса такође су добро познате и описане у литератури.<sup>151,152</sup>

Неколико аутора је утврдило да постоји интертригонална непокретност, али без јасног објашњења механизма које доводи до оваквог функционалног исхода. Зато што митрални и аортни листићи деле заједничку миокардну пумпу, претпоставља се да не само да раде у синхронији - односно заједно, већ да вероватно утичу на међусобне геометријске промене у току срчаног циклуса.<sup>153-156</sup>

У покушају да се јасно дефинишу ове промене, рађене су различите студије са тродимензионалним сонометријским испитивањима аортног и митралног прстена, у односу на притиске у левој комори и притиске у аорти у време нормалног срчаног циклуса.<sup>157,158</sup>

Ове студије су показале су да постоји такозвана аортомитрална синхронија, односно да аортни и митрални залистак имају заједничку субаортну завесу. Ово фиброзно ткиво је учвршћено са два троугла, односно тригона Т1 и Т2, и налази се одмах испод левог и некоронарног аортног листића и у континуитету је са предњим листићем митралне валвуле. Због тога, могло се закључити да митрална и интертригонална дистанца, и аортна завеса, јесу заједничка структура митралноаортног споја (шема 3).

За време касне дијастоле и систоле, база аортног заиска и митралноаортни спој се шире, док остатак митралног прстена остаје контрахован. За време ране дијастоле митрални прстен се шири док митралноаортна спојница остаје смањена, односно редукована. Ово је веома ефикасан физиолошки механизам који побољшава пуњење леве коморе као и њено пражњење у току срчног циклуса.

Упркос добро познатој анатомској близини аортног и митралног залиска, дуго су посматрани како функционално тако и хируршки као два одвојене структуре. Временом дошло је до преиспитивања овог поједностављеног приступа.

Нова сазнања у патофизиологији функционалне митралне болести довеле су до закључка да се овај залистак мора посматрати и разумевати као интегрални део леве коморе, при чему су и последње детаљне студије комплексне функционалне анатомије аортног залиска показале да је у сагледавању аортикомитралног апарата као јединствене физиолошке целине потребно укључити и излазни тракт леве коморе.<sup>146-150</sup>

Коректна функција једног залиска захтева интегритет другог, и последично узајамна хируршка интервенција на једном залиску мора узети у обзир ефекте те интервенције на другом.

Van Renterghem и сарадници, у огледима спроведеним на псима, описали су хетерогено кретање аортне ануларне базе са ширењем аортомитралне спојнице, док су остали сегменти миокарда били контраховани.<sup>147</sup> У току ових мерења веома бучни сигнали и подаци који су добијени у мање од половине експерименталних животиња могли су да објасне разлику у односу на неке касније студије, које су потврдиле да постоји систолна експанзија аортомитралне спојнице, али су такође показале да постоји симултана, истовремена, експанзија друга два сегмента у статистички сигнификантном односу. Покрети митралног прстена такође су детаљно описани коришћењем радиофреквентних маркера као и тродимензионалне сонометрије.<sup>151,153,154,158,159</sup>

Следећи претходне студије, максимална површина прстена митралног залиска је посматрана за време ране дијастоле, при чему је највећа редуција величине прстена била мерена пре систолног периода. Пропорционална разлика у односу на неке раније студије се објашњавало овим новијим студијама и хемодинамским условима за које је било познато да значајно утичу на контракцију митралног прстена.<sup>151</sup>

Интересовање истраживача усмерено је ка хетерогеном кретању митралног прстена са неочекиваном систолном експанзијом предњег дела прстена.<sup>153,154</sup> Анатомики, оба залиска се налазе у заједничком отвору базе леве коморе и одвојене су аортном завесом, која је учвршћена са два фиброзна тригона, Т1 и Т2. Нагоре, односно супериорно, аортна завеса је део корена аорте, а инфериорно је у континуитету са предњим листићем митралног залиска.<sup>160,161</sup>

Показано је да су аортни и митрални залистак део јединствене структуре. Оба залиска деле заједнички простор, такозвану субаортну завесу, али такође функционишу у садејству, у синхронији, повећавајући узајамну функцију током срчаног циклуса. За време ране дијастоле митрални отвор постаје већи захваљујући веома значајном проширењу његовог anterioposteriornог и трансверзалног дијаметра.

Anterioposteriornо увећање је примарно узроковано ширењем posteriornог анулуса, али такође и померањем интертригоналне површине према аортном отвору, који се у целини редукује у току ове фазе срчаног циклуса. За време систоле, аортни отвор се шири укључујући и померање интертригоналних простора према задњем сегменту митралног прстена, и на тај начин доводи до поспешивања ејекције, истискивања крви у систоли. Синхронизовани покрети митралног и аортног прстена су комплексни механизми, креирани да побољшају пуњења у пражњења леве коморе. Ови налази имају веома значајни утицај на клиничке закључке, и у доношењу одлуке у току преоперативног разматања пацијената који су кандидати за операције залистака.

Митрални или аортни залистак, замењени ригидним протезама, значајно утичу на физиолошке покрете другог залиска. Ако је залистак реконструисан, мисли се првенствено на митрални, уметање ригидног анулопластичног прстена које имобилише не само задњи митрални листић већ и аортну завесу, скоро извесно утиче на динамику аортног залиска који није оперисан.



Слично се може очекивати и у супротном случају, када је примарна операција она која се тиче аортног залиска, са дилемом да ли оперисати или не умерени степен митрале инсуфицијенције. Имајући у виду описане физиолошке и патофизиолошке механизме, закључци изведени из резултата наше студије, у значајној мери били су зависни од горе наведених анатомских и физиолошких утицаја.

## 2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ истраживања је да се испита еволуцију умерене и умерене до тешке митралне регургитације након изоловане хируршке замене тешко стенозираног аортног залиска, и да се идентификују прогностички индикатори за перзистентну постоперативну митралну регургитацију. У оквиру овог циља постављени су посебни циљеви истраживања:

1. Упоређивање ехокардиографских параметара функционисања митралног залиска и морфологије леве коморе, измерених пре и након операције тешке аортне стенозе.
2. Одређивање потенцијалних ехокардиографских предиктора, индикатора, који антиципирају изостанак смањења тежине митралне регургитације и изостанак реверзног ремоделовања леве коморе након операције тешке аортне стенозе.
3. Формулисање препоруке – да ли је потребно оперисати умерену и умерено до тешку функционалну митралну регургитацију истовремено са хируршком заменом аортне валвуле.

### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

#### **3.1. Дизајн студије**

Студија је осмишљена као ретроспективна, опсервациона, дескриптивна и по типу студије случајева и контроле. Истраживање је вршено на Институту за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ у Београду. Сви прегледи и ехокардиографска мерења учињена су на Клиници за кардиохирургију Института.

Постављене су следеће радне хипотезе:

1. Умерена и умерено до тешка секундарна митрална регургитација код болесника који су оперисали тешку аортну стенозу, се не смањује у тежини током постоперативног периода;
2. Након операције тешке аортне стенозе, уколико болесници имају перзистентну умерену и умерено до тешку митралну регургитацију, не долази до реверзног ремоделовања леве коморе.

#### **3.2. Испитивана популација**

Од јануара 2007. до децембра 2013. год., укупно је 1104 пацијената подвргнуто изолованој хируршкој замени тешко стенозираног аортног залиска, на Институту за кардиоваскуларне болести Дедиње у Београду у Србији. Анализом преоперативних карактеристика оперисаних пацијената, формирана је испитивана група ове студије.

Из свеобухватне групе оперисаних пацијената искључени су пацијенти са:

- 1) морфолошким променама на митралном апарату (постреуматске промене и инфективни ендокардитис)
- 2) калцификатима или фиброзом листића
- 3) руптуром хорде
- 4) пролапсом листића
- 5) значајним сужењем коронарних крвних судова
- 6) претходном операцијом на отвореном срцу
- 7) урођеном срчаном маном.

Након примене ексклузионих критеријума, у студију је укључено 39 испитаника.

Примарно, пацијенти су били подељени у две групе, на основу побољшања или одсуства побољшања функционалне митралне регургитације, што је евидентирано на последњем, контролном, ехокардиографском прегледу након хируршке замене аортног залиска:

- 1) група са перзистентном функционалном митралном регургитацијом (14 болесника) остала је у степену умерене и умерене до тешке митралне регургитације (2+ и 3+) након хируршке замене аортне валвуле,
- 2) група са редукованом функционалном митралном регургитацијом (25 болесника) имала је смањење степена митралне регургитације (мање од 2+) након хируршке замене аортне валвуле.

Секундарно, формирали смо додатне две групе болесника, на основу вредности индексираних ефективних површина отвора аортне протезе (енгл. - EOA<sub>i</sub>).

Вредности ефективне површине отвора аортне протезе (енгл. - EOA) преузете су из спецификације коју су штампали произвођачи протеза. Ова вредност је индексирана са површином тела пацијента да би се добила индексирана вредност ефективне површине отвора аортне протезе.

- 1) Група са несуклађеношћу протеза - пацијент (енгл. - Prosthesis-patient mismatch - PPM) (7 пацијента) имала је  $EOAi \leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ .
- 2) Група са ускалђеношћу протеза- пацијент (енгл. - Non prosthesis-patient mismatch - non PPM) (32 пацијента) имала је  $EOAi > 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ .

Вредности, дистрибуција и учесталост преоперативних и постоперативних варијабли између група су упоређиване, да би се одредило има ли значајне разлике између група које су повезане са постоперативним побољшањем или погоршањем степена функционалне митралне регургитације.

Хируршка замена аортне валвуле учињена је са механичком St. Jude Medical™ Hemodynamic Plus аортном валвулом у 36 пацијента и St. Jude Medical™ Biocor™ Pericardial Stented ткивном валвулом у 3 пацијента.

### **3.2.1. Подаци о испитаницима**

Од свих укључених испитаника, анамнезом и увидом у медицинску документацију, ретроспективно су прикупљени следећи подаци и унети у јединствену електронску базу података:

- демографске карактеристике: пол, старост, телесна тежина и висина, телесна површина, индекс телесне масе, и
- анамнестички подаци: функционална класа, присуство тегоба срчане слабости, присуство атријалне фибрилације

### 3.3. Ехокардиографски параметри

Сви пацијенти укључени у студију имали су преоперативну и постоперативну трансторакалну ехокардиографску евалуацију: М-mod, дводимензиони, спектрални и Color Doppler, анализом уобичајених равни (дуга и кратка парастернална осовина, апикални 3-, 4- и 5-коморски пресек). Ехокардиографско испитивање је урађено према препорукама водича Европског Удружења за Ехокардиографију (енгл. -European Association of Echocardiography) и Америчког Друштва за Ехокардиографију (енгл. - American Society of Echocardiography).<sup>9,10,18,43,143,170</sup>

Мерени су и прикупљени следећи преоперативни и постоперативни ехокардиографски параметри.

Ехокардиографски параметри који су измерени преоперативно:

- 1) максимални градијент притиска над аортним залиском,
- 2) средњи градијент притиска над аортним залиском,
- 3) површина отвора аортног залиска,
- 4) дијаметар леве коморе на крају дијастоле,
- 5) дијаметар леве коморе на крају систоле,
- 6) дебљина међукоморског септума
- 7) дебљина задњег зида леве коморе,
- 8) дијаметар леве преткоморе,
- 9) ејекциона фракција леве коморе,
- 10) степен митралне регургитације,
- 11) степен трикуспидне регургитације,
- 12) систолни притисак у десној комори.

Ехокардиографски параметри који су измерени постоперативно:

- 1) индексирана ефективна површина отвора аортне протезе,
- 2) максимални градијент притиска над аортном протезом,
- 3) средњи градијент притиска над аортном протезом,
- 4) дијаметар леве коморе на крају дијастоле,
- 5) дијаметар леве коморе на крају систоле,
- 6) дебљина међукоморског септума
- 7) дебљина задњег зида леве коморе,
- 8) дијаметар леве преткоморе,
- 9) ејекциона фракција леве коморе,
- 10) степен митралне регургитације,
- 11) тежина трикуспидне регургитације,
- 12) систолни притисак у десној комори.

Дијагноза тешке стенозе аортног залиска постављена је на основу преоперативног ехокардиографског прегледа, према критеријумима Америчког Колеца за Кардиологију и Америчког Удружења за срце (енгл. - American College of Cardiology/American Heart Association).<sup>18</sup>

Тешка аортна стеноза дефинисана је као сужење аортног залиска код кога је:

1. Брзина млаза аортног протока била већа од 4 m/sec.
2. Средњи градијент притсака био већи од 40 mmHg.
3. Површина отвора аортног залиска (AVA-aortic valve area) била мања од 1 cm<sup>2</sup>.
4. Индексирна површина отвора аортног залиска мања од 0,6 cm<sup>2</sup>/ m<sup>2</sup>.

У студији је степен митралне регургитације градиран ехокардиографским прегледом, а на основу критеријума Америчког Друштва за Ехокардиографију (American Society of Echocardiography).<sup>18,143</sup>

Ехокардиографска градација степена митралне регургитације:

- 1) 0 за одсуство регургитације,
- 2) 0,5 за тривијалну,
- 3) 1+ за благу,
- 4) 2+ за умерену,
- 5) 3+ за умерену до тешку,
- 6) 4+ за тешку.

### **3.3.1. Ехокардиографско праћење пацијената**

Постоперативни ехокардиографски преглед рутински је рађен пред отпуст пацијената са Института. Удаљени контролни ехокардиографски прегледи, у склопу праћења, рађени су у различитим временским интервалима након операције, на основу дискреционог права кардиолога који су контролисали пацијенте. Удаљени контролни ехокардиографски прегледи су урађени код 100% (39/39) пацијената.



### 3.4 Одобрење Етичког комитета

Студија је одобрена је Етичког комитета Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, као и од стране Етичког комитета Медицинског Факултета Универзитета у Београду.

### 3.5 Статистичка анализа

У првој етапи статистичке обраде података формирана је база података, а затим учињено сређивање, груписање и табелирање резултата. У приказивању резултата истраживања коришћене су статистичке табеле дистрибуције фреквенција, као и непосредна анализа табеларних података и анализа на основу графичког приказивања.

Сви резултати су исказани као средња вредност  $\pm$  стандарна девијација (SD) или као апсолутна вредност и проценат. Статистичка анализа учињена је коришћењем Студентовог независног т-теста, т-теста парних узорака,  $\chi^2$  или Фишеровог екзактног теста (Fisher's exact test) или Вилкопсоновог теста означених рангова (Wilcoxon signed-rank test). Статистичка значајност дефинисана је као вредност  $p$  мања од 0.05.

За статистичку анализу коришћен је SPSS за Windows, верзија 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Група смањене функционалне митралне регургитације насупрот групи перзистентне функционалне митралне регургитације

У кохорти од 39 пацијената, 25 (65%) је смањило функционалну митралну регургитацију (FMR) постоперативно, док је 14 (35%) имало перзистирајућу функционалну митралну регургитацију (FMR) постоперативно. Није постојала разлика у демографским, клиничким и ехокардиографским параметрима између група, изузев ејекционе фракције леве коморе (LVEF). Група са перзистентном функционалном митралном регургитацијом (FMR) имала је ниже преоперативне вредности ејекционе фракције леве коморе (LVEF) ( $41.79 \pm 17.93$  vs.  $53.6 \pm 14.76$ ,  $p=0.033$ ) (Table 1).

