

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dr Marko Banović

**ZNAČAJ DOPPLER-EHOKARDIOGRAFSKIH
PARAMETARA LEVE KOMORE
ZA PROCENU STEPENA AORTNE STENOZE
I RANU PROGNOZU TOKA BOLESTI**

Doktorska Disertacija

Beograd, 2012

**UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY**

Dr Marko Banovic

**THE IMPORTANCE OF DOPPLER-
ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF
LEFT VENTRICLE FOR RISK
STRATIFICATION AND EARLY PROGNOSIS
IN AORTIC STENOSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Mentor:

Prof. Dr Bosiljka Vujisić-Tešić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Članovi komisije:

Prof.dr Miljko Ristić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Doc.dr Milan Petrović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Prof.dr Danica Cvetković-Matić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u penziji.

Datum odbrane:

Rad na jednoj naučnoj studiji predstavlja sublimaciju vrednovanja naučne ideje, naučne pretrage, naučne saradnje sa kolegama i, konačno, izrade i uobličjenja jedne originalne naučne celine.

Moj doktorski rad, od ideje koju sam prihvatio kao naučni izazov, preko praktičnog rada sa saradnicima u ehokardiografskom kabinetu i kabinetu za ergospirometriju, uz razumevanje i dobru saradnju sa pacijentima, rezultat je višegodišnjeg pravog i dobrog timskog rada.

Posebno izdvajam zahvalnost mom mentoru, Prof. dr Bosiljki Vujisić-Tešić, na velikoj podršci, pomoći, savetima i razumevanju, kao i ukazanom poverenju u mene lično i u ishod ovog rada.

Veliku zahvalnost dugujem Svetlani Bojić koja se u potpunosti posvetila statističkoj obradi i koja je i sama ovu doktorsku disertaciju doživela kao izazov.

Iskreno se zahvaljujem mojim stalnim saradnicama, medicinskim sestrama, bez čije pomoći rad sa pacijentima, i u okviru toga na ovoj doktorskoj disertaciji, nije bio moguć.

Dugujem zahvalnost kolegama sa kardiologije, posebno kolegama sa odseka neinvazivne i invazivne kardiološke dijagnostike, koji su i sami prolazili, prolaze ili će prolaziti kroz ovakve izazove.

Zahvaljujem se mojim naučnim saradnicima i kolegama sa „Mayo“ klinike (Ročester, USA), na provokativnim razgovorima, razmeni mišljenja i sugestijama, a posebno se zahvaljujem mom dragom prijatelju i učitelju Prof. dr Marc Callahanu.

Zahvaljujem se na razumevanju porodici i prijateljima kojima sam uskratio više druženja i lepih trenutaka zajedničkog opuštanja.

Beograd, 2012.

Mojoj majci Mileni i ocu Draganu, koji su svojom moralnom čvrstinom i životnom principijelnošću moji uzori, a svojim znanjem i iskustvom moji učitelji.

Beograd, 2012.

ZNAČAJ DOPPLER-EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA LEVE KOMORE ZA PROCENU STEPENA AORTNE STENOZE I RANU PROGNOZU TOKA BOLESTI

Rezime

Uvod: Procena rizika i donošenje odluka su posebno teški u grupi asimptomatskih pacijenata sa umerenom i tesnom aortnom stenozom (AS). Kada izvršiti hiruršku intervenciju kod ovih pacijenata jos uvek je nejasno, iako kasna hirurška intervencija i zamena aortnog zaliska može dovesti do suboptimalnog rezultata operacije. Opasnost od nagle srčane smrti kod asimptomatskih AS pacijenata postoji, kao i rizik od ireverzibilnog oštećenja miokarda zbog visokog naknadnog opterećenja leve komore (LK). Takođe, pokazano je da visoko naknadno opterećenje LK uzrokuje i disfunkciju koronarne mikrocirkulacije, to jest smanjenje rezerve koronarnog protoka (CFR) kod asimptomatskih pacijenata sa AS i neopstruktivnim koronarnim angiogramom. Zbog toga, za očekivati je da bi zamena aortnog zaliska pre pojave simptoma i disfunkcije LK bila od koristi, ali još uvek nema dovoljno urađenih prospektivnih studija koje bi ovu pretpostavku i potvrdile. Najčešće korišćeni Doppler-ehokardiografski parametri, poput srednjeg gradijenta pritiska (P_{srednje}) i maksimalne brzine protoka (V_{max}) su neophodni u određivanju težine AS, ali su manje korisni u predikciji ishoda, pojave simptoma i određivanju optimalnog vremena za zamenu zaliska kod asimptomatskih pacijenata. Novi ehokardiografski parametri, poput valvulo-arterijalne impedance (Z_{va}), i indeksa gubitka energije (ELI) su predloženi kao alternativa, ali još uvek nema dovoljno longitudinalnih-prospektivnih studija koje bi potvrdile njihovu korisnost. Primena dobutaminskog testa (DSE) u asimptomatskoj AS je obećavajuća, s obzirom na činjenicu da je većina Doppler-ehokardiografskih parametara koji se koriste u proceni AS zavisna od količine protoka preko aortne valvule. Farmakološki indukovano povećanje protoka moglo bi biti od pomoći u utvrđivanju težine AS, otkrivanju latentnih simptoma, proceni funkcije sistolne funkcije LK kod pacijenata sa očuvanom ejectionom frakcijom u miru (EF) i, najvažnije, donošenju optimalnih kliničkih odluka.

Ciljevi ove doktorske disertacije bili su da se definišu ehokardiografski parametri koji mogu da indentifikuju pacijente sa povećanim rizikom da dobiju neželjeni kardiovaskularni događaj u jednogodišnjem vremenskom intervalu, kao i da se utvrdi prediktivni značaj promene

sistolnih i dijastolnih parametara LK tokom DSE testa kod asimptomatskih pacijenata sa umerenom i tesnom AS i očuvanom vrednosti EF LK u miru. Takođe, analizirali smo različite ehokardiografske parametre radi identifikacije onih koji utiču na smanjenje CFR-a kod one podgrupe pacijenata koji imaju neopstruktivni koronarni angiogram.

Metod: U ovu doktorsku disertaciju ukupno je uključeno 126 asimptomatskih pacijenata sa površinom aortnog ušća (AVA) $\leq 1,5\text{cm}^2$ i EF $> 50\%$. Period praćenja iznosio je 14 meseci. Podaci tokom perioda praćenja dobijeni su direktnim kliničkim pregledom i telefonskim kontaktom. Kompozitni endpoint analiziranih neželjenih kardiovaskularnih događaja obuhvatio je smrt, zamenu aortnog zaliska i hospitalizaciju zbog simptoma uzrokovanih postojanjem AS. Za pacijente koji su imali bilo koji od analiziranih neželjenih događaja tražena je medicinska dokumentacija na uvid.

Nakon ehokardiografskog pregleda u miru rađen je niskodozni dobutaminski stres test (DSE) sa intravenskom primenom dobutamina u dozi od $5\ \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$ pa sve do $20\ \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$, sa povećanjem od $5\ \mu\text{gr}/\text{kg}$ svaka 3 minuta. Infuzija je prekidana kada je dostignuto 85% od maksimalne predviđene frekvence srca (prema polu i godinama starosti), ili nakon pojave simptoma. Ehokardiografska merenja su rađena tokom poslednjeg minuta svakog nivoa i analizirana nakon što je pregled završen.

Podgrupi pacijenata (njih 77) koja je imala neopstruktivni koronarni angiogram (definisano kao nepostojanje stenozе $\geq 50\%$ dijametra), rađen najviše unazad godinu dana pre pregleda, urađen je adenoziński test radi procene rezerve koronarnog protoka (CFR).

Rezultati: Ispitivana populacija obuhvatila je 74 muškarca i 52 žene (58,73% muškarci), prosečne starosti $66,47 \pm 10,53$ godina; (muškarci $66,52 \pm 8,86$, žene $66,43 \pm 11,67$ godina, $p > 0,05$). Srednji gradijent pritiska (P_{srednje}) iznosio je $41,94 \pm 11,22\text{mmHg}$, srednja AVA $0,82 \pm 0,22\text{cm}^2$, a maksimalna brzina protoka preko aortne valvule (V_{max}) bila je $4,20 \pm 0,49\text{m/s}$. Nije zabeležena nijedna ozbiljna komplikacija tokom DSE testa. Jedanaest od 126 pacijenata (8,73%) imalo je pojavu simptoma tokom testa. Pacijenti koji su imali porast AVA tokom DSE testa za $\leq 0,2\text{cm}^2$, i/ili ukupnu AVA nakon testa $\leq 1\text{cm}^2$ imali su i značajno češće operaciju zamene aortnog zaliska [$\chi^2=9,5311$, $df=1$, $p=0,00202$; OR =4.604 (95% CI= 1.7826-11.8915)]. Trideset šest pacijenata (28,57%) imalo je smanjenu ili nije imalo uopšte kontraktilnu rezervu LK, definisano kao smanjenje indeksiranog udarnog volumena (SVi) i/ili EF tokom DSE testa.

Ukupno 70 pacijenata (55,55%) je imalo neki od neželjenih kardiovaskularnih događaja tokom perioda praćenja, od kojih je kod 9 pacijenata (7,14%) registrovan smrtni ishod. Od ovih 70 pacijenata kod 56 pacijenata (80%) izvršena je zamena aortnog zaliska. Univarijantna analiza ehokardiografskih parametara u miru je pokazala da su V_{max} , P_{mean} , AVA, Z_{va} (valvulo-arterijalna impedanca), ELI (indeks gubitka energije), AVR (rezistencija aortne vlvule) i S' prediktori MACE-a ($p < 0.05$). Iako je 28,57% pacijenata imalo smanjenje SVi i EF tokom DSE testa, ovo se nije pokazalo značajnim u predikciji neželjenih događaja. Multivarijantna analiza je pokazala da je AVR najjači nezavisni prediktor povezan sa MACE ($p = 0.007$; HR=1,004; CI=1.001-1.006). Vrednost AVR od 172.27 dynes·s·cm⁻⁵ imala je senzitivnost od 99% i specifičnost od 30% u predikciji MACE. Kad je u pitanju predikcija samo smrtnog ishoda (kao najvažnijeg neželjenog događaja) kao najjači prediktor mortaliteta, prema multivarijantnoj analizi, pokazao se Z_{va} ($p = 0.017$; HR=3.244; CI=1.669-6.309), a vrednost od 5,5 mmHg·ml/m² imala je najveću senzitivnost (67%) i specifičnost (72%). Pacijenti koji su imali simptome tokom DSE testa su češće imali MACE u poređenju sa pacijentima koji su sve vreme bili asimptomatski ($hi = 6,7408$; $p < 0,001$; $df = 1$), dok su vrednosti AVR, SWL (procenat gubitka toplote tokom sistole) dobijene tokom DSE testa imale veću prediktivnu vrednost u predikciji MACE-a u poređenju sa univarijantnim prediktorima MACE-a u miru ($p < 0.05$). Kad je u pitanju analiza CFR, prema univarijantnoj analizi V_{max} , P_{mean} , P_{max} , ELI, AVR i SWL su povezani sa smanjenim CFR ($p < 0.05$). Prema multivarijantnoj analizi AVR je najbolji prediktor smanjenog CFR (RR 0.900, CI: 0.983-0.997, $p = 0.007$). Koristeći ROC krivu ustanovljeno je da vrednost AVR od 211.22 dynes·s·cm⁻⁵ ima najveću senzitivnost (72%) i specifičnost u predikciji smanjenog CFR (CI: 0,561-0.800).

Diskusija: Prema saznanju autora ova doktorska disertacija je prva koja je poredila kliničku efikasnost različitih ehokardiografskih parametara kod pacijenata sa AS, uključujući i nove - matematički izvedene - parametre, u miru i nakon DSE testa. Rezultati pokazuju da u ispitivanoj populaciji postoji visok rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja, uključujući i smrtni ishod, u relativno kratkom vremenskom intervalu. Takođe, naši rezultati potvrđuju stav da je strategija "prati i čekaj" rizična kod ovih pacijenata i da postoje parametri koji sa visokom pouzdanošću mogu ukazati na postojeći rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja kod asimptomatskih pacijenata sa umerenom i tesnom AS. Drugim rečima, za preciznu procenu težine AS i utvrđivanja postojećeg rizika kod pacijenata, važna je analiza ne samo aortne valvule, nego i

perifernog vaskularnog sistema i njihovog uticaja na fiziologiju LK. Takođe, ova doktorska disertacija, po prvi put, demonstrira da asimptomatski pacijenti sa hemodinamski značajnom AS i očuvanom EF u miru mogu imati smanjenje u sistolnoj funkciji tokom stres testa. Ovo jasno ukazuje da ovi pacijenti već imaju strukturalne miokardne promene i da, kod njih, EF nije najbolji pokazatelj sistolne funkcije LK.

Niskodozni DSE test je bezbedan u grupi asimptomatskih pacijenata sa umerenom/tesnom AS i očuvanom EF. Ovaj test je koristan ne samo u proceni težine AS, nego i u određivanju optimalnog vremena za hiruršku intervenciju, te kao takav ima mesta u dijagnostici ovih pacijenata.

Takođe, asimptomatski pacijenti sa umerenom/tesnom AS mogu da imaju i smanjenu rezervu koronarnog protoka, uprkos nepostojanju značajnih angiografskih promena na koronarnim arterijama. Ehokardiografski pokazatelji težine AS ukazuju i na stepen oštećenja koronarne mikrocirkulacije, a najpouzaniji pokazatelj smanjenog CFR je AVR.

Zaključak: Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da Z_{va} i AVR, zajedno sa promenom AVA tokom DSE testa, daju nove, kliničke relevantne informacije, u pogledu određivanja optimalnog vremena za hiruršku zamenu aortnog zaliska i utvrđivanja postojećeg rizika od neželjenih kardiovaskularnih događaja u grupi asimptomatskih pacijenata sa umerenom i tesnom AS i očuvanom vrednosti EF. Ovi parametri, kao i primena niskodoznog DSE testa, treba da bude sastavni deo kliničke i ehokardiografske procene pacijenata sa AS.

Ključne reči: ehokardiografija, aortna stenoza, dobutaminski test, rezerva koronarnog protoka, prediktivna vrednost

THE IMPORTANCE OF DOPPLER-ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF LEFT VENTRICLE FOR RISK STRATIFICATION AND EARLY PROGNOSIS IN AORTIC STENOSIS

Abstract

Introduction: Risk stratification and decision making are particularly complex in asymptomatic patients with moderate or severe aortic stenosis (AS). When to intervene in these patients is still matter of controversy, and misinterpreting the findings might lead to an unnecessary delay of aortic valve replacement. The risk of sudden death without preceding symptoms remains a concern, as well as the risk of irreversible myocardial damage due to the high global afterload. These factors may also be responsible for an impairment of coronary flow reserve (CFR) and microvascular coronary dysfunction, which has been observed in patients with AS and without obstructive epicardial coronary artery disease. Therefore, valve replacement prior to the onset of symptoms and LV dysfunction may be recommended; however, data in patients with purely asymptomatic AS are lacking.

The most frequently used parameters such as mean pressure gradient (P_{mean}) and maximal jet velocity (V_{max}) are necessary in determining the AS severity, but less useful in predicting the outcome and when to intervene in asymptomatic patients. The dobutamine testing (DT) in asymptomatic AS is promising having in mind that most of the Doppler-echocardiographic indices used for evaluation of AS is flow-dependent. The pharmacologic increase of flow could help to correctly assess disease severity, discover the existence of latent symptoms, assess the LV systolic function and, therefore, to guide clinical decisions. The new hemodynamic measurements of severity such as valve resistance (Z_{va}) and the energy-loss index (ELI) have been proposed, however, a common limitation of most of these new indices, as well of the usefulness of DT, is that longitudinal follow-up data from prospective studies are lacking.

The **aim** of this study was to assess which echocardiographic parameter(s) can identify subset of asymptomatic AS patients who are at high risk of short to mid-term cardiac events and to analyze the value of LV systolic and diastolic parameters change during low-dose DT in asymptomatic patients with moderate or severe AS and preserved EF at rest. Moreover, we

analyzed different echocardiographic parameters to see which of these contributes the most to impairment of CFR in subgroup of AS patients with nonobstructive coronary arteries.

Method: A total of 126 asymptomatic patients with aortic valve area (AVA) $\leq 1.5\text{cm}^2$ and EF $> 50\%$ were enrolled in this prospective study. The follow-up period was 14 months. Clinical data at follow-up were obtained in all patients by direct patient examination or telephone interview. The composite outcome endpoint (MACE) was defined as cardiac death, aortic valve replacement and hospitalization caused by AS symptoms. For patients that had adverse cardiovascular events the documentation was asked. The decision for aortic valve replacement was made by the referring physician.

After the baseline study, a low-dose dobutamine infusion protocol was begun at $5\ \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$ up to $20\ \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$, titrated upward at steps of $5\ \mu\text{gr}/\text{kg}$ every 3 minutes. The dobutamine infusion was ended when the maximal dose or 85% of the maximal theoretic heart rate was achieved, or when the patients developed symptoms. All standard echocardiographic measures were recorded during last minute of each level and analyzed off-line.

A subgroup of patients that had no obstructive coronary disease (defined as having no stenosis greater than 50% in diameter) on the coronary angiogram taken within 1 year, had undergone adenosine stress transthoracic Doppler-echo for a CFR measurement.

Results: The study population included 52 women and 74 men (58.73% males), mean age was 66.47 ± 10.53 ; with no difference ($p > 0.05$) among them (men 66.52 ± 8.86 years, women 66.43 ± 11.67 years). Mean pressure gradient (P_{mean}) was $41,94 \pm 11,22\text{mmHg}$, mean AVA $0,82 \pm 0,22\text{cm}^2$, and mean V_{max} was $4,20 \pm 0,49\text{m/s}$.

No patient experienced a serious adverse event during or after DT. Eleven out of 126 patients (8.73%) developed symptoms during test. In addition, patients who had an increase in AVA during DT $\leq 0.2\text{cm}^2$ and/or final AVA $\leq 1\text{cm}^2$ after DT had significantly more often aortic valve replacement during follow-up [chi-square=9.5311, df=1, $p=0.00202$; OR =4.604 (95%CI= 1.7826-11.8915)]. Thirty six patients (28.57%) had low (or no) contractile reserve LV, defined as a decrease in SVi or EF during DT.

A total of 70 patients had composite MACE (55,55%), of which 9 patients (7,14%) have died during follow-up. Out of 70 patients, 56 patients (80%) had an aortic valve replacement during follow-up period.

Univariate analysis showed that resting mean values of V_{\max} , P_{mean} , AVA, Z_{va} , ELI, AVR (aortic valve resistance) and S' were associated ($p < 0.05$) with MACE. Although 28.57% patients had a decrease in SVi and EF during DT, this was not significant in terms of predicting MACE ($p > 0.05$). The multivariate analysis revealed that AVR ($p = 0.007$; HR=1,004; CI=1.001-1.006) was independently associated with MACE. The cut-off value of 172.27 dynes·s·cm-5 had a sensitivity of 99% and specificity of 30% to predict MACE. However, regarding death only, Z_{va} was independent predictor according to multivariate analysis ($p = 0.017$; HR=3.244; CI=1.669-6.309), with Z_{va} value of 5,5 mmHg·ml/m² having sensitivity and specificity (67% and 72%, respectively). Patients who have experienced symptoms during DT had more often MACE comparing to patients who were asymptomatic during DT ($h_i = 6,7408$; $p < 0,001$; $df = 1$), while AVR, SWL and P_{mean} had higher prognostic significance in predicting MACE than echocardiographic parameters analyzed at rest ($p < 0.05$). Results of univariate regression analysis showed AVA, V_{\max} , P_{mean} , P_{\max} , ELI, AVR and SWL were associated ($p < 0.05$) with impaired CFR. Multivariate analysis showed that AVR was the best predictor of impaired CFVR (RR 0.900, CI: 0.983-0.997, $p = 0.007$). Using ROC analysis, the AVR value of 211.22 dynes·s·cm-5 had the highest accuracy in predicting the impaired CFVR (area under the curve 0.681, $p = 0.007$, sensitivity 72%, specificity 52%, CI: 0,561-0.800).

Discussion: To the best of the author's knowledge, this doctoral thesis is the first to compare clinical efficacy of different indices of AS, including new-mathematically derived parameters, at rest and after low-dose DT. The results of this study point out the high risk of MACE, including death, in even relatively short follow-up period. In addition, our results show that 'wait and follow' strategy could be risky in these patients and that there are parameters who can with high certainty establish the risk of future MACE in asymptomatic patients with hemodynamically significant AS. In other words, for accurate estimation of AS severity and patients's prognosis, it is crucial to analyze not only aortic valve, but peripheral system and its physiological consequences to LV function. This doctoral thesis is showing, for the first time, that asymptomatic patients with hemodynamically significant AS and preserved EF can actually have a decrease in systolic function during DT. This clearly shows that these patients have structural myocardial changes and that for them LV EF is not the best parameter for assessing systolic function.

Low-dose DT is safe to perform in asymptomatic patients with moderate or severe AS and preserved EF. Together with the fact that measuring AVA during DT can be helpful in suggesting when to intervene in this group of patients, the results of this study suggest that DT has a place in assessment of asymptomatic patients with moderate and severe AS and preserved EF, as better management decisions can be made on the result of a dobutamine echocardiogram.

In addition, patients with moderate/severe AS can have an impaired coronary microvascular function. The hemodynamic indexes of AS severity are main determinants of CFR. Among all parameters, AVR is the strongest predictor of CFR in patients with moderate or severe AS and nonobstructive coronary arteries.

Conclusion: The present doctoral dissertation demonstrates that AVR and Z_{va} , as well as flow-mediated changes in AVA during dobutamine infusion, can provide new, clinically relevant information in terms of outcome and timing of valve replacement in asymptomatic patients with moderate and severe AS and preserved EF. Thus, these indices, as well as low-dose DT, should be incorporated in clinical assessment of AS and used to aid patient management in unclear situations.

Key words: echocardiography, aortic stenosis, dobutamine infusion, coronary flow reserve, predictive value

Sadržaj

I. Uvod.....	1
1.1 Definicija i uzroci.....	2
1.2 Epidemiologija.....	3
1.3 Prirodni tok bolesti.....	4
1.4 Adaptivne promene LK kod pacijenata sa AS.....	5
1.5 Uloga ehokardiografije u dijagnostici i proceni težine AS.....	9
1.5.1 Potencijalni izvori greške prilikom ehokardiografske procene težine AS.....	12
1.5.2 Ehokardiografska procena protoka u koronarnim arterijama kod pacijenata sa AS.....	14
1.6 Procena težine AS kod posebnih grupa pacijenata.....	15
1.7 Uloga dobutaminskog stres (DSE) testa u dijagnostici pacijenata sa AS.....	17
1.8 Problem istraživanja.....	20
II. Cilj studije.....	25
III. Materijal i metod.....	27
3.1 Populacija bolesnika i dizajn studije.....	28
3.2 Podaci koji su registrovani kod bolesnika pre ehokardiografskog pregleda.....	29
3.3 Ehokardiografija i niskodozni farmakološki stres test.....	30
3.4 Postupak posle ehokardiografskog pregleda i DSE testa.....	34
3.5 Analiza rezerve koronarnog protoka.....	34

3.6 Statistička analiza.....	36
IV. Rezultati.....	37
4.1 Klinički odgovor na dobutaminski test.....	42
4.1.1 Hemodinamske promene uzrokovane dobutaminom.....	43
4.2 Paradoksalna „low gradient“ AS (LG AS).....	44
4.3 Novi - matematički izvedeni - ehokardiografski parametri.....	48
4.4 Uticaj AS na koronarnu cirkulaciju i rezervu koronarnog protoka...49	
4.5 Podaci vezani za preživljavanje pacijenata.....	53
4.5.1 Prediktori pojave smrtnog ishoda i neželjenog kardiovaskularnog događaja.....	54
4.5.2 Uloga DSE u proceni težine stenozе i pojave neželjenog kardiovaskularnog događaja.....	59
V. Diskusija.....	61
5.1 Ispitivana populacija.....	63
5.2 Odgovor na dobutaminski test.....	64
5.3 Pacijenti sa tesnom AS i sa niskim gradijentom (LG AS).....	67
5.4 Novi ehokardiografski parametri.....	69
5.5 Uticaj AS na koronarnu (mikro) cirkulaciju.....	71
5.6 Preživljavanje bolesnika i prediktori MACE i mortaliteta.....	72
5.7 Ograničenje studije.....	79
VI. Zaključak.....	80
VII. Literatura.....	84
VIII. Prilog.....	98
IX. Biografija.....	99

I

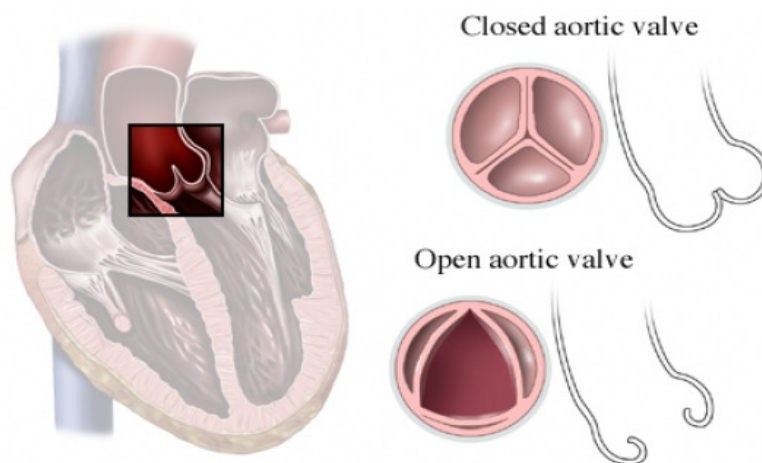
UVOD

1.1 Definicija i uzroci

Aortna stenoza (AS) je progresivna bolest aortne valvule u kojoj opstrukcija protoku krvi kroz izlazni trakt i/ili aortno ušće tokom sistole leve komore vremenom dovodi do¹:

- a. opterećenja pritiskom leve komore (LK) i koncentrične hipertrofije njenih zidova;
- b. simptoma poput anginoznog bola u grudima, nedostatka vazduha i gubitka svesti/sinkope (usled smanjenog dotoka krvi u ciljne organe);
- c. smrtnog ishoda - ako se ne leči.