Средњи одложени период праћења био је  $42.64 \pm 20.72$  месеци у групи са перзистентном функционалном митралном регургитацијом (FMR) и  $37.72 \pm 25.13$  месеци у групи са смањеном функционалном митралном регургитацијом (FMR) ( $p=0.537$ ).

#### 4.1.1. Група са перзистентном функционалном митралном регургитацијом - пре и после хируршке замене аортног залиска

Након хируршке замене аортног залиска вршни и средњи трансвалвуларни градијенти значајно су смањени. Градијенти мерени преко аортне протезе били су значајно мањи у односу на градијенте мерене преко природне стенозиране аортне валвуле. Преостали ехокардиографски параметри нису се значајно променили (графикон 1, табела 2).

#### **4.1.2. Група са смањеном функционалном митралном регургитацијом - пре и после хируршке замене аортног залиска**

Након хируршке замене аортног залиска вршни и средњи трансвалвуларни градијенти занчајно су смањени. Градијенти мерени преко аортне протезе били су значајно мањи у односу на градијенте мерене преко природне стенозиране аортне валвуле. Поред тога, дијастолни и систолни пречници леве коморе (LVEDD, LVESD), дебљина септума и задњег зида леве коморе су били значајно смањени (графикон 2, табела 3). Другим речима, постоји значајно реверзибилно ремоделовање леве коморе у овој групи пацијената.

#### **4.2. Група са неусклађеношћу протеза/пацијент (PPM group) на супрот групи са усклађеношћу протеза/пацијент (non PPM group)**

У кохорти од 39 пацијената, 32 (82%) су били у групи са усклађеношћу протеза/пацијент (*non PPM group*) ( $EOAi > 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), а 7 (18%) болесника је било у групи са неусклађеношћу протеза/пацијент (*PPM group*) ( $EOAi \leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ). Није постојала разлика у демографским, клиничким и ехокардиографским параметрима између група, изузев старости пацијента. Пацијенти са неусклађеношћу протеза/пацијент (*PPM*) су били старији ( $60.50 \pm 10.68$  vs.  $71.00 \pm 6.16$ ,  $p=0.017$ ) (табела 4). Средњи одложени период праћења био је  $36.47 \pm 20.12$  месеца у групи са усклађеношћу протеза/пацијент (*non PPM*) и  $53.29 \pm 33.63$  месеца у групи са неусклађеношћу протеза/пацијент (*PPM*) ( $p = 0.086$ ).

#### **4.2.1. Група са неусклађеношћу протеза/пацијент (PPM group) – пре и после хируршке замене аортног залиска**

Након хируршке замене аортног залиска вршни и средњи трансвалвуларни градијенти значајно су смањени. Градијенти мерени преко аортне протезе били су значајно мањи у односу на градијенте мерене преко природне стенозиране аортне валвуле. Преостали ехокардиографски параметри нису се значајно променили. Степен митралне регургитације остао је  $\geq 2+$  у 57.1% пацијената, а смањен испод  $2+$  у 42.9% ( $p=0.125$ ) (табела 5).

#### **4.2.2. Група са усклађеношћу протеза/пацијент (non PPM group) – пре и после хируршке замене аортног залиска**

Након хируршке замене аортног залиска вршни и средњи трансвалвуларни градијенти значајно су смањени. Градијенти мерени преко аортне протезе били су значајно мањи у односу на градијенте мерене преко природне стенозиране аортне валвуле. Поред тога, дијатолни и систолни пречници леве коморе (LVEDD, LVESD), дебљина септума и задњег зида леве коморе су били значајно смањени. Другим речима, постоји значајно реверзibilно ремоделовање леве коморе у овој групи пацијената. Друго важно сазнање је да је митрална регургитација била редукована испод  $2+$  у већине пацијената (65.6%) ( $p=0.001$ ) (табела 6).

Табела 2. Поређење базичних карактеристика пацијената у односу на перзистенцију FMR

Варијабле	Перзистентна FMR (n=14)	Побољшана FMR (n=25)	p value
Старост (године)	59.36 ± 12.57	64.08 ± 9.45	0.192
Женски пол	6 (42.9%)	17 (68%)	0.126
BSA (m <sup>2</sup> )	1.79 ± 0.17	1.84 ± 0.16	0.363
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.17 ± 3.61	26.60 ± 5.27	0.373
Атријална фибрилација	1 (7.1%)	5 (20%)	0.391
NYHA функционална класа			
II	13 (92.9%)	24 (96%)	1.000
III	1 (7.1%)	1 (4%)	
TAV	13 (92.9%)	22 (88%)	1.000
AVA (cm <sup>2</sup> )	0.69 ± 0.18	0.61 ± 0.17	0.200
Вршни градијент (mmHg)	90.57 ± 32.73	109.08 ± 29.07	0.076
Средњи градијент (mmHg)	54.86 ± 20.21	70.72 ± 25.44	0.053
LVEDD (mm)	57.86 ± 11.45	52.40 ± 5.92	0.115
LVESD (mm)	41.50 ± 12.46	35.20 ± 7.19	0.052
Дебљина септума (mm)	11.86 ± 1.79	12.04 ± 1.88	0.769
Дебљина задњег зида (mm)	11.86 ± 1.56	11.72 ± 1.46	0.785
LA (mm)	41.86 ± 4.80	43.00 ± 4.55	0.465
LVEF (%)	41.79 ± 17.93	53.6 ± 14.76	<b>0.033</b>
TR степен			
0	7 (50%)	14 (56%)	1.000
I	3 (21.4%)	5 (20%)	
II	4 (28.6%)	6 (24%)	
RVSP (mmHg)	47.33 ± 8.45	44.00 ± 10.95	0.529
EAOi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	1.15 ± 0.39	1.13 ± 0.29	0.846

FMR – функционална митрална регургитација; BSA – телесна површина; BMI – индекс телесне масе ; TAV – трикуспидни аортни залистак; AVA – површина аортног записка; LVEDD – енддијастолни пречник леве коморе; LVESD – ендсистоли пречник леве коморе; LA – пречник леве преткоморе; LVEF – ејекциона фракција леве коморе; TR – трикуспидна регургитација; RVSP – систолни притисак десне коморе; EAOi – индексирани ефективни отвор аортне валвуле. Резултати су представљени као средња вредност ± стандардна девијација или као апсолутне вредности (проценти).

Табела 3. Промене у ехокардиографским параметрима након AVR (група са перзистирајућом FMR)

Варијабле	Преоперативно	Одложено праћење	p value
Вршни градијент (mmHg)	90.57 ± 32.73	29.14 ± 8.74	<b>0.001</b>
Средњи градијент (mmHg)	54.86 ± 20.21	15.93 ± 5.18	<b>0.001</b>
LVEDD (mm)	57.62 ± 11.88	57.69 ± 11.82	0.861
LVESD (mm)	41.31 ± 12.95	40.92 ± 13.87	0.687
Дебљина септума (mm)	11.92 ± 1.85	11.46 ± 1.94	0.190
Дебљина задњег зида (mm)	11.92 ± 1.61	11.46 ± 1.90	0.111
LA (mm)	41.77 ± 4.99	42.15 ± 4.69	0.457
LVEF (%)	41.92 ± 18.66	41.62 ± 15.75	0.824
TR степен			
0	7 (50%)	6 (46.2%)	
I	3 (21.4%)	2 (15.4%)	0.739
II	4 (28.6%)	5 (38.5%)	
RVSP (mmHg)	44.00 ± 6.48	39.75 ± 9.00	0.582

AVR – хируршка замена аортне валвуле; FMR – функционална митрална регургитација; LVEDD – енддијастолни пречник леве коморе; LVESD – ендсистоли пречник леве коморе; LA – пречник леве преткоморе; LVEF – ејекциона фракција леве коморе; TR – трикуспидна регургитација; RVSP – систолни притисак десне коморе. Резултати су представљени као средња вредност ± стандардна девијација или као апсолутне вредности (проценти).

Табела 4. Промене у ехокардиографским параметрима након AVR (група са смањеном FMR)

Варијабле	Преоперативно	Одложено праћење	p value
Вршни градијент (mmHg)	109.08 ± 29.07	27.48 ± 7.25	<b>0.001</b>
Средњи градијент (mmHg)	70.72 ± 25.44	14.60 ± 4.6	<b>0.001</b>
LVEDD (mm)	52.40 ± 5.92	50.00 ± 3.38	<b>0.014</b>
LVESD (mm)	35.20 ± 7.19	32.08 ± 5.11	<b>0.006</b>
Дебљина септума (mm)	11.96 ± 1.88	10.71 ± 1.40	<b>0.001</b>
Дебљина задњег зида (mm)	11.67 ± 1.47	10.75 ± 1.07	<b>0.003</b>
LA (mm)	43.00 ± 4.55	41.68 ± 4.00	0.063
LVEF (%)	53.60 ± 14.76	57.40 ± 7.79	0.140
TR степен			
0	14 (56%)	12 (48%)	
I	5 (20%)	8 (32%)	
II	6 (24%)	4 (16%)	0.714
III	0	1 (4%)	
RVSP (mmHg)	44.00 ± 12.02	37.38 ± 3.89	0.123

AVR – хируршка замена аортне валвуле; FMR – функционална митрална регургитација; LVEDD – енддијастолни пречник леве коморе; LVESD – ендсистоли пречник леве коморе; LA – пречник леве преткоморе; LVEF – ејекциона фракција леве коморе; TR – трикуспидна регургитација; RVSP – систолни притисак десне коморе. Резултати су представљени као средња вредност ± стандардна девијација или као апсолутне вредности (проценти).

Табела 5. Поређење базичних карактеристика пацијената у односу на ЕОАi

Варијабле	Non PPM (n=32)	PPM (n=7)	p value
Старост (г)	60.50 ± 10.68	71.00 ± 6.16	<b>0.017</b>
Женски пол	18 (56.3%)	5 (71.4%)	0.678
BSA (m <sup>2</sup> )	1.82 ± 0.18	1.85 ± 1.00	0.664
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.89 ± 4.97	26.98 ± 3.67	0.588
Атријална фибрилација	4 (12.5%)	2 (28.6%)	0.290
NYHA функционална класа			
II	31 (96.9%)	6 (85.7%)	0.331
III	1 (3.1%)	1 (14.3%)	
TAV	28 (87.5%)	7 (100%)	1.000
AVA (cm <sup>2</sup> )	0.62 ± 0.15	0.73 ± 0.27	0.350
Вршни градијент (mmHg)	105.16 ± 32.53	90.00 ± 22.95	0.251
Средњи градијент (mmHg)	66.19 ± 25.84	59.71 ± 18.98	0.536
LVEDD (mm)	54.41 ± 9.31	54.14 ± 4.53	0.943
LVESD (mm)	37.63 ± 10.51	36.71 ± 5.62	0.826
Дебљина септума (mm)	11.97 ± 1.88	12.00 ± 1.73	0.968
Дебљина задњег зида (mm)	11.72 ± 1.57	12.00 ± 1.00	0.654
LA (mm)	42.56 ± 4.98	42.71 ± 2.50	0.938
LVEF (%)	49.69 ± 17.73	47.86 ± 12.20	0.797
TR степен			
0	16 (50%)	5 (71.4%)	0.255
I	6 (18.8%)	2 (28.6%)	
II	10 (31.3%)	0 (0%)	
MR степен			
2+	23 (71.9%)	6 (85.7%)	0.653
3+	9 (28.1%)	1 (14.3%)	

ЕАОi – индексирани ефективни отвор аортне валвуле; non PPM – усклађеност протеза/пацијент; PPM – неусклађеност протеза/пацијент; BSA – телесна површина; BMI – индекс телесне масе ; TAV – трикуспидни аортни залистак; AVA – површина аортног залиска; LVEDD – енддијастолни пречник леве коморе; LVESD – ендсистоли пречник леве коморе; LA – пречник леве преткоморе; LVEF – ејекциона фракција леве коморе; TR – трикуспидна регургитација; MR – митрална регургитација; Резултати су представљени као средња вредност ± стандардна девијација или као апсолутне вредности (проценти).



Табела 6. Промене у ехокардиографским параметрима по AVR (EOAi ≤ 0.85 група)

Варијабле	Преоперативно	Одложено праћење	p value
Вршни градијент (mmHg)	90.00 ± 22.95	31.86 ± 10.61	<b>0.002</b>
Средњи градијент (mmHg)	59.71 ± 18.98	17.14 ± 6.52	<b>0.002</b>
LVEDD (mm)	53.00 ± 3.69	52.17 ± 4.62	0.419
LVESD (mm)	35.50 ± 5.01	35.83 ± 5.19	0.721
Дебљина септума (mm)	11.80 ± 1.79	11.00 ± 1.41	0.374
Дебљина задњег зида (mm)	12.00 ± 1.00	11.60 ± 0.89	0.374
LA (mm)	42.67 ± 2.73	42.83 ± 1.72	0.867
LVEF (%)	49.17 ± 12.81	52.50 ± 10.84	0.102
TR степен			
0	5 (71.4%)	3 (50%)	
I	2 (28.6%)	2 (33.3%)	0.157
II	0 (0%)	1 (16.7%)	
MR степен			
≥2+	7 (100%)	3 (57.1%)	0.125
<2+	0 (0%)	4 (42.9%)	

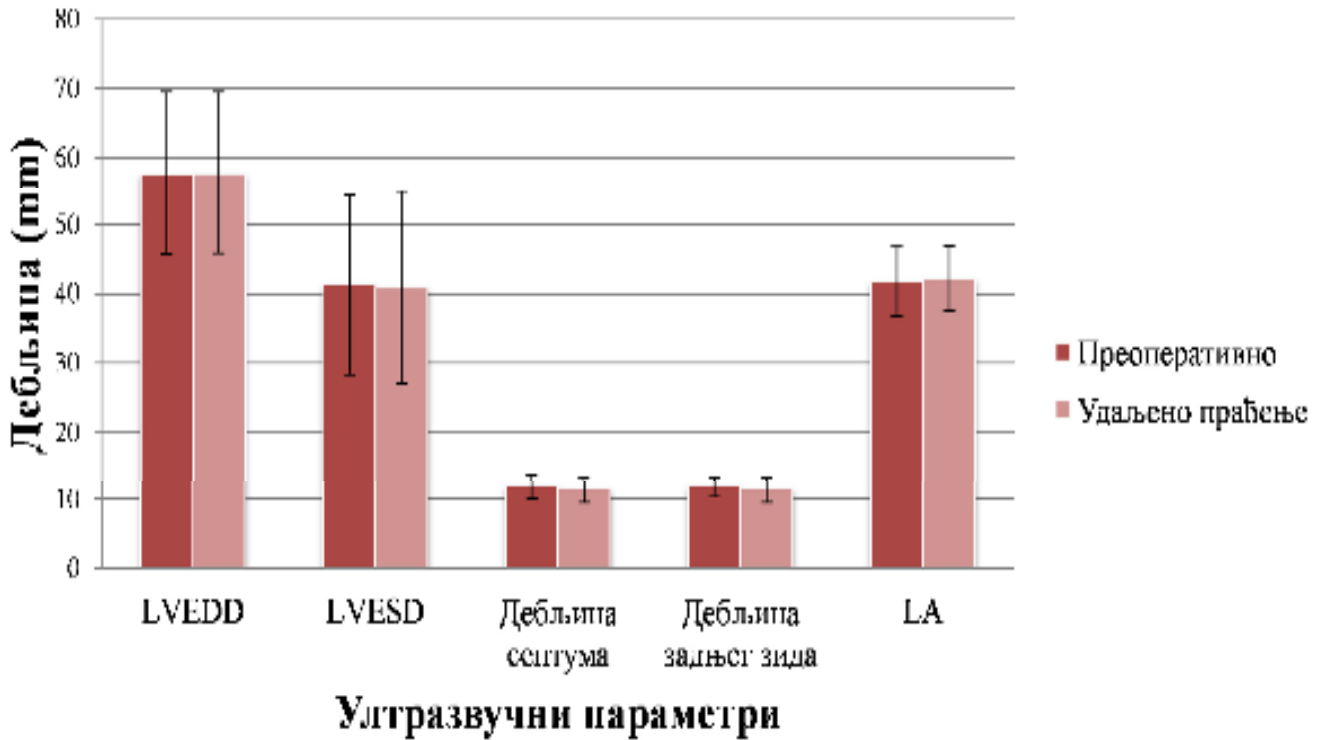
AVR – хируршка замена аортне валвуле; EAOi – индексирани ефективни отвор аортне валвуле; LVEDD – енддијастолни пречник леве коморе; LVESD – ендсистоли пречник леве коморе; LA – пречник леве преткоморе; LVEF – ејекциона фракција леве коморе; TR – трикуспидна регургитација; MR – митрална регургитација; Резултати су представљени као средња вредност ± стандардна девијација или као апсолутне вредности (проценти).

Табела 7. Промене у ехокардиографским параметрима по AVR (EOAi &gt;0.85 група)

Варијабле	Преоперативо	Одложено праћење	p value
Вршни градијент (mmHg)	105.16 ± 32.53	27.25 ± 6.92	<b>0.001</b>
Средњи градијент (mmHg)	66.19 ± 25.84	14.63 ± 4.32	<b>0.001</b>
LVEDD (mm)	54.41 ± 9.31	52.72 ± 8.70	<b>0.030</b>
LVESD (mm)	37.63 ± 10.51	34.97 ± 10.58	<b>0.005</b>
Дебљина септума (mm)	11.97 ± 1.88	10.97 ± 1.68	<b>0.001</b>
Дебљина задњег зида (mm)	11.72 ± 1.57	10.91 ± 1.49	<b>0.001</b>
LA (mm)	42.56 ± 4.98	41.66 ± 4.50	0.113
LVEF (%)	49.69 ± 17.73	51.91 ± 13.88	0.281
TR grade			
0	16 (50%)	15 (46.9%)	
I	6 (18.8%)	8 (25%)	
II	10 (31.3%)	8 (25%)	0.906
III	0 (0%)	1 (3.1%)	
MR grade			
≥2+	32 (100%)	11 (34.4%)	<b>0.001</b>
<2+	0 (0%)	21 (65.6%)	

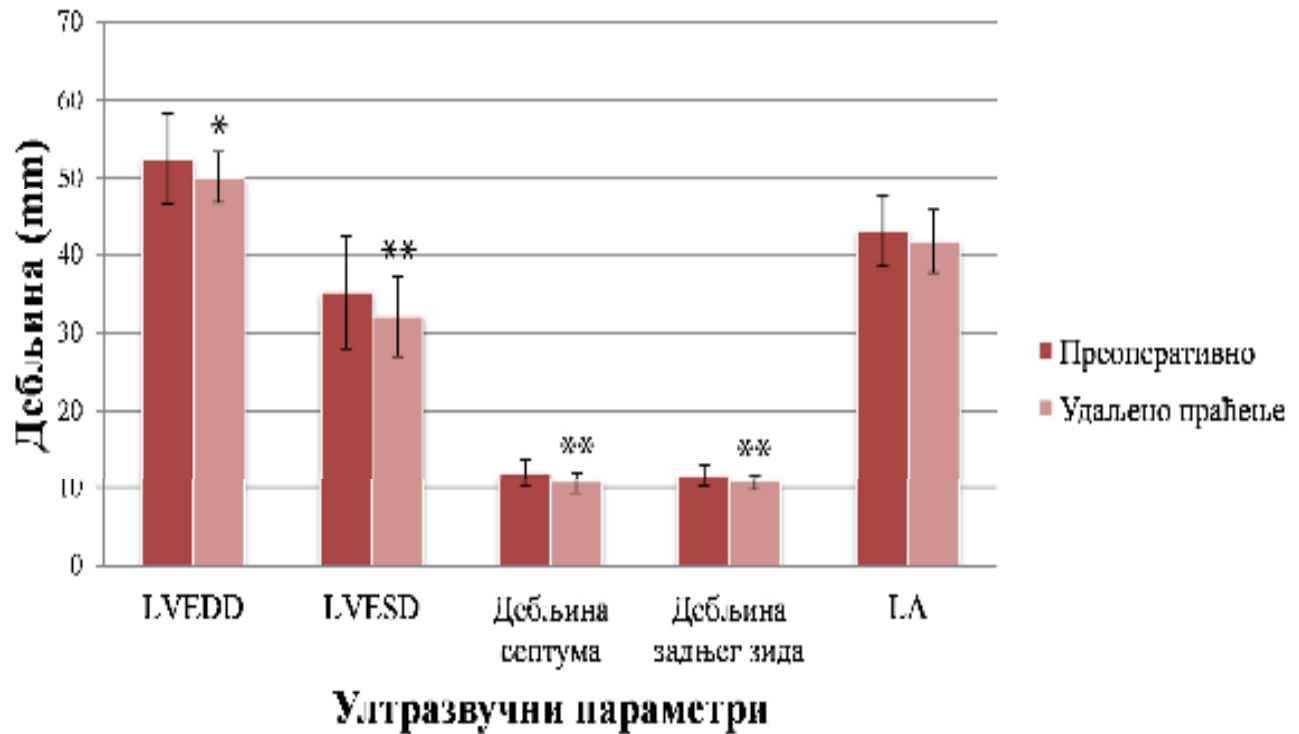
AVR – хируршка замена аортне валвуле EAOi – индексирани ефективни отвор аортне валвуле; LVEDD – енддијастолни пречник леве коморе; LVESD – ендсистоли пречник леве коморе; LA – пречник леве преткоморе; LVEF – ејекциона фракција леве коморе; TR – трикуспидна регургитација; MR – митрална регургитација; Резултати су представљени као средња вредност ± стандардна девијација или као апсолутне вредности (проценти).

## Перзистирајућа FMR



Графикон 1. Пацијенти са перзистирајућом функционалном митралном регургитацијом (LVEDD = дијаметар леве коморе на крају дијастоле; LVESD = дијаметар леве коморе на крају систоле; LA = дијаметар леве преткоморе)

## Смањена FMR



Графикон 2. Пацијенти са смањеном функционалном митралном регургитацијом (LVEDD = дијаметар леве коморе на крају дијастоле; LVESD = дијаметар леве коморе на крају систоле; LA = дијаметар леве преткоморе)

## 5. ДИСКУСИЈА

Пацијенти са тешком стенозом аортног залиска, често имају удружену митралну регургитацију различитог степена.<sup>6</sup> Умерена до тешка митрална инсуфицијенција, може да доведе до развоја срчане слабости, односно испољавања њених симптома.

Тешка аортна стеноза може да доведе до настанка или погоршања митралне инсуфицијенције кроз неколико механизма. Повећава притисак у левој комори, тј. градијент притиска између леве преткоморе и леве коморе, и самим тим повећава регургитантни волумен крви за сваки задати ефективни отвор регургитације. Хронични повећани отпор истискивању крви, односно хронично оптерећење притиском, ремоделује леву комору што доводи до повећања деформације митралне валвуле. Ако је митрална инсуфицијенција тешка, она доводи до даљег смањења ударног волумена и на тај начин редукује градијент притиска над аортним залиском и чини клиничку детекцију, односно препознавање тежине аортне стенозе захтевнијом (такозвана ситуација низак проток-низак градијент аортна стеноза).

Атријална фибрилација која се обично јавља као компликација митралне инсуфицијенције, може додатно да редукује минутни волумен и да доведе до пада притиска преко аортне валвуле у присуству аортне стенозе. Коначно, тешка митрална инсуфицијенција може да отежа детекцију субклиничке миокардне дисфункције, тако што лажно побољшавава индексе миокардне перформансе, односно лажно повећава ејекциону фракцију и фракцију скраћења леве коморе.<sup>162</sup>

Узрок, односно, етиологија митралне регургитације је често функционална по својој природи и јавља се у одсуству било какве значајне структурне, морфолошке, валвуларне лезије. Патофизиолошки фактори који могу да доведу до оваквог стања су: повећано накнадно оптерећење леве коморе, ремоделовање леве коморе, оптерећење волуменом и удружена исхемијска дисфункција срца. Оваква митрална инсуфицијенција назива се секундарном или функционалном.

За разлику од ње, код примарне митралне регургитације постоји структурно обољење митралне валвуле, због постојања калцификације било митралних листића или митралног анулуса, нарочито код старијих особа, али такође и због реуматске болести или миксоматозне дегенерације.

У групи пацијента са функционалном митралном регургитацијом које смо анализирали, селекција у погледу узрока функционалне регургитације била је изузетно рестриктивна. Наиме, ни један од пацијената који су праћени и анализирани, није имао исхемијску болест, те се евентуално смањење степена регургитације, није могло приписати повољном дејству реваскуларизације миокарда на митрални апарат. Сви ефекти побољшања, сасвим извесно су били директна последица хемодинамских промена, које су уследиле након дезопструкције протока у излазном тракту леве коморе, по хируршкој замени оболелог аортног залиска.

Митрална инсуфицијенција удружена са аортном стенозом може да доведе до погоршања функционалног статуса упркос користи коју носи сама замена аортног залиска. Хирурзи и кардиолози, у процесу доношења одлуке о евентуалној истовременој операцији аортног и митралног залиска, треба да узму у разматрање све клиничке и ехокардиографске параметре, будући да операција оба залиска значајно повећава периоперативни ризик, а митрална инсуфицијенција може да се спонтано или погорша или побољша, након изоловне хируршке замене аортног залиска. Другим речима, одлука за или против лежи између двоструког ризика: могуће компромитације хемодинамике леве коморе по операцији услед перзистенције и повећања нетретиране функционалне митралне регургитације, и евидентног повећања периоперативног ризика хирургије два залиска.

Преваленца митралне инсуфицијенције код пацијената који су услед постојеће, хемодинамски значајне аортне стенозе, подвргнути замени аортне валвуле, варира међу различитим студијама.

Ове студије се такође разликују према критеријума за укључење или искључење пацијената који су подвргнути анализи, где неке од њих укључују пацијенте са органском

болешћу митралне валвуле<sup>3,4,163</sup> док друге то не чине;<sup>162</sup> затим, постоји разлика у методу процене степена митралне инсуфицијенције и као треће, разлика у прагу који дефинише степен митралне инсуфицијенције, посматрану након лечења аортне стенозе. Одређени степен митралне инсуфицијенције се налази чак код 75% пацијената који се подвргавају замени аортне валвуле због аортне стенозе.<sup>6</sup>

Ruel и сарадници су пронашли функционалну митралну инсуфицијенцију, већу или једнаку умереној код 13% пацијената у студији од 848 болесника.<sup>164</sup> Barreiro и сарадници су известили о умереној митралној инсуфицијенцији код 17% пацијената у својој студији, при чему је од овог броја исхемична функционална митрална инсуфицијенција регистрована код 37% пацијената, код 34% пацијента нађене су миксоматозне промене митралне валвуле, док је код 29% пацијената била присутна значајна калцификација залиска или самог валвуларног апарата.<sup>3</sup> Код 74% пацијената у серији коју је обрађивао Waisbren и сарадници, постојала је умерена функционална митрална инсуфицијенција.<sup>165</sup>

У нашој студији од укупно 1104 пацијента подвргнутих изолованој хируршкој замени аортне валвуле, свега 39 болесника имало је функционалну митралну регургитацију једнаку или већу од умерене, што представља 3,53 % од укупног броја пацијента у периоду праћења од 6 година. Међутим, наши ексклузивни критеријуми су били изузетно рестриктивни (исхемија, калцификација, пролапс-мискоматозна промена, митрална регургитација мања од умерене). Другим речима, наши ексклузивни критеријуми били су много ригорзнији како би закључци о патофизиолошким утицајима аортне стенозе били убедљивији, али је цена тог метода била група од свега 39 изабраних болесника од укупно 1104 који су оперисани у поменутом временском интервалу од 6 година.

Први извештај о симултаном операцији митралне и аортне валвуле, публикован је од стране Cartwright и његових сарадника, 1963.год.<sup>166</sup>

Тешка органска митрална инсуфицијенција која доводи до одлуке о операцији оба залиска није тако честа, отприлике негде око 5% од укупног броја оперисаних пацијената, који су имали индикацију за замену аортне валвуле.<sup>167</sup> Оперативни морталитет код

операције оба залиска је два пута већи од изоловане замене аортног залиска.<sup>167-169</sup> Операција два залиска носи постоперативни морталитет од 5-12%,<sup>1</sup> док је према најновијим ретроспективним студијама морталитет код изоловане замене аортоног залиска око 2,6%.<sup>170</sup>

Јасна и недвосмислена индикација за операцију функционалне митралне регургитације, према најновијим препорукама за хирургију валвуларних мана из 2017. године издатих од стране Европског удружења кардиолога, је тешка митрална регургитација и ејекциона фракција већа од 30%, код којих се планира и хируршка реваскуларизација миокарда<sup>171</sup> (класа I ниво Ц).

Код ових пацијената са тешком митралном регургитацијом, али који немају индикацију за реваскуларизацију миокарда, операција митралне валвуле се може разматрати када они остају симптоматични и након оптималне медикаментне и ресинхронизационе терапије, а да при том имају низак оперативни ризик. (класа IIб ниво Ц). Ако овакви пацијенти имају повишени оперативни ризик, перкутана интервенција на митралном залиску („ивица на ивицу“), може бити узета у обзир уколико је морфологија валвуле погодна (класа IIб ниво Ц).

Код пацијената са тешком митралном регургитацијом, ејекционом фракцијом мањом од 30% и израженим симптомима, хирургија митралне валвуле се може разматрати уколико постоји опција за реваскуларизацију миокарда, уз доказ о вијабилности миокарда (класа IIIа ниво Ц).

Уколико овакви пацијенти нису кандидати за реваскуларизацију, а остају симптоматични и поред оптималне медикаментне или ресинхронизационе терапије, „тим за срце“ може индиковати перкутану процедуру или хируршку замену валвуле, уз претходни закључак да овакви пацијенти нису кандидати за LVAD (Left Ventricular Assist Device) или трансплантацију срца (класа IIб ниво С).

Хируршко лечење често побољшава квалитет живота, и продужава време трајања живота.<sup>172,173</sup> Рано откривање и процена степена митралне регургитације има директан утицај на одлуку о индикацији и исходу хируршког лечења.<sup>10,18</sup> Изазови који се намећу



током доношења одлуке о лечењу функционалне митралне регургитације су: старија популација пацијената, више коморбидитета, одлука о правом времену операције и повећана учесталост клинички манифестне срчане слабости.<sup>20</sup>

Иако постоје новије перкутане методе решавања функционалне митралне регургитације („ивица на ивицу“), које су ушле и у најновије препоруке Европског удружења кардиолога<sup>171</sup> из 2017 године, хируршка реконструкција или замена митралне валвуле остају преферирани метод за лечење озбиљне функционалне митралне регургитације у већини кардиохируршких центара.