Normalna aortna valvula ima 3 listića (kuspisa, veluma), nekoronarni, levi koronarni i desni koronarni, koji se slobodno otvaraju u sistoli i ne dovode do opstrukcije protoku krvi (slika 1.1).



Slika 1.1 Anatomijski prikaz normalne aortne valvule

Normalna površina aortne valvule iznosi 3-4cm², dok smanjenje ove površine ispod 2cm² predstavlja AS². Normalna separacija aortnih listića tokom sistole leve komore je 1,6-2,6cm². Kako se, vremenom, otvaranje aortnih listića smanjuje, tako nastaje, a zatim se postupno i povećava, opstrukcija protoku krvi, što dovodi do porasta brzine krvi i gradijenta pritiska preko aortnog ušća. Opstrukcija protoku krvi iz leve komore u aortu najčešće se javlja na nivou same aortne valvule (valvularna stenoza), ali takođe može biti lokalizovana i u izlaznom traktu leve

komore neposredno ispod valvule (subvalvularna stenoza), neposredno iznad valvule (supravalvularna stenoza) ili može biti uzrokovana hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom³.

Valvularna AS može biti urođena ili stečena bolest. Urođena AS se javlja u slučaju kad aortna valvula ima 2, umesto 3 kuspisa (bivelarna/bikuspidna aortna valvula), ili znatno redje samo 1 kuspis (unikuspidna aortna valvula). Stečena AS se može javiti posle preležane reumatske groznice, ili, što je danas mnogo češće pogotovo u industrijski razvijenim zemljama, kao degenerativno-kalcifikovana AS, najčešće u sklopu generalizovane aterosklerotske bolesti pacijenta, mada se ređe može javiti i u sklopu Pagetove bolesti ili hronične bubrežne bolesti⁴. Ostali, vrlo retki uzroci AS, mogu biti urođena homozigotna hiperholesterolemija i radijaciona bolest⁴.

Prezentacija, dijagnoza i eventualno lečenje AS zavise kako od uzroka ove bolesti, tako i od stepena suženja aortnog ušća, odnosno težine opstrukcije protoku krvi¹. Na osnovu stepena suženja aortnog ušća, AS se deli na blagu, umerenu i tesnu-tešku. Ukoliko postoji i pridružena insuficijencija aortne valvule, simptomi se mogu javiti i pri manjem stepenu stenoze nego što bi bilo potrebno kad bi neka od ovih lezija bila izolovana⁵.

1.2 Epidemiologija

Bolest aortne valvule, sa pratećim promenama u njenoj morfologiji i funkciji, predstavlja najčešće valvularno oboljenje srca kod odraslih, a koje zahteva medikamentno i/ili operativno lečenje⁶. Štaviše, skleroza aortnog zaliska (zadebljanje i kalcifikacija samih listića bez značajnog povećanja gradijenta pritiska preko valvule), kao predstadijum AS, prisutna je kod ¼ svih starijih od 65g u Zapadnoj Evropi i Americi, dok je AS prisutna kod 2-9% starijih od 65g, takođe u opštoj populaciji, sa tendencijom daljeg porasta sa porastom godina starosti⁶. Otprilike, 1 od 6 pacijenata sa aortnom sklerozom će u roku od 6-8 godina razviti umerenu/tesnu AS, dok će ½ bolesnika sa blagom ili umerenom AS progredirati do stadijuma tesne AS⁷.

Nakon ishemijske bolesti srca, valvularna bolest predstavlja drugu najčešću bolest srca koja dovodi do značajnog ekonomskog troška u industrijski razvijenim zemljama⁸. S tim u vezi, samo u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje se utroši oko 1 milijarda dolara na lečenje pacijenata sa AS, što je, opet, dovelo do porasta interesovanja lekara i naučnika za što ranije otkrivanje ove

bolesti i, sledstveno, usporavanje njene prirodne progresije, odnosno mogućnost pravovremenog i adekvatnog izbora načina lečenja⁹.

Prema Stewartu i sar¹⁰, faktori rizika za nastanak stečene AS i/ili skleroze aorte slični su onima za aterosklerozu: godine starosti, muški pol, gojaznost, pušenje, hipertenzija, povišene vrednosti lipoproteina (A) i LDL holesterola u krvi.

Incidenca urođene/kongenitalne AS je 4/1000 živorođenih¹¹, a 75% obolelih čine dečaci. Kongenitalna AS obično ostaje neotkrivena sve do školskog doba. Iz ove grupe pacijenata će otprilike polovina njih razviti manifestnu AS.

Reumatska valvularna bolest je u značajnom padu u poslednjih 30 godina, pogotovo u industrijski razvijenim zemljama, a i kad se javi retko zahvata samo jedan zalistak. Takođe, reumatska valvularna bolest obično dovodi do istovremene pojave i insuficijencije i stenozе zahvaćenog zaliska. Pa ipak, uzevši u obzir i nerazvijene zemlje, prevalenca reumatske AS i dalje je visoka^{2,3}.

1.3 Prirodni tok bolesti

Još su Ross i Braunwald 1968.g¹² temeljno opisali prirodan tok bolesti AS, sumirajući različite retrospektivne (post-mortem) i prospektivne studije tog vremena i njihovo sopstveno iskustvo, pružajući nam na taj način prvu sveobuhvatnu publikaciju o prirodnom toku i progresiji AS.

AS je bolest koja ima dug latentni - asimptomatski period, najčešće od 10-20 godina. Od stadijuma umerene AS, prosečna progresija maksimalne brzine protoka (V_{max}) iznosi 0,3m/s, srednjeg gradijenta ($P_{mean} = P_{srednje}$) 7mmHg, a površine aortnog ušća (AVA) 0,1cm² godišnje. Kod asimptomatskih bolesnika rizik od nagle srčane smrti je oko 1% godišnje; međutim, nakon pojave simptoma uzrokovanih AS, mortalitet naglo raste i iznosi čak i do 15-20% godišnje, odnosno do 50% na trogodišnjem nivou¹³. Lošiju prognozu imaju pacijenti s anginoznim bolom u grudima i gubitkom svesti koji, nakon pojave ovih simptoma, prosečno žive još 3 godine, dok se sa pojavom znakova popuštanja LK taj period smanjuje na godinu dana⁷. Zbog postepene progresije bolesti pacijenti, najčešće, nisu svesni pogoršanja i smanjenja funkcionalnog kapaciteta sve do pojave simptoma i znakova popuštanja srca, što već predstavlja odmakli stadijum bolesti¹⁴.

Operativni mortalitet prilikom zamene aortnog zaliska kod pacijenata sa izolovanom AS iznosi prosečno 3-4%¹⁵, mada je u centrima sa velikim iskustvom manji i iznosi 1-2%. Operativni mortalitet raste sa godinama starosti pacijenta, tako da kod starijih od 75g iznosi oko 9%¹⁶.

Alternativa standardnoj operaciji zamene aortnog zaliska jesu perkutana balon-valvulotomija aortnog zaliska¹⁷ i, od skora, perkutana transkateterska implantacija veštačkog aortnog zaliska - TAVI¹⁸.

Perkutana balon-valvulotomija ima sličan operativni mortalitet kao i operacija zamene aortnog zaliska, ali udružena je sa relativno visokim procentom restenoze (>60% za 6 meseci) i valvularne insuficijencije^{1,19}. Sa pojavom TAVI, koja postaje novi standard za lečenje pacijenata sa AS koji nisu pogodni za standardno hirurško lečenje (stari, pacijenti sa multiplim komorbiditetima, pacijenti sa izraženom disfunkcijom LK), perkutana balon-valvulotomija polako se potiskuje u drugi plan¹⁸.

Od najveće je važnosti da se simptomatski status pacijenata sa AS pravilno proceni i odredi optimalna terapija. Naime, neprepoznavanje simptoma kod ovih pacijenata nosi rizik od nagle srčane smrti, dok preuranjena - nepotrebna operacija aortne valvule nosi rizik kako od same operacije, tako i od mogućih komplikacija povezanih sa postojanjem veštačke valvule²⁰.

1.4 Adaptivne promene LK kod pacijenata sa AS

Aortna valvula je anatomski blisko povezana sa LK i aortom. Odgovor LK na hronično - dugotrajno povećanje pritiska jeste hipertrofija, dok je odgovor leve pretkomore dilatacija⁵. Naglo nastala opstrukcija protoku krvi takođe dovodi do dilatacije LK i pada udarnog volumena³. Međutim, stečena AS je hronična i sporo progresivna bolest, koja vremenom dovodi do postepenog povećanja pritiska u LK i posledičnog remodelovanja i koncentrične hipertrofije - zadebljanja zidova LK, kao kompenzatornog mehanizma koji ima za cilj da smanji ili normalizuje stres koji trpe zidovi LK²¹.

Neophodan uslov postojanja i koncentričnog remodelovanja i koncentrične hipertrofije LK jeste da je povećana relativna debljina zidova (RDZ) LK. RDZ se računa po formuli²²:

$$RDZ = (2 \times ZZ) / LKEDD$$

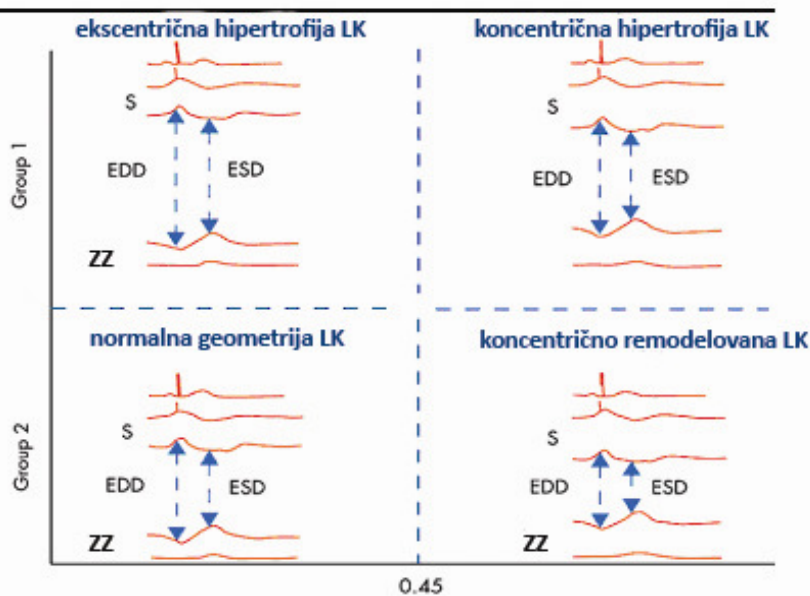
(ZZ - dimenzija zadnjeg zida LK u cm;

LKEDD - end-dijastolna dimenzija leve komore u cm)

Vrednosti RDZ veće od 0,45 smatraju se patološkim.

Koncentrično remodelovanje je prvi u nizu adaptivnih procesa LK, koje se karakteriše zadebljanjem zidova, normalnom ili nešto umanjenom šupljinom i normalnom ukupnom masom. U daljem toku, zidovi LK dalje hipertrofišu, ali sada i na račun ukupnog povećanja mase LK, rezultujući povećanim masa/volumen odnosom. Sama šupljina LK je nešto veća nego u stadijumu koncentričnog remodelovanja, ali i dalje u granicama normale. Ovo predstavlja stadijum **koncentrične hipertrofije**²². Kod većine pacijenata šupljina LK ostaje normalnih dimenzija dugi niz godina¹. Takođe, izvestan broj pacijenata, pretežno muškaraca, pokazuje drugačiji odgovor na opterećenje pritiskom i povećan stres zidova LK, što se manifestuje uvećanom LK i relativno tanjim zidovima LK²² - stanje poznato kao **ekscentrična hipertrofija** LK. Za razliku od koncentrične hipertrofije u kojoj zidovi LK više hipertrofišu nego što se poveća radius šupljine LK, u ekscentričnoj hipertrofiji hipertrofija zidova LK se razvija srazmerno sa radiusom šupljine. Razlog zbog koga se ekscentrična hipertrofija nešto češće javlja kod muškaraca nije poznat. Osnovne razlike između koncentričnog remodelovanja i koncentrične i ekscentrične hipertrofije LK prikazane su u grafikonu 1.1.

Iako inicijalno nastala kao kompenzatorni mehanizam, koncentrična hipertrofija vremenom postaje maladaptivni proces²² koji, kasnije, doprinosi povećanom operativnom, kratkoročnom i srednjeročnom morbiditetu i mortalitetu^{23,24,25}. Kao posledica koncentrične hipertrofije, vremenom, dolazi do subendokardne ishemije, fibroze i posledičnog smanjenja longitudinalne kontraktilne funkcije LK što se, sa druge strane, kompenzuje izraženijim torzionim pokretima LK koji, na taj način, u početku održavaju ukupnu sistolnu funkciju LK u normalnom-fiziološkom opsegu^{26,27}. Ipak, ovaj kompenzatorni mehanizam se vremenom iscrpljuje, a kao rezultat javlja se klinički manifestna globalna insuficijencija srca.



EDD- enddiastolna dimenzija LK, ESD-endsistolna dimenzija LK, S-dimenzija septuma, ZZ-dimenzija zadnjeg zida

Grafikon 1.1 Razlike između koncentričnog remodelovanja i koncentrične i ekscentrične hipertrofije (preuzeto uz dozvolu od Seiler C, Jenni R. Heart 1996;76:250-5)

Smanjenje longitudinalne kontraktilne funkcije najizraženije je u središnjim segmentima zidova LK²⁸. Longitudinalna funkcija LK opada pre nego vrednosti transvezalne funkcije LK, poput ejeckione frakcije (EF)²⁹. Ipak, parametri longitudinalne funkcije LK ne koriste se toliko u svakodnevnoj kliničkoj praksi, izuzev kao potvrda pada EF kod pacijenata kod kojih je suboptimalan ehokardiografski prozor. S druge strane, smanjena EF ne znači obavezno i lošu funkciju LK. Leva komora sa niskom-smanjenom EF koristi svoju energiju da prevaziđe povišen otpor sužene aortne valvule, umesto da izbaci normalnu količinu krvi u cirkulaciju³⁰. Očekivano je da se vrednost ovako smanjene EF vrati u normalu posle zamene aortnog zaliska i nestanka velikog naknadnog opterećenja LK.

Osnovni parametri na osnovu kojih se donosi odluka o zameni aortnog zaliska jesu prisustvo simptoma i ehokardiografski procenjena težina AS. Sa druge strane, u praksi, operacija je indikovana i u asimptomatskih bolesnika ako je uz izraženu AS smanjena sistolna funkcija LK,

koja se obično definiše kao $EF < 50\%$ ^{31,32}. Ipak, ukupna sistolna funkcija LK, najčešće, ostaje očuvana sve do odmaklog stadijuma bolesti.

Iako hipertrofični zidovi LK dosta dugo mogu održavati sistolnu funkciju normalnom, oni zbog svoje hipertrofije imaju smanjenu rastegljivost i komplijansu, te se često parametri dijastolne disfunkcije LK mogu registrovati relativno rano kod većine ovih bolesnika.

Detaljna procena dijastolne funkcije podrazumeva analizu miokardne relaksacije, krutosti LK i procenu pritiska punjena LK³³. Ipak, ni dijastolna funkcija LK se ne koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi za donošenje odluke o potrebi operativnog lečenja pacijenata sa tesnom AS, ali postoje radovi koji pokazuju da ishod pacijenata sa AS bolje koreliše sa dijastolnom funkcijom, nego sa masom LK³⁴. Nemogućnost LK da svojim hipertrofičnim zidovima dalje kompenzuje opstrukciju protoku i opterećenje pritiskom dovodi do postepene dilatacije i uvećanja LK i, zajedno, kompromitovanja sistolne i dijastolne funkcije.

Promene u ultrastrukturi miokarda LK kod pacijenata sa AS odnose se na uvećanje jedra i akumulaciju mitohondrija u miocitima, hipertrofiju miofibrila, kao i na proliferaciju fibroblasta sa stvaranjem depozita fibronektina i kolagenih vlakana u intersticijalnom prostoru¹. Moguće je da su uvećanje LK i smanjenje sistolne funkcije, koji mogu nastati u kasnijim stadijumima bolesti, jednim delom uzrokovani i ovim morfološkim promenama.

Važno je naglasiti da su promene u izgledu, strukturi i funkciji LK kod pacijenata sa AS složen i dugotrajan proces, i da na ove promene, osim težine AS, mogu da utiču i pridružene bolesti, poput hipertenzije, koronarne bolesti ili dijabetesa, ali i fiziološki činioci poput pola, godina starosti ili genetski determinisanih faktora. Sve je više podataka koji ukazuju da AS nije izolovana bolest koja zahvata samo aortnu valvulu, već klinički sindrom koji se odražava i na kompletan vaskularni sistem, uključujući i LK⁵. Imajući ovo u vidu, danas je postalo jasno da su kod pacijenata sa AS detaljna analiza i procena funkcije LK i stanja perifernog vaskularnog sistema važni najmanje onoliko, koliko i procena stanja same aortne valvule²².

1.5 Uloga ehokardiografije u dijagnostici i proceni težine AS

Ehokardiografija je neinvazivna, pouzdana i najčešće korišćena metoda za procenu stanja ne samo zalistaka u srcu, nego i stanja u kardiovaskularnom sistemu uopšte². S tim u vezi, procena stanja aortne valvule na osnovu parametara dobijenih dvodimenzionalnom (2D) i Doppler ehokardiografijom ima ključnu ulogu u određivanju postojanja i stepena težine AS¹. Kateterizacija srca više nije metoda izbora, izuzev u retkim slučajevima kada je ehokardiografski nalaz nejasan, ili u suprotnosti sa kliničkim nalazom^{2,35}.

Prema važećim preporukama^{31,36}, najvažniji ehokardiografski parametri na osnovu kojih se određuje stepen AS jesu: površina aortne valvule (AVA), srednji gradijent (P_{srednje}) preko aortne valvule i maksimalna brzina aortnog protoka (V_{max}). Na osnovu vrednosti ova tri parametra, AS se definiše kao blaga, umerena i tesna¹ (tabela 1.1).

Tabela 1.1 Kriterijumi za određivanje težine AS

Težina stenozе	Srednji gradijent (P_{srednje})	AVA
Blaga	< 25 mmHg	> 1,5cm ²
Umerena	25-40 mmHg	1,0 – 1,5 cm ²
Tesna	> 40 mmHg	< 1,0 cm ²
Kritična	> 80 mmHg	< 0,7cm ²

Kriterijumi za tesnu stenozu su³⁷: area < 1cm² ili < 0,65cm²/m² telesne površine, srednji gradijent > 40mmHg i brzina protoka > 4m/s; dok su kriterijumi za blagu stenozu: area < 2cm², srednji gradijent < 25mmHg, maksimalna brzina protoka < 3m/s³⁷. Vrednosti između ovih ukazuju na postojanje umerene AS.

Maksimalni pritisak preko aortne valvule (P_{max}) izračunava se iz maksimalne brzine toka krvi, koristeći pojednostavljenu Bernulijevu jednačinu⁵:

$$P_{\text{max}} = 4V_{\text{max}}^2;$$

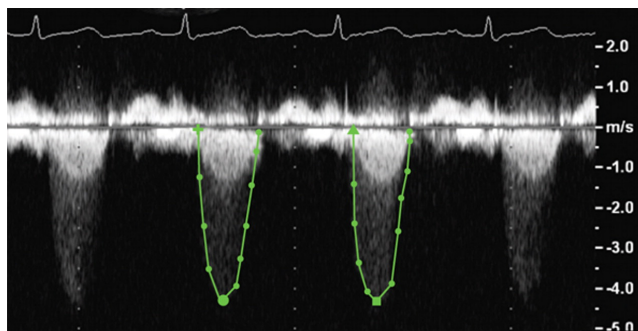
Srednji gradijent se izračunava aproksimacijom trenutnih gradijenata u okviru određenog vremenskog intervala^{5,38}:

$$P_{\text{srednje}} = (4V_1^2 + 4V_2^2 + \dots + 4V_n^2) / n$$

Površina aortnog ušća (AVA) se izračunava na osnovu jednačine kontinuiteta(5):

$$AVA = CSA_{\text{lvot}} \times (VTI_{\text{lvot}}/VTI_{\text{Ao}});$$

gde CSA predstavlja dijametar izlaznog trakta LK, dok VTI_{lvot} i VTI_{Ao} predstavljaju integrale brzina-vreme u izlaznom traktu LK i preko same aortne valvule, koji se dobijaju pulsним, odnosno kontinuiranim Doppler zapisom. Ehokardiografski zapis protoka preko aortne valvule, dobijen metodom kontinuiranog Dopplera, prikazan je na slici 1.3.



Slika 1.2 Doppler zapis protoka preko aortne valvule

Od pomoći pri proceni težine AS može biti i odnos brzine protoka u izlaznom traktu LK i preko aortne valvule (Vr-Velocity Ratio), posebno ako se prikaže u odnosu na telesnu površinu³⁵. Važno je, pogotovo kod osoba koje imaju malu širinu ascendentne aorte (<3cm), prikazati AVA u odnosu na ukupnu telesnu površinu jer se na taj način izbegava potcenjivanje težine AS. Naime, kod osoba sa malom ascendentnom aortom, prilikom prolaska krvi kroz izlazni trakt LK i/ili aortnog ušća, dolazi do konverzije potencijalne u kinetičku energiju zbog konvergencije-sužavanja mlaza krvi neposredno ispod aortnog ušća, u predelu vene kontrakte, gde se inače Doppler metodom meri maksimalna brzina krvi³⁹. Kod ovih pacijenata ovako izmerena maksimalna brzina krvi (i sledstveno gradijent) manja je od stvarne. Ovaj fenomen se naziva i “oporavak pritiska“ (eng:

pressure recovery) jer neposredno ispod vene kontrakte mlaz krvi se ponovo ubrzava i širi, a kinetička energija se opet pretvara u potencijalnu.

Osim pomenutih, u upotrebi je i Gorlinova formula, koja se koristi za izračunavanje težine AS tokom kateterizacije srca, a koja se bazira na istim fizičkim principima kao i Bernulijeva jednačina i jednačina kontinuiteta, a koje se koriste u ehokardiografiji⁴⁰. Da bi korelacija između kateterizacije, ehokardiografske i hirurški-direktno procenjene površine aortnog ušća bila bolja, u Gorlinovu formulu za AS ubačena je konstanta 44,3, koja predstavlja korektivni faktor za koeficijent kontrakcije i za pretvaranje jedinica Paskal u mmHg⁴¹. AVA izračunata Gorlinovom formulom je, po definiciji, nešto veća od AVA dobijene jednačinom kontinuiteta. Ipak, potrebno je naglasiti da nijedna od ovih formula nije pogrešna, odnosno da je AVA izračunata bilo kojom od pomenutih formula na svoj način tačna. To i jeste, upravo, jedan od razloga zašto su Minners i sar⁴² predložili novu cut-off vrednost za tesnu AS, izračunatu jednačinom kontinuiteta, na 0,8cm², približivši na taj način vrednosti AVA dobijene Gorlinovom formulom i jednačinom kontinuiteta.

Takođe, ehokardiografski (jednačinom kontinuiteta) izračunata površina aortnog ušća manja je u odnosu na površinu aortnog ušća izračunatu planimetrijski (na autopsiji-direktnim merenjem otvora aortnog ušća)^{42,43}. Ehokardiografski izračunata površina aortnog ušća manja je u odnosu na planimetrijsku za varijabilnu vrednost „koeficijenta kontrakcije“ koji zavisi od morfologije AS i od reoloških karakteristika krvi. *In vitro* ispitivanja su pokazala da ovaj koeficijent varira i do 30%, što znači da ehokardiografski izračunata površina aortnog ušća može biti manja od planimetrijske i za 1/3 vrednosti⁴⁴.

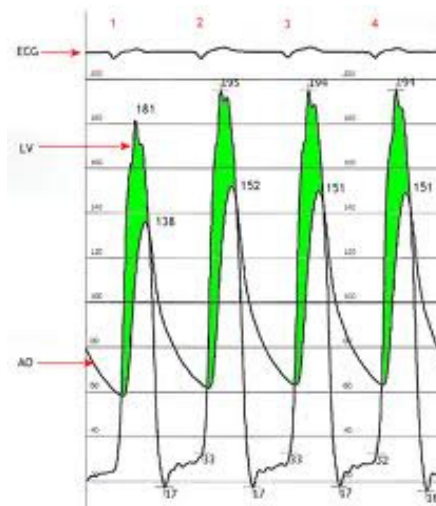
Iako je precizna ehokardiografska kvantifikacija težine AS neophodna i obavezna, odluka o konačnom načinu lečenja ovih pacijenata zavisi i od drugih faktora, pre svega simptomatskog statusa³⁵. Zamena aortne valvule je metoda izbora kod pacijenata koji imaju simptome (sinkopa, dispnea, angina) usled tesne aortne stenozе, zbog toga što značajno ublažava simptome i poboljšava preživljavanje³¹.

Međutim, kod asimptomatskih pacijenata, pogotovo onih sa umerenom ili tesnom AS, kao i kod pacijenata koji imaju pomenute simptome ali i komorbiditete poput hipertenzije, gojaznosti i hronične opstruktivne bolesti pluća, tačna ehokardiografska procena stepena težine AS krucijalna je za donošenje odluke o daljem načinu lečenja.