Главни хируршке опције за лечење функционалне митралне регургитације су замена митралне валвуле и реконструкција митралне валвуле. Ресинхронизациона терапија такође доводи до смањења тежине функционалне митралне регургитације.<sup>174-190</sup>

У присуству тешке дисфункције леве коморе, хирургија митралне валвуле доводи до значајног симптоматског побољшања и дужег преживљавања оперисаних болесника.<sup>191</sup> Штавише, неколико студија је показало да очување ануло-папиларног континуитета у хируршкој корекцији или замени митралне валвуле, доводи до очувања систолне и дијастолне функције леве коморе, побољшава вентрикуларну геометрију и смањује стрес зида леве коморе.<sup>32,192-194</sup>

У студијама пацијената са дилатативном кардиомиопатијом и функционалном митралном регургитацијом, показано је да хирургија митралне валвуле доводи до побољшања функционалне NYHA (New York Heart Association) класе са 3,9 на 2, уз једногодишње преживљавање од 82% и двогодишње преживљавање од 72%.<sup>195,196</sup>

Ретроспективни подаци које су приказали Gillinov и сарадници говоре да је реконструкција митралне валвуле за време операције оба залиска, боља у односу на замену митралне валвуле, са дугорочном редукцијом морталитета од 34% према 46%, без повећања периоперативног морталитета.<sup>13</sup>

Слично Gillinov-у, Talwar и сарадници су пронашли да реконструкција митралне валвуле са заменом аортног залиска доводи до значајног побољшања преживљавања и одсуства симптома у односу на класичну замену оба залиска механичким протезама.<sup>14</sup>

Као општи закључак може се рећи да је замена митралног залиска опција код пацијената са високим ризиком и вишеструким коморбидитетима, са сложеним регургитационим млазом (вишеструки или ексцентрични млаз), код несупеле митралне валвулопластике, или рестрикције кретања оба митрална листића.<sup>191-193</sup>

Постоји општи консензус да реконструкција митралног залиска носи мањи периоперативни морталитет и да треба да буде примењена као хируршка техника кад год је то могуће.<sup>199,201</sup> Уз овај консензус стоји и чињеница да реконструкција митралног залиска носи већу вероватноћу рецидива у односу на замену.

Када је у питању хируршко решавање функционалне митралне регургитације, студија Al-Radi-ија и сарадника је показала мањи периоперативни морталитет након митралне реконструкције, код пацијената са хроничном функционалним митралном регургитацијом, у односу на замену.<sup>205</sup> Међутим, предност у преживљавању се временом смањивала и после пет година од операције, није постојала, у односу на пацијенте подвргнуте замени митралне валвуле.<sup>205</sup>

Ретроспективна студија Крона-а и сарадника, није показала никакво видљиво смањење дугорочног морталитета код пацијента подрвгнутих реконструкцији митралне валвуле у однос на њену замену, код пацијената са тешком функционалном митралном регургитацијом и значајном дисфункцијом леве коморе.<sup>206</sup>

Ови налази указују на хетегорену етиологију митралне инуфицијенције, као последицу дисфункције леве коморе, а не органских промена самих листића. Шта више, чини се да су ови фактори доминатнији у односу на структурне промене саме валвуле и субвалвуларног апарата, поготово уколико доводе до ремоделовања леве коморе, без обзира на смањење степена регургитације након интервенције. Коначан клинички исход је последица континуума комора-валвула, што се донекле поклапа са нашим налазима.

Наиме, у нашој изолованој, ускоспецифичној серији пацијената, без конкомитантне кардиолошке патологије, са јасном функционалном митралном регургитацијом, смањење накнадног опетерећења, услед замене аортног залиска, довело је до реверзног ремоделовања леве коморе, и значајног средњорочног стабилног смањења степена

митралне регургитације. Имајући у виду горе наведене резултате који указују на повезаност митралног апарата и леве коморе у патофизиолошком циклусу, намеће се закључак да је повољна исход наше студије примарно последица реверзног ремоделовања, а секундарно редукције систолног оптерећења волуменом и притиском.

Најновије препоруке за хирургију валвуларних мана из 2017. године издате од стране Европског удружења кардиолога, још увек нису до краја разјасниле начин решавања секундарне (функционалне) митране регургитације, позивајући се на одсуство јасних података у досадашњој литератури, на основу који бих се дале препоруке зановане на чињеницама.<sup>171,207</sup> Оне указују да одлука о третману више од једне валвуларне болести зависи од преодминатне валвуларне лезије и логике закључивања на основу препорука за третман патологије сваког залиска појединачно, као и присуства исхемијске болести миокарда.

Слично се према овом односе и препоруке Америчког удружења за срце (American Heart Association - АНА) из 2017. године, не доносећи ништа прецизније, од препоруке да умерена митрална регургитација у присуству потребе за другом операцијом срца, може бити разматрана за примарно митралну вавлулопластику као хируршко решење.<sup>9</sup>

Када је митрална инсуфицијенција мање тежине, имајући у виду добре резултате операције два залиска, неки аутори (Moazami, Adams и Brasch са сарадницима)<sup>6,208,209</sup> су препоручили агресиван приступ, односно замену и митралне валвуле. Овакав став базиран је на појединим подацима из литературе, који су показали да се пратећа умерена до тешка митрална инсуфицијенција не побољшава код половине пацијената са изолованом хирургијом аортне валвуле, већ да, штавише, временом долази и до повећања степена инсуфицијенције у малим подгрупама пацијената.<sup>6,208,209</sup> Тако је само код 40% пацијената у студији Adams-а и сарадника,<sup>208</sup> дошло до смањења степена митралне регургитације, док су Brasch и сарадници известили да у подгрупи пацијената са умереном до тешком митралном регургитацијом, код 56% (9 пацијената) није дошло до промене степена митралне регургитације након изоловане замене аортне валвуле.<sup>208</sup> Пацијенти наведени у овим студијама углавном су имали структурне промене на митралној валвули, што компромитује закључак у патофизиолошком смислу.

Jeong и сарадници<sup>210</sup> су у ретроспективној студији на 114 болесника, са изолованом хируршком заменом артне валвуле, код 95 болесника, од којих је 6,3% имало умерену митралну регургитацију, пронашли да су преоперативни предиктори побољшања функционалне митралне регургитације ејекциона фракција мања од 40% и одсуство атријалне фибрилације, уз закључак да је преоперативна функционална митрална регургитација независни предиктор развоја срчане слабости постоперативно. Они су предложили хируршку интервенцију на митралној валвули као метод избора, код аортне стенозе са митралном регургитацијом.<sup>210</sup>

Ретроспективна мета-анализа 17 студија са укупно 3053 болесника, Harling и сарадника,<sup>211</sup> показала је смањење степена функционалне митралне регургитације након изоловане хируршке замене аортне валвуле код 55,5% болесника, док је код 37,7 % степен регургитације остао непромењен, а код 6,8 % се погоршао. Нађен је 30-дневни морталитет од 5%, који је био статистички значајно већи у пацијента са умереном до тешком митралном регургитацијом. Смањено трогодишње, петогодишње и десетогодишње преживљавање нађено је у групи са умереном до тешком митралном регургитацијом у односу на групу без или са благом митралном регургитацијом. Нађен је релативни ризик од респираторних, реналних и неуроваскуларних компликација од 7%, 6% и 4%. Упркос реверзном ремоделовању, удружена умерена до тешка митрална регургитација штетно утиче на рани и касни морталитет након изоловане хируршке замене аортне валвуле и у присуству умерене митралне регургитације треба размишљати о хируршкој корекцији митралне валвуле.

Шеховић и сарадници<sup>212</sup> су спровели ретроспективну студију на 45 болесника са умереном до тешком митралном регургитацијом, изолованом хируршком заменом аортне валвуле и периодом праћења од 120 дана. На основу резултата у смислу одсуства побољшања у 53,3% пацијента, закључили су да конкомитантну умерену до тешку митралну регургитацију, код пацијента са тешком аортном стенозом и индикацијом за хируршку замену аортне валвуле, треба хируршки лечити.

Предиктори постоперативног погршања степена митралне инсуфицијенције код ових болесника били су: пречник леве коморе на крају дијастоле већи од 54 mm, површина отвора регургитационог млаза већа од 25 mm, регургитациони волумен већи од 40ml/ по

удару, систолни артеријски плућни притисак већи од 40 mmHg, пречник леве преткоморе већи од 45 mm.<sup>212</sup>

Schubert<sup>15</sup> и сарадници спровели су ретроспективну студију на 423 болесника, који су подвргнути примарној изолованој хируршкој замени аортне валвуле, због аортне стенозе са благом и умереном митралном регургитацијом на пријему, у периоду од 9 година, са периодом постоперативног праћења од 5 година. Укупна редукција митралне регургитације била је за 0,23 по пацијенту, са већом редукцијом код пацијента са умереном митралном инсуфицијенцијом, у односу на оне са благим степеном регургитације (0,53 и 0,13). Резидуална митрална регургитација се у току периода праћења погоршавала, и вратила на преоперативну поготово код пацијента са умереном митралном регургитацијом. На крају периода праћења 17% пацијената вратило се на умерени или тежи степен регургитације.

Аутори су закључили да се удружена митрална регургитација смањује након изоловане замене аортног записка, али се код многих пацијената враћа на почетни степен, прогресивно током времена. Преоперативни градијент притисака стенотичне аортне валвуле, смањење аортног градијента, срчана слабост и атријална фибрилација нису били статистички значајни предиктори појаве резидуалне митралне регургитације. Умерени степен преоперативне митралне регургитације није лоше утицао на петогодишње преживљавање. Пацијенти са смањењем митралне регургитације показали су тренд ка побољшаном петогодишњем преживљавању. Аутори сматрају да је агресивнији терапијски приступ потребан код пацијената са умереном митралном регургитацијом, а који су индиковани за хируршку замену аортне валвуле.

Значајан број аутора подржава конзервативнији приступ, нарочито код пацијената са функционалном митралном инсуфицијенцијом, верујући да реконструкција или замена митралне валвуле не доводе обавезно до побољшања, односно да нису потребне, осим уколико пацијенти јасно не показују тежак степен митралне инсуфицијенције.

Највећа мета-анализа 13 не-рандомизованих студија, са хомогеном етиологијом функционалне митралне регургитације, Alghamdi-ија и сарадника<sup>213</sup> сугерише конзервативни приступ за решавање умерене функционалне митралне регургитације. Период праћења је био веома широк од 19 дана до 3,5 године. Код 61% (164) болесника

дошло је до побољшања, код 38 % (103) није било промене, а само код једног пацијента (1%) је дошло до погоршања. У њиховој анализи предиктори побољшања функционане митралне регургитације били су преоперативна нижа фракција скраћења леве коморе и претходна историја инфаркта миокарда. Предиктори који су фаворизовали погоршање функционалне митралне регургитације након изоловане замене аортне валвуле били су ниска ејекциона фракција леве коморе, лева преткомора већа од 50mm, атријална фибрилација, максимални градијент преко аортне валвуле <60 mmHg, повећан индекс масе леве коморе, и повећана брзина трикуспидне регургитације. Укупан тренд у периоду праћења било је одсуство погоршања митралне регургитације.<sup>213</sup>

Khosrav-и и сарадници<sup>214</sup> спровели су ретроспективну студију са млађим болесницима, од који је 21 пацијент имао функционалну митралну регургитацију већу од умерене, а 64 болесника умерени степен инсуфицијенције, са кратким периодом праћења од свега седам дана након изоловане замене аортне валвуле. Код 58% болесника у укупном броју дошло је до смањења митралне регургитације, са 95% побољшања у групи са митралном регургитацијом већом од умерене и 45% у групи са умереном инсуфицијенцијом, односно побољшање у групи са тежом митралном регургитацијом било је 24 пута веће у односу на групу са лакшим степеном инсуфицијенције. Ниједан предиктор није био статистички значајан. Већина пацијента имала је добру ејекциону фракцију леве коморе.<sup>214</sup>

Wyler и сарадници<sup>215</sup> спровели су ретроспективну студију на 74 пацијента, са периодом праћења од  $47.7 \pm 33.5$  месеци при чему је само 19% болесника имало умерену и 1% умерену до тешку функционалну митралну регургитацију, са побољшањем код 23% болесника, погоршањем код 14% болесника и без промене степена инсуфицијенције код 63% оперисана пацијента. Закључили су да не постоји значајно погоршање функционалне митралне регургитације током времена, без дефинисања предиктивних фактора.<sup>215</sup>

Закључак у прилог конзервативном приступу извели су Caballero-Vorrego<sup>216</sup> и сарадници у ретроспективној студији спроведеној на 153 болесника, са изолованом хируршком заменом аортне валвуле и хируршки нетретираном благом до умереном функционалном митралном регургитацијом, са периодом праћења дефинисаним као

непосредна постоперативна евалуација преживелих. Код 75% болесника дошло је до побољшања, код 19% без промене а код 6% до погоршања функционалне митралне регургитације постоперативно. Присуство функционалне митралне регургитације преоперативно било је повезано са већим процентом постоперативне инфекције, бубрежне инсуфицијенције и ниског минутног волумена, као и са већим периоперативним морталитетом. Слично налазу ретроспективне мета-анализе Alghamdi-ија и сарадника<sup>213</sup> предиктор побољшања функционане митралне регургитације било је присуство ангине и коронарне болести пре хирургије. Предиктор погоршања функционалне митралне регургитације били су дијабетес и плућна хипертензија. Аутори су закључили да пацијентима не треба оперисати митралну инсуфицијенцију.

Absil и сарадници<sup>217</sup> у ретроспективној студији, са периодом праћења од  $3.2 \pm 2.4$  године, у подгрупи од 56 болесника са умереном до тешком функционалном митралном регургитацијом, нашли су смањење степена регургитације у раном периоду праћења од 69%, и перзистенцију регургитације од 25,9% у одложеном периоду праћења. Они су закључили да у старијем добу и код благе до умерене митралне регургитације треба урадити само изоловану хируршку замену аортне валвуле. По њима, чињеница очигледног смањења регургитације у групи са не-благом митралном инсуфицијенцијом, сугерише да је смањење интравентрикуларног притиска након замене аортне валвуле, најважнији механизам који доводи до побољшања у ових пацијената.<sup>217</sup>

Wan и сарадници<sup>218</sup> су на основу резултата своје рандомизоване студије спроведене на 158 болесника са умереном или већом функционалном митралном регургитацијом и изолованом заменом аортне валвуле, и периодом праћења од  $3.8 \pm 3.6$  година, саветовали конзервативан приступ. Наиме код 74% пацијената нађено је смањење митралне регургитације на отпусту, односно 69% у удаљеном периоду праћења. Независни предиктори побољшања на отпусту из болнице су били нижи степен трикуспидне и преоперативне митралне регургитације, а у удаљеном периоду праћења одсуство церброваскуларног догађаја и ниске ејекционе фракције.<sup>218</sup>

Сличан закључак имала је и ретроспективна студија Јоо-а и сарадника<sup>219</sup>, спроведена на 118 пацијената са функционалном митралном регургитацијом којима је учињена изолована хируршка замена аортне валвуле, са периодом праћења од  $56.7 \pm 35.3$

дана. Само 5 пацијента (4,2%) имало је митралну регургитацију већу од умерене, а 41 болесник (34%) умерену. Студија је показала смањење функционалне митране регургитације код већине пацијената, при чем је перзистентна постоперативна митрална регургитација утицала на дугорочно преживљавање. Преоперативни систолни притисак десне коморе био је независни предиктор перзистенције митралне регургитације постоперативно.<sup>219</sup>

У ову групу спадају и аутори као што су Ruel и сарадници<sup>164</sup> или Harris и сарадници,<sup>220</sup> у чијој студији се митрална регургитација смањила код више од 80% пацијената, а на чије значајне резултате ћемо се осврнути нешто касније у дискусији.