1.5.1 Potencijalni izvori greške prilikom ehokardiografske procene težine AS

Ispravnost i pouzdanost jednačine kontinuiteta, kojom se ehokardiografski izračunava AVA, potvrđena je u poređenju sa Gorlinovom formulom⁴⁵, koja se dobija invazivnim merenjem gradijenta pritiska preko aortne valvule u sali za kateterizaciju. Razlike koje postoje između gradijenta pritiska dobijenog ehokardiografskim i invazivnim putem posledica su, pre svega, varijabilnosti merenja invazivnim putem, ali i ograničenja same Gorlinove formule. Invazivnim simultanim merenjem pritiska u aorti i LK tokom procedure dobija se gradijent preko aortnog zaliska (eng: *peak to peak gradient*, slika 1.4) koji odgovara srednjem gradijentu preko aortne valvule dobijenim ehokardiografskim merenjem.

Slika 1.3. Prikaz zapisa gradijenta preko aortnog ušća dobijenog invazivnim putem kod pacijenta sa AS (izvor: internet)



Tehnička ograničenja u merenju Doppler i 2D parametara, kao i varijabilnost i subjektivnost u merenju, prisutni su i tokom ehokardiografske procene AS. Zbog toga su pažljivo merenje i iskustvo u radu ehokardiografera neophodni da bi se dobili precizni podaci o gradijentu pritiska preko aortne valvule i procene težine same AS. Ipak, postoji nekoliko potencijalnih zamki tokom ehokardiografskog pregleda koje mogu dovesti do pogrešne procene težine AS i njih svaki ehokardiografar treba da bude svestan⁵:

1. velika brzina toka krvi preko aortne valvule (3-7m/s) zahteva primenu kontinuiranog Doppler ultrazvuka - neophodno je da pravac ultrazvučnog snopa bude paralelan sa tokom krvi, da ne bi došlo do potcenjivanja težine AS;

2. merenje dimenzije izlaznog trakta LK vrši se u mid-sistoli, 1 cm proksimalno od aortne valvule, od prednje ivice septuma do prednje ivice prednjeg mitralnog listića (slika 1.4). Ovo je prilično subjektivna metoda koja zahteva veliko iskustvo, jer mala greška u merenju dimenzije izlaznog trakta vodi do značajne greške u proceni površine aortnog ušća. Prosečna varijabilnost u merenju dimenzije izlaznog trakta leve komore izmedju iskusnih ehokardiografera iznosi čak 7,9%³⁸;

3. merenje brzine krvi u izlaznom traktu LK (LVOT) se vrši na odstojanju od 5-10 mm od aortne valvule. Važno je da merenje bude na tačno ovom odstojanju da bi se dobio jasan zapis signala i da ne bi došlo do precenivanja ili podcenjivanja brzine krvi u LVOT, jer se to opet odražava na precizno izračunavanje AVA.



Slika 1.4 Prikaz ehokardiografski pravilnog merenja izlaznog trakta LK kod pacijenta sa AS

Oko 80% pacijenata, pored AS, ima i aortnu regurgitaciju, najčešće umerenog ili teškog stepena, ali to ne utiče na procenu težine AS jer vrednost udarnog volumena koji se koristi u jednačini kontinuiteta predstavlja transaortalni udarni volumen. Nešto veći oprez je potreban kod

koegzistirajuće značajne mitralne regurgitacije jer u tom slučaju smanjen transaortalni udarni volumen (zbog vraćanja krvi u levu pretkomoru) može dovesti do potcenjivanja same AS⁴⁶.

Kod manjeg broja pacijenata, zbog tehničkih ograničenja - najčešće gojaznosti pacijenta ili prisustva hronične opstruktivne bolesti pluća, aortni zalistak se ne može dobro vizualizovati trans-torakalnom ehokardiografijom. U tom slučaju, odlična vizualizacija aortnog zaliska se može postići trans-efozagealnom ehokardiografijom ili kompjuterizovanom tomografijom, kojima se pored procene morfologije može izračunati površina aortnog ušća i kvantifikovati stepen kalcifikacije aortnog zaliska.

1.5.2 Ehokardiografska procena protoka u koronarnim arterijama kod pacijenata sa aortnom stenozom

Pored procene težine AS, Doppler-ehokardiografija se, takođe, koristi i za procenu rezerve koronarnog protoka (eng: *coronary flow reserve* – CFR), pretežno u području prednje leve descendente koronarne arterije^{47,48} i to kako u bolesnim, tako i u slučaju angiografski „zdravih“ epikardnih koronarnih arterija. U slučaju angiografski normalnih epikardnih koronarnih arterija ehokardiografska procena CFR-a omogućava analizu koronarne mikrocirkulacije⁴⁷. Pokazano je da pacijenti sa AS i angiografski normalnim epikardnim koronarnim arterijama imaju smanjenu rezervu koronarnog protoka⁴⁹ (CFR), ukazujući da kod ove grupe pacijenata postoji disfunkcija koronarne mikrocirkulacije. Ova pojava, sa druge strane, može uzrokovati miokardnu ishemiju i anginozne tegobe, te biti odgovorna za pojavu budućih neželjenih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa AS⁵⁰. Postoji direktna korelacija između vrednosti CFR i AVA, s tim što ta korelacija dolazi do izražaja tek onda kad je $AVA < 1.5\text{cm}^2$;⁵¹.

Ipak, nemaju svi pacijenti sa hemodinamski značajnom AS smanjen CFR, kao što ni svi pacijenti sa AS i smanjenim CFR nemaju miokardnu ishemiju ili simptome angine pectoris, što dovodi do pitanja koji su to faktori koji utiču na disfunkciju i smanjenje koronarne mikrocirkulacije kod pacijenata sa umerenom ili tesnom (dakle hemodinamski značajnom) AS.

1.6 Procena težine AS kod posebnih grupa pacijenata

Iako su Doppler-ehokardiografski parametri kod većine pacijenata dovoljni za procenu težine AS i donošenje odluke o načinu lečenja, moguće je i da pomenuti parametri (area, srednji gradijent i brzina protoka), kojima se ocenjuje težina AS, međusobno ne budu konzistentni i ne dovedu do jasnog zaključka. Štaviše, često se podaci o težini AS na osnovu pomenutih parametara ne slažu, i to najčešće kad je u pitanju definisanje tesne AS^{42,52}. Nedavno je grupa autora⁵³ pokazala da se pod istim imenom tesne AS krije nekoliko grupa pacijenata, koji se međusobno razlikuju po količini transvalvularnog protoka i gradijentu preko aortne valvule.

U studiji Minersa i saradnika⁴², u kojoj je ehokardiografski pregledano 6152 pacijenata sa umerenom i tesnom AS, pokazano je da u oko 30% pacijenata postoji neslaganje u definisanju težine AS na osnovu AVA sa jedne strane i P_{srednje} i V_{max} sa druge, odnosno da dobijena AVA ima tendenciju da preceni stvarnu težinu AS.

Prema Janderu⁵², postoje dva moguća objašnjenja za međusobnu razliku u proceni težine stenoze na osnovu aree i gradijenta kod pacijenata sa tesnom AS i očuvanom EF LK; prvo je da granične vrednosti ovih parametara nisu dobro usaglašene i drugo, da je moguće da postoji smanjeni protok (apsolutna količina krvi) preko aortne valvule.

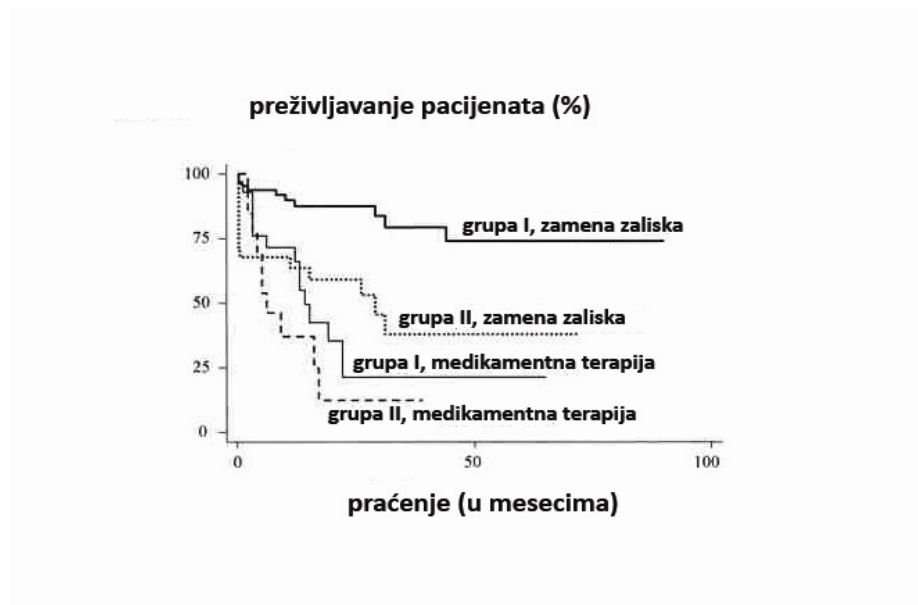
Jedan od mogućih načina da se neutrališe često neslaganje između parametara koji definišu težinu AS, predložen od strane ACC/AHA Američkog udruženja kardiologa^{31,36,54}, jeste pooštavanje kriterijuma za tesnu AS. Ovom se preporukom predlaže da kriterijum za tesnu AS bude $AVA < 1\text{cm}^2$ i $P_{\text{srednje}} > 50\text{mmHg}$. Drugi predlog, naveden od strane Pelike i saradnika⁵⁵ i Minersa i saradnika⁴² jeste da AVA cut-off za tesnu AS bude $0,8\text{cm}^2$.

Smanjenjem protoka preko aortne valvule srazmerno se smanjuje i gradijent. Kad je vrednost EF smanjena, onda je niža vrednost gradijenta preko aortne valvule i očekivana. Međutim, smanjeni protok preko aortne valvule može se javiti ne samo kod pacijenata sa sniženom EF leve komore, već i kod onih pacijenata koji imaju normalnu EF leve komore, što može dovesti do nižeg srednjeg gradijenta nego što se očekuje na osnovu izračunate površine aortnog ušća⁵². Ova pojava se naziva „paradoksalno nizak protok (eng: *paradoxical LF*) i paradoksalno nizak gradijent (eng: *paradoxical LG*) u prisustvu tesne AS“ (*paradoxical LF-LG AS*) i pogotovo se

odnosi na pacijente koji istovremeno imaju i značajnu hipertrofiju leve komore, a kod kojih hipertrofični zidovi smanjuju šupljinu LK i, sledstveno, ukupnu količinu krvi koja se nalazi u lumenu komore. Štaviše, EF se i dalje uzima kao mera sistolne funkcije, iako ona može biti očuvana, a da pacijenti imaju smanjenu kontraktilnu funkciju LK. Sa godinama se i inače smanjuje minutni volumen (preko 70 godina starosti prosečna vrednost minutnog volumena je $2,5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$)⁵⁶, što doprinosi manjem protoku krvi preko valvule, a pokazano je i da povišena periferna rezistencija i povećana rigidnost krvnih sudova utiču na smanjene minutnog volumena i, sledstveno, protoka preko aortne valvule⁵⁷. Važno je istaći da se ova pojava često javlja kod starijih i sitnijih pacijenata, te da parametri koji pokazuju težinu AS kod njih mogu biti lažno niski u prisustvu tesne AS. Takođe, dosadašnji podaci nam pokazuju da pacijenti sa paradoksalnom LG AS nemaju bolju kliničku prognozu u odnosu na pacijente sa „klasičnom“ tesnom AS, kod koje se registruju visoki srednji gradijent i mala površina aortnog ušća⁵⁸.

Sa druge strane, kako je pokazala TOPAS studija, 5-10% pacijenata sa AS ima „pravu“ LF-LG AS, to jest i smanjeni protok i nizak srednji gradijent ($< 40\text{mmHg}$) preko aortnog ušća zbog disfunkcije LK i smanjenog udarnog volumena¹⁰. Oslabljena LK ne generiše dovoljnu silu da otvori aortne zaliske, tako da i blago promenjeni listići imaju ograničenu pokretljivost. Ovi pacijenti predstavljaju kontroverznu i, ujedno, najzahtevniju grupu pacijenata sa AS, imajući u vidu njihov izrazito visok operativni mortalitet (i do 35%), ali i lošu dugoročnu prognozu ako se prati spontani tok bolesti (grafikon 1.2).

Grafikon 1.2 Preživljavanje pacijenata sa tesnom AS u zavisnosti od načina lečenja (preuzeto iz: Monin JL, et al. Circulation, 2003)



Važnu ulogu kod ove grupe pacijenata ima niskodozni dobutaminski stres test (DSE – dobutaminska stres ehokardiografija), koji omogućava razdvajanje pacijenata sa tesnom AS i očuvanom kontraktilnom rezervom LK (definisano kao porast udarnog volumena LK tokom testa za $\geq 20\%$), koji će imati koristi od zamene aortnog zaliska, od pacijenata koji imaju primarno kardiomiopatiju i blagu/umerenu AS i kod kojih je prva opcija medikamentna terapija⁵⁹. Ipak, najveću terapijsku dilemu stvaraju pacijenti sa tesnom AS i smanjenom kontraktilnom rezervom LK, koji imaju visok spontani i perioperativni mortalitet, ali ako prežive operaciju, njihovo dugoročno preživljavanje se izjednačava sa preživljavanjem koje imaju pacijenti koji su preoperativno imali očuvanu kontraktilnu rezervu⁵⁹. Kod ovih pacijenata ne postoji opšta saglasnost o tome koja je terapijska opcija najbolja, već se odluka o lečenju donosi u svakom slučaju ponaosob.

1.7 Uloga dobutaminskog stres testa u dijagnostici pacijenata sa AS

Iako je zamena aortnog zaliska terapija izbora kod većine pacijenata sa LF-LG AS, i to uz prihvatljiv operativni rizik, neće svi pacijenti iz ove grupe imati korist od operacije. Neki pacijenti, kako je već napomenuto, imaju blagu AS i pored prisustva male površine aortnog ušća i/ili niskog

gradijenta. Ideja o korišćenju DSE testa u dijagnostici AS zasniva se na činjenici da je većina glavnih parametara kojima se određuje težina AS zavisna od količine protoka krvi preko aortnog ušća. Dobutamin, sintetski kateholamin, inotropni je agens koji deluje, pre svega, pozitivno inotropno na srce i time povećava protok preko aortnog ušća.

Kao što je napomenuto, u slučaju smanjenog protoka preko valvule, moguće je da se ne prepozna, odnosno potceniti, stvarna težina AS. U dijagnostici AS koristi se niskodozni DSE test (počevši od 5 do max 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), a u kliničku praksu prvi su ga uveli DeFilipi⁶⁰ i Bermejo⁶¹ 1995. godine. Ovim pionirskim studijama ustanovljeni su osnovni postulati primene DSE testa u dijagnostici AS:

1. bezbedan je, (nisu zapaženi po život opasni neželjeni efekti);
2. povećanjem frekvence srca i udarnog volumena tokom DSE testa, povećava se i protok preko aortnog ušća;
3. skraćivanjem ejectionnog vremena i povećanjem protoka povećava se i AVA (prosečno za 0.2cm^2);
4. normalno povećanje udarnog volumena LK tokom DSE testa je $\geq 20\%$.

Indikacije za raniji prekid testa jesu porast frekvence srca za više od 20/min ili ukupna frekvencija preko 100/min, pad sistolnog pritiska za više od 10mmHg, pojava aritmije, kao i pojava simptoma uzrokovanih postojanjem AS poput gušenja, nesvestice – gubitka svesti ili stezanja u grudima⁶¹. Ipak, i značaj i sigurnost ovog testa u kliničkoj praksi ispitivani su dominantno kod asimptomatskih pacijenata sa blagom i, donekle, umerenom AS, znatno manje kod pacijenata sa tesnom AS.

Tokom DSE testa analiziraju se promene u maksimalnoj brzini aortnog protoka, maksimalnom i srednjem gradijentu i površini aortnog ušća, ali se i procenjuje kontraktilna rezerva LK (mereći porast udarnog volumena i EF tokom testa)³⁵. Prema važećim preporukama³⁵, DSE se danas koristi za procenu kontraktilne rezerve i težine AS kod pacijenata sa smanjenom sistolnom funkcijom LK u miru, kod kojih se ehokardiografskim pregledom u miru ne može ustanoviti da li je nizak gradijent posledica smanjene sistolne funkcije ili postojanja tesne AS. Porast udarnog volumena za $\geq 20\%$ tokom testa govori o očuvanoj kontraktilnoj rezervi LK, dok porast AVA

tokom testa za $\geq 0,2\text{cm}^2$ ili dobijena apsolutna površina aortnog ušća $> 1\text{cm}^2$ ukazuje da nije u pitanju tesna AS.

Medjutim, postoje indicije³⁵ da bi funkcionalne i hemodinamske promene nastale tokom DSE testa mogle da budu bolji pokazatelj težine AS nego isti parametri dobijeni u miru. U tom smislu, i pojava simptoma tokom DSE testa mogla bi da ima prediktivni značaj. Ovo bi, naročito, moglo biti korisno kod starije populacije pacijenata kod kojih se klasičan test opterećenjem ne može raditi zbog nedostatka motivacije (i pacijenta, ali i doktora) ili zbog postojanja objektivnih fizičkih ograničenja. Ipak, još prospektivnih studija i podataka je potrebno da bi se potvrdile ove pretpostavke i da bi DSE test postao deo rutinske kliničke prakse kod pacijenata sa AS.

Za razliku od DSE testa, test opterećenja je prihvaćen kao standard za određivanje potencijalnog rizika i procenu funkcionalnog statusa, odnosno latentnog postojanja simptoma, kod pacijenata sa asimptomatskom AS^{31,32}. Ali i u slučaju testa opterećenja ostaje, za sada, nejasno da li analiza pojedinih ehokardiografskih parametara tokom testa ima veći prediktivni značaj nego samo određivanje tih istih parametara u miru.

1.8 Problem istraživanja

Prema važećim³², ali i prema najnovijim⁶² (publikovanim u Septembru 2012.) preporukama Evropskog udruženja kardiologa (*ESC*) zamena aortnog zaliska je terapija izbora kod pacijenata sa simptomatskom tesnom AS (*IB*), zatim kod pacijenata sa tesnom ili umerenom AS koji idu na koronarnu by-pass operaciju (*IC* i *IIa C*) ili kod asimptomatskih pacijenata koji razviju komorske poremećaje ritma prilikom testa opterećenja (*IIA*). S druge strane, prema važećim preporukama Američkih udruženja kardiologa (*ACC/AHA*)³¹, zamena aortnog zaliska je indikovana i kod simptomatskih pacijenata, kao i kod asimptomatskih pacijenata sa $EF < 50\%$ i/ili pacijenata koji dobiju tegobe ili razviju hipotenziju tokom testa opterećenja (*IIB*). Takođe, iako je fokus doktora i naučnika uglavnom na pacijentima sa tesnom AS, treba naglasiti da ni umerena AS nije benigna bolest i da, nelečena, ima mnogo lošiji ishod nego što se često smatra^{63,64}. Retko zajedničko za Evropsko i za Američko udruženje jeste da je u obema preporukama postupak sa asimptomatskim pacijentima i tesnom/umerenom AS veoma kontroverzan i nedovoljno definisan, i podrazumeva veliku procenu koristi i rizika. Takođe, vrlo je važno napomenuti da su preporuke, u najvećoj meri i u nedostatku dovoljnog broja studija, zasnovane na mišljenju eksperata⁶² (nivo dokaza C).

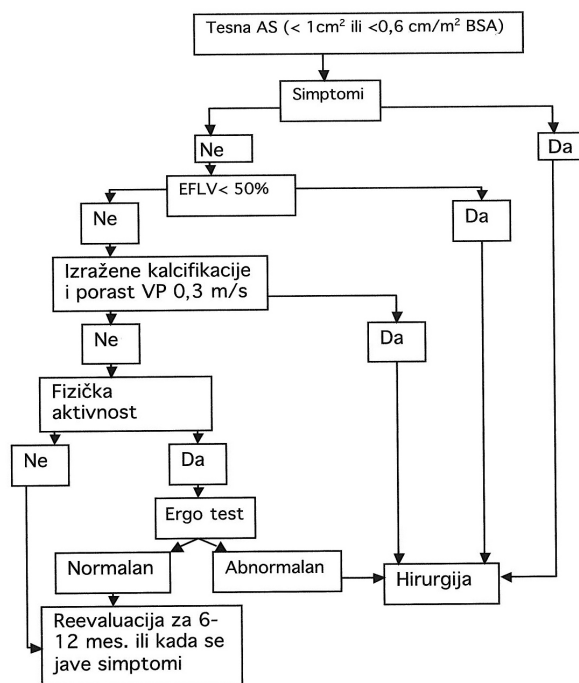
Divergentni stavovi u ovim preporukama posledica su malog broja prospektivnih kliničkih studija koje su se bavile ovom problematikom, te posledičnim različitim tumačenjem malog broja informacija i dokaza koji su na raspolaganju. Najveći broj studija koje su se bavile AS i valvularnim manama uopšte, uključivale su relativno mali broj pacijenata, uglavnom iz jednog centra, i zbog toga, uglavnom, nisu adekvatno reprezentovale stvarnu populaciju pacijenata sa AS koju susrećemo u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Zato je 2001. godine i pokrenut program „the Euro Heart Survey“¹⁵ o valvularnim bolestima (od kojih se 43% odnosilo na AS) na 5000 pacijenata, koji omogućava bolje razumevanje karakteristika, epidemiologije i kliničkog toka bolesti pacijenata sa AS. Ipak, i dalje je ostalo mnogo dilema, pre svega u pogledu lečenja pacijenata sa asimptomatskom tesnom AS, ali i u pogledu ehokardiografskih parametara koji bi najbolje mogli da ukažu na pacijente koji imaju povećani rizik da dobiju neželjeni događaj i kod kojih bi rana intervencija bila od presudne važnosti za poboljšanje zdravstvenog stanja.

Standardno korišćeni ehokardiografski parametri (P_{srednje} , AVA , V_{max} , EF , debljina zidova LK i dimenzije LK) pokazuju značajna ograničenja kad je u pitanju predviđanje početka

simptoma, ali i krajnjeg ishoda bolesti kod asimptomatskih pacijenata⁷. Na primer, u pacijenata sa tesnom asimptomatskom AS koji su iznenada umrli, maksimalna brzina varirala je od 4,0 - 5,8m/s, a AVA je bila od 0,53 - 1,28cm^{2:33}. Takođe, prvi simptomi bolesti se mogu javiti postepeno i podmuklo, neretko nisu prisutni prilikom pregleda, a i teško se mogu dobiti kao podatak od pacijenata, pogotovo starijih; stoga su i anamneza i klinički pregled nekad nepouzdati i nedovoljni metodi za donošenje konačne odluke o daljem lečenju⁶⁵.

Iako nekad kontraindikovani, danas se test opterećenja ili farmakološka stres ehokardiografija preporučuju za preciznu dijagnostiku kod pacijenata sa tesnom asimptomatskom AS, da bi se eventualno izazvao nastanak simptoma i time utvrdila potreba za zamenom zaliska^{2,66,67}, grafikon 1.3. Isti stav se odnosi i na pacijente koji imaju simptome, ali i sniženu EF i nesklad između Doppler-ehokardiografski izmerene površine aortnog ušća i srednjeg gradijenta preko valvule (area < 1cm², srednji gradijent < 40mmHg). Ipak, farmakološki stres test još uvek nije deo standardne kliničke prakse u dijagnostici pacijenata sa asimptomatskom umerenom/tesnom AS i deo je kliničke i naučne debate koja još uvek traje. Takođe, nije razjašnjeno ni da li analiza parametara dobijenih za vreme stres ehokardiografije ima prognostički značaj za ove pacijente.

Grafikon 1.3. Dijagnostički postupak za procenu AS
(Vahanian A, et al. Eur Heart J 2007; 28:230-268).



Pored standardnih ehokardiografskih parametara koji analiziraju i mere stepen opstrukcije, danas su u fokusu i parametri koji opisuju fiziološke posledice postojeće opstrukcije; pre svega parametri koji opisuju masu LK i njenu sistolnu i dijastolnu funkciju. Nedavno publikovana studija Stewarta i saradnika⁶⁸ nagovestila je potencijalnu prediktivnu korist od parametara tkivnog Dopplera koji opisuju longitudinalnu sistolnu i dijastolnu funkciju LK. Poznato je da u uslovima hipertrofije LK, EF nije najpouzdaniji parametar sistolne funkcije i da njena vrednost može biti normalna u situaciji kad je već nastupilo oštećenje LK i kad je smanjena njena kontraktilna rezerva⁶⁹. Prema studiji Mihaljevića i saradnika⁶⁵, oko 50% pacijenata sa postojećom tesnom AS i prisustvom vrlo blagih simptoma ili odsustvom simptoma, ima značajnu hipertrofiju miokarda. Kod ovih pacijenata, zamena aortnog zaliska ne daje uvek optimalne rezultate, verovatno usled ireverzibilnih promena u miokardu i fibroze, koji nastaju kao posledica izražene hipertrofije. Na ovoj činjenici se zasniva jedna od potencijalnih uloga DSE testa, u ranom ispitivanju značaja

smanjene kontraktilne rezerve LK kod pacijenata sa očuvanom EF u miru i asimptomatskom tesnom AS.