Постоје и аутори који се на основу резултата својих истраживања, залажу за оба модалитета лечења - хируршко и конзервативно, код умерене, односно умерене до тешке функционалне митралне регургитације.

На основу анализе 325 студија, Kowalówka и сарадници<sup>221</sup> су изабрали 9 репрезентативних истраживања и учинили мета-анализу. Закључили су да пацијенте са благом и умереном функционалном митралном регургитацијом треба третирати конзервативно, док код пацијената са умереном до тешком митралном инсуфицијенцијом, нарочито са лошим предикторима, можда треба размотрити као опцију хирургију митралне валвуле.<sup>221</sup>

Coutinho и сарадници<sup>222</sup> објавили су веома значајну студију, у којој су 12 година пратили 161 пацијента, којима је замењена аортна влавула без операције секундарне митралне регургитације, а који су поређени са групом од 91 пацијента којима је учињена и хирургија митралне валвуле (хируршка реконструкција или замена валвуле). Инциденца секундарне митралне инсуфицијенције већа од умерене, у контексту хируршке замене аортне валвуле, била је 7,6%. Секундарна митрална регургитација се побољшала након хируршке замене аортне влавуле чак и без митралне операције. Код пацијента са истовременом хирургијом обе валвуле, иако је постојало очекивано смањење митралне регургитације, оно није имало значајан утицај на преживљавање у односу на групу код које није учињен операција митралног залиска. Међутим, код пацијента код којих није било побољшања одмах након замене аортне влавуле, преживљавање је било смањено.



Аутори су сугерисали да је митрална валвулопластика метода избора корекције митралне регургитације у пацијената са атријалном фибрилацијом.

Међутим, у овој студији, унутар групе пацијента код којих није оперисана митрална валвула, скоро 30% пацијента имало је коронарну исхемијску болест. Ови пацијенти су зависно од индикације били подвргнути хируршкој реваскуларизацији миокарда, хируршкој трикуспидној валвулопластици и замени асцендентне аорте.

Та чињеница донекле компритује дефинитивне закључке о јасном хемодинамском утицају изоловане замене аортне валвуле на хируршки нетретирану митралну инсуфицијенцију, за разлику од наших испитаника који нису имали никаву пратећу кардиолошку патологију, односно конкомитантну кардиохируршку интервенцију.

Waisbren и сарадници<sup>165</sup> у ретроспективној студији спроведеној на укупно 227 болесника којима је учињена изолована хируршка замена аортне валвуле (167 умерена и 60 блага до умерена митрална регургитација), у раном (мање од 30 дана) и одложеном периоду праћења ( $700 \pm 506$  дана), нашли су укупно побољшање у 49% болесника, односно 66% у групи са умереном митралном регургитацијом. Независни предиктори ниже постоперативне митралне регургитације били су нижи степен преоперативне митралне инсуфицијенције, величина леве преткоморе мања од 45 mm, знаци аортне регургитације као и присуство преоперативне конгестивне срчане инсуфицијенције.<sup>165</sup> За пацијенте са благом до умереном функционаном митралном регургитацијом они саветују конзервативни приступ, док код одбраних болесника са умереном функционалном регургитацијом препоручују хируршку корекцију.<sup>165</sup>

Повољни исход хируршки нетретиране функционалне митралне регургитације, пријављен је и код аортне стенозе која је решавана перкутаним методама.

Webb и сарадници<sup>223</sup> саопштили су побољшање митралне регургитације код перкутаних транскатетерских имплантација аортне валвуле. Пад степена митралне регургитације био је са умерене на благу на отпусту. У овој серији високо ризичних пацијената са аортном стенозом, код 53% пацијената постојала је умерена до тешка митрална регургитација преоперативно, са падом на 33% на отпусту и 24% након дванаест месеци праћења.<sup>223</sup> Toggweiler-и сарадници<sup>224</sup> су евалуирали исходе код пацијената са

умереном до тешком митралном регургитацијом код којих је учињена транскатетерска замена аортне валвуле, и ови пацијенти су показали већу рану али не и већу касну стопу морталитета.

У закључку се може рећи да када је преоперативна митрална инсуфицијенција мања од тешке, и није хируршки третирана у време хирургије аортне валвуле, велики број до сада објављених студија показује побољшање степена митралне регургитације у већини пацијената. Са друге стране, студије које се залажу за операције оба залиска, имају убедљиве налазе и поруке.

Ове разлике могу да буду повезане са различитим инклузионим критеријумима у односу на етиологију митралне регургитације (функционална или органска), затим са различитом тежином митралне инсуфицијенције, и са временским интервалом до постоперативне контроле након операције.

Значајно је да су квалитативне или семиквантитативне методе биле коришћене у већини студија,<sup>23,163,165, 209,225</sup> што је у складу са важећим препорукама о процени тежине митралне регургитације. И на крају, све наведене студија су биле ретроспективне а не проспективне. И по питању методологије процене степена митралне инсуфицијенције, као и типа студије, која је ретроспективна, наше истраживање не одудара од наведених студија.

Наше истраживање је показало јасно побољшање степена митралне инсуфицијенције, након одлуке да се митрални залистак не оперише. У кохорти од 39 пацијената, код 25 болесника је функционална митрална регургитација редукована постоперативно, док је 14 болесника имало перзистирајућу функционалну митралну регургитацију постоперативно.

Није постојала разлика у демографским, клиничким и преоперативним ехокардиографским параметрима између група, изузев ејекционе фракције леве коморе. Група са перзистентном функционалном митралном регургитацијом имала је ниже преоперативне вредности ејекционе фракције леве коморе. У том смислу, спрам резултата,

наше истраживање се сврстава у горе наведену прву групу аутора који препоручују конзервативни приступ.

Међутим, у односу на ове ауторе, дизајн нашег истраживања, иако такође ретроспективан, има извесне предности које наводе на закључак да је резултат нашег истраживања, који говори у корист конзервативног приступа поузданији.

За разлику од студија као што су Alghamdi-ија<sup>213</sup>, Caballero-Borrego-a<sup>216</sup> и Kowalówka-e и сарадника<sup>221</sup> наши пацијенти нису имали исхемијску болест срца, што указује да је смањење функционалне митралне регургитације директна последица хемодинамских промена које се јављају након хируршког уклањања аортне стенозе.

За разлику од Khosrav-a<sup>214</sup> и сарадника, који су имали веома кратак период праћења од свега седма дана, или Caballero-Borrego<sup>216</sup> и сарадника са периодом праћења дефинисаним као непосредна постоперативна евалуација преживелих, наш период праћења ( $42.64 \pm 20.72$  и  $37.72 \pm 25.13$  месеци), био је приближан студијама Wyler-a<sup>215</sup> Absil-a<sup>217</sup>, Wan-a<sup>218</sup> и Јоо-а и сарадника<sup>219</sup>, уз мање или више сличан узорак пацијента код прва два од три наведена аутора, што додатно повећава поузданост наших закључака, у смислу упоредивости са до сада објављеним подацима у литератури.

Прогностички значај такозване мање од тешке митралне инсуфицијенције, и фактори који утичу на преживљавање код пацијената који пролазе изоловану замену аортног залиска је још предмет дебате, без дефинитивног општег консензуса.

Caballero-Borrego<sup>216</sup> и сарадници известили су о повећаном периоперативном морбидитету (инфекцији, бубрежној инсуфицијенцији и сниженом минутном волумену) и морталитету код пацијената са преоперативном митралном инсуфицијенцијом.<sup>166</sup>

Насупрот њима, неколико аутора, као што су Tunick,<sup>163</sup> Brasch,<sup>209</sup> и Absil,<sup>217</sup> у својим студијама, показали су минималан или никакав утицај на рани морбидитет када не постоји интервенција на митралној валвули. Штавише, у студији која је пратила пацијенте са изолованом заменом аортне валвуле, (58 пацијената без и 58 пацијената са степеном 2 - 3 + преоперативне митралне инсуфицијенције), Absil<sup>217</sup> и сарадници нашли су одсуство значајног утицаја митралне инсуфицијенције на периоперативни морбидитет и

морталитет, или на средњорочно преживљавање, при чему је средња дужина праћења била 3,2 године.<sup>217</sup>

Ruel<sup>164</sup> и сарадници су известили да пацијенти са аортном стенозом и функционалом митралном инсуфицијенцијом једнаком или већом од умерене, димензијом леве преткоморе већом од 50 mm, максималним аортним градијентом мањим од 60 mmHg и атријалном фибрилацијом, имају већи морталитет, ризик за развој конгестивне срчане инсуфицијенције и потребу за поновном хирургијом митралне валвуле, након изоловане хирургије аортне валвуле.<sup>164</sup> Интересантно је да исти аутор у анализи утицаја на касни морталитет извештава да секундарна митрална регургитација већа од умерене није показала независни утицај на касни морталитет у пацијената са аортном стенозом или инсуфицијенцијом<sup>164</sup>.

Код пацијената са аортном стенозом је показано да је повећање степена митралне инсуфицијенције за време напора повезано са симптомима које индукује напор.<sup>226</sup> Да ли је овакава динамика пораста степена митралне инсуфицијенције од икаквог прогностичког значаја код пацијената са функционалном митралном инсуфицијенцијом и да ли ово може довести до одређених исхода код пацијената са аортном стенозом, није документовано.  
227,228

Barreiro и сарадници су проучавали 408 пацијената старије животне доби, који су подвргнути изолованој хируршкој замени аортног залиска.<sup>3</sup> Користећи мултиваријациону анализу, показали су да је постојање преоперативне митране регургитације независни предиктор повишеног морталитета. Преживљавање је било 40% у 338 болесника без или са благом преоперативне митралном регургитацијом, а 15% у 70 пацијената са умереном митралном регургитацијом ( $p = 0.04$ ). Пацијенти са перзистентном или са повећаним степеном митралне регургитације након замене аортне валвуле имали су тенденцију да имају ниже петогодишње преживљавање (58% наспрот 72%). Сличне податке су саопштили Vanden Eynden и сарадници који су утврдили тренд ка бољем десетогодишњем преживљавању код пацијената са смањеним степеном постоперативном митралне регургитације.<sup>17</sup>

У покушају да се дође до поузданих преоперативних критеријума који би помогли у доношењу одлуке о врсти лечења, већина студија је настојала да дефинише преоперативне предиктивне факторе који би указивали на могући постоперативни исход.

Када је степен митралне инсуфицијенције мањи од тешке, одлука о евентуалној хируршкој интервенцији може бити захтевна, и на њу свакако утиче очекивање да након изоловане операције аортне валвуле, може доћи до спонтаног побољшања степена митралне инсуфицијенције као и да постоји повишени ризик операције два залиска, односно да постоји могућност евентуалне будуће реоперације ако резидуална постоперативна митрална инсуфицијенција постане клинички значајна.

Најчешће, због пада притиска у левој комори након замене стенозираног аортног залиска, градијент притиска преко митралне валвуле опада, доводећи до побољшања, односно, смањивања степена митралне инсуфицијенције.<sup>17</sup>

Описани след хемодинамских промена веома је различит у односу на промене које се виде након нагле редукције накнадног оптерећења леве коморе по давању вазодилаторне терапије код пацијената са срчаном слабошћу и динамичном митралном инсуфицијенцијом, код којих однос између систолног крвног притиска и притика у левој преткомори, односно градијент, остаје неизмењен.<sup>23</sup> Побољшање митралне инсуфицијенције у постоперативном периоду након замене аортног залиска може такође бити условљен реверзним ремоделовањем леве коморе, укључујући и смањење ендијастолног волумена леве коморе. Промене у облику и геометрији леве коморе такође могу допринети смањењу степена митралне инсуфицијенције због смањења вектора сила које делују на субвалвуларни апарат.<sup>225,230</sup> Да ли се овај механизам јавља и у раном постоперативном периоду још увек је предмет дискусије,<sup>17</sup> али он свакако постаје значајан у дуготрајном праћењу након операције.<sup>220</sup>

Наши резултати показали су јасно постојање реверзног ремоделовања леве коморе, као последице директног смањења оптерећења леве коморе већим волуменом крви, након дезопструкције систолног протока у излазном тракту леве коморе по хируршкој замени аортне валвуле. Наиме у обе групе пацијената, како код оних са смањењем степена

тако и код оних са перзистентном функционалном митралном регургитацијом, дошло је до значајног смањења градијената мерених преко аортне протезе у односу на градијенте мерене преко природне стенозиране аортне валвуле. Међутим, док се у групи са перзистентном функционалном митралном регургитацијом преостали ехокардиографски параметри нису значајно променили (табела 3), у групи са смањењем степена функционалне митралне регургитације дошло је до значајног смањења дијастолних и систолних пречника леве коморе, дебљине међукоморског септума и задњег зида леве коморе (табела 4). Другим речима, постоји значајно реверзно ремоделовање леве коморе у овој групи пацијената, а у одсуству исхемијске болести срца и структурних промена на митралној валвули. Ова чињеница говори о снажној непосредној вези између описаних хемодинамских промена, реверзног ремоделовања и одрживог дугорочног смањења степена функционалне митралне регургитације. У физиолошком смислу, овај резултат нашег истраживања је у сагласности са до сада објављеним подацима у литератури, који указују да је и код пацијената са увећаном левом комором постоперативно побољшање митралне инсуфицијенције било повезано, како са реверзним ремоделовањем леве коморе и смањењем трансмитралног градијента притиска, тако и са случајевима где је код пацијената са мањим димензијама леве коморе, смањење градијента притиска након замене стенозираног аортног залиска представљало предоминантни механизам редукције степена митралне инсуфицијенције.

Unger и сарадници су показали да је у раном постоперативном периоду смањење степена митралне инсуфицијенције директна последица пада градијента притиска између леве коморе и леве преткоморе.<sup>228</sup>

У студији Coutinho и сарадника показано је да је хируршка замена аортне валвуле дефинитивно повезана са значајним реверзним ремоделовањем срца, без обзира да ли је оперисан митрални залистак.<sup>222</sup>

Овај налаз је подударан и са закључком нашег истраживања о постојању реверзног ремоделовања леве коморе, с тим да је у нашем случају, одсуство конкомитнатних хируршких процедура (реваскуализације и операције оба залиска), гаранција убедљивијег и поузданијег закључака о јакој вези између изоловане замене аортног залиска и јасног реверзног ремоделовања леве коморе.

У досадашњој литератури описано је неколико предиктивних фактора побољшања митралне регургитације, при чему је показано да величина преоперативне митралне регургитације корелира са постоперативним побољшањем, односно да митрална регургитација већег степена има већи потенцијал за редуковање.<sup>17,163,165</sup>

Такође је показано да функционална етиологија митралне регургитације има предиктивни значај у побољшању. У ретроспективној студији, Barreiro и сарадници су показали да је код 82% пацијената са функционалном митралном регургитацијом дошло до побољшања постоперативно, док је код 50% пацијената са миксоматозном митралном регургитацијом и 80% са калцификованом валвулом митрална регургитација остала непромењеног степена, или се чак погоршала.<sup>3</sup> Слично овоме, Vanden Eynden и сарадници су нашли да су изолована исхемијска и функционална митрална регургитација били једини преоперативни фактори предиктивни за побољшање митралне регургитације након замене аортне валвуле.<sup>17</sup>

За разлику од ових налаза, код Unger и сарадника није показано значајно побољшање митралне регургитације у раном постоперативном код пацијената са функционалном у односу на органску митралну регургитацију.<sup>228</sup>

Ова разлика у закључцима у вези значајног смањења инсуфицијенције код функционалне митралне регургитације, који описују Barreiro и Vanden Eynden, са једне и одсуства разлике у побољшања између функционалне и органске митралне регургитације код Unger и сарадника, са друге стране, може бити повезана са веома малим бројем пацијената у студији коју су објавили Barreiro и сарадници,<sup>3</sup> као и различитим постоперативним периодом ехокардиографске евалуације која је досезала чак и до једне године у студији Vanden Eynden-а и сарадника.<sup>17</sup>

Чињеница да наши пацијенти нису имали исхемијску болест срца, нити структурне промене митралног апарата представља значајну предност наше студије, што смо већ раније истакли. Захваљујући томе мање је вероватна компромитација закључка да код пацијента са умереном и умереном тешком митралном регургитацијом, индикованим за

замену аортног записка не треба оперисати митрални залистак, што није случај код наведених студија Barreiro<sup>3</sup>-а и Vanden Eynden<sup>17</sup>-а и сарадника.

У раду Kizilbash<sup>230</sup> и сарадника показано је да се на основу етиологије митралне регургитације није увек могло предвидети постоперативни исход, односно да ли ће еволуција степена митралне инсуфицијенције да буде динамична или фиксна за сваког појединачног пацијента.<sup>230</sup> Преоперативно смањена функција и повећана величина и маса леве коморе предиктори су смањења степена митралне регургитације, што указује на значај функционалног узрока митралне регургитације у предвиђању постоперативног побољшања.<sup>4,209,220</sup>

У нашем истраживању, група са перзистентном функционалном митралном регургитацијом имала је ниже преоперативне вредности ејекционе фракције леве коморе ( $41.79 \pm 17.93$  vs.  $53.6 \pm 14.76$ ,  $p=0.033$ ) (табела 2).

Улога реваскуларизације у постоперативном побољшању степена митралне регургитације, показана је већом редукцијом степена митралне инсуфицијенције код пацијената код којих је постојала и коронарна болест, у односу на оне са функционалном митралном регургитацијом без коронарне болести, указујући на повољне ефекте коронарне реваскуларизације.<sup>216,225</sup> Слично се десило и код пацијента са исхемијском митралном регургитацијом без аортне стенозе који су подвргнути хируршкој реваскуларизацији миокарда.<sup>231</sup>

У студији Ruel-а и Waisbren-а,<sup>164,165</sup> мања величина леве преткоморе била је предиктивна за нижу постоперативну митралну регургитацију, али је потпуно супротни закључак извео Harris<sup>220</sup> у својој студији. У мета-анализи 13 не-рандомизованих студија, са хомогеном етиологијом функционалне митралне регургитације, Alghamdi-ија и сарадника међу предикторима који су наговештавали погоршање функционалне митралне регургитације након изоловане замене аортне валвуле били су лева преткомора већа од 50mm, и атријална фибрилација.<sup>213</sup>

У нашој студији није било статистички значајне разлике између група пре и постоперативно у погледу величине леве преткоморе. Могући разлог је чињеница, да димензије леве преткоморе ни у једном случају нису прелазиле вредност од 50mm. Rue и сарадници су навели да пацијенти са аортном стенозом и функционалом митралном



инсуфицијенцијом, једнаком или већом од умерене, и димензијом леве преткоморе већом од 50mm имају већи морталитет, ризик за развој конгестивне срчане инсуфицијенције и потребу за поновном хирургијом митралне валвуле, након изоловане хирургије аортне валвуле.<sup>164</sup> Сличне закључке презентују Alghamdi и сарадници.<sup>213</sup>

Исто се може рећи и за атаријалну фибрилацију. Наиме, у нашем истраживању учесталост атријалне фибрилације није показала статистички значајну разлику између перзистентне групе и групе са смањењем степена функционалне митралне регургитације. Coutinho и сарадници<sup>222</sup> су дошли до закључка да пацијенти са атријалном фибрилацијом имају ризик смањеног преживљавања, уз перзистирање митралне регургитације током времена. Због тога, по овим ауторима, овакви болесници захтевају хируршку реконструкцију митралне валвуле симулатно са заменом аортне валвуле уз аблацију атријалне фибрилације, уколико је то индиковано интраоперативно. У већ поменутој студији Ruel-а и сарадника, атријална фибрилација била је независни предиктор повећаног морталитета, ризика за развој срчане декомпензације и потребу за поновном хирургијом митралне валвуле, након изоловане хирургије аортне валвуле.<sup>164</sup> Код Alghamdi-ија и сарадника међу предикторима који су наговештавали погоршање функционалне митралне регургитације била је и атријална фибрилација.<sup>213</sup>

Могуће је да је за одсуство статистичке значајности атријалне фибрилације, у нашој серији залслужна чињеница што је она била заступљена мање од 29% у свим подгрупама.

У том контексту, статистички значајно смањење степена функционалне митралне регургитације у склопу одсуства атријалне фибрилације, код већине наших пацијента, може бити у вези са налазом Jeong и сарадника који су изнели да је један од статистички значајних преоперативних предиктора побољшања функционалне митралне регургитације одсуство атријалне фибрилације.<sup>210</sup> Са друге стране, ретроспективна студија Schubert и сарадника спроведена на 423 болесника, који су подврнути примарној изолованој хируршкој замени аортне валвуле, због аортне стенозе са благом и умереном митралном регургитацијом на пријему, у периоду од 9 година, са периодом постоперативног праћења од 5 година, показала је да атријална фибрилација није била статистички значајни предиктор појаве резидуалне митралне регургитације.<sup>15</sup> Све

наведено нас оставља без јасног и дефинитивног закључка у погледу атријалне фибрилације и њеног утицаја на резултате добијене анализом наших пацијената.

У нашем истраживању постојало је постоперативно смањење систолног притиска у десној комори у свим групама, али разлика међу групама, по овој варијабли, није показала статистичку значајност. За разлику од наших резултата у ретроспективној студија Јоо-а и сарадника, спроведеној на 118 пацијената са функционалном митралном регургитацијом којима је учињена изолована хируршка замена аортне валвуле, преоперативни систолни притисак у десној комори је био независни предиктор перзистенције митралне регургитације постоперативно.<sup>219</sup>

Утицај величине аортне протезе и пацијент-протеза неподударност, анализирана је у студији Waisbren и сарадника, којом је показано да не постоји независни однос између величине аортне протезе и промене у митралној регургитацији, односно постоперативног морбидитета и морталитета.<sup>165</sup>

У нашој студији у групи од 39 пацијената, 32 болесника су била у групи без протеза/пацијент неподударности, а 7 болесника је било у групи са протеза/пацијент неподударношћу. Није постојала разлика у демографским, клиничким и ехокардиографским параметрима између група, изузев старости пацијента. Пацијенти протеза-пацијент неподударношћу су били старији ( $60.50 \pm 10.68$ ;  $71.00 \pm 6.16$ ,  $p=0.017$ ) (табела 5).

Након хируршке замене аортног залиска вршни и средњи трансвалвуларни градијенти у обе групе значајно су смањени. Градијенти мерени преко аортне протезе били су значајно мањи у односу на градијенте мерене преко природне стенозиране аортне валвуле. У групи са протеза-пацијент неподударношћу, преостали ехокардиографски параметри нису се значајно променили као што није било значајне промене у степену корекције функционалне митралне регургитације.

За разлику од ове групе, група пацијената са протеза-пацијент подударношћу, је показала статистичку значајну редукацију дијастолних и систолних пречника леве коморе, дебљина међукомораског септума и задњег зида леве коморе, односно значајно реверзно

ремоделовање леве коморе. Друго важно сазнање је да је степен митралне регургитације био редукован испод 2+ у већине пацијената (65.6%) ( $p=0.001$ ) (табела 7).

Посебну поузданост овим закључцима даје чињеница да је код 36 пацијента хируршка замена аортне валвуле учињена механичком St. Jude Medical™ Hemodynamic Plus аортном валвулом, а код 3 пацијента St. Jude Medical™ Biacor™ Pericardial Stented ткивном валвулом. Другим речима, чињеница да су сви пацијенти добили аортне протезе истог произвођача, гарантује одсуство могућих утицаја различитих биомеханичких карактеристика протеза различитих произвођача.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата истраживања могу се формулисати закључци који се тичу еволуције умерене и умерене до тешке секундарне митралне регургитације код болесника који су оперисани због тешке стенозе аортног залиска, закључци који се односе на процес реверзног ремоделовања леве коморе након замене оболелог аортног залиска, закључци о утицају избора величине аортне протезе на еволуцију функционалне митралне регургитације, као и закључак о препоруци симултане операције функционалне митралне регургитације у тренутку замене тешко стенозираног аортног залиска протезом.

1. У испитиваној групи од 39 пацијената, 25 (64%) је смањило функционалну митралну регургитацију постоперативно, док је 14 (36%) имало перзистирајућу функционалну митралну регургитацију постоперативно.
2. Упоредивањем демографских, клиничких и ехокардиографских параметара између група, једино је уочена разлика у преоперативним вредностима ејекционе фракције леве коморе (група са перзистентном функционалном митралном регургитацијом имала је ниже преоперативне вредности:  $41,79 \pm 17,93$  наспрот  $53,6 \pm 14,76$ ,  $p=0,033$ ).
3. Дијастолни и систолни пречници леве коморе, дебљина септума и задњег зида леве коморе су били значајно смањени након замене аортног залиска, код пацијената са смањеним степеном митралне регургитације. Реверзно ремоделовање леве коморе изостаје код пацијената којима перзистира функционална митрална регургитација након замене оболелог аортног залиска.
4. У групи пацијената са неусклађеношћу протеза/пацијент степен митралне регургитације је смањен испод 2+ у 42.9%, а код пацијената са усклађеношћу протеза/пацијент митрална регургитација била редукована испод 2+ у већине пацијената (65.6%) ( $p=0.001$ ). Овај резултат имплицира позитивни ефекат избора адекватне величине аортне протезе на еволуцију удружене функционалне митралне регургитације.

5. Постоји значајно реверзно ремоделовање леве коморе у групи пацијената са усклађеношћу протеза/пацијент. Овај позитиван ефекат је изостао у групи пацијената са неусклађеношћу протеза/пацијент. Овај резултат наглашава важност избора адекватне величине протезе аортног залиска код пацијената са удруженом функционалном митралном регургитацијом.
6. У светлу горе наведених закључака, ово истраживање препоручује конзервативан приступ у лечењу пацијената са умереном и умерено до тешком функционалном митралном регургитацијом, са ставом да замена оболелог аортног залиска доводи до смањења степена митралне регургитације, уз важну напомену да је неопходно да се избегне неусклађеност протеза/пацијент, односно, да се изабере аортна протеза адекватне величине, спрам антропометријских карактеристика пацијента и очекиваних перформанси протезе.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Rajamannan NM, Bonow RO, Rahimtoola SH. Calcific aortic stenosis: an update. *Nat ClinPractCardiovasc Med* 2007;4:254—62.
2. Lansac E, Lim KH, Shomura Y, Goetz WA, Lim HS, Rice NT, Saber H, Duran CMG. Dynamic balance of the aortomitral junction. *J ThoracCardiovascSurg* 2002;123:911—8.
3. Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP, et al: Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly : Impact on survival and functional outcome. *Circulation* 112:I 443-I447, 2005 (suppl)
4. Tassan-Mangina S, Metz D, Nazeyllas P, et al: Factors determining early improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement for aortic valve stenosis: A transthoracic and transesophageal prospective study. *ClinCardiol* 26:127-131, 2003.
5. Unger P, Dedobbeleer C, Van Camp G, et al: Mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart* 96: 9-14, 2010
6. Moazami N, Diodato MD, Moon MR, Lawton JS, Pasque MK, Herren RL, et al. Does functional mitral regurgitation improve with isolated aortic valve replacement? *J Card Surg* 2004;19:444-8.
7. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006;367:356—67.
8. Ashrafian H, Athanasiou T, le Roux CW. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry. *Heart* 2011;97:171—2.
9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.  
*Circulation*. 2017

10. Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33(19):2451-96.
11. Rankin JS, Hammill BG, Ferguson JTB, Glower DD, O'Brien SM, DeLong ER, Peterson ED, Edwards FH. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:547—57.
12. Litmathe J, Boeken U, Kurt M, Feindt P, Gams E. Predictive risk factors in double-valve replacement (AVR and MVR) compared to isolated aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:459—63.
13. Gillinov AM, Blackstone EH, Cosgrove DM 3rd, et al. Mitral valve repair with aortic valve replacement is superior to double valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1372–87.
14. Talwar S, Mathur A, Choudhary SK, et al. Aortic valve replacement with mitral valve repair compared with combined aortic and mitral valve. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1219–25.
15. Schubert SA et al. Natural history of coexistent mitral regurgitation after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(4):1032-9.
16. Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP, et al. Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly. Impact on survival and functional outcome. *Circulation* 2005;112(suppl I):I-443–7.
17. Vanden Eynden F, Bouchard D, El-Hamamsy I, et al. Effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1279–84
18. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in

collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114:e84—231.

19. Grewal KS, Malkowski MJ, Piracha AR, Astbury JC, Kramer CM, Dianzumba S, Reichel N. Effect of general anesthesia on the severity of mitral regurgitation by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2000;85:199—203.
20. Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10(1):i3-i10.
21. Saremi F, Achenback S, Arbustini E, Narula J, eds. *Revisiting Cardiac Anatomy: A Computed-Tomography-Based Atlas and Reference*. Hoboken, NJ:Wiley-Blackwell; 2011.
22. Ozkan A, Kapadia S, Tuzcu M, Marwick TH. Assessment of left ventricular function in aortic stenosis. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(9):494-501.
23. Bloechlinger S, Grander W, Bryner J, Dünser MW. Left ventricular rotation: a neglected aspect of the cardiac cycle. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):156-163.
24. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation.* 2011;124(16):1783-1791
25. Hinton RB, Yutzey KE. Heart valve structure and function in development and disease. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:29-46.
26. Kurtz CE, Otto CM. Aortic stenosis: clinical aspects of diagnosis and management, with 10 illustrative case reports from a 25-year experience. *Medicine.* 2010;89(5):349-379.
27. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(6):2116-2122.
28. Grimard BH, Larson JM. Aortic stenosis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):717-724.