Poslednjih godina pojavili su se i novi ehokardiografski parametri, poput valvularno-arterijalne impedance⁷⁰ (Z_{va}), indeksa gubitka energije (ELI)⁶⁵, procenta gubitka energije prilikom rada LK (SWL)⁷¹, koji još nisu našli rutinsku primenu u kliničkoj praksi, ali bi mogli da doprinesu određivanju optimalne terapije i predviđanju kratkoročnog i dugoročnog ishoda ovih pacijenata. Ovi parametri su matematički izvedene formule koje se, u principu, zasnivaju na odnosu između protoka i pada pritiska preko aortnog ušća. Značajna karakteristika ovih parametara mogla bi da bude i to što neki od njih (pogotovo Z_{va}) po prvi put analiziraju ne samo parametre LK, nego i kompletan vaskularni sistem, te se time pacijent posmatra i analizira u celosti, a ne samo kroz jedan organ. Jedan od parametara koji bi, takođe, mogao da ima prediktivnu vrednost kod pacijenata sa AS jeste rezistencija aortne valvule (AVR)^{61,73}, koji na sličan način kao i AVA opisuje težinu AS, ali je manje zavisao od ukupne količine protoka. Takođe, primena „strain“-tehnike bi mogla biti od koristi u detekciji rane regionalne miokardne kontraktilne disfunkcije⁶⁹. Zajednička karakteristika navedenih parametara jeste nedostatak longitudinalnih, prospektivnih studija koje bi potvrdile njihovu korist u dijagnostici i donošenju kliničkih odluka kod pacijenata sa AS³⁵.

Može se pretpostaviti da će informacije dobijene korišćenjem novih ehokardiografskih parametara, primenom stres-testova i pažljivom analizom pacijentove istorije doprineti optimalnom lečenju pacijenata sa umerenom ili tesnom AS. Ako se ima u vidu da je perioperativni mortalitet zamene aortnog zaliska do 8,8%⁷, jasno je da je od najveće važnosti da se odluka o lečenju pacijenata sa AS zasniva na pouzdanim parametrima, a koji će obuhvatiti i valvularnu i komorsku i vaskularnu komponentu bolesti³⁷. Takođe, novi ehokardiografski parametri, kao i njihova analiza u miru i tokom stres-testa, mogli bi da ukažu na one asimptomatske pacijente koji imaju visok rizik za neželjeni ishod i koji bi imali korist od ranije operacije aortnog zaliska; ovo bi, dodatno, dovelo kako do prevencije daljeg oštećenja i remodelovanja komore, tako i do smanjenja ukupnog mortaliteta ovih pacijenata. Zbog toga su potrebne studije koje će ukazati na parametre pouzdanog ranog otkrivanja disfunkcije LK, kao i na procenu spontanog rizika koji imaju asimptomatski pacijenti sa AS.

Tipično je za AS da se simptomi pojavljuju u kasnijem toku bolesti, a kad se pojave, tok bolesti je brz, uz prosečno preživljavanje neoperisanih bolesnika 2-5 godina⁷. U poređenju sa drugim bolestima aortne i mitralne valvule, pojava simptoma u bolesnika sa AS upućuje na mnogo težu prognozu^{3,15}. Detaljna procena funkcije LK, u miru ili nakon DSE testa, kao i utvrđivanje odnosa između parametara LK i periferne vaskulature sa jedne i aortne valvule sa druge strane, mogla bi da pokaže da li postoje ehokardiografski parametri koji će bolje nego do sada korišćeni parametri omogućiti predikciju početka simptoma, ali i krajnjeg ishoda ove bolesti. Ovo može imati i veliki praktični značaj jer bi omogućilo da se, pre svega asimptomatski, ali i simptomatski pacijenti podvrgnu operaciji aortnog zaliska pre nego što se razvije značajna hipertrofija, remodelovanje i disfunkcija i oštećenje sistolne funkcije LK.

II

CILJ STUDIJE

Na osnovu detaljnog razmatranja problematike oboljenja aortnog zaliska, radna hipoteza ove studije je bila da će procena funkcije leve komore na osnovu Doppler-ehokardiografskih parametara, u miru ili nakon dobutamin stres ehokardiografije (DSE), omogućiti tačnu procenu stepena AS, kao i predviđanje ranog preživljavanja, odnosno pojavu simptoma kod bolesnika sa umerenom ili tesnom aortnom stenozom.

Shodno tome, konkretni **ciljevi studije** su bili da se:

1. ispita značaj matematički izvedenih ehokardiografskih parametara (valvulo-arterijalna impedanca - Z_{va} , index gubitke energije - ELI, gubitak energije pri radu leve komore - SWL, AVA_{proj}) za predviđanje neželjenog ishoda (pojave i pogoršanja simptoma, smrtnog ishoda i rehospitalizacije) kod pacijenata sa AS i očuvanom sistolnom funkcijom LK;

2. ispita značaj sistolnih i dijastolnih Doppler-ehokardiografskih parametara LK dobijenih tkivnim Dopplerom za predviđanje neželjenog ishoda;

3. ispita značaj kontraktilne rezerve LK i promene transvalvularnog protoka, tokom niskodoznog DSE testa, za procenu težine AS kod asimptomatskih pacijenata sa očuvanom sistolnom funkcijom LK u miru;

4. ispita uticaj prisustva AS na rezervu koronarnog protoka kod pacijenata sa neopstruktivnim koronarnim angiogramom.

III

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obavljeno u Kabinetu za ehokardiografiju srca, na odeljenju kardiologije u Poliklinici Kliničkog Centra Srbije, kod asimptomatskih pacijenata sa ehokardiografskim znacima AS. Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a svi pacijenti su pre početka pregleda potpisali saglasnost o ulasku u studiju.

3.1 Populacija bolesnika i dizajn studije

Ova doktorska disertacija je bila prospektivna, populacionog tipa, a obuhvatila je 126 konsekutivnih asimptomatskih bolesnika koji zadovoljavaju kriterijume za dijagnozu umerene ili tesne AS (area $\leq 1.5 \text{ cm}^2$, maksimalna brzina protoka $> 3 \text{ m/s}$). Pacijenti su regrutovani u periodu maj 2009. - oktobar 2010.

U studiji je procenjivan značaj analiziranih ehokardiografskih parametara u pogledu predviđanja neželjenog ishoda (pojave i pogoršanja simptoma, operacije aortnog zaliska, smrtnog ishoda i rehospitalizacije) tokom ehokardiografskog pregleda. Značaj analiziranih ehokardiografskih parametara u pogledu predviđanja neželjenog ishoda procenjivan je u miru i tokom primene niskodoznog DSE testa. Po završetku ehokardiografskog pregleda u miru i DSE testa, pacijentima koji su imali neopstruktivan nalaz na koronarnom angiogramu (definisano kao $< 50\%$ stenoze dijametra krvnog suda) urađenom unutar godinu dana pre pregleda, urađen je i test rezerve koronarnog protoka (CFR) na prednjoj descendentnoj (LAD) koronarnoj arteriji pomoću adenozijskog testa.

Nakon toga su svi pacijenti praćeni u periodu od najmanje 12 meseci. Pacijenti su telefonski kontaktirani, a za sve pacijente je poznat krajnji ishod nakon praćenja.

Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili:

- pristanak pacijenta;
- postojanje umerene ili tesne AS (maksimalna brzina protoka (V_{\max}) $> 3 \text{ m/s}$; površina ušća (AVA) $\leq 1.5 \text{ cm}^2$).

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili:

- MR i/ili AR > 2+;
- umerena ili tesna mitralna stenoza (srednji gradijent > 5 mmHg);
- pacijenti sa znatno proširenom ascendentnom aortom (> 45mm);
- postojanje veštačke aortne valvule i/ili mitralne valvule;
- suboptimalan ehokardiografski prozor (anatomski nepogodan);
- atrijalna fibrilacija.

Kriterijumi za isključivanje iz protokola za DSE stres-ehokardiografiju bili su:

- teška hipertenzija (TA > 180/100mmHg);
- skorašnji CVI (< od 6 meseci);
- prisustvo ozbiljnijih komorskih aritmija;
- suboptimalan ehokardiografski prozor.

Kriterijumi za isključivanje iz protokola za adenzinski test protoka na LAD arteriji bili su:

- nepostojanje koronarnog angiograma unutar godinu dana od dana pregleda;
- prisustvo lezije > 50% dijametra na koronarnim krvnim sudovima;
- postojanje astme ili hronične opstruktivne bolesti pluća;
- prisustvo AV bloka na elektrokardiogramu ili izrazite sinusne bradikardije (<50/min).

3.2 Podaci koji su registrovani kod bolesnika pre ehokardiografskog pregleda:

Svim pacijentima pre ehokardiografskog pregleda analizirani su sledeći podaci:

- godina rođenja;
- visina i težina;
- indeks telesne mase;
- postojanje faktora rizika za kardiovaskularne bolesti;
- prethodna angina pektoris;
- prethodni infarkt miokarda;

- utvrđivanje funkcionalne NYHA klase;
- lekovi koje pacijent uzima
- eventualno prisustvo simptoma (dispnea, zamaranje, sinkopa, anginozni bolovi...).

Pacijentima su, pre ehokardiografskog pregleda i DSE testa, registrovani još i krvni pritisak i frekvenca pulsa. Takođe, pre ehokardiografskog pregleda, rađen je i standardni 12-kanalni elektrokardiogram (EKG), na kome su analizirani frekvenca pulsa i ritam rada srca, postojanje abnormalnosti ST segmenta (ST elevacija ili depresija > 1mm), kao i prisustvo bloka leve ili desne grane.

3.3 Ehokardiografija i niskodozni farmakološki stres test

Ehokardiografski pregled je rađen na aparatu Vivid 4 (BTO6, 1,5-3,6 MHz; GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI, USA). Pacijenti su pregledani u levom bočnom položaju, uz korišćenje parasternalnog uzdužnog i poprečnog preseka, kao i apikalnih preseka sa 4, 2 i 3 šupljine. Nakon ehokardiografskog pregleda u miru, urađen je stres eho test sa malim intravenskim dozama dobutamina (DSE), počevši od 5 µgr/kg/min, sa povećavanjem doze za 5 µgr/kg/min na 3 min, do maksimalno 20 µgr/kg/min. U toku DSE testa, u poslednjem minutu svakog nivoa, snimljeni su klipovi koji su omogućili kasniju *off-line* analizu parametara od interesa. Kao konačni parametri za analizu smatrani su oni koji su snimljeni u poslednjem minutu poslednjeg dostignutog nivoa. Ehokardiogrami su digitalizovani i sačuvani na CD.

U miru i nakon stimulacije malim dozama dobutamina određivani su sledeći parametri:

- area aortnog ušća (AVA) izračunata pomoću jednačine kontinuiteta:⁷³

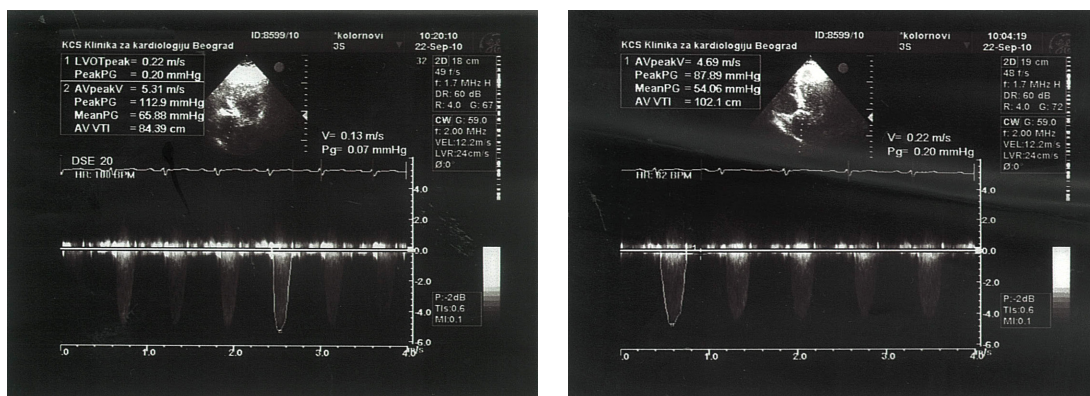
$$AVA = D^2 \times 0,785 \times TVI_{LVOT} / V_{AV} ;$$

(D-dimenzija izlaznog trakta LK koja je određuje 2D merenjem od prednje ivice aortnog listića do prednje ivice prednjeg mitralnog listića u uzdužnom parasternalnom preseku; 0,785-konstanta; TVI_{LVOT} - pulsni Dopplerom izmerena brzina krvi u izlaznom traktu LK; V_{AV} - brzina krvi preko aortnog zaliska);

- maksimalna brzina protoka (V_{max}), korišćenjem kontinuiranog Dopplera u apikalnom tro ili četvorošupljinskom preseku, ili desnom parasternalnom preseku;

- srednji (P_{sr}) i maksimalni (P_{max}) gradijent preko aortnog ušća (koji su automatski izračunavani iz opisa protoka preko aortnog ušća pomoću kontinuiranog Dopplera), kao i njihov odnos Ao_{max}/Ao srednji gradijent;

Na slici 3.1a i 3.1b uporedno je prikazan maksimalni izmeren gradijent (P_{max}) preko aortnog ušća u miru i tokom maksimalnog opterećenja dobutaminom.



Slika 3.1a i 3.1b Doppler zapis P_{max} u miru i tokom maksimalnog opterećenja

- end-dijastolni i end-sistolni volumen LK su određivani 2D ehokardiografijom prema Simpsonovom modelu⁷⁴, kao i odnos end-dijastalnog i end-sistolnog volumena (EDV/ESV);

- udarni volumen (SV) i ejeckiona frakcija (EF) LK su određivani prema Simpsonovoj *biplane* metodi. Korišćena je i formula SV/vreme ejeckije, da bi se dobio protok u mililitrima kroz aortno ušće, kao i odnos maksimalne brzine protoka kroz izlazni trakt LK (V_{lvot}) i maksimalne brzine preko aortne valvule (V_{av}) - VR (velocity ratio) = V_{lvot} / V_{av} .

Nakon urađenog DSE testa, procenjivana je kontraktilna rezerva LK (preko promene udarnog volumena LK i EF), kao i promena u transvalvularnom protoku. Očuvanom kontraktilnom rezervom smatran je porast SV za $\geq 20\%$ i/ili porast EF za $\geq 10\%$ u odnosu na vrednost u miru.

Na osnovu dobijenih rezultata, određivan je značaj novih, matematički izvedenih, parametara čiji značaj u proceni težine AS, kao i za predikciju pojave simptoma i neželjenog kardiovaskularnog ishoda, još uvek nije dovoljno ispitan u longitudinalnim prospektivnim studijama.

U tom smislu, izračunavani su:

- **gubitak energije pri radu LK** (Stroke Work Loss - SWL) koji se izračunava prema formuli^{76,77}: $SWL = 100 \times P_{sr} / (P_{sr} + SAP)$;

- **indeks gubitka energije** (energy loss index - ELI)⁷⁸, koji se izračunava prema formuli:

$$ELI = (AVA - AoA / AoA - AVA) / BSA$$

gde su BSA-telesna površina, AoA - dimenzija ascendentne aorte, AVA - površina aortnog ušća;

- **valvulo-arterijalna impendanca**⁷⁰ (Z_{VA}) koja se računa prema formuli:

$$Z_{VA} = (SAP + \Delta P_{net}) / SVi;$$

gde su SAP-sistolni pritisak, SVi - indeks udarnog volumena, $\Delta P_{net} = \text{Doppler } \Delta P_{srednji} - (4V^2 \times 2 / (AVA / AoA) \times (1 - AVA / AoA))$.

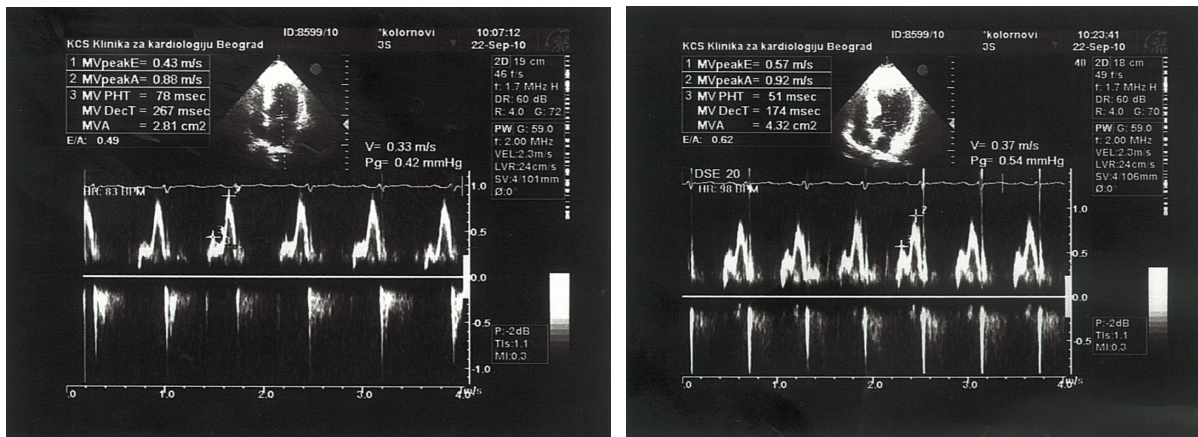
- **rezistencija aortne valvule**⁷² (AVR) koja se računa prema formuli:

$$AVR = (28 \times \sqrt{P_{srednje}}) / AVA$$

Pored pomenutih, određivani su i sledeći parametri:

- **mitralni protok**, koji je analiziran pulsним Dopplerom u nivou vrhova mitralnih listića. Odredjivana je i maksimalna brzina mitralnog E i A talasa i odnos E/A, kao i deceleraciono vreme (DT) mitralnog E talasa; slika 3.2a i slika 3.2b.

Slika 3.2a i 3.2b. Mitralni protok, analiziran pulsним Dopplerom u nivou vrhova mitralnih listića u miru i tokom dobutaminske stimulacije

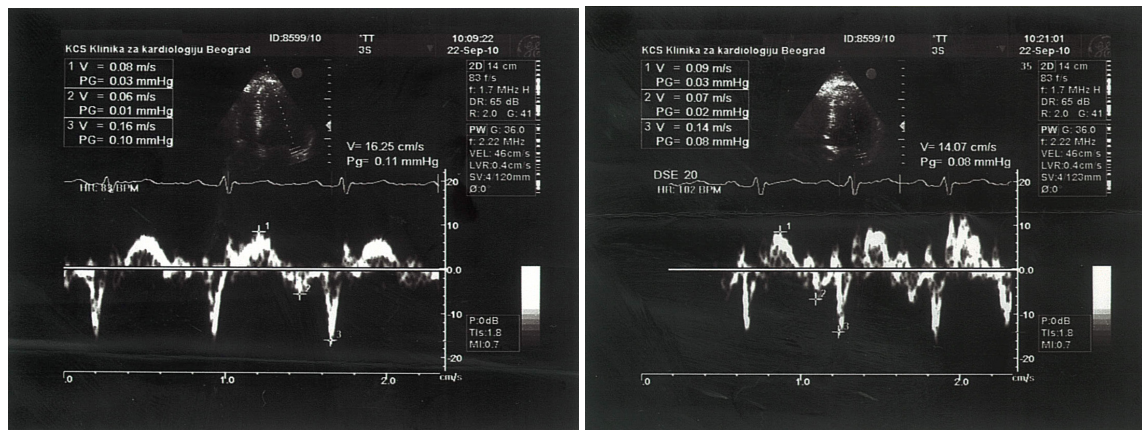


- **indeks miokardne performanse (MPI)**⁷⁹ - novi parameter globalne funkcije LK koji sadrži podatke o sistolnoj i dijastolnoj funkciji LK. Računa se kao zbir perioda izovolometrijske kontrakcije (IVCT) i perioda izovolometrijske relaksacije (IVRT) podeljenog ejectionim periodom (ET): $MPI = (IVRT+IVCT)/ET$;

- **gradiranje eventualne mitralne (MR) i aortne insuficijencije (AR)**, što je rađeno korišćenjem kolor i kontinuiranog Dopplera, dok je procena stepena trikuspidne regurgitacije (TR) i sistolnog pritiska u desnoj komori (SPDK) rađena na osnovu gradijenta pritiska (PG) na trikuspidnom ušću i dimenzija i respiratorne pokretljivosti donje šuplje vene;

- **tkivni dopler (TDI)** - jedna od novijih metoda za kvantifikaciju regionalne miokardne funkcije. Ona obezbeđuje analizu miokardnih brzina odabranih segmenata LK^{80,81}, a u ovom istraživanju, analizirani su S', E' i A' talasi na septalnom i lateralnom mitralnom anulusu. Odnos mitralnog E talasa i E' talasa mitralnog anulusa (E/E') korelira sa pritiskom u levoj pretkomori i plućnim kapilarnim pritiskom i važan je za dijagnostikovanje dijastolne disfunkcije. Na slici 3.3a i 3.3b uporedno je prikazan zapis tkivnog Dopplera na lateralnom mitralnom anulusu u miru i tokom maksimalnog DSE opterećenja.

Slika 3.3a i 3.3b Zapis tkivnog Dopplera na lateralnom mitralnom anulusu u miru i tokom maksimalnog opterećenja



3.4 Postupak posle ehokardiografskog pregleda i DSE testa

Odmah nakon završetka DSE testa, pacijentima je izmeren krvni pritisak i frekvencija pulsa, a zatim je ponovljen EKG i poređen sa EKG-nalazom urađenim pre testa. Takođe, pacijentima je po završetku testa uzimana krv radi analize nivoa jednog od bioloških fragmenata moždanog natriuretskog peptida (NTproBNP). NTproBNP je određivan u uzorku heparinizirane plazme na aparatu Dimension RxL max (DADE Behring). Po potrebi, pacijentima je nakon završetka DSE testa i vađenja krvi, a u zavisnosti od krvnog pritiska i frekvencije pulsa, davan presolol intravenski (1/2-1 ampula).

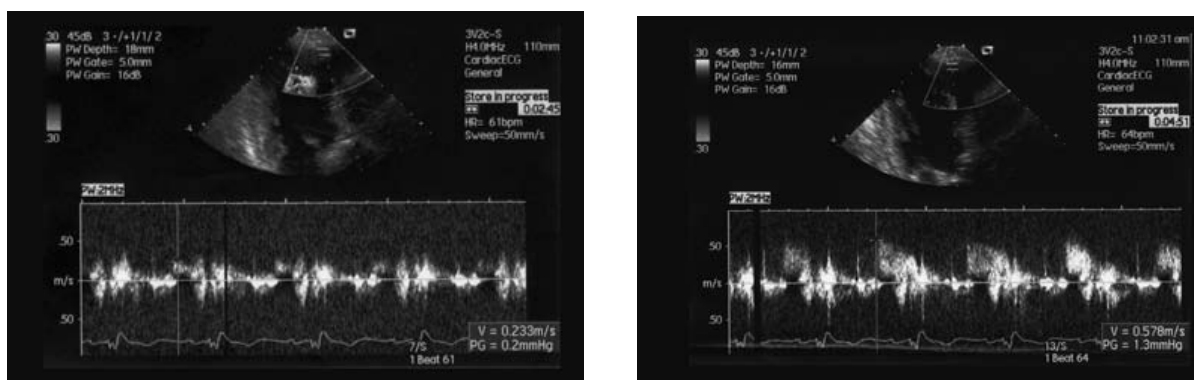
3.5 Analiza rezerve koronarnog protoka

Podgrupi pacijenata (njih 77/126) koja je ispunjavala unapred zadate kriterijume (videti gore) rađena je analiza rezerve koronarnog protoka [eng: coronary flow reserve (CFR)] na prednjoj levoj koronarnoj (LAD) arteriji. Pacijenti su zamoljeni da toga dana ne uzimaju piće i hranu

(kofeinska pića, čokolade, banane) koji neselektivno blokiraju adenzinske A_{2A} receptore⁸², jer bi mogli da utiču na rezultat testa. CFR pregled rađen je na aparatu Sequoia Acuson C 256 (Acuson Inc., Mountain View, CA, USA). CFR je analiziran pomoću adenzinske infuzije, koja je davana intravenski u ukupnoj dozi od 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. LAD je vizualizovana u interventrikularnom sulkusu pomoću kolor i pulsno Dopplera u apikalnom trošupljinskom preseku. Da bi se optimalizovala slika, brzina kretanja slike i brzina krvi su minimalizovani.

Doppler zapis u LAD arteriji pokazivao je karakterističan bifazični zapis, sa višom dijastolnom i nižom sistolnom komponentom (slika 3.4a i 3.4b).

Slika 3.4a i 3.4b Karakterističan bifazični zapis u LAD arteriji pre i posle primene adenzina



CFR je računat kao razlika između bazalne vrednosti i vrednosti nakon stimulacije adenzinom. Svaka analizirana vrednost je merena u tri srčana ciklusa, a kao referentna je uzeta srednja od tri izmerene. Sva merenja i analize od interesa su zabeležene i sačuvane na VHS videotraci.

Nakon najmanje 14 meseci od pregleda, svi pacijenti su telefonski kontaktirani. Ni sa jednim pacijentom nije izgubljen kontakt. Prilikom telefonske ankete registrovana je:

- pojava simptoma u međuvremenu (nesvestica, zamaranje, gušenje, bolovi u grudima);
- pojava neželjenog kardiovaskularnog događaja (kardiovaskularna smrt, operacija aortnog zaliska, hospitalizacija zbog problema sa srcem).

Pacijenti koji su imali neželjeni kardiovaskularni događaj zamoljeni su da omogućé dokumentaciju na uvid, koja je zatim kopirana i sačuvana.

3.6 Statistička analiza

Veličina uzorka je izračunata na osnovu statističkog izračunavanja dovoljnog broja jedinica posmatranja („sample size calculation“), uz α grešku od 0,05 i očekivanu preciznost od 3%. Na osnovu ovog, utvrđeno je da je potreban broj pacijenata 125 da bi studija imala 80% moći da detekuje parametre koji imaju značaj u predviđanju neželjenih događaja.

Svi podaci dobijeni za vreme pregleda i tokom dvanaestomesečnog praćenja pacijenata, evidentirani su i tabelarno prikazani. Podaci su prezentovani kao apsolutni brojevi, procenti, srednje vrednosti sa standardnom devijacijom i medijane sa interkvartilnim opsegom.

Izvorni podaci su grupisani na osnovu prisustva tj. odsustva neželjenog događaja (MACE), definisanog kao pojava smrti, hospitalizacije ili pogoršanja relevantnih simptoma. Vrednosti po varijablama kontinuiranog tipa date su u vidu srednje vrednosti \pm SD, te poređene t-testom i ANOVA metodom u slučaju parametarskih obeležja posmatranja, a gde je bilo prigodno, korišćen je Mann-Whitney test. Vrednosti kategorijskih varijabli su poređene hi-kvadrat testom.