29. Schueler R, Hammerstingl C, Sinning JM, Nickenig G, Omran H. Prognosis of octogenarians with severe aortic valve stenosis at high risk for cardiovascular surgery. *Heart*. 2010;96(22):1831-1836.
30. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, et al. Correlates and causes of death in patients with severe asymptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2010;122(11 suppl):S37-S42.
31. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-966.
32. Otto CM, Bonow RO. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2009.
33. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-634.
34. Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2010;31(4):416-423.
35. Akat K, Borggrefe M, Kaden JJ. Aortic valve calcification: basic science to clinical practice. *Heart*. 2009;95(8):616-623.
36. Steiner I, Kasparová P, Kohout A, Dominik J. Bone formation in cardiac valves: a histopathological study of 128 cases. *Virchows Arch*. 2007;450(6):653-657.
37. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*.
38. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
39. Mutlak D, Aronson D, Carasso S, Lessick J, Reisner SA, Agmon Y. Frequency, determinants and outcome of pulmonary hypertension in patients with aortic valve stenosis. *Am J Med Sci*. 2011;343(5):397-401.
40. Bonow R, Carabello BA, Chatterjee K, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of

- Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;52(13):e2-e142.
41. Greve AM, Gerds E, Boman K, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Int J Cardiol*. In press.
  42. Otto CM. Calcific aortic valve disease: new concepts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;22(4):276-284.
  43. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al; American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice [published correction appears in *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(5): 442]. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):1-23.
  44. Bergler-Klein J. Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11(2):85-93.
  45. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.
  46. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus: functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*. 1972;46:227–239.
  47. Wisenbaugh T, Spann J, Carabello B. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3:916–923.
  48. Yiu S, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, et al. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study. *Circulation*. 2000;102:1400–1406.
  49. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation*. 2005;111:295–301.

50. Wisenbaugh T, Skudicky D, Sareli P. Prediction of outcome after valve replacement for rheumatic mitral regurgitation in the era of chordal preservation. *Circulation*. 1994;89:191–197.
51. Matsumura T, Ohtaki E, Tanaka K, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular dysfunction after mitral valve repair for mitral regurgitation as an indicator to decide the optimal timing of repair. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:458–463.
52. Enriquez-Sarano M, Tajik A, Schaff H, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1536–1543.
53. Crawford M, Soucek J, Oprian C, et al. Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement. *Circulation*. 1990;81:1173–1181.
54. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward J, et al. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:153–159.
55. Pierard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2004;351:1627–1634.
56. Grigioni F, Detaint D, Avierinos JF, et al. Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:260–267
57. Chen FY, Adams DH, Aranki SF, et al. Mitral valve repair in cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;98(suppl 19):III124–III127.
58. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, Levine RA. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodelling occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation* 2008;118: 845–852.
59. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation* 2005;112:745e58.
60. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation* 1997;96:1826–1834.
61. Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, Conrad C, Chow CM, Sullivan S, Yoganathan AP, Levine RA. Chordal cutting: a new therapeutic approach for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2001;104:1958–1963

62. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Kawamoto T, Toyota E, Akasaka T, Yoshida K. Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:763–769
63. Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, Chow CM, Sullivan J, Schwammenthal E, Levine AR. Paradoxical decrease in ischemic mitral regurgitation with papillary muscle dysfunction: insights from three-dimensional and contrast echocardiography with strain rate measurement. *Circulation* 2001;104:1952–1957.
64. Radermecker MA, Lancellotti P. The mechanisms of chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1918–1925.
65. . Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, Roger VL. Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2006;119:103–112.
66. Carabello BA. Ischemic mitral regurgitation and ventricular remodelling. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:384–385.
67. Yoran C, Yellin EL, Becker RM, Gabbay S, Frater RW, Sonnenblick EH. Dynamic aspects of acute regurgitation: effects of ventricular volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area. *Circulation* 1979;60:170–176.
68. Olson L, Subramanian R, Ackermann D, Orszulak T, Edwards W. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987;62:22–24.
69. Yellin E, Yoran C, Sonnenblick E, Gabbay S, Frater R. Dynamic changes in the canine mitral regurgitant orifice area during ventricular ejection. *Circ Res* 1979; 45:677–683.
70. Schwammenthal E, Chen C, Benning F, Block F, Breithardt G, Levine R. Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area. Physiologic application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing. *Circulation* 1994; 90:307–322.
71. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, Lee RT, Reimold SC. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:

- 1819–1824.
72. Lebrun F, Lancellotti P, Pie'rard LA. Quantitation of functional mitral regurgitation during bicycle exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1685–1692.
  73. Lancellotti P, Lebrun F, Pie'rard LA. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1921–1928.
  74. Lancellotti P, Pie'rard LA. Chronic ischaemic mitral regurgitation: exercise testing reveals its dynamic component. *Eur Heart J* 2005;26:1816–1817.
  75. Lehmann KG, Francis CK, Dodge HT, the TIMI Study Group. Mitral regurgitation in the early myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1992;117:10–17.
  76. Tchong JE, Jackman JD, Nelson CL, Gardner LH, Smith LR, Rankin JS, Califf RM, Stack RS. Outcome of patients sustaining acute ischaemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1992;117:18–24.
  77. Feinberg MS, Schwammenthal E, Shlizerman L, Porter A, Hod H, Freimark D, Matezky S, Boyko V, Mandelzweig L, Vered Z, Behar S, Sagie A. Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color Doppler echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:903–907.
  78. Carabello BA. The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:319–326.
  79. Lancellotti P, Marwick T, Pie'rard LA. Valvular heart disease: how to manage ischaemic mitral regurgitation. *Heart* 2008;94:1497–1502.
  80. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponitowski P, Poole-Wilson PA, Stro'mberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388–2442.
  81. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Roccardi G, Opasich C, Caporotondi A, Mortara A, Pinna GD, Cobelli F. Betablockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart*

J 2000;139:596–608.

82. Task Force Members, Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano U, Filippatos G, Hellems I, Krestensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silbert S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Priori SG, Blomstroöm-Lundqvist C, Brignole M, Terradellas JB, Camm J, Castellano P, Cleland J, Farre J, Fromer M, Le Heuzey JY, Lip GYH, Merino JL, Montenero AS, Ritter P, Schalij MJ, Stellbrink C. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256–2295.
83. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, Stellbrink C. An integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:765–770.
84. Porciani MC, Macioce R, Demarchi G, Chiostrì M, Musili N, Capelli F, Lilli A, Ricciardi G, Padeletti L. Effects of cardiac resynchronization therapy on the mechanisms underlying functional mitral regurgitation in congestive heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:31–39.
85. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1619–1625.
86. Brandt RR, Reiner C, Arnold R, Sperzel J, Pitschner HF, Hamm W. Contractile response and mitral regurgitation after temporary interruption of long-term cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2006;27:187–192.
87. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Bleeker GB, Holman ER, Pie´rard LA, Schalij MJ, Bax JJ. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2071–2077.

88. Lancellotti P, Me'lon P, Sakalihan N, Waleffe A, Dubois C, Bertholet M, Pie'rard LA. Effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94:1462–1465.
89. Aklog L, Filsoufi F, Flores K, Chen RH, Cohn LH, Nathan NS, ByrneJG, Adams DH: Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation* 2001, 104:168-175.
90. Schroder JN, Williams ML, Hata JA, Muhlbaier LH, Swaminathan M, Matheuw JP, Glower DD, O'Connor CM. Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transoesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112(Suppl. I): I-293–I-298.
91. Bolling SJ, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:381–388.
92. Bax JJ, Braun J, Somer ST, Klautz R, Holman ER, Versteegh MIM, Boersma E, Schalij MJ, van derWall EE, Dion RA. Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation. Results in reverse left ventricular remodeling. *Circulation* 2004;110: II-103-II-108.
93. Wu AU, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381–387.
94. Wong DR, Agnihotri AK, Hung JW, Vlahakes GJ, Akins CW, Hilgenberg AD, Madsen JC, MacGillivray TE, Picard MH, Torchiana DF. Long-term survival after surgical revascularization for moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005;80:570–577.
95. Diodato MD, Moon MR, Pasque MK, Barner HB, Moazami N, Lawton JS, Bailey MS, Guthrie TJ, Meyers BF, Damiano RJ Jr. Repair of ischemic mitral regurgitation does not increase mortality or improve long-term survival in patients undergoing coronary artery revascularization: a propensity analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:794–799.
96. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of mitral valve annuloplasty combined with

- revascularization in patients with functional ischemic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2191–2201.
97. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro S, Panzarella G, Corrado E, Navarra E, Calvaruso D, Ruvolo G. POINT: Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:278–285.
98. Jones HR. Adding mitral valve annuloplasty to surgical revascularization does not benefit patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;22:2202–2203.
99. Gisbert A, Soulie`re V, Denault AY, Bouchard D, Couture P, Pellerin M, Carrier M, Levesque S, Ducharme A, Basmadjian AJ. Dynamic quantitative echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in the operating department. *J Am Soc Echocardiog* 2006;19:140–146.
100. Gelsomino S, Lorusso R, De Cicco G, Capecchi I, Rostagno C, Caciolli S, Romagnoli S, Da Broi U, Stefa`no P, Gensini GF. Five-year echocardiographic results of combined undersized mitral ring annuloplasty and coronary artery bypass grafting for chronic ischaemic mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2008;29:231–240.
101. McGee EC Jr, Gillinov M, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, Shiota T, Sabik JF, Lytle BW, McCarthy PM, Cosgrove DM. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:916–924.
102. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, Levine RA. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty. *Circulation* 2004;110(Suppl. II): II85-II90.
103. Crabtree TD, Bailey MS, Moon MR, Munfakh N, Pasque MK, Lawton JS, Moazami N, Aubuchon KA, Al-Dadah AS, Damiano RJ Jr. Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1537–1543.



104. Magne J, Se'ne'chal M, Mathieu P, Dumesnil G, Dagenais F, Pibarot P. Restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1692–1701.
105. Magne J, Pibarot Ph, Dagenais F, Hachicha Z, Dumesnil JG, Se'ne'chal M. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2007;115:787-791.
106. Magne J, Girerd N, Se'ne'chal M, Mathieu P, Dagenais F, Dumesnil JG, Charbonneau E, Voisine P, Pibarot P. Mitral repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation: comparison of short-term and long-term survival. *Circulation* 2009;120(suppl.): S104–S111.
107. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010, doi:10.1016/j.ejcts.2010.06.034. Published online ahead of print 18 August 2010.
108. De Bonis M, Lapenna E, La Canna G, Ficarra E, Pagliaro M, Torracca L, Maisano F, Alfieri O. Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end-stage dilated cardiomyopathy: role of the 'edge-to-edge' technique. *Circulation* 2005;112:I402–I408.
109. DiSalvo TG, Acker MA, Dec GW, Byrne JG. Mitral valve surgery in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:272e82.
110. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538e43.
111. Perrault LP, Moskowitz AJ, Kron IL, Acker MA, Miller MA, Horvath KA, et al. Optimal surgical management of severe ischemic mitral regurgitation: to repair or to replace? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:1396e403.
112. Enriquez-Sarano M. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009;373:1382e94.
113. Timek TA, Miller DC. Another multidisciplinary look at ischemic mitral regurgitation. *Semin Thor Cardiovasc Surg* 2011;23:220e31.
114. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J* 2012;164:163e76.

115. Parthenakis FI, Patrianakos AP, Simantirakis EN, Vardas PE. CRT and exercise capacity in heart failure: the impact of MV regurgitation. *Europace* 2008;10:iii96e100
116. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985e90.
117. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Card* 2003;41:765e70.
118. Van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJ, van Rijnsoever EP, Schalij MJ, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation* 2011;124:912e9.
119. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Ester NA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Card* 2012;60:1297e313.
120. Otto C: Valvular Heart Disease. 2nd edition. Saunders an Imprint of Elsevier; 2004:404-5.
121. Gorman R, Gorman J, Edmunds H: Ischemic mitral regurgitation. In *Cardiac Surgery in the Adult* 2nd edition. Edited by: Cohn L, Edmunds H. MacGraw Hill; 2003:762.
122. Grossman W: Profiles in valvular heart disease. In *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention* 6th edition. Edited by: Baim D, Grossman W. Williams and Wilkins; 2000:759-84.
123. Fogel M: Cardiac Magnetic Resonance Imaging. In *Mastery in Cardiothoracic Surgery* 2nd edition. Edited by: Kaiser L, Kron I, Spray T. Lippincott Williams and Wilkins; 2007:661. and 675
124. American College of Cardiology/American Heart Association Task-Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, deLeon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF,

- Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B: ACC/AHA 2006: guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006, 114:e84-231.9.
125. Chan J, Wage R, Symmonds K, Rahman-Haley S, Mohiaddin R, Firmin D, Pepper J, Pennel D, Kilner P: Towards comprehensive assessment of mitral regurgitation using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008, 10(1):61.10.
126. Bach D, Deeb G, Bolling S: Accuracy of intraoperative transesophageal echocardiography for estimating the severity of functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1995, 76(7):508-512.
127. Monin JL, Dehant P, Roiron C, Monchi M, Tabet JY, Clerc P, Fernandez G, Houel R, Garot J, Chauvel C, Gueret P: Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:302-309.
128. Gillinov M, Cohn L, Edmunds H, Eds: *Cardiac Surgery in Adults*. 2nd edition. 2003:791
129. Armstrong W: Echocardiography. In *Braunwald's Heart Disease* 7th edition. Edited by: Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E. Elsevier Saunders; 2005:213-14
130. Chao K, Moises V, Shandas R, Elkadi T, Sahn DJ, Weintraub R: Influence of the Coand effect on color Doppler jet area and color encoding: In vitro studies using color Doppler flow mapping. *Circulation* 1992, 85:333-41.
131. Sugeng L, Spencer K, Mor-Avi V, DeCara JM, Bednarz JE, Weinert L, Korcarz CE, Lammertin G, Balasia B, Jayakar D, Jeevanandam V, Lang RM: Dynamic three-dimensional color flow Doppler: An improved technique for the assessment of mitral regurgitation. *Echocardiography* 2003, 20:265.
132. Krebill K, Sung H, Tamura T, Chung KJ, Yoganathan AP, Sahn DJ: factors influencing the structure and shape of stenotic and regurgitant jets: an in vitro investigation using Doppler color flow mapping and optical flow visualization. *JACC* 1989, 13:1672-81.

133. Chen C, Koschyk D, Brockhoff C, Heik S, Hamm C, Bleifeld W, Kupper W: Noninvasive estimation of regurgitant flow rate and volume in patients with mitral regurgitation by Doppler color mapping of accelerating flow field. *JACC* 1993,21:374-83.
134. Heinle S: Quantitation of valvular regurgitation. In *The Practice of Clinical Echocardiography* 2nd edition. Edited by: Otto C. Philadelphia, W.B. Saunders; 2002:367-88.
135. Higgins C: Valvular Heart Disease. In *Thoracic Imaging-Pulmonary and Cardiovascular Radiology* Edited by: Webb R, Higgins C. Lippincott Williams and Wilkins; 2005:707-19.
136. Bonow R, Braunwald E: Valvular Heart Disease. In *Braunwald's Heart Disease* 7th edition. Edited by: Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E. Elsevier Saunders; 2005:1572.
137. Bonow R, Carabello B, de Leon A: ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of patients with valvular heart disease). *J Heart Valve Dis* 1998, 7(6):672-707
138. Kizilbash A, Handley W, Willett D, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA: Comparison of quantitative Doppler with magnetic resonance imaging for assessment of the severity of mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1998, 81:792-795.
139. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM: The use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Eng J Med* 2000, 343:1445-1453.
140. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ: Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002,90:29-34.
141. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen E-L, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM: The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *New England Journal of Medicine* 2000, 343:1445-1453.