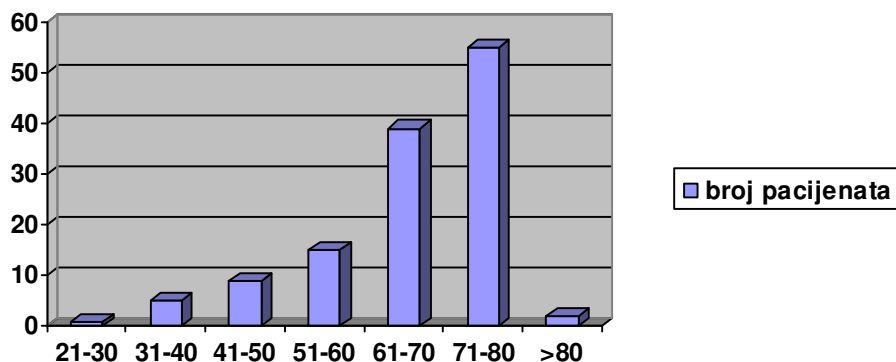
Prediktori koji su se pokazali kao značajni univarijantnim testiranjem ($p < 0.05$) inkorporirani su u multivarijantni model (Coxov regresioni model proporcionalnog rizika). Da bi se korigovala kolinearnost među podgrupama varijabli koje esencijalno mere isti kvalitet (npr. AVA, maksimalni gradijent protoka, ELI), u multivarijantnu analizu su uključivane varijable sa najjačom udruženošću sa odgovarajućim ishodom pri univarijantnoj analizi.

Doprinos varijabli analiziranih tokom dobutaminskog testa prediktivnoj vrednosti modela baziranog na varijablama dobijenim u miru evaluiran je lasso (L1) penalizovanim Cox regresionim modeliranjem. Optimalne vrednosti „tjuning“ parametara za penalizovane regresione modele su dobijene krosvalidacijom (10 fold). Za statističku analizu korišćen je SPSS statistički softver (SPSS for Windows, release 15.0, SPSS, Chicago,IL), kao i R, verzija 2.15.1 (paket „Penalized“).

IV

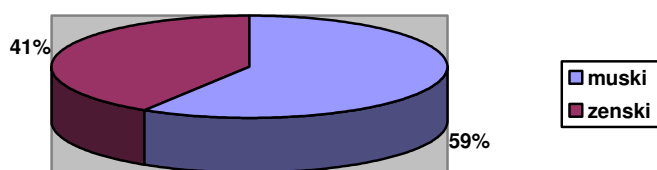
REZULTATI

U studiju je uključeno ukupno 126 bolesnika, prosečne starosti $66,47 \pm 10,53$ godina, sa rasponom od 23-83 godine (grafikon 4.1). Najviše pacijenata je bilo u osmoj deceniji života (55/126 bolesnika - 43,65%), a zatim u sedmoj deceniji (39/126 - 30,95%), što je značajno veći procenat nego u ostalim starosnim grupama ($p = 0,01$).



Grafikon 4.1 Broj ispitivanih pacijenata u pojedinim starosnim grupama

Od ukupnog broja bolesnika, 74/126 bolesnika su bili muškarci (grafikon 4.2). Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti polova ($p > 0,05$). Prosečna starost muškaraca bila je $66,52 \pm 8,86$ godina, a žena $66,43 \pm 11,67$, što nije bilo statistički značajno.

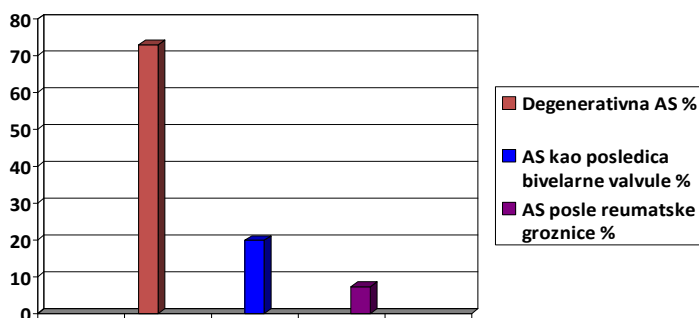


Grafikon 4.2 Pol ispitivanih pacijenata

Etiološki, najčešće je u pitanju bila degenerativno-aterosklerotična AS (73,01%), zatim AS zbog postojnja bivelarne aortne valvule (19,84%), a najređe je u pitanju bila AS kao posledica

preležane reumatske groznice (7,14%), (grafikon 4.3). Razlika u učestalosti javljanja degenerativno-aterosklerotične AS u odnosu na druge dve bila je statistički značajna ($p = 0.037$).

Grafikon 4.3 Etiološka zastupljenost AS



Učestalost faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti bila je srazmerno visoka (tabela 4.1). Najčešći faktor rizika u ispitivanoj populaciji bila je hipertenzija, prisutna kod 78 pacijenata (61,90%), dok je čak 84 pacijenata (66,66%) imalo dva ili više faktora rizika za kardiovaskularnu bolest.

Tabela 4.1. Faktori rizika za kardiovaskularnu bolest

Faktori rizika	Broj pacijenata (%)
Hipertenzija	78 (61,90%)
Dijabetes	22 (17,46%)
Hiperlipoproteinemija	58 (46,03%)
Pušenje	12 (9,52%)
Pozitivna porodična anamneza	11 (8,73%)
Hipertenzija i dijabetes (zajedno)	34 (26,98%)
Multipli faktori rizika (ukupno)	84 (66,66%)

Svi pacijenti koji su bili uključeni u studiju bili su asimptomatski i imali su umerenu ili tesnu AS ($AVA < 1,5\text{cm}^2$; $AVA_{\text{indeksirana}} < 0,75\text{cm}^2/\text{m}^2$). Ukupno je 29 pacijenata (23,01%) imalo umerenu AS ($1,5\text{cm}^2 < AVA < 1\text{cm}^2$), dok je 97 pacijenata (76,99%) imalo tesnu AS. Postojali su znaci hipertrofije LK. Prilikom kliničkog pregleda, pre ehokardiografskog pregleda, nisu pronađeni znaci dekompenzacije srca ni kod jednog pacijenta. Prosečne vrednosti parametara koji opisuju težinu AS, kao i frekvenca pulsa u miru, kao i vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, date su u tabeli 4.2.

Tabela 4.2. Ehokardiografski parametri koji opisuju težinu AS, frekvenca pulsa u miru i vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska kod svih pacijenata

Parametri	Prosečne vrednosti
Sistolni pritisak mmHg	147,24 ± 19,80
Dijastolni pritisak mmHg	88,68 ± 11,01
Frekvenca pulsa bp/m	70,24 ± 12,39
V_{max} m/s	4,20 ± 0,49
P_{srednje} mmHg	41,94 ± 11,22
P_{max} mmHg	71,89 ± 16,81
AVA cm^2	0,82 ± 0,22
LVMi	139,65 ± 31,18
BSA	1,87 ± 0,16

LVMi - indeksirana masa LK; BSA - indeks telesne površine

Iako su pacijenti bili asimptomatski, vrednosti NTproBNP bile su povišene kod analizirane grupe pacijenata ($871,65 \pm 1114,09$ pg/ml; min 23,0 - max 5416,0 pg/ml). Pri tom, ukupno 110 pacijenata (87,3%) imalo je vrednosti NTproBNP > 125 pg/ml, za koje se smatra da postoji povišeno opterećenje pritiskom LK i povećan rizik od popuštanja srca⁶³.

Takođe, svi pacijenti su imali očuvanu vrednost EF u miru ($EF > 50\%$). Prosečne vrednosti parametara koji opisuju sistolnu i dijastolnu funkciju LK date su u tabeli 4.3.

Tabela 4.3 Parametri sistolne i dijastone funkcije u miru

Parametri	Prosečne vrednosti
EF (%)	72,03 ± 6,69
SV ml	73,83 ± 19,32
Svi ml/m ²	39,17 ± 10,14
CO ml/min	4,91 ± 1,88
S'	0,07 ± 0,01
S' nad trikuspidnim anulusom	0,13 ± 0,03
E'	0,075 ± 0,02
E/A m/s	0,78 ± 0,35
E/E'	12,73 ± 5,16

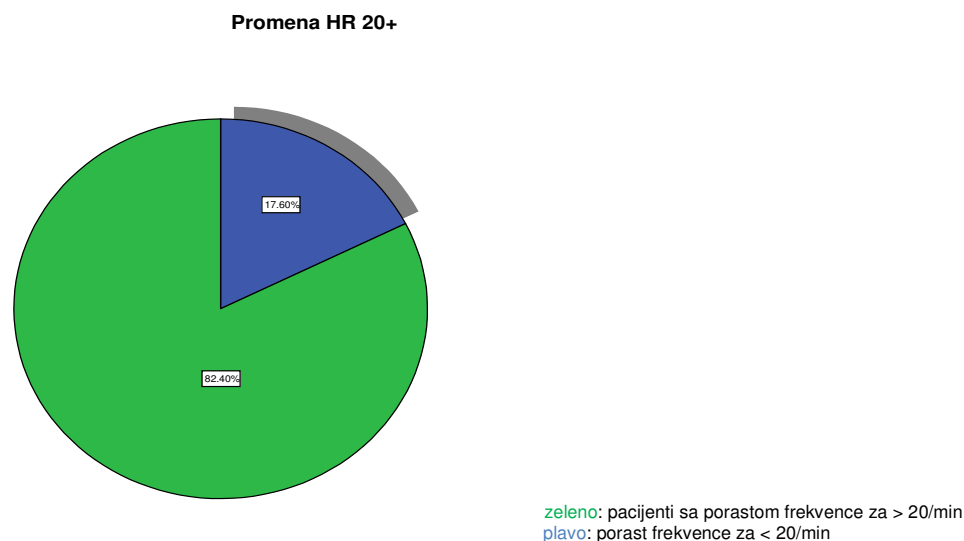
Prilikom poređenja parametara koji opisuju sistolnu i dijastolnu funkciju LK, između pacijenata sa umerenom i pacijenata sa tesnom AS nađena je statistički značajna razlika u vrednosti SVi (tabela 4.4). Iako među 2 posmatrane grupe nije bilo razlike ($p > 0,05$), kod obe grupe pacijenata postojala je izražena dijastolna disfunkcija, u tabeli prikazana visokim E/E' odnosom.

Tabela 4.4 Parametri sistolne i dijastolne funkcije kod pacijenata sa umerenom i pacijenata sa tesnom AS

Parametri	Umerena AS ($1\text{cm}^2 < \text{AVA} < 1,5\text{cm}^2$)	Tesna AS ($\text{AVA} \leq 1\text{cm}^2$)	p
EF	70,73 ± 7,93	72,00 ± 5,63	ns
SVi	44,68 ± 10,32	38,24 ± 9,30	0,001
S'	0,076 ± 0,01	0,069 ± 0,01	ns
E/E'	12,25 ± 4,43	13,29 ± 5,18	ns
IVRT	98,07 ± 39,92	95,52 ± 38,10	ns

4.1 Klinički odgovor na dobutaminski test

Tokom i nakon završetka DSE testa, ni kod jednog pacijenta nisu zabeleženi ozbiljni poremećaji ritma, kao što su ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, bigeminija, trigeminija, novonastali blok leve i/ili desne grane, AV blok, kao i atrijalni flater ili fibrilacija. Kod 26/126 pacijenata (20,63%) test je ranije prekinut. Kod 18 pacijenata test je prekinut tokom ili neposredno po završetku drugog nivoa, dok je kod 8 pacijenata test prekinut za vreme trećeg, završnog nivoa. Najčešći razlozi prekida testa bili su dostignuta maksimalna frekvenca predviđena za pol i godine starosti (11/26 pacijenata, 42,30%) i pojava simptoma tokom testa poput nedostatka vazduha, nesvestice ili stezanja u grudima (takođe 11/26 pacijenata, 42,30%). Nepovoljni klinički simptomi i znaci, kao što su izraženo gušenje, edem pluća ili gubitak svesti nisu registrovani. Dvadeset dva pacijenata (17%) imalo je porast maksimalne frekvence pulsa tokom testa manji od 20 (grafikon 4.4).



Grafikon 4.4 Promena frekvence pulsa tokom DSE testa

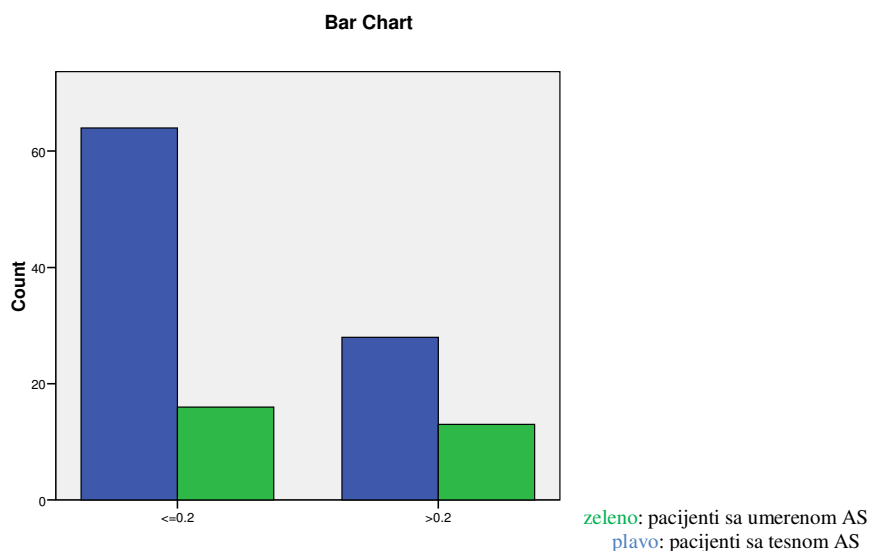
Ni kod jednog pacijenta tokom testa nije zabeležen pad frekvence pulsa u odnosu na vrednosti u miru. Ostali razlozi prekida testa bili su pojava ST depresije tokom testa (kod jednog pacijenta), pad sistolnog pritiska za više od 10mmHg (kod 2 pacijenta) i bolovi u leđima, te nemogućnost dovoljno dugog ležanja u odgovarajućem položaju zbog išijasa (kod jednog

pacijenta). Kod 3 pacijenta kod kojih je registrovana ST depresija, odnosno pad sistolnog pritiska, znakovi su se povukli neposredno po završetku testa, bez pojave novih neželjenih događaja.

4.1.1 Hemodinamske promene uzrokovane dobutaminom

Postojala je dobra korelacija između količine protoka preko aortnog ušća i doze dobutamina koja je u tom trenutku davana ($r = 0,93$; $p = 0,001$). Tokom DSE testa registrovane su hemodinamske promene, kako ehokardiografskih parametara koji opisuju težinu AS, tako i parametara koji opisuju sistolnu i dijastolnu funkciju LK. Svi pacijenti imali su tokom testa značajan porast maksimalne brzine protoka preko aortnog ušća, kao i značajan porast AVA i P_{max} i $P_{srednje}$, a njih 80 (63,49%) imalo je porast $AVA < 0,2\text{cm}^2$ (grafikon 4.5). Od ovog broja pacijenata, njih 16 (12,69%) imalo je umerenu AS u miru, tj $1\text{cm}^2 < AVA < 1,5\text{cm}^2$.

Promene nekih analiziranih parametara tokom DSE testa prikazane su u tabeli 4.5. Prosečne vrednosti parametara koji opisuju sistolnu funkciju LK značajno su se povećale za vreme DSE testa. Međutim, analizirajući pojedinačno promenu parametara koji definišu kontraktilnu rezervu LK (EF, SV, SVi) uočeno je da je čak 36 pacijenata (28,57%) imalo smanjene vrednosti nekog od ovih parametara u apsolutnom smislu, a da je ukupno 60 pacijenata (47,61%) imalo smanjenu kontraktilnu rezervu LK (porast EF $< 10\%$ i/ili porast SV $< 20\%$), definisano kao nedovoljan porast EF ili SV tokom DSE testa.



Grafikon 4.5 Broj pacijenata sa porastom $AVA \leq 0,2\text{cm}^2$ tokom DSE testa

Tabela 4.5 Promene ehokardiografskih parametara za vreme DSE testa

Eho parametri	U miru	Za vreme DSE	p
Sistolni pritisak mmHg	147.24 ± 19,80	141,26 ± 23,22	0,002
Dijastolni pritisak mmHg	88,68 ± 11,01	86,08 ± 11,90	0,018
Vreme eejkcije ms	304,93 ± 35,36	258,17 ± 36,84	0,000
Frekvencija pulsa bp/m	70,24 ± 12,39	100,45 ± 18,59	0,000
V _{max} m/s	4,20 ± 0,49	4,84 ± 0,59	0,000
P _{srednje} mmHg	41,94 ± 11,22	54,85 ± 15,74	0,000
P _{max} mmHg	71,89 ± 16,81	95,35 ± 23,27	0,001
AVA cm ²	0,82 ± 0,22	1,11 ± 0,98	0,001
EF (%)	72,03 ± 6,69	77,99 ± 8,30	0,000
SV ml	73,83 ± 19,32	86,11 ± 23,35	0,000
SVi ml/m ²	39,17 ± 10,14	45,97 ± 11,98	0,000
S'	0,07 ± 0,01	0,098 ± 0,02	0,000
S' nad trikuspidnim anulusom	0,13 ± 0,03	0,19 ± 0,04	0,000
E/A m/s	0,78 ± 0,35	0,84 ± 0,54	ns
E/E'	12,73 ± 5,16	9,59 ± 4,58	<0,01

Analiza promene parametara iz tabele 4.5 tokom DSE testa pokazala je da nije bilo statistički značajne razlike u stepenu promene ovih parametara posebno kod pacijenata sa umerenom i posebno pacijenata sa tesnom AS (p>0.05).

4.2 Paradoksalna „low gradient“ AS (LG AS)

Od 126 ispitivanih pacijenata, njih 37 (29,32%) imalo je $AVA \leq 1\text{cm}^2$ i $AVA_{\text{index}} \leq 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$, a $P_{\text{srednje}} \leq 40$ mmHg, to jest pripadalo je grupi pacijenata sa tesnom AS niskog gradijenta i niskog ili očuvanog protoka (LF-LG; NF-LG) kod kojih postoji nesklad između vrednosti AVA i P_{srednje} , a vrednosti EF su očuvane (>50%). U ovoj grupi pacijenata, njih 19 (54,28%) imalo je „paradoksalno“ mali udarni volumen (definisano kao $SVi \leq 35\text{ml}/\text{m}^2$), izraženo u apsolutnoj količini protoka. U poređenju sa pacijentima koji su imali normalni udarni volumen

($SV_i > 35\text{ml/m}^2$), pacijenti sa smanjenim SV_i su bili mlađi, imali su nešto viši indeks telesne površine, višu vrednost NTproBNP-a (mada ne značajno) i znatno manji apsolutni protok preko aortnog ušća (izraženo u mililitrima). Iako su pacijenti sa NF-LG AS imali znatno veći srednji i maksimalni gradijent, nije postojala razlika u površini aortnog ušća (tabela 4.6). Međutim, valvuloarterijalna impedanca (Z_{va}), koja odražava globalno opterećenje LK, bila je značajno viša u grupi pacijenata sa LF-LG AS.

Tabela 4.6 Poređenje pacijenata sa LG AS u odnosu na vrednost SV_i

Parametri	LF-LG AS $SV_i \leq 35\text{ml/m}^2$	NF-LG AS $SV_i > 35\text{ml/m}^2$	P
starost	66,42 ± 9,29	72,75 ± 5,90	0,021
LV mass index	129,52 ± 22,23	144,81 ± 23,87	Ns
BSA (m^2)	1,90 ± 0,17	1,80 ± 0,17	Ns
Septum cm	1,32 ± 0,11	1,29 ± 0,12	Ns
Zadnji zid cm	1,25 ± 0,12	1,21 ± 0,13	Ns
LVEDD (cm)	4,94 ± 0,51	5,10 ± 0,42	Ns
LVEDV (ml)	90,88 ± 33,01	83,31 ± 29,15	Ns
Sv/Et (ml/s)	0,20 ± 0,04	0,23 ± 0,03	0,038
EF (%)	71,67 ± 8,90	73,45 ± 6,47	Ns
V_{\max} (m/s)	3,65 ± 0,26	3,95 ± 0,16	0,000
P_{\max} (mmHg)	54,02 ± 7,34	62,79 ± 5,13	0,000
P_{srednje} (mmHg)	30,29 ± 4,83	35,96 ± 2,71	0,000
AVA (cm^2)	0,84 ± 0,14	0,85 ± 0,10	Ns
Dt (ms)	242,00 ± 65,42	254,80 ± 87,48	Ns
E/E'	13,77 ± 5,92	10,81 ± 4,97	Ns
E/A	2,09 ± 0,12	1,14 ± 0,14	0,033
IVRT	58,41 ± 7,12	64,33 ± 8,11	Ns
S'	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01	Ns
S' nad trikuspidnim anulusom	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,02	Ns
Z_{va} ($\text{Hg.ml}^{-1}.\text{m}$)	6,04 ± 1,72	4,36 ± 0,74	0,001
AVR	189,38 ± 55,35	200,15 ± 26,86	Ns
NTproBNP pg/ml	892.21 ± 1221.65	585.83 ± 653.66	Ns

Ehokardiografske i laboratorijske karakteristike pacijenata sa LG AS poredene su sa karakteristikama pacijenata koji su imali „klasičnu“ umerenu ili tesnu AS ($AVA > 1\text{cm}^2$, $P_{\text{srednje}} < 40\text{ mmHg}$; odnosno $AVA \leq 1\text{cm}^2$, $P_{\text{srednje}} \geq 40\text{ mmHg}$).

U poređenju pacijenata koji su imali LG tesnu AS i LG umerenu AS, uočava se da su pacijenti sa LG tesnom AS imali značajno manji SVi, ali i značajno manju telesnu površinu, kao i ne značajno veću dimenziju septuma i zadnjeg zida. Iako nije bila statistički značajna, uočljiv je, takođe, viši odnos E/E', kao odraz plućnog kapilarnog pritiska, kod pacijenata sa $SVi \leq 35\text{ml/m}^2$. Nije bilo značajnijih razlika u ostalim ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama. Poređenje pacijenata sa LG AS i umerenom AS dato je u tabeli 4.7.

Tabela 4.7 Opšti, ehokardiografski i laboratorijski parametri kod pacijenata sa LG AS i pacijenata sa umerenom AS

Parametri	LG AS AVA $\leq 1\text{cm}^2$, P _{srednje} < 40 mmHG	Umerena AS 1 < AVA < 1,5 P _{srednje} < 40mmHg	p
starost	70,18 ± 8,14	66,72 ± 8,03	ns
BSA	1,84 ± 0,17	1,95 ± 0,16	0,037
S'	0,073 ± 0,01	0,076 ± 0,01	ns
E/E'	12,05 ± 5,70	12,25 ± 4,43	ns
SVi	35,78 ± 9,80	44,68 ± 10,32	0,004
P _{max}	59,46 ± 7,33	58,10 ± 11,19	ns
P _{srednje}	32,48 ± 3,41	34,04 ± 2,24	ns
LV mass index	136,19 ± 23,74	132,57 ± 19,68	ns
EF	73,25 ± 7,39	70,73 ± 7,93	ns
NTproBNP	706,09 ± 923,64	353,04 ± 394,43	ns

Očekivano, pacijenti sa tesnom AS imali su značajno veći srednji gradijent preko aortnog ušća nego pacijenti sa LG AS. Iako su pacijenti sa tesnom AS imali nešto izraženiju dijastolnu disfunkciju i nešto veće opterećenje pritiskom LK, razlika ipak nije bila statistički značajna (tabela 4.8).

Tabela 4.8 Opšti, ehokardiografski i laboratorijski parametri kod pacijenata sa LG AS i pacijenata sa tesnom AS

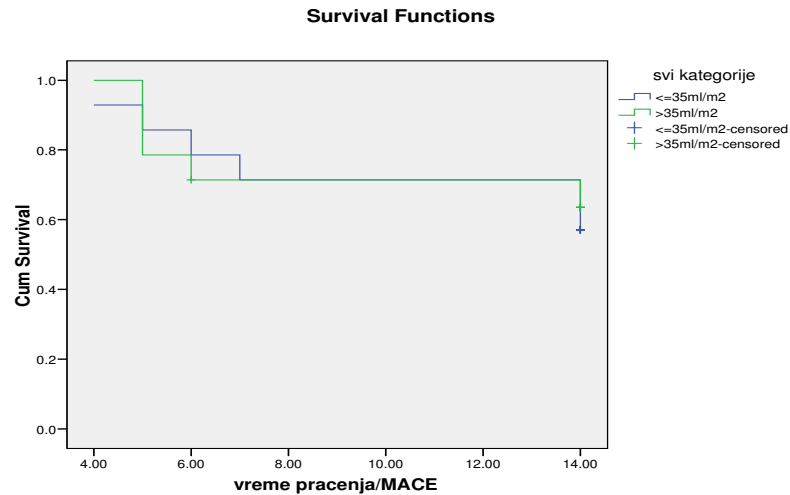
Parametri	LG AS AVA $\leq 1 \text{ cm}^2$, P _{srednje} < 40 mmHG	Tesna AS AVA $\leq 1 \text{ cm}^2$ P _{srednje} $\geq 40 \text{ mmHg}$	p
starost	70,18 \pm 8,14	64,45 \pm 11,12	0,021
BSA	1,84 \pm 0,17	1,86 \pm 0,15	ns
S'	0,073 \pm 0,01	0,069 \pm 0,01	ns
E/E'	12,05 \pm 5,70	13,29 \pm 5,18	ns
SVi	35,78 \pm 9,80	38,24 \pm 9,30	ns
P _{max}	59,46 \pm 7,33	84,55 \pm 12,10	0,001
P _{srednje}	34,04 \pm 2,24	51,12 \pm 2,82	0,000
LV mass index	136,19 \pm 23,74	144,65 \pm 37,66	ns
EF	73,25 \pm 7,39	72,00 \pm 5,63	ns
NTproBNP	706,09 \pm 923,64	1171,04 \pm 1303,66	ns

Registrovano je značajno manje (hi = 4.3333, p = 0,037, df = 1) neželjenih kardiovaskularnih događaja (eng: major adverse cardiac events – MACE) kod pacijenata koji pripadaju „paradoksalnoj“ LG AS grupi, u odnosu na pacijente sa ehokardiografski „klasičnom“ tesnom AS, pri čemu razlika postaje visoko statistički značajna kada se kontroliše za vrednost SVi (hi MH = 14.665, df = 1, p < 0,001).

S druge strane, nije bilo razlike u učestalosti javljanja MACE između pacijenata sa LG AS i „klasičnom“ umerenom AS (p > 0,05).

Ipak, kad se međusobno ispita učestalost javljanja MACE u zavisnosti od vrednosti SVi, u celokupnoj grupi pacijenata sa LG-AS, uočava se da nema statistički značajne razlike (p > 0,05), grafikon 4.6

Grafikon 4.6 Učestalost javljanja MACE, u zavisnosti od SVi, u grupi pacijenata sa LG-AS



4.3 Novi - matematički izvedeni - ehokardiografski parametri

Analizirajući vrednost novih, matematički izvedenih, ehokardiografskih parametara koji opisuju težinu AS i globalno opterećenje LK u miru, uočeno je da je prosečna vrednost svih analiziranih parametara bila viša od normalnih vrednosti. Tokom DSE testa, svi parametri su se značajno promenili (tabela 4.9).

Tabela 4.9 Prosečne vrednosti novih - matematički izvedenih ehokardiografskih parametara

Parametri	Vrednosti u miru kod analiziranih pacijenata	Vrednosti tokom DSE testa	p
ELI cm^2/m^2	$0,59 \pm 0,20$	$0,76 \pm 0,46$	0,000
SWL %	$39,24 \pm 11,67$	$53,55 \pm 18,01$	0,000
$Z_{VA} \text{Hg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{m}^2$	$5,15 \pm 1,77$	$4,58 \pm 1,57$	0,000
AVR $\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$	$234,87 \pm 90,90$	$221,26 \pm 89,49$	0,000
*SVR $\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$	$1946,44 \pm 1834,29$	$4725,29 \pm 3175,32$	<0,01
*SAK $\text{ml}/\text{m}^2/\text{mm Hg}$	$0,7016 \pm 0,23948$	$0,4494 \pm 0,13059$	<0,01

* SAK- sistemska arterijska komplikacija

*SVR-sistemska vaskularna rezistencija

U odnosu na vrednost parametra Z_{va} , pacijenti su analizirani u 3 grupe. Razlike su zabeležene za vrednosti AVA, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i indeksiranog udarnog volumena, dok je vrednost E/E' bila blizu statističke značajnosti. Jedini parametar kod koga nije zabeležena pravilnost u promeni (smanjenje ili povećanje vrednosti), u skladu sa promenom vrednosti Z_{va} , bila je EF. Takodje, uočeno je da postoji značajna negativna korelacija između globalne vrednosti Z_{va} i S' ($r=-0,35$, $p=0,016$), kao i pozitivna korelacija između E/E' i AVR ($r=0,41$, $p=0,002$). Vrednosti laboratorijskih, kliničkih, Doppler ehokardiografskih parametara koji definišu AS i parametara sistolne i dijastolne funkcije LK, u odnosu na 3 grupe vrednosti Z_{va} , prikazane su u tabeli 4.10.

Tabela 4.10 Ehokardiografske karakteristike pacijenata u odnosu na Z_{va} vrednosti

Parametri	$Z_{va} \leq 3,5 \text{ Hg.ml}^{-1} \cdot \text{m}^2$	$3,5 < Z_{va} < 5$	$Z_{va} \geq 5 \text{ Hg.ml}^{-1} \cdot \text{m}^2$	p
AVA	$1,15 \pm 0,2$	$0,91 \pm 0,19$	$0,72 \pm 0,17$	<0.001
P_{\max}	$66,94 \pm 13,88$	$71,03 \pm 16,87$	$73,54 \pm 17,22$	ns
P_{srednje}	$37,03 \pm 9,01$	$41,25 \pm 11,59$	$43,39 \pm 11,03$	ns
SAP	$140,00 \pm 18,54$	$141,72 \pm 19,63$	$153,87 \pm 18,30$	0.002
DAP	$81,11 \pm 7,40$	$85,77 \pm 11,57$	$92,75 \pm 9,37$	<0.001
SVR*	$1089,58 \pm 502,16$	$1753,31 \pm 1790,54$	$2221,33 \pm 1908,85$	ns
E/A	$0,98 \pm 0,11$	$1,34 \pm 0,28$	$2,02 \pm 0,36$	ns
E/E'	$11,00 \pm 3,92$	$11,88 \pm 5,02$	$13,82 \pm 5,30$	0.076
EF	$71,30 \pm 4,12$	$72,58 \pm 6,85$	$71,59 \pm 6,89$	ns
SVi	$55,14 \pm 8,24$	$43,82 \pm 8,17$	$32,37 \pm 6,08$	<0.001
S'	$0,080 \pm 0,01$	$0,072 \pm 0,01$	$0,069 \pm 0,01$	ns
NTproBNP	$858,11 \pm 1710,62$	$722,19 \pm 915,39$	$1010,14 \pm 1171,23$	ns

* Sistemska vaskularna rezistencija

4.4 Uticaj AS na koronarnu cirkulaciju i rezervu koronarnog protoka

Analiza rezerve koronarnog protoka (CFR) uradjena je u podgrupi od 77 pacijenata koji su imali neopstruktivni koronarni angiogram. Vrednost CFR od 2,5 ili više, smatrana je kao očuvana. U odnosu na ovu vrednost pacijenti su podeljeni u dve grupe; CFR >2,5 i CFR ≤ 2,5. Pacijenti sa

smanjenim CFR-om su imali češće dijabetes mellitus kao faktor rizika, ali između 2 posmatrane grupe pacijenata nije bilo statistički značajne razlike u parametrima koji opisuju sistolnu funkciju, dijastolnu funkciju, kao ni stepen hipertrofije LK, (tabela 4.11). Prosečne vrednosti NTproBNP-a bile su visoke i kad se uporede sa godinama starosti ispitivane populacije (medijana NTproBNP-a za populaciju iznad 50 godina je 272,8 pg/ml)⁸³. I pored toga, pacijenti sa CFR $\leq 2,5$ imali su značajno veću vrednost NTproBNP-a. Utvrđena je značajna negativna korelacija između vrednosti NTproBNP i CFR ($\rho = -0.377$, $p=0.001$), grafikon 4.7. Takođe, postojala je značajna linearna zavisnost između NTproBNP i SAP i P_{mean} ($\beta_1=16.085$, $p=0.023$; $\beta_2=27.635$, $p=0.029$).

Grafikon 4.7 Prikaz negativne korelacije između NTproBNP i CFR

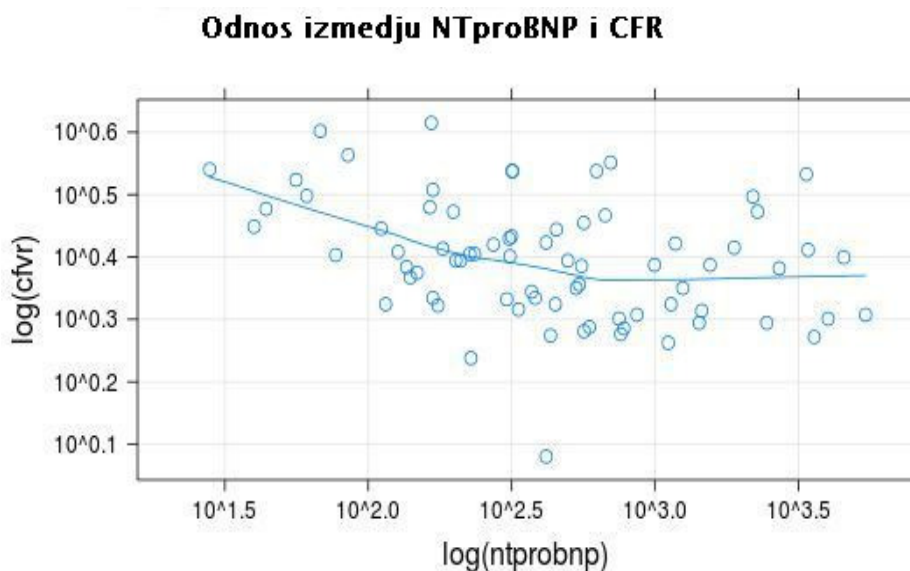


Tabela 4.11 Opšti, ehokardiografski i laboratorijski parametri kod svih pacijenata i u odnosu na vrednost CFR

	Svi pacijenti ± SD	CFR ≤2.5 ± SD	CFR > 2.5 ± SD	P
Starost	65,66±11,02	67,51±10,05	63,76±11,77	ns
Diabetes %	11 (14,29)	9 (23,08)	2 (5,26)	0,047
Hipertenzija %	51 (66,23)	27 (69,23)	24 (63,16)	ns
Hiperlipoproteinemija %	39 (50,65)	16 (41,03)	23 (60,53)	ns
Pušenje %	8 (10,39)	5 (12,82)	3 (7,9)	ns
Sistolni pritisak _{mmHg}	146,94±18,51	147,82±20,09	146,05±16,97	ns
Dijastolni pritisak _{mmHg}	88,70±10,20	88,07±11,15	89,34±9,66	ns
LVEDD ^s	5,05±0,49	5,06±0,51	5,04±0,48	ns
LVESD ^s	3,16±0,50	3,17±0,49	3,15±0,52	ns
SVi ml/m ²	39,42±9,61	40,19±9,75	38,67±9,54	ns
EF %	72,24±6,37	71,65±5,98	72,85±6,78	ns
NTproBNP* pg/ml	863,66±1141,79	993,10±1178,28	746,54±1111,59	0,019
CFR	2,56±0,57	2,11±0,25	3,01±0,43	0,001

Parametri koji odražavaju ukupan rad i globalno opterećenje LK (izuzev Z_{va}), kao i parametri koji opisuju stepen AS, bili su značajno viši u grupi pacijenata sa smanjenom rezervom koronarnog protoka (tabela 4.12).

Univarijantna analiza je pokazala da AVA, V_{max} , $P_{srednje}$, ELI, AVR i SWL utiču na smanjenu vrednost CFR (tabela 4.13).

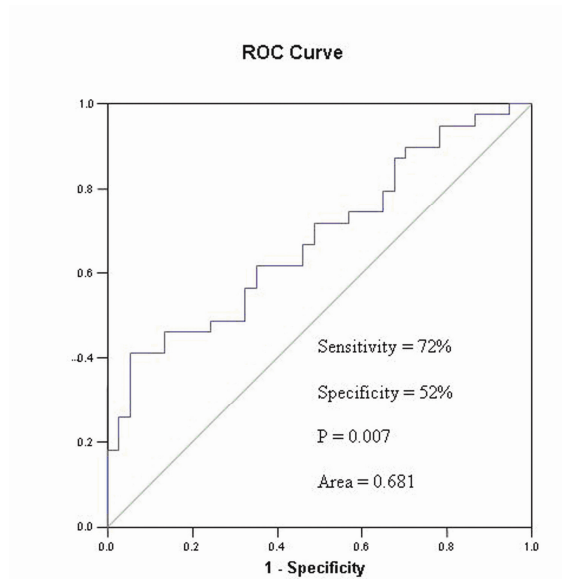
Multivarijantna regresiona *stepwise* analiza, koja je prikazana na grafikonu 4.7, pokazala je da je jedino AVR nezavisni prediktor smanjene CFR vrednosti (RR 0,900, CI 0,983-0,997, $p = 0,007$). ROC kriva je pokazala da vrednost AVR od $211.22 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ima najveću preciznost u predikciji smanjene CFR vrednosti (AUC 0,681; $p = 0,007$, senzitivnost 72%, specifičnost 52%, CI 0,561-0,800).

Tabela 4.12 Vrednosti matematički izvedenih ehokardiografskih parametara, kao i vrednosti parametara koji opisuju stepen AS u odnosu na vrednost CFR

	Svi pacijenti ± SD	CFVR ≤2.5 ± SD	CFVR > 2.5 ± SD	p
ELI cm ² /m ²	0,57±0,18	0,52±0,17	0,62±0,18	0,020
Z _{VA} mmHg·ml/m ²	4,99±1,37	5,16±1,68	4,81±0,95	ns
SWL %	40,54±11,90	43,22±12,07	37,70±11,20	0,042
AVA cm ²	0,81±0,19	0,75±0,20	0,86±0,17	0,018
V _{max} m/s	4,27±0,44	4,39±0,44	4,15±0,40	0,014
P _{max} mmHg	73,93±15,50	78,29±16,11	69,44±13,66	0,011
P _{srednje} mmHg	43,26±10,34	45,95±10,66	40,51±9,37	0,019
AVR dynes·s·cm ⁻⁵	241,97±83,58	270,90±95,30	211,48±55,72	0,001

Tabela 4.13 Univarijantna analiza (prediktori smanjenog CFR)

Parametri	P	RR	Niži 95% CI	Viši 95% CI
V _{max}	0,014	1,824	1,128	3,125
P _{max}	0,011	1,884	1,884	3,272
AVA	0,018	0,558	0,326	0,901
ELI	0,020	0,539	0,294	0,899
P _{srednje}	0,019	1,783	1,101	3,075
AVR	0,001	2,454	1,401	4,825
SWL	0,042	1,683	1,030	2,984



Grafikon 4.8 ROC kriva vrednosti AVR u predikciji smanjenog CFR

4.5 Podaci vezani za preživljavanje pacijenata

Pacijenti su praćeni u periodu od 14 meseci. U ovom periodu, nakon provere dokumentacije (istorija bolesti), evidentirano je da je umrlo 9 bolesnika (7,14%). Ukupno je 70 bolesnika (55,55%) doživelo neki MACE, uključujući u to i smrtni ishod, odnosno 62 (42,90%) ne računajući umrle. Od 70 bolesnika koliko je imalo MACE, njih 56 (80,00%) je podvrgnuto operaciji zamene aortnog zaliska. Bolesnici koji su imali MACE pripadali su grupi bolesnika sa ehokardiografski težim oblikom AS, nižim parametrima sistolne funkcije (SV_i , S'), većim utrošenim radom (SWL) i globalno većim naknadnim opterećenjem (Z_{va} , ELI) koje je trpela LK (tabela 4.14). Takođe, ukupna količina krvi koju je ispumpavala LK sa svakom kontrakcijom u jedinici vremena (SV/ET) bila je značajno manja kod pacijenata koji su imali MACE.

Tabela 4.14 Opšti, ehokardiografski i laboratorijski parametri u odnosu na prisustvo MACE

Parametri	Sa MACE	Bez MACE	p
Starost	65,88 ± 10,72	67,23 ± 10,21	ns
BSA	1,87 ± 0,16	1,88 ± 0,17	ns
LV mass index	143,64 ± 36,74	135,55 ±	ns
EF	71,88 ± 6,62	72,23 ± 6,85	ns
SVi	37,31 ± 9,12	41,57 ± 10,93	0,021
LVEDD	5,06 ± 0,49	5,09 ± 0,49	ns
LVESD	3,15 ± 0,50	3,21 ± 0,50	ns
SV/ET	0,23 ± 0,05	0,26 ± 0,06	0,003
V max	4,39 ± 0,44	3,96 ± 0,45	0,000
P max	78,07 ± 15,62	63,92 ± 14,92	0,000
P srednje	46,38 ± 10,42	36,21 ± 9,57	0,000
AVA	0,76 ± 0,19	0,95 ± 0,22	0,000
IVRT	97,85 ± 37,68	93,84 ± 39,52	ns
E/E'	12,99 ± 4,92	12,39 ± 5,48	ns
S'	0,069 ± 0,01	0,075 ± 0,01	0,031
MPI	0,54 ± 0,18	0,52 ± 0,18	ns
Zva	5,61 ± 2,02	4,51 ± 1,14	0,001
ELI	0,51 ± 0,17	0,69 ± 0,20	0,000
SAK	0,68 ± 0,24	0,72 ± 0,22	ns
SVR	2187,34 ± 2196,17	1593,72 ± 1084,73	0,052
SWL	43,39 ± 12,03	33,95 ± 8,76	0,000
AVR	270,70 ± 92,01	188,61 ± 65,47	0,000
NTproBNP	1071,14 ± 1182,16	600,34 ± 959,71	0,019

4.5.1 Prediktori pojave smrtnog ishoda i neželjenog kardiovaskularnog događaja (MACE)

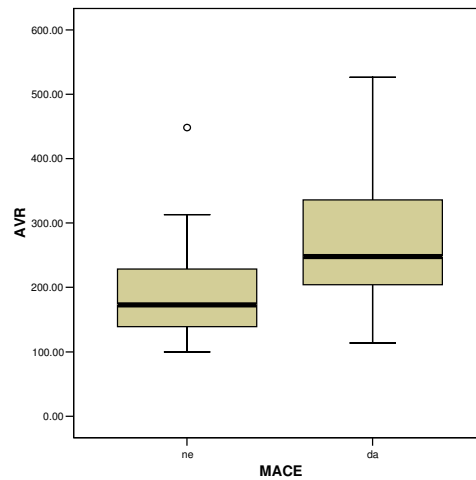
Iako su svi pacijenti imali u miru normalne vrednosti SV, SVi i EF (prikazano u tabeli 4.3), ukupno je čak 36 pacijenata (28,57%) imalo smanjenu kontraktilnu rezervu LK, izraženu kao apsolutno smanjene EF i SV tokom DSE testa u odnosu na vrednosti u miru. Ovaj podatak se ipak nije pokazao kao značajan pokazatelj i prediktor budućih neželjenih događaja, uključujući i smrtni ishod ($p = ns$).

Na osnovu univarijantne analize, kao prediktori MACE su se pokazali: V_{max} , $P_{srednje}$, P_{max} , AVA, Z_{VA} , AVR, SWL i S' (tabela 4.15).

Tabela 4.15 Prediktori MACE prema univarijantnoj analizi

Parametri	HR	CI	p
V_{max}	3,374	2,073-5,491	0,000
$P_{srednje}$	1,059	1,037-1,082	0,000
P_{max}	1,034	1,020-1,048	0,000
AVA	0,099	0,034-0,285	0,000
Z_{va}	1,102	1,006-1,207	0,036
ELI	0,045	0,011-0,179	0,000
AVR	1,005	1,003-1,008	0,000
SWL	1,050	1,030-1,069	0,000
S'	0,001	0,001-1,757	0,05

Prediktori MACE dobijeni univarijantnom analizom dalje su analizirani Cox multivarijantnom analizom. Prema Cox multivarijantnoj analizi (grafikon 5.9), kao najbolji prediktor vremena nastanka MACE pokazao se AVR ($p=0,007$; $HR=1,004$; $CI=1,001-1,006$). Vrednost AVR od $172.27 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ je indentifikovana kao najbolja (cut-off) prediktivna vrednost za nastanak MACE (senzitivnost 99%, specifičnost 29%).



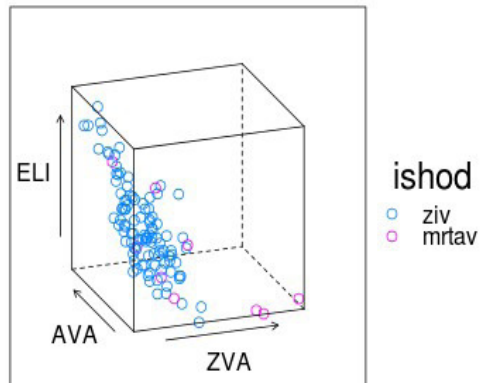
Grafikon 4.9 Pojava MACE u zavisnosti od vrednosti AVR

Na osnovu Cox univarijantne analize, kao prediktori mortaliteta su se izdvojili SVi, AVA, S', LVOTd, Z_{va}, ELI, AVR i SAK (tabela 4.16 i grafikon 4.10).

Tabela 4.16 Prediktori smrti prema univarijantnoj analizi

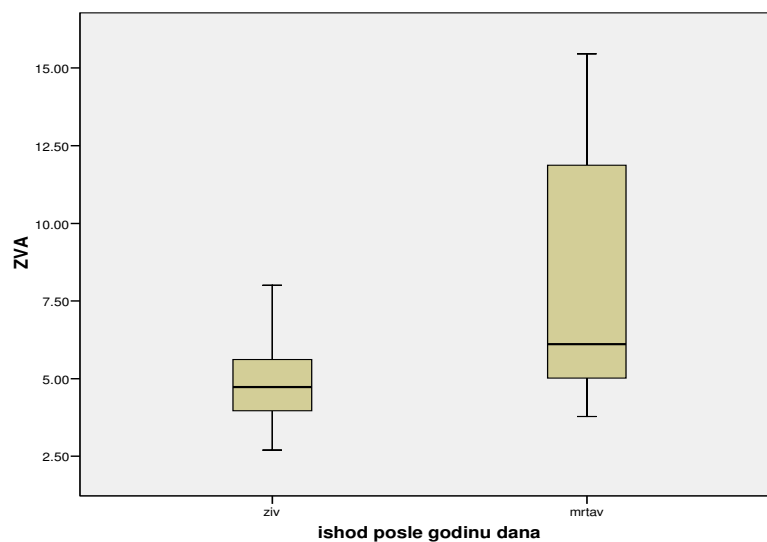
Parametri	HR	CI	p
AVA	0,013	0,000-0,459	0,017
Z _{va}	1,674	1,364-2,054	0,000
ELI	0,001	0,000-0,157	0,008
AVR	1,008	1,003-1,014	0,005
S'	0,000	0,000-0,008	0,032
SAK	0,032	0,002-0,642	0,025
LVOTd	0,006	0,000-0,121	0,011

Glavni univarijantni prediktori mortaliteta



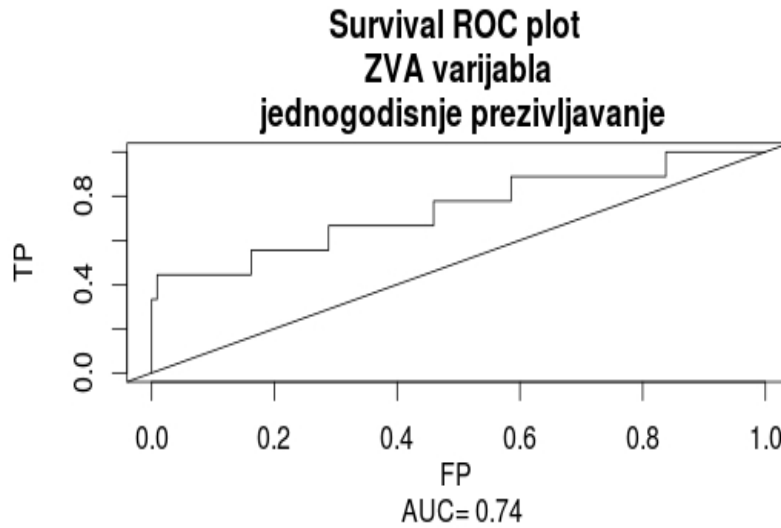
Grafikon 4.10 Grafički prikaz AVA, ELI i Z_{va} kao najjačih univarijantnih prediktora mortaliteta

Ovi parametri su dalje analizirani Cox multivarijantnom analizom (grafikon 4.11), a kao najbolji pojedinačni prediktor pokazao se Z_{va} (HR=1,734; CI=1,397-2,152; $p<0,001$). Vrednost Z_{va} od 5,5 mmHg·ml/m² indentifikovana je kao najbolja (cut-off) prediktivna vrednost za pojavu smrtnog ishoda u ispitivanoj grupi pacijenata (senzitivnost 67%, specifičnost 72%), grafikon 4.12.

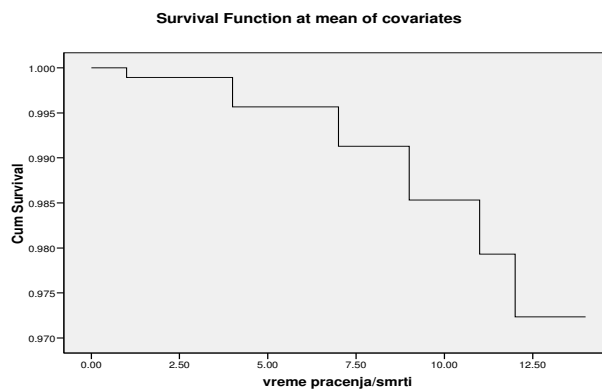


Grafikon 4.11 Kriva preživljavanja pacijenata u odnosu na vrednost Z_{va}

Grafikon 4.12 ROC kriva vrednosti Z_{va} u predikciji mortaliteta



Najviše pacijenata (5) preminulo je u jedanaestom i dvanaestom mesecu praćenja, sa tendencijom porasta mortaliteta sa protokom vremena praćenja. Zajednička kriva preživljavanja svih pacijenata uključenih u studiju, tokom četrnaestomesečnog praćenja, prikazana je na grafikonu 4.13.