142. Chan J, Wage R, Symmonds K, Rahman-Haley S, Mohiaddin R, Firmin HD, Pepper J, Pennel D, Kilner P: Towards comprehensive assessment of mitral regurgitation using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008, 10(1):61.
143. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography: a report from the Task Force on Valvular Regurgitation of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:777–802.
144. Lee R, Haluska B, Leung DY, et al. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart.* 2005;91:1407–1412.
145. Brewer RJ, Deck JD, Capati B, Nolan SP. The dynamic aortic root: its role in aortic valve function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72:413-7.
146. Thubrikar M, Bosher LP, Nolan SP. The mechanism of opening of the aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;77:863-70.
147. Van Renterghem RJ, van Steenhoven AA, Arts T, Reneman RS. Deformation of the dog aortic valve during the cardiac cycle. *Eur J Physiol.* 1988;412:647-53.
148. Pang DC, Choo SJ, Luo HH, Shomura Y, Daniel S, Nikolic S, et al. Significant increase of aortic root volume and commissural area occurs prior to aortic valve opening. *J Heart Valve Dis.* 2000;9:9-15.
149. Dagum P, Green GR, Nistal FJ, Daughters GT, Timek TA, Foppiano LE, et al. Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants. *Circulation.* 1999;100(Suppl):II-54-62
150. Lansac E, Lim HS, Shomura Y, Rice NT, Lim KH, Yoe JH, et al. The mechanisms of aortic valve opening and closure [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(suppl A):475A.
151. Tsakiris AG, von Bernuth G, Rastelli GS, Bourgeois MJ, Titus JL, Wood EG. Size and motion of the mitral valve annulus in anesthetized intact dogs. *J Appl Physiol.* 1971;30:611-8.

152. Ormiston JA, Shah P, Tei C, Wong M. Size and motion of the mitral valve annulus in man. *Circulation*. 1981;64:113-20.
153. Glasson JR, Komeda M, Daughters GT, Niczyporuk MA, Bolger AF, Ingels N, et al. Three-dimensional regional dynamics of the normal mitral annulus during left ventricular ejection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:574-85.
154. Fawzy HF, Fukamachi K, Drake M Jr, Vesely I. Three-dimensional motion of the mitral valve apparatus [abstract]. *Circulation*. 1997;96:I-731.
155. Komoda T, Hetzer R, Oellinger J, Siniawski H, Hofmeister J, Hu"bler, M, et al. Mitral annular flexibility. *J Card Surg*. 1997;12:102-9.
156. Flachskampf FA, Chandra S, Gadipatti A, Levine RA, Weyman AE, Ameling W, et al. Analysis of shape and motion of the mitral annulus in subjects with and without cardiomyopathy by echocardiographic 3-dimensional reconstruction. *Am Soc Echocardiogr*. 2000;13:277-87.
157. Vesely I, Fawzy HS, Fukamachi K, Drake M Jr. Use of three-dimensional sonomicrometry to study the motion of the mitral valve. *ASAIO J*. 1997;43:M465-9.
158. Gorman JH, Gupta KB, Streicher JT, Gorman RC, Jackson BM, Ratcliffe MB, et al. Dynamic three-dimensional imaging of the mitral valve and the left ventricle by rapid sonomicrometry array localization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:712-26.
159. Glasson JR, Komeda M, Daughters GT, Foppiano LE, Bolger AF, Terrence LT, et al. Most ovine mitral annular three-dimensional size reduction occurs before ventricular systole and is abolished with
160. Sutton JP, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:419-27.
161. Anderson RH, Devine WA, Ho SY, Smith A, McKay R. The myth of the aortic annulus: the anatomy of the subaortic outflow tract. *Ann Thorac Surg*. 1991;52:640-6.

162. Timmis SB, Kirsh MM, Montgomery DG, et al. Evaluation of left ventricular ejection fraction as a measure of pump performance in patients with chronic mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:290–6.
163. Tunick PA, Gindea A, Kronzon I. Effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1990;65:1219–21.
164. Ruel M, Kapila V, Price J, Kulik A, Burwash IG, Mesana TG. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement. *Circulation* 2006;114(Suppl I):I541–6.
165. Waisbren EC, Stevens LM, Avery EG, et al. Changes in mitral regurgitation after replacement of the stenotic aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2008;86:56–62.
166. Cartwright RS, Giacobine JW, Ratan RS, et al. Combined aortic and mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;45:35–42
167. Society of Thoracic Surgeon Adult Cardiovascular Surgery Database 2005
168. Arom KV, Nicoloff DM, Kersten TE, et al. Ten-year follow-up study of patients who had double valve replacement with the St Jude Medical prosthesis, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1008–15.
169. Mueller XM, Tevæarai HT, Stumpe F, et al. Long-term results of mitral-aortic valve operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1298–309.
170. Brown JM<sup>1</sup>, 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* 2009;137:82-90
171. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2017). *European Heart Journal* (2017) 38, 2739–2786
172. Tribouilloy C, Enriquez-Sarano M, Schaff H, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation*. 1999;99:400–405.
173. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352:875– 883.

174. Ngaage DL, Daly RC, Rosales G, et al. Mitral regurgitation surgery in heart failure due to ischemic cardiomyopathy: a 24-year experience. *J Heart Valve Dis.* 2008;17:251–259
175. Borger MA, Alam A, Murphy PM, et al. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1153–1161.
176. Messas E, Pouzet B, Touchot B, et al. Efficacy of chordal cutting to relieve chronic persistent ischemic mitral regurgitation. *Circulation.* 2003;108(suppl 2):111–115.
177. Rodriguez F, Langer F, Harrington KB, et al. Importance of mitral valve second-order chordae for left ventricular geometry, wall thickening mechanics, and global systolic function. *Circulation.* 2004;110(suppl 2):115–122.
178. Yamamoto H, Iguro Y, Sakata R, et al. Effectively treating ischemic mitral regurgitation with chordal cutting in combination with ring annuloplasty and left ventricular reshaping approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130: 589–590.
179. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:674–681.
180. Maisano F, Caldarola A, Blasio A, et al. Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1987–1997.
181. Bhudia SK, McCarthy MM, Smedira NG, et al. Edge-to-edge (Alifieri) mitral repair. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1598 –1606.
182. Liel-Cohen N, Guerrero JL, Otsuji Y, et al. Design of a new surgical approach for ventricular remodeling to relieve ischemic mitral regurgitation: insights from three-dimensional echocardiography. *Circulation.* 2000;101:2756–2763.
183. Ramadan R, Al-Attar N, Mohammadi S, et al. Left ventricular infarct plication restores mitral function in chronic ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:440–442.
184. Menicanti L, Di Donato M, Frigoiola A, et al. Ischemic mitral regurgitation: intraventricular papillary muscle imbrication without mitral ring during left ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:1041–1050.



185. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, et al. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:50–59.
186. Hvass U, Tapia M, Baron F, et al. Papillary muscle sling: a new functional approach to mitral repair in patients with ischemic left ventricular dysfunction and functional mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:809–811.
187. Fundaro P, Pocar M, Moneta A, et al. Posterior mitral valve restoration for ischemic regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:729–730.
188. Fann JJ, St Goar FG, Komtebedde J, et al. Beating heart catheter-based edge-to-edge mitral valve procedure in a porcine model: efficacy and healing response. *Circulation.* 2004;110:988–989.
189. Glower DD, Tuttle RH, Shaw LK, et al. Patient survival characteristics after routine mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:860–868.
190. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, et al. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:381–387.
191. Bishay ES, McCarthy PM, Cosgrove DM, et al. Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:213–221.
192. Patel JB, Borgeson DD, Barnes ME, et al. Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. *J Card Fail.* 2004;10:285–291.
193. Cohn LH, Kowalko W, Bhatia S, et al. Comparative morbidity of mitral valve repair versus replacement for mitral regurgitation with and without coronary artery disease 1988 updated 1995. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1452–1453.
194. Kouris N, Ikonomidis I, Kontogianni D, et al. Mitral valve repair versus replacement for isolated non-ischemic mitral regurgitation in patients with preoperative left ventricular dysfunction. A long-term follow-up echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6:435–442.
195. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, et al. Intermediate term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:381–386.

196. Bolling SF, Deeb GM, Bach DS. Mitral valve reconstruction in elderly, ischemic patients. *Chest*. 1996;109:35–40.
197. David TE, Uden DE, Strauss H. The importance of the mitral apparatus in left ventricular function after correction of mitral regurgitation. *Circulation*. 1983;68(suppl 2):76–82.
198. David TE, Armstrong S, Sun Z. Left ventricular function after mitral valve surgery. *J Heart Valve Dis*. 1995;4(suppl 2):S175–S180.
199. Miller DC. Ischemic mitral regurgitation—repair or replace? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;122:159–162.
200. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, et al. Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1989–1997.
201. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, et al. Is repair preferable for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:1125–1141.
202. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;79:338–348.
203. Cohn LH, Rizzo RJ, Adams DH, et al. The effect of pathophysiology on the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation: operative and late risks of repair versus replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995;9:568–574.
204. Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A, et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:1107–1124.
205. Al-Radi OO, Austin PC, Tu JV, et al. Mitral repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1260–1267.
206. Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:600–601.
207. Unger P, Rosenhek R, Dedobbeleer C, Berrebi A, Lancellotti P. Management of multiple valve disease. *Heart* 2011;97:272–277
208. Adams PB, Otto CM. Lack of improvement in coexisting mitral regurgitation after relief of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1990;66:105–7.
209. Brasch AV, Khan SS, DeRobertis MA, et al. Change in mitral regurgitation severity after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2000;85:1271–4

210. Jeong DS, Park PW, Sung K, Kim WS, Yang JH, Jun TG et al. Long-term clinical impact of functional mitral regurgitation after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1339–45; discussion 1345.
211. 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? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 40 (2011) 1087—1096
212. 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;23:147–50.
213. 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;25:182–7.
214. 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;11:147–52.
215. Wyler S, Emmert MY, Biaggi P, Seifert B, Grunenfelder J, Falk V et al. What happens to functional mitral regurgitation after aortic valve replacement for aortic stenosis? *Heart Surg Forum* 2013;16:E238–42.
216. Caballero-Borrego J, Gomez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, Garcia-Pinilla JM, Melero JM, Porras C et al. 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;34:62–6
217. Absil B, Dagenais F, Mathieu P, Metras J, Perron J, Baillot R et al. 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;24:217–22; discussion 222.
218. Wan CK, Suri RM, Li Z, Orszulak TA, Daly RC, Schaff HV et al. Management

- of moderate functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement: is concomitant mitral valve repair necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:635–640.e631.
219. 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;92:82–8
220. Harris KM, Malenka DJ, Haney MF, et al. Improvement in mitral regurgitation after aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1997;80:741–5.
221. 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;23:806–9
222. Coutinho GF, Correia PM, Pancas R and Antunes M. Management of moderate secondary mitral regurgitation at the time of aortic valve surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* (2013) 1–9
223. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116:755–63.
224. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L et al. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2068–74.
225. Christenson JT, Jordan B, Bloch A, et al. Should a regurgitant mitral valve be replaced with a stenotic aortic valve? *Tex Heart Inst J* 2000;27:350–5.
226. Lancellotti P, Karsera D, Tumminello G, et al. Determinants of an abnormal response to exercise in patients with asymptomatic valvular aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:338–43
227. Van Pelt NC, Stewart RAH, Legget ME, et al. Longitudinal left ventricular contractile dysfunction after exercise in aortic stenosis. *Heart* 2007;93:732–8.
228. Unger P, Plein D, Van Camp G, et al. Effects of valve replacement for aortic stenosis on mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2008;102:1378–82

229. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, et al. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1594–8.
230. Kizilbash AM, Willett DL, Brickner ME, et al. Effects of afterload reduction on vena contracta width in mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:427–31.
231. Chin D. Echocardiography for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:i21–9.

## БИОГРАФИЈА

Dr Петар Дабић, рођен је у Београду, 5. јуна 1971 године, где је завршио основну школу и гимназију. Године 1990. започео је студије на Медицинском факултету Универзитета у Београду, да би дипломирао 27.09. 1996 године, са просечном оценом 9,22.

Исте године завршава једногодишњи општи лекарски стаж на Институту за кардиоваскуларне болести Дедиње у Београду где ради до данас.

Наредне 1998. године уписао је специјализацију из интерне медицине и започео последипломске студије из кардиологије. Дана 13.06.2002 положио је са оценом одличан специјалистички испит из Интерне медицине, да би исте године започео и студије уже специјализације из кардиологије.

Од 2004. до 2005. године провео је годину дана на стручном усавршавању из ехокардиографије код Професорке Марисе Ди Донато на Институту Сан Донато Миланезе у Милану, Република Италија, где је као други аутор или коаутор објавио више радова.

Године 2005. са оценом 10 полаже завршне усмене испите на ужој специјализацији и последипломским студијама из кардиологије, да би 6.07. 2010 године одбранивши рад уже специјализације стекао звање специјалисте кардиолога.

25.02.2013 одбранио је магистарску тезу из кардиологије под називом „Индекси сферичности у процени облика и функције новокеиране леве коморе хируршком реконструкцијом у болесника са преболелим инфарктом миокарда предњег зида “

У току рада на Институту за кардиоваскуларне болести Дедиње радио је на одељењима кардиологије, електрофизиолошкој и ехокардиографској лабораторији Клинике за кардиологију као и интензивној нези и одељењима полуинтезивне и постоперативне неге Клинике за кардиохирургију.

Члан је кардиолошке секције Српског Лекарског Друштва, Европског удружења Кардиолога, Лекарске Коморе Србије и Етичког комитета Регионалне Лекарске Коморе Београда као и Међуправославне Комисије за Биоетику.

Говори енглески и руски језик и служи се италијанским језиком.

Године 2008. рукоположен је у чин ђакона Српске Православне Цркве.

Ожењен је и живи у Београду.

Црпаог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани \_\_\_\_\_ Mr sci med Dr Петар Дабаћ

Број уписа \_\_\_\_\_

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**ЕВОЛУЦИЈА УМЕРЕНЕ И УМЕРЕНЕ ДО ТЕШКЕ СЕКУНДАРНЕ МИТРАЛНЕ  
РЕГУРГНАЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА КОЈИ СУ ОПЕРИСАНИ ЗБОГ ТЕШКЕ  
АОРТНЕ СТЕНОЗЕ.**

- Резултат сопствених истраживачког рада
- Да предложена дисертација у целини и деловима није била предложена за добијање било кој дипломе према студијским програмима других високошколских установа.
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис доктораната

У Београду, 12.07.2018



Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Петар Дабих

Број уписа: \_\_\_\_\_

Студијски програм: \_\_\_\_\_

Наслов рада: **ЕВОЛУЦИЈА УМЕРЕНЕ И УМЕРЕНЕ ДО ТЕШКЕ  
СЕКУНДАРНЕ МИТРАЛНЕ РЕГУРГИТАЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА КОЈИ СУ  
ОПЕРИСАНИ ЗБОГ ТЕШКЕ АОРТНЕ СТЕНОЗЕ**

Ментор: Prof. dr. sci. med. Радо Бабић

Потписан: Mr. sci. med. Dr. Петар Дабих

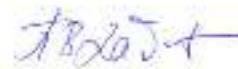
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам  
предложио за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Датиралам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања 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.

Потпис докторанта

У Београду, 12.07.2018





Прилог 3.

### Изјава о коришћењу

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

**ЕВОЛУЦИЈА УМЕРЕНЕ И УМЕРЕНЕ ДО ТЕШКЕ СЕКУНДАРНЕ МИТРАЛНЕ РЕГУРГИТАЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА КОЈИ СУ ОПЕРИСАНИ ЗБОГ ТЕШКЕ АОРТНЕ СТЕНОЗЕ**

која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одређе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од горе наведених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанца

У Београду, 12.07.2018