Grafikon 4.13 Ukupna kriva preživljavanja studirane populacije za period od 14 meseci praćenja

4.5.2 Uloga DSE u proceni težine stenozе i pojave neželjenog kardiovaskularnog događaja (MACE)

Pacijenti kod kojih je registrovan porast AVA tokom DSE testa za $\leq 0,2\text{cm}^2$, i/ili ukupna AVA nakon DSE testa $\leq 1\text{cm}^2$, imali su značajno češće operaciju zamene aortnog zaliska (chi-square=9,5311, df=1, p=0,00202; OR =4,604 (95%CI= 1,7826-11,8915); grafikon 4.14. Drugim rečima, svaki pacijent sa neadekvatnim porastom AVA tokom testa imao je 4,6 puta veći rizik da bude operisan u poređenju sa pacijentom koji nakon DSE testa imao AVA $> 1\text{cm}^2$, ili ukupan porast AVA tokom testa $> 0,2\text{cm}^2$. Analizirajući vrednost DSE testa u pogledu predikcije pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE) pokazalo se da su vrednosti tri parametara (P_{srednje} , SWL, AVR) dobijenih tokom DSE testa imale veći prediktivni značaj od vrednosti parametara dobijenih u miru, uključujući i AVR, koji se pokazao kao najbolji ehokardiografski prediktor vremena nastanka MACE u miru; tabela 4.17.

Grafikon 4.14. Učestalost zamene aortnog zaliska u zavisnosti od promene AVA tokom DSE testa

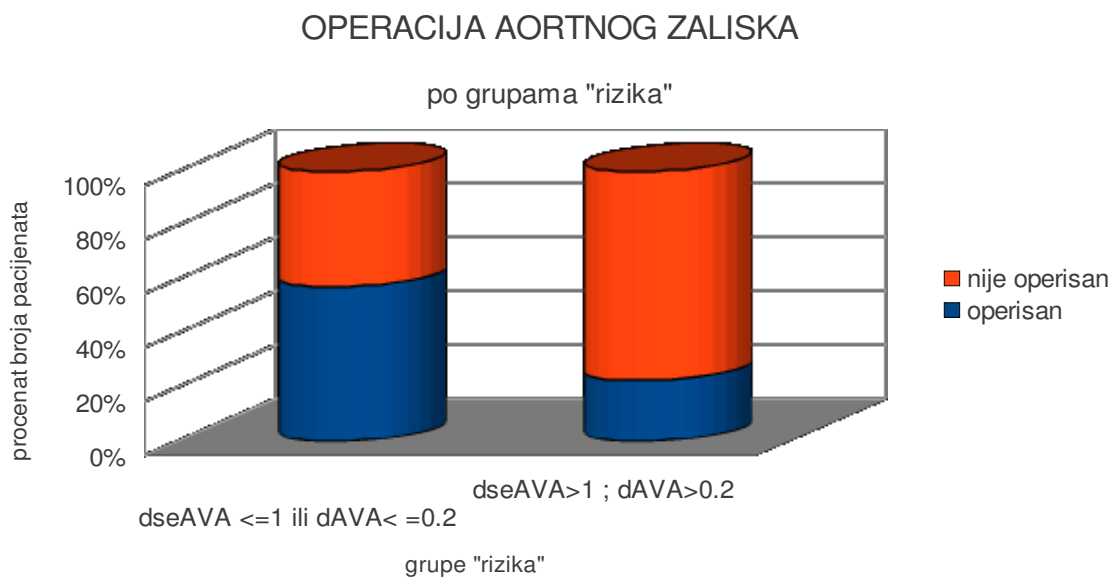
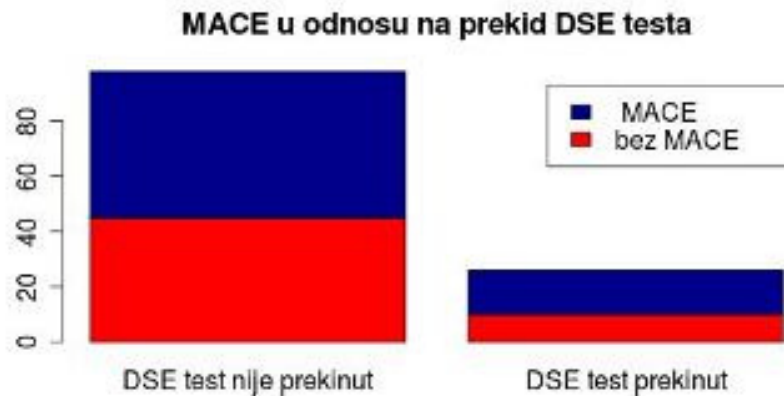


Tabela 4.17. Usporedni prikaz lasso penalizovanih Cox regresionih modela, MACE kao ishod

	Pre dobutaminske varijable ($\lambda_1=9.914154$)	Pre + post dobutaminske varijable ($\lambda_1=10.879885$)		
	AVR	DSE-P _{srednje}	DSE-AVR	DSE-SWL
β koeficijent	0.001725209	0.002092614	0.002481166	0.004023678
Standardizovani β koeficijent	0.1509378	0.03382839	0.21173104	0.07632680
p	2e-8	0,6	0,005	0,3

Takođe, 26 pacijenata, odnosno 20,63% koji su imali simptome (nesvestica, dispnea, bol u grudima) tokom DSE testa, i/ili kojima je test prekinut pre kraja (grafikon 4.15), imali su znatno češće MACE nego pacijenti kojima je test urađen do kraja i koji su bili asimptomatski tokom testa ($h_i = 6,7408$; $p < 0,001$; $df = 1$).

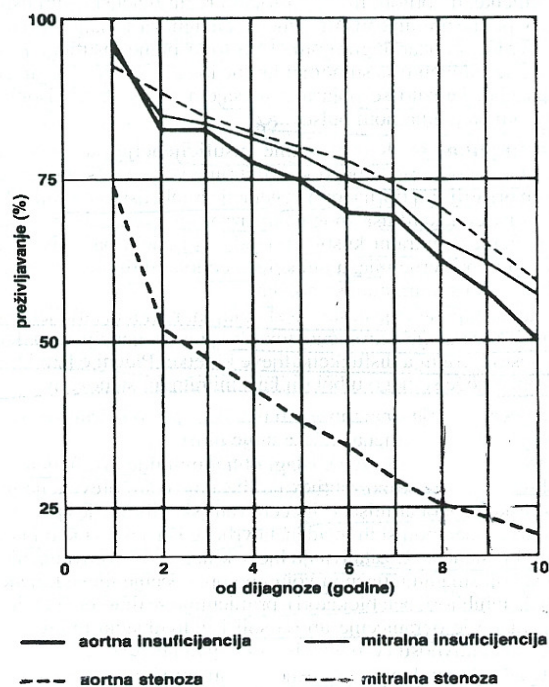
Grafikon 4.15. Pojava neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE) u odnosu na pojavu simptoma/prekid DSE testa



V

DISKUSIJA

Aortna stenoza (AS) je čest i važan uzrok kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta³⁵. Ne samo da je AS najčešća valvularna bolest srca, nego je i treća najčešća bolest srca uopšte (iza koronarne bolesti i hipertenzije)³². Od svih izolovanih srčanih mana koje su nelečene ili medikamentno lečene, prognoza izolovane AS je najlošija (grafikon 5.1).



Grafikon 5.1 Prognoze izolovanih valvularnih mana

(preuzeto iz: Stambuk K. Bolesi Kardiovaskularnog sistema; u: Vrhovec i saradnici: Interna medicina, Zagreb 2007)

Iako je poznat stav^{84,85} da su potrebne studije koje bi ispitale prirodni tok, rizike i optimalno vreme operacije kod pacijenata sa klinički značajnom i asimptomatskom AS, po našem saznanju, studije koje se bave ovom problematikom do sada nisu rađene u našoj zemlji. Ovo nije začuđujuće ako se ima u vidu da je problem asimptomatske AS i u svetskoj literaturi tek poslednjih godina postao predmet interesovanja u meri u kojoj to i zaslužuje. Prema podacima iz *Medline* baze, u periodu januar 2001. - januar 2012. godine, na ukucane ključne reči asimptomatska aortna stenoza i očuvana EF, postoji svega 15 publikovanih radova, od toga je u navedenom periodu publikovano 9! Takođe, činjenica da su aktuelne preporuke za lečenje AS dominantno zasnovane na mišljenju i konsenzusu eksperata (nivo dokaza *c*), nameće potrebu za novim kliničkim studijama iz ove oblasti⁸⁵.

5.1 Ispitivana populacija

U skladu sa već postojećim podacima^{86,14} prosečna starost ispitivanih pacijenata u našoj studiji bila je srazmerno visoka. Ispitivani pacijenti bili su najčešće u sedmoj i osmoj deceniji života, što se i moglo očekivati ako se ima u vidu činjenica da je AS hronična i sporo progresivna bolest koju odlikuje nakupljanje lipida, hronično zapaljenje i kalcifikacija⁸⁷. Još jednom je potvrđeno da se AS pretežno javlja u muškaraca, mada je, upoređujući sa postojećim podacima¹⁵, taj odnos nešto manji u našoj studiji.

Prema postojećim podacima^{87,88}, za progresiju aortne skleroze u umerenu ili tesnu AS potrebno je oko 8 godina, a od početka stadijuma tesne AS do pojave prvih simptoma, još oko 5 godina. Kako je ispitivana populacija u ovoj studiji imala klinički značajnu AS, a imajući u vidu sporu progresiju bolesti koja daje dovoljno vremena LK da se prilagodi na povećano naknadno opterećenje, gotovo uniformna pojava hipertrofije LK kod ispitivanih pacijenata očekivana je i ukazuje kako na težinu AS, tako i na povećan rizik od neželjenih događaja⁸⁹. Sa druge strane, hipertrofija LK ne može u potpunosti kompenzovati značajno opterećenje pritiskom i stres zidova LK koje imaju pacijenti sa umerenom i tesnom AS, što se i u ovoj studiji jasno pokazalo značajnim povišenjem vrednosti NTproBNP-a u krvi. U prilog tome govore i studije^{90,91}, koje su pokazale da vrednost NTproBNP-a u krvi direktno koreliše sa stepenom AS, kao i sa javljanjem simptoma, a da vrednost NTproBNP-a > od 550pg/ml ima pozitivnu prediktivnu vrednost od 85% u određivanju potrebe da pacijent bude indikovao za operaciju aortnog zaliska.

Degenerativna AS bila je najčešći uzrok AS u ispitivanoj populaciji, što se smatra očekivanim za područja Evrope i Amerike^{15,92}. Pojava reumatske AS i AS kao posledice bivelarne valvule takođe je u skladu sa postojećim podacima^{15,92}.

I kad su u pitanju faktori rizika za kardiovaskularnu bolest, podaci su u skladu sa postojećim¹⁵, sa hipertenzijom kao najčešćim pojedinačnim faktorom rizika. Interesantno, kad je u pitanju naša zemlja, pušenje cigareta je ređe predstavljalo faktor rizika u poređenju sa podacima iz Euro Heart Valvular Survey¹⁵, što se možda može objasniti činjenicom da je u pitanju starija populacija, odnosno da je najveći broj pacijenata bio u osmoj deceniji života. Inače, ovako visoka zastupljenost kardiovaskularnih faktora rizika kod pacijenata sa AS nije iznenađujuća ako se ima u vidu da je AS bolest srodna aterosklerozi i da postoji izrazita korelacija između degenerativno-

sklerotičnih promena na aortnoj valvuli i aterosklerotskih promena u epikardnim koronarnim arterijama^{84,93,94}. Vrednosti arterijskog pritiska neposredno pre ehokardiografskog pregleda (srednja vrednost 3 merenja) bile su na gornjoj granici (dijastolni), ili nešto iznad nje (sistolni), ali su to vrednosti koje se tolerišu kao optimalne, imajući u vidu moguću hipotenziju kod preterane primene antihipertenzivnih lekova (ili u nekim slučajevima čak i optimalne za date vrednosti pritiska kod pacijenata koji nemaju AS)^{95,96}.

Poredeći pacijente sa umerenom i pacijente sa tesnom AS, logično, udarni volumen je bio manji u grupi pacijenata sa tesnom AS. Kad su u pitanju ostali parametri sistolne i dijastolne funkcije LK, nije bilo značajnih razlika u ispitivanim parametrima, ali imajući u vidu da je uslov za uključivanje u studiju bila očuvana EF LK, kao i da je svaka vrednost AVA < 1,5cm² klinički značajna, ovi podaci su bili očekivani i poželjni.

5.2 Odgovor na dobutaminski test

Osnovni razlog primene stres-testa kod pacijenata sa umerenom/tesnom AS jeste da se otkrije prisustvo latentnih simptoma kod pacijenata koji inače tvrde da su asimptomatski i da se preciznije utvrdi stvarni nivo hemodinamskog opterećenja i funkcionalne rezerve LK⁹⁷. Opravdanost primene DSE testa proizilazi, pre svega, iz činjenice da su najčešće korišćeni ehokardiografski parametri za procenu stepena AS zavisni od ukupne količine protoka preko aortne valvule, ali i iz pozitivnog inotropnog i hronotropnog efekta dobutamina koji, poput klasičnog testa opterećenja, može pomoći u otkrivanju latentnih simptoma^{36,38,97}.

Koliko god da je jasno da je zamena aortnog zaliska metoda izbora kod simptomatskih pacijenata sa tesnom AS i/ili disfunkcijom LK, toliko je nejasno i još uvek otvoreno pitanje načina lečenja asimptomatskih pacijenata sa umerenom i tesnom AS i očuvanom sistolnom funkcijom LK u miru i optimalnog vremena za eventualnu hiruršku intervenciju zamene aortne valvule⁹⁹. Ni najnovije preporuke⁶² o dijagnostici i lečenju valvularnih mana (u okviru njih i AS) nisu odgovorile na pitanje o vremenu i najboljem načinu lečenja ove grupe pacijenata, kao ni na pitanje o korisnosti i eventualnom uvođenju dobutaminskog testa u njihovu standardnu ehokardiografsko-kliničku procenu. Ipak, test opterećenja je, u nekim centrima, već postao sastavni deo ispitivanja kod pomenute grupe pacijenata⁹⁹.

Po saznanju autora, ovo je prva studija u našoj zemlji, a jedna od ređih uopšte, u kojoj je ispitivan uticaj DSE testa kod pacijenata sa umerenom ili tesnom AS ($AVA \leq 1,5\text{cm}^2$) i očuvanom sistolnom funkcijom u miru (studije Bermeja i saradnika⁶¹ i Dasa i saradnika¹⁰⁰, koje su se bavile ovom problematikom, ispitivale su znatno manji broj pacijenata). S obzirom na činjenicu da tokom i neposredno posle testa ni kod jednog pacijenta nije zabeležena bilo kakva ozbiljna komplikacija, potvrđeni su nalazi pomenutih studija da je DSE test bezbedan i da se bez rizika može izvoditi kod pacijenata sa tesnom AS. Ovo je posebno važan podatak ako se ima u vidu činjenica da kod velikog broja lekara i dalje postoji strah od upotrebe stres-ehokardiografije kao metode u dijagnostici pacijenata sa umerenom i tesnom AS, a aktuelne preporuke^{32,62} su neutralne po pitanju primene DSE testa, to jest ostavljaju lekarima da individualno odluče o njegovoj primeni.

Svi najvažniji ehokardiografski parametri, uključujući i parametre sistolne i dijasolne funkcije, značajno su se promenili tokom DSE testa, i to u vrednostima i procentima koji su komparabilni sa promenama dobijenim u drugim studijama koje su koristile klasičan test opterećenja^{97,100,101}. Iz ovoga proizilazi da je DSE test potpuno prihvatljiva alternativa klasičnom testu opterećenja, a u nekim grupama (stariji bolesnici, bolesnici nemotivisani za fizički napor...) i metoda izbora. Takođe, podatak da je čak 28% pacijenata imalo smanjenje EF i SV tokom DSE testa, kao i da je više od 1/2 pacijenata sa umerenom AS imalo porast AVA tokom testa za $\leq 0,2\text{cm}^2$, ukazuje na značaj ove metode u dijagnostikovanju latentne sistolne disfunkcije, ali i, još važnije, mogućnosti bolje procene stvarne težine AS. I u jednom i u drugom slučaju ovo je rezultat dobutaminom indukovano povećanja i ubrzanja protoka, pre svega skraćivanjem vremena ejskcije krvi. Ipak, treba imati u vidu mogućnost da se uporedo sa značajnim povećanjem frekvence pulsa (što bitno zavisi od pola i starosti pacijenta) smanji minutni volumen, koji postaje zavisn od frekvence srčanog ritma¹⁰², te da je kod nekih pacijenata smanjenje sistolne funkcije tokom DSE testa upravo rezultat visoke frekvence pulsa.

Naši rezultati pokazuju da i DSE test omogućava tačnu procenu težine AS, bolje nego sam ehokardiografski pregled u miru, što je preduslov svakog daljeg odlučivanja, ali vrednost DSE testa u pogledu predviđanja budućih neželjenih događaja kod ispitivane grupe pacijenata ostaje otvoreno pitanje. Drugi, važan podatak kad je u pitanju DSE test i procena težine AS, a koji je proistekao iz ove studije, jeste da ovaj test omogućava da se na vreme prepoznaju pacijenti koji su kandidati za operaciju zamene aortnog zaliska. Konkretno, asimptomatski pacijenti sa umerenom

ili tesnom AS kod kojih tokom DSE testa AVA poraste za $\leq 0,2\text{cm}^2$ ili apsolutna vrednost AVA nakon testa ostane $\leq 1\text{cm}^2$ imaju 4,6 puta veći rizik da budu operisani u narednih 14 meseci. Takođe, prema našim rezultatima, DSE test otkriva da čak 16% pacijenata sa umerenom AS u miru u stvari ima tesnu stenozu. Ovaj važan podatak potvrđuje korisnost DSE testa kod pacijenata kod kojih na osnovu kliničkog i ehokardiografskog pregleda u miru nismo sigurni u težinu AS i u odluku da li preporučiti zamenu aortnog zaliska, ili ne.

S druge strane, ni u ovoj studiji, kao ni u studiji Bermeja i saradnika⁶¹, vrednosti ehokardiografskih parametara dobijenih tokom DSE testa nisu pokazale značajnu prediktivnu superiornost u poređenju sa vrednostima dobijenim u miru, ali samo kad je u pitanju predikcija mortaliteta. Ipak, činjenica da su vrednosti P_{srednje} , SWL i AVR dobijene tokom DSE testa jači prediktori kompozitnog MACE nego vrednost AVR u miru je važan podatak, koji po prvi put pokazuje da DSE test, osim što ima značaj u proceni težine AS u grupi pacijenata sa asimptomatskom hemodinamski značajnom AS, ima značaj i u određivanju globalnog rizika ovih pacijenata. Ovaj podatak, zajedno sa činjenicom da je test, pre svega, bezbedan, ali i da pojava simptoma tokom testa snažan prediktor MACE, po mišljenju autora, pokazuje da DSE test treba da ima mesto u dijagnostičkom algoritmu za AS. Kako je već napomenuto, do sada je niskodozni DSE korišten samo kao deo dijagnostičkog algoritma kod pacijenata sa tesnom AS i smanjenom sistolnom funkcijom kod kojih, pored toga što omogućava razlikovanje pacijenata sa stvarno tesnom AS od pacijenata sa kardiomiopatijom, takođe, ukazuje na pacijente koji imaju visok rizik za pojavu neželjenog ishoda^{103,104}.

I pacijenti kojima je zbog postojanja simptoma DSE test ranije prekinut, znatno su češće imali MACE. Ovo je već pokazano^{97,105,106} za klasičan test opterećenja kod asimptomatskih pacijenata sa AS, ali je ova studija, po saznanju autora, prva koja je to isto potvrdila i za DSE test. Imajući u vidu u ovoj studiji pokazanu bezbednost DSE testa, može se konstatovati da je DSE test odgovarajuća alternativa klasičnom testu opterećenja u otkrivanju postojanja latentnih simptoma i povećanog rizika kod asimptomatskih pacijenata sa umerenom ili tesnom AS i očuvanom EF.

5.3 Pacijenti sa tesnom AS i sa niskim gradijentom (LG AS)

Trećina ispitivanih pacijenata pripadala je grupi sa „paradoksalnom“ LG AS ($AVA < 1\text{cm}^2$, $P_{\text{mean}} < 40\text{ mmHg}$), što je u skladu sa postojećim podacima⁵⁷. Termin „paradoksalan“ se ne odnosi, prvenstveno, na poremećaj u intrizičnoj strukturi i funkciji miokarda, nego u često pogrešnom shvatanju da pacijenti sa AS i normalnom EF obavezno imaju i normalan (izraženo u ukupnoj količini krvi) protok preko aortne valvule. Takođe, saznanje da kod ove grupe pacijenata postoji nesklad između vrednosti AVA i P_{srednje} otvorila je i pitanje⁵² da li su postojeći kriterijumi^{31,35} za definisanje tesne AS odgovarajući, to jest da li je potrebno bolje ih prilagoditi, tako da se dijagnoza tesne AS postavi kada je $AVA < 0,8\text{cm}^2$, uz $P_{\text{mean}} > 40\text{mmHg}$?

Poput Dumesnila i saradnika¹⁰⁷, i u našoj studiji se pokazalo ne samo da broj pacijenata sa LG AS nije zanemarljiv, nego i da u ovoj grupi pacijenata postoje različite podgrupe na osnovu vrednosti indeksiranog udarnog volumena (SVi) LK. Rezultati su pokazali da postoje dve, po učestalosti približno jednake grupe pacijenata, kojima je osnovna razlika u vrednosti SVi. Grupa pacijenata koja ima $SVi \leq 35\text{ ml/m}^2$ pripada podgrupi sa paradoksnom LF-LG AS jer ima mali indeksiran udarni volumen, a pritom ima normalnu EF, dok grupa sa $SVi > 35\text{ ml/m}^2$ pripada grupi sa normalnim protokom i niskim gradijentom (NF-LG AS)¹⁰⁷. U našem istraživanju, grupa pacijenata sa LF-LG AS imala je izraženiju AS, nešto manju dimenziju i izraženiju hipertrofiju LK (mada ne statistički značajno), kao i veću vrednost Zva (veći afterload), što je veoma slično rezultatima Hachiche i saradnika, Barascha i saradnika^{57,108}, kao i rezultatima grupe autora iz Poljske¹⁰⁹. Ovi podaci, verovatno, ukazuju na globalno veće opterećenje LK koju imaju pacijenti sa LF-LG AS, a koje dovodi do izraženijeg koncentričnog remodelovanja, pojačane fibroze i oštećenja funkcije. Verovatna posledica izraženijeg koncentričnog remodelovanja jeste i izražena dijastolna disfunkcija, odnosno restriktivni tip dijastolne disfunkcije¹¹⁰ kod ove grupe pacijenata, na koju ukazuje veća vrednost E/E' , kao pokazatelja plućnog kapilarnog pritiska, i vrednost E/A talasa mitralnog protoka >2 . Takođe, činjenica da su pacijenti sa LF-LG AS imali normalnu EF i pored smanjenog SVi ukazuje na potrebu da se sistolna funkcija u ovih pacijenata detaljnije obradi, i da, eventualno, uključi parametre longitudinalnog i/ili radijalnog miokardnog skraćanja, te parametre strain i strain rate-a. Ejekciona frakcija LK je nezavisna od geometrije LK, te stoga samo njena procena može da potceni stepen miokardne disfunkcije, naročito u prisustvu koncentrične hipertrofije LK¹¹¹. Opterećenje pritiskom dovodi prvo do fibroze subendokardnog

sloja LK, koji je odgovoran za longitudinalnu sistolnu funkciju LK²⁸, te bi stoga parametri longitudinalne funkcije mogli najranije da registruju sistolnu disfunkciju LK.

Ipak, kad je u pitanju preživljavanje pacijenata sa LG AS, rezultati su kontroverzni^{57,108,112,113}. Ranije studije^{57,108,111}, kao i nedavna studija Herrmanna i saradnika¹¹⁴, pokazale su da pacijenti sa LG AS, naročito pacijenti sa LF-LG AS, imaju uznapredovalu bolest i lošiju prognozu, sličnu onoj koju imaju pacijenti sa tesnom AS. Međutim, studija Jandersa i saradnika¹¹³, demonstrirala je da pacijenti sa LG AS imaju karakteristike i prognozu sličnu pacijentima sa umerenom AS. Ovo se donekle pokazalo i u našoj studiji, s obzirom da su pacijenti sa LG AS imali značajno ređe MACE u poređenju sa pacijentima koji su imali klasičnu tesnu AS. Ipak, prve studije^{57,108} su imale znatan broj pacijenata sa EF od 50-55%, za koju se u uslovima koncentrične hipertrofije LK teško može reći da je normalna, te pacijente sa komorbiditetima i lošijim funkcionalnim statusom koji nije direktno povezan sa samom AS. Ovi faktori su, bez sumnje, mogli da utiču na konačan ishod, te da se oni svrstaju u grupu visoko rizičnih pacijenata. Još jedna razlika između naše i studije Jandersa i saradnika¹¹³ sa jedne strane, i studija Herrmanna i saradnika¹¹⁴, Cramariuca i saradnika¹¹², Barascha i saradnika¹⁰⁸ i Hachiche i saradnika⁵⁷ sa druge strane jeste da su u našoj studiji uključeni samo asimptomatski pacijenti, dok su u druge dve studije uključeni i simptomatski i asimptomatski pacijenti. Prisustvo simptoma kod pacijenata sa AS, samo po sebi, nosi povećan rizik od neželjenih događaja.

Nekoliko mehanizma može da objasni nizak gradijent u pacijanata sa $AVA < 1\text{cm}^2$. Nizak gradijent može biti posledica smanjenog udarnog volumena, međutim, kako postoji grupa pacijenata koja ima normalni udarni volumen, jasno je da to nije i jedini mehanizam. Kod pacijenata sa normalnim udarnim volumenom, nizak gradijent u prisustvu $AVA < 1\text{cm}^2$ verovatno je posledica neusklađenosti ehokardiografskih kriterijuma za postojanje tesne AS, ali i moguće nepreciznosti (potcenjenosti) pri merenju dimenzije izlaznog trakta LK što, u krajnjem ishodu, uzrokuje manje vrednosti AVA nego što one stvarno jesu. Treba imati u vidu i da visok krvni pritisak i veliko globalno opterećenje LK uzrokuje smanjenje transvalvularnog gradijenta¹¹⁵, što opet povećava broj pacijenata koji se dijagnostikuju kao LG AS. Ovo je potvrđeno i u našoj studiji, s obzirom da je Zva, kao pokazatelj globalnog opterećenja, bila visoka, naročito u grupi pacijenata sa smanjenim SVi.

Budući da imaju slične ehokardiografske karakteristike, čini se da bi pacijenti sa LG AS mogli biti tretirani kao pacijenti sa umerenom AS. Za potvrdu dijagnoze u nejasnim slučajevima od pomoći mogu biti transezofagealna ehokardiografija i magnetna rezonanca^{31,35}, kojima se bolje vizualizuje aortna valvula i preciznije meri površina aortnog ušća.

5.4 Novi ehokardiografski parametri

Iako su publikovane eksperimentalne⁷⁷ i retrospektivne studije¹¹⁶ o značaju novih, matematički izvedenih, ehokardiografskih parametara, još uvek nedostaju prospektivne, longitudinalne studije koje bi ispitale prognostički značaj ovih parametara³⁵ u prirodnom toku bolesti i lečenju asimptomatskih pacijenata sa umerenom ili tesnom AS i očuvanom EF. Sa druge strane, postoji nekoliko prospektivnih studija^{57,112}, koje su pokazale prediktivnu vrednost novih parametara, pre svega Z_{va} , u simptomatskih pacijenata i pacijenata sa smanjenom EF u miru.

Saznanje^{7,31,35} da aktuelni ehokardiografski parametri imaju značajna ograničenja u predikciji početka simptoma i konačnog ishoda bolesti, kao i da operacija asimptomatskih pacijenata sa tesnom AS potencijalno dovodi do manje perioperativne smrtnosti u odnosu na pacijente sa već izraženim simptomima zbog AS¹¹⁷, učinilo je neophodnim traganje za novim ehokardiografskim parametrima, koji bi bolje nego postojeći parametri (V_{max} , AVA, $P_{srednje}$, P_{max}) pomogli u određivanju optimalnog vremena i načina lečenja i predviđanju daljeg toka bolesti.

Prosečne vrednosti svih novih, matematički izvedenih, analiziranih parametara u ovoj studiji bile su visoke, ukazujući da LK trpi veliko opterećenje kod pacijenata sa izraženom AS. S obzirom da vrednost Z_{va} , ELI i SWL odražavaju globalno opterećenje i ukupni rad koji vrši LK, a da SAK i SVR pokazuju rastegljivost i ukupan otpor perifernih krvnih sudova, jasno je da nije samo stepen AS taj koji utiče na tok bolesti i funkciju LK. Posledično, smanjena rastegljivost i povišen periferni otpor doprinose visokom naknadnom opterećenju LK. Ovo saznanje se sada čini logičnim jer je danas najčešća degenerativna AS, za koju se smatra da je deo sistemske ateroskleroze, fibroproliferativne inflamatorne bolesti koja prvenstveno zahvata različite arterijske krvne sudove^{86,87}.

Vrednost ELI odražava težinu AS⁷⁸, što je pokazano i u ovoj studiji jasnom pozitivnom korelacijom ELI i AVA. Određivanje ELI je važno, pre svega, kod pacijenata kod kojih se registruje fenomen oporavka pritiska⁷⁸ (eng: *pressure recovery*), prilikom koga dolazi do

konverzije kinetičke energije u potencijalnu, neposredno ispod aortne valvule. Ovaj fenomen nije ništa drugo do pojava da se, u dijastoli, koren i zid aorte zahvaljujući svojim elastičnim svojstvima prvo šire, pa zatim kontrahuju, povećavajući time lokalni statički pritisak i učestvujući u daljem toku krvi napred. Gubitak kinetičke energije može značajno uticati na procenu težine AS standardnim parametrima, naročito kod pacijenata sa malom dimenzijom aorte (ispod 3cm, mereno u nivou sinotubularnog spoja), a u manjoj meri i kod ostalih pacijenata¹¹⁸. Imajući u vidu dobru korelaciju ELI i AVA, ali i sveobuhvatniju procenu težine AS ELI parametrom, čini se razložnim, na osnovu dobijenih rezultata, da se vrednost $ELI < 0,51\text{cm}^2/\text{m}^2$ preporuči kao kriterijum za tesnu AS (što bi bio ekvivalent za $AVA < 1\text{cm}^2$).

Rezultati ove studije, slično Briandu i saradnicima⁷⁰ i Hachichi i saradnicima¹¹⁶, ukazuju da sa na osnovu vrednosti Z_{va} pacijenti sa klinički značajnom AS mogu podeliti u tri grupe ($Z_{va} < 3\text{mmHg}\cdot\text{ml}^{-1}\text{m}$; $Z_{va} \geq 5\text{mmHg}\cdot\text{ml}^{-1}\text{m}$ i vrednosti Z_{va} između ove dve vrednosti), a da vrednost $Z_{va} \geq 5\text{mmHg}\cdot\text{ml}^{-1}\text{m}^2$ ukazuje na značajno opterećenje pritiskom LK. Budući da Z_{va} predstavlja sumaciju valvularnog i vaskularnog opterećenja LK⁷⁰, nije iznenađujuće što vrednosti NT-proBNP-a, E/E' (pokazatelj vrednosti plućnog kapilarnog pritiska) i E/A, u grupi pacijenata sa $Z_{va} \geq 5\text{mmHg}\cdot\text{ml}^{-1}\text{m}^2$, pokazuju da ovi pacijenti imaju veliko opterećenje pritiskom i izraženiju dijastolnu disfunkciju¹¹⁰ (u odnosu na druge dve grupe), kao i da im se, zbog visokog globalnog opterećenja LK i restriktivnog punjenja LK, značajno smanjuje SVi uprkos očuvanoj vrednosti EF. Dakle, analizirajući samo vrednost EF u ispitivanoj populaciji, može se pogrešno zaključiti kako se sistolna funkcija LK, uprkos odmaklom stadijumu bolesti, ne menja. Stavimo li ovo u kontekst kliničke prakse, ovakav pacijent se na nekoj sledećoj kontroli može, neočekivano, pojaviti sa smanjenom EF i znacima popuštanja LK (dakle znacima već odmakle bolesti), što značajno povećava perioperativni mortalitet i rizik od nagle srčane smrti^{7,59,65,119}. Kako otprilike 40% pacijenata sa AS ima hipertenziju i povišen perifernu vaskularnu rezistenciju¹²⁰, a što se pokazalo i u našim rezultatima, može se pretpostaviti da je Z_{va} parametar sa najvećim potencijalom za otkrivanje pacijenata koji imaju rizik da dođe do popuštanja levog srca, ali i do pojave MACE. Takođe, treba imati u vidu i da AS može sakriti postojeću hipertenziju smanjenjem udarnog volumena, navodeći na pogrešan zaključak da su krvni sudovi zdravi, iako je zapravo proces arterioskleroze i ateroskleroze već odmakao.

Prediktivni značaj novih ehokardiografskih parametara (pre svega Z_{va}) pokazan u ovoj doktorskoj disertaciji ukazuje na potrebu novog-različitog konceptualnog pristupa aortnoj stenozu. Naime, jasno je da stenotična aortna valvula predstavlja deo sistemske bolesti koja zahvata ceo cirkulatorni sistem i koja može dovesti do visokog naknadnog opterećenja LK bilo kojim od svojih sastavnih delova: obolelom valvulom, obolelim krvnim sudovima, ili obolelom i valvulom i krvnim sudovima. Kao posledica ovog saznanja i terapijske strategije trebaju biti ponovo razmotrene. Primarni cilj lečenja AS treba da bude smanjivanje opterećenja LK, koje se može postići lečenjem bilo koje od komponenti cirkulatornog sistema koje dominantno doprinose visokom naknadnom opterećenju LK.

5.5 Uticaj AS na koronarnu (mikro) cirkulaciju

Poznato je da jedan broj pacijenata sa AS i angiografski normalnim koronarnim arterijama ima smanjenu rezervu koronarnog protoka (CFR)^{50,51,121} Najčešće, kod ovih pacijenata, u apsolutnim vrednostima, protok kroz koronarne arterije u miru je povećan, ali je u odnosu na ukupnu masu miokarda protok u donjim granicama normale, ili čak nedovoljan za adekvatno snabdevanje kiseonikom¹²².

Rezultati ove studije ukazuju da na smanjenu CFR utiču hemodinamski parametri težine AS i parametri globalnog opterećenja LK, pre nego parametri hipertrofije LK i dijasolne disfunkcije. Svi parametri koji opisuju globalno opterećenje LK bili su viši u grupi pacijenata sa smanjenom CFR, a i vrednost NTproBNP (iako ne statistički značajno) bila je viša u grupi pacijenata sa smanjenom CFR, ukazujući na značajno opterećenje pritiskom. Verovatno je da pomenuto opterećenje pritiskom, smanjenjem koronarnog perfuzionog pritiska i povećanom potrebom za kiseonikom i hranljivim materijama, uzrokuje smanjenje CFR.

Prema multivarijantnoj regresionoj analizi, najbolji prediktor smanjene rezerve koronarnog protoka jeste AVR. Za razliku od AVA, koji je anatomski indeks, AVR je funkcionalni indeks težine AS i, u poređenju sa AVA, $P_{srednje}$ i V_{max} , njegova vrednost manje zavisi od količine protoka preko aortnog ušća. Ovo je pokazano još u studiji Antonini-Canterina i saradnika¹²³, koji su pokazali da vrednosti AVR bolje nego AVA korelišu sa pojavom simptoma uzrokovanih AS. S druge strane, upravo zbog toga što je prevažodno funkcionalni indeks, više je podložan uticaju različitih komorbiditeta, poput hipertenzije, koji povećavaju globalno opterećenje LK i,

posledično, njegovu vrednost. Ovo bi donekle moglo da objasni njegovu relativno nisku specifičnost u detekciji smanjenog CFR-a, naročito, recimo, kod pacijenata sa značajnim opterećenjem LK i bradikardijom, koji imaju nešto duže trajanje diastole, jer će za istu vrednost koronarnog protoka pacijenti sa većim globalnim opterećenjem LK imati višu vrednost AVR.

S obzirom na činjenicu da, za razliku od koronarne bolesti¹²⁴, ne postoji jasno istaknut pokazatelj smanjene CFR kad je u pitanju AS sa angiografski normalnim epikardnim arterijama^{125,126}, jedan od mogućih doprinosa ove studije jeste i predlog da se za smanjenu CFR uzme vrednost $< 2,5$. Ova *cut-off* vrednost je slična uočenoj vrednosti na koju se povećala CFR 6 meseci nakon operacije zamene aortnog zaliska kod pacijenata sa izolovanom AS i preoperativno angiografski normalnim epikardnim koronarnim arterijama¹²⁷. Takođe, prosečna vrednost CFR (2,1) u našoj grupi pacijenata sa $CFR \leq 2,5$ odgovara vrednosti CFR koja je u studiji Nemesa i saradnika⁵⁰, koja je ispitivala istu populaciju pacijenata, imala najveću vrednost u predikciji MACE.

Moguće je da je ishemija miokarda uzrokovana smanjenim CFR odgovorna za pojavu angine pektoris i potencijalno fatalnih aritmija koji se srazmerno često zapažaju kod pacijenata sa umerenom i tesnom AS i angiografski normalnim epikardijalnim koronarnim arterijama¹²⁸. Poznato je da pojava angine pektoris kod pacijenata sa AS dramatično povećava rizik od iznenadne srčane smrti¹²⁹. Imajući u vidu prognostički značaj CFR u pacijenata sa AS⁵⁰, verujemo da određivanje parametara koji utiču na smanjenje CFR može pomoći selekciji pacijenata koji imaju visok rizik za dobijanje MACE.

5.6 Preživljavanje bolesnika i prediktori MACE i mortaliteta

I pored napretka u dijagnostici i postojanja različitih i novih terapijskih opcija¹⁸, lečenje pacijenata sa asimptomatskom tesnom AS i dalje je dilema, kako za kardiologe, tako i za hirurge. Tradicionalno, ova grupa pacijenata se pratila kontrolnim pregledima sve dok se ne pojave jasni simptomi uzrokovani AS, jer se smatralo da postoji mali rizik od iznenadne srčane smrti, odnosno da je taj rizik manji od rizika koji nosi sama operativna procedura¹². Međutim, nedavno publikovane studije^{117,130,131} ne samo da ukazuju na potencijalnu korist zamene aortnog zaliska kod asimptomatskih pacijenata sa tesnom AS, nego i ukazuju da je rizik od MACE (uključujući i smrtni ishod) kod ove grupe pacijenata takođe visok i da se pod zajedničkim imenom tesne AS, u

zavisnosti od količine protoka i gradijenta preko aortnog ušća, kriju različite grupe pacijenata. Zhao i saradnici¹³² su demonstrirali da i pacijenti kojima je nakon pojave simptoma uspešno zamenjen aortni zalistak imaju znatno slabiji funkcionalni status nego zdravi dobrovoljci, te da je jasno da je operacija urađena pošto su već nastupile ireverzibilne promene u miokardu. Rezultati ove studije nedvosmisleno ukazuju na visok rizik od pojave MACE (uključujući i smrtni ishod) već u periodu praćenja (14 meseci) za koji se, u hroničnoj bolesti kakva je AS, može reći da je kratak. Takođe, naši rezultati potvrđuju i skorašnji stav^{65,117,133} da način lečenja tipa „čekaj i prati“ nije najbolje rešenje i da postoje parametri koji, bolje nego do sada korišćeni, mogu predvideti stvarni rizik i ugroženost asimptomatskih pacijenata sa umerenom ili tesnom AS. Grupa autora¹³⁴ je nedavno predložila rizik skor, koji je ukomponovao nekoliko pomenutih ehokardiografskih i laboratorijskih parametara, za predikciju pojave simptoma i ishoda bolesti, međutim ovaj skor još nije zaživeo u kliničkoj praksi.

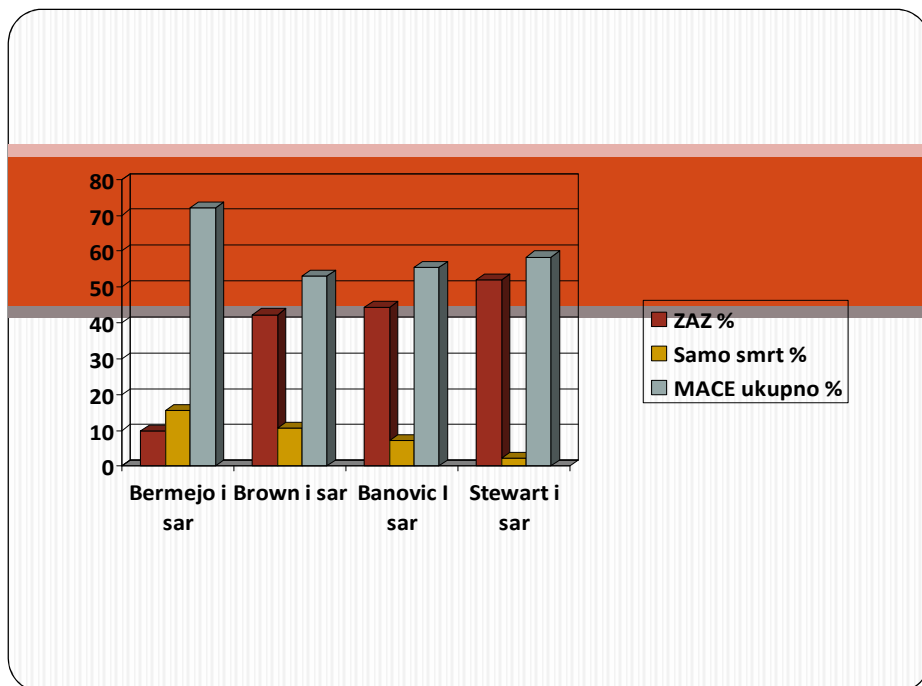
U našoj studiji, univarijantnom Cox analizom indentifikovano je 9 prediktora ukupnog MACE i 7 prediktora smrtnog ishoda, ali je, od pomenutih, čak 5 parametara (AVA, ELI, Z_{va} , S', AVR) bilo prediktor i MACE i mortaliteta.

Pacijenti koji su imali MACE imali su značajno više vrednosti parametara koji odražavaju težinu AS. Ipak, ono što je novo i što je važno istaći, jeste da su pacijenti sa MACE imali i značajno veće globalno opterećenje LK i niže parametre sistolne funkcije LK, iako je vrednost EF bila gotovo jednaka. Naši rezultati ukazuju da je sistolna funkcija LK važan prediktor daljeg toga događaja kod ovih bolesnika, ali i potvrđuju stavove da je EF relativno grub reprezent sistolne funkcije^{135,136}, pogotovo pri postojanju komorbiditeta, poput AS, koji utiču na mehaniku LK¹³⁷. S' je pokazatelj longitudinalne kontraktilne funkcije koju obavljaju subendokardna miokardna vlakna. Kako je subendokardni protok krvi zbog poremećene arhitektonike miocita, hipertrofije i povećanog stresa u zidu LK najranije narušen²⁸, logično je očekivati da S' znatno pre nego EF ukaže na postojeću miokardnu sistolnu disfunkciju. Dalje, SVi pokazuje količinu krvi koju srce izbacuje u cirkulaciju sa svakom kontrakcijom, korigovano u odnosu na telesnu površinu, te direktno ukazuje da li je ispumpani volumen krvi dovoljan da zadovolji potrebe različitih perifernih tkiva i organa, uključujući i samo srce. Sa druge strane, EF može godinama ostati očuvana, uprkos tome što su u miokardu prisutne opsežne strukturne i funkcionalne promene koje mogu uticati na konačan ishod bolesti^{135,136}. U prilog tome govori i podatak da pacijenti sa

normalnom EF u miru, mogu imati apsolutno smanjenje kontraktilne funkcije tokom DSE testa, što je prvi put demonstrirano u ovoj studiji. Iako ovaj podatak nije pokazao prediktivni značaj, on je potvrda teze da su kod pacijenata sa klinički značajnom AS već nastupile opsežne promene u strukturi miokarda koje se ne mogu prevideti analizom samo EF kao parametra sistolne funkcije. U praktičnom smislu, ovaj podatak ukazuje na već odmakle promene u intrizičnoj funkciji miokarda i mogao bi objasniti zašto neki pacijenti imaju suboptimalne rezultate zamene aortnog zaliska. S druge strane, naravno, ne znači da EF LK ne treba određivati, ali ukazuje da određivanje samo EF kao parametra sistolne funkcije, u grupi pacijenata sa simptomatskom umerenom i tesnom AS, nije dovoljno.

Interesantno, parametri dijastolne funkcije se nisu pokazali kao značajni u predikciji MACE, mada ni ranije studije^{68,85} nisu pokazale da parametri dijastolne (dis)funkcije imaju prediktivni značaj u ispitivanoj grupi pacijenata. Budući da je, ipak, postojala izražena dijastolna disfunkcija kod analiziranih pacijenata, pritom bez značajne razlike između pojedinih grupa u odnosu na MACE, moguće je da parametri dijastolne funkcije pre svega ukazuju na postojeću težinu AS. U uslovima izražene AS i izražene dijastolne disfunkcije, sistolna funkcija je ta koja dominantno određuje rizik pacijenata. Ovo je i logično ako se ima na umu da je izražena dijastolna disfunkcija rezultat nemogućnosti LK da kompenzuje opterećenje pritiskom, te da je sledeći stepen sistolna disfunkcija. Na ovoj pretpostavci se i zasniva stav²² da bi rano uvođenje ACE inhibitora u lečenje pacijenata sa blagom ili umerenom AS moglo da očuva funkciju LK i poboljša preživljavanje.

Ukupni MACE (i u okviru njega i mortalitet), u našoj studiji, komparabilan je sa podacima iz drugih studija^{68,72,117}, koje su imale sličnu dužinu praćenja i koje su, takođe, ispitivale pacijente sa asimptomatskom AS slične težine (grafikon 5.2).



Grafikon 5.2 Komparativni prikaz pojedinačno analiziranih neželjenih događaja u našoj i tri metodološki slične studije

Kad je u pitanju ukupan broj neželjenih događaja, malo se izdvaja jedino studija Bermeja i saradnika⁷², koja je i najstarija i koja je imala veći ukupni broj neželjenih događaja za onoliko za koliko je bio manji broj urađenih operacija zamene aortnog zaliska. Verovatno, uzrok ove male diskrepance jeste da je pomenuta studija delom bila retrospektivna, dakle sa unapred selektiranom grupom pacijenata, kao i da su bili uključeni i asimptomatski i simptomatski (u manjem broju) pacijenti.

U našoj studiji, kao najbolji prediktori ukupnog MACE, ali i smrti kao najgoreg ishoda, prema univarijantnoj analizi, pokazali su se neki od do sada korišćenih standardnih parametara koji su pokazatelji težine AS, ali i novi, matematički-izvedeni parametri, koji pokazuju globalno opterećenje LK, kao i S' - parametar longitudinalne kontraktilne funkcije miokarda. Ipak, prema multivarijantnoj analizi, pojedinačno naj snažniji prediktori MACE i smrti bili su AVR i Z_{va} .

Iako su neke studije^{123,138,139} potvrdile superiornost AVR u odnosu an AVA i $P_{srednje}$ u proceni težine AS, pre svega zbog manje zavisnosti od ukupnog protoka preko aortne valvule, ovo je, po saznanju autora, prva studija koja je demonstrirala evidentan značaj AVR u predviđanju

MACE u ispitivanoj grupi pacijenata. Takođe, vrednost AVR koja je u našoj studiji pokazala najbolju prediktivnu vrednost za pojavu MACE odgovara vrednosti za koju su Mascherbauer i saradnici¹³⁸ pokazali da razgraničava pacijente sa tesnom od pacijenata sa umerenom AS. Prednost AVR u odnosu, pre svega, na AVA, jeste da je manje anatomski indeks i da više odražava funkcionalno stanje LK¹⁴⁰. Takođe, pokazano je i da AVR koreliše sa smanjenom CFR¹⁴¹, kao i sa ukupnim stresom u zidu LK¹⁴². Dakle, pored toga što odražava funkcionalni status LK, moguće je i da korelacija sa rezervom koronarnog protoka i stresom u zidu LK, kao markerima ishrane miokarda i potrebe za kiseonikom, indirektno doprinosi potencijalu AVR za predikciju MACE. Takođe, kako je nagovešteno¹³⁷, manja zavisnost AVR u odnosu na AVA od ukupnog protoka preko aortne valvule, ističe potencijalnu korist od određivanja AVR kod pacijenata sa LG-LF AS, kod kojih samo određivanje AVA može dati pogrešnu sliku o težini AS.

Kad su u pitanju prediktori mortaliteta dobijeni univarijantnom Cox analizom, uočljivo je da dobijeni parametri odražavaju stanje perifernih krvnih sudova (SAK), stepen opstrukcije protoku krvi (AVA, AVR i LVOTd), longitudinalnu sistolnu funkciju LK (S'), al i globalno opterećenje LK, odnosno sumaciju svih prethodnih parametara (ELI i Z_{va}). Dakle, dobijeni prediktori i MACE i samog mortaliteta potvrđuju stav^{28,143} da kalcifikovana AS nije izolovana bolest, već jedna od manifestacija sistemske aterosklerotske bolesti. Drugim rečima, za pravilnu procenu AS i ugroženosti pacijenta bitno je ne samo utvrditi stepen suženja aortnog ušća, već i promene u zidu perifernih krvnih sudova, kao i fiziološke posledice ovih promena na samu LK. Zato i nije iznenađujuće što se prema multivarijantnoj Cox analizi, kao najbolji prediktor mortaliteta, pokazao parametar Z_{va} , jer objedinjuje sve pomenute parametre, odnosno ukazuje na globalno opterećenje LK. Briand i saradnici⁷⁰ su pokazali da je Z_{va} pokazatelj naknadnog opterećenja LK i da koreliše sa sistolnom funkcijom, a što je potvrđeno i u našoj studiji, dok su Hachicha i saradnici¹¹⁶, u retrospektivnoj studiji, demonstrirali da je Z_{va} prediktor neželjenog ishoda kod pacijenata sa asimptomatskom AS. Ipak, nakon nedavno publikovane studije Lancellotija i saradnika¹⁴⁴, ovo je prva prospektivna studija koja je demonstrirala klinički i prediktivni značaj Z_{va} . Takođe, čak je i *cut-off* vrednost Z_{va} , koja je imala najveću senzitivnost i specifičnost u predviđanju mortaliteta, bila slična između naše i studije Lancellotija i saradnika¹⁴⁴. Jasne smernice o tome koji parametri najbolje ukazuju na postojeći rizik i koje bi eventualno bile relevantne *cut-off* vrednosti tih parametara, što je naročito naglašeno pojavom novih saznanja o AS

kao sistemskoj bolesti i prepoznavanjem prognostički različitih grupa pacijenata sa AS^{131,145}, još ne postoje^{35,130}. Međutim, mišljenja smo da studije poput ove pomažu pri donošenju individualnih kliničkih odluka. Takođe, vrlo je moguće da će nakon ove i drugih skoro publikovanih studija^{116,131,133,144}, u kojima je istaknut značaj određivanja Z_{va} i još nekih parametara (AVR, S') kod pacijenata sa asimptomatskom AS, sazreti shvatanje potrebe da se unekoliko revidiraju postojeće preporuke za dijagnostiku i procenu rizika u asimptomatskoj AS. Ipak, treba istaći da postoje određena ograničenja kad je Z_{va} u pitanju. Z_{va} pokazuje globalno opterećenje sa kojim se suočava LK, ali ne razgraničava koji je faktor dominantan: tesna stenozna, povišen krvni pritisak, smanjena rastegljivost krvnih sudova ili povećana periferna rezistencija. Takođe, samo određivanje Z_{va} ne pomaže u definisanju postojećih komorbiditeta - da li kod pacijenta, na primer, postoji tesna AS i blaga/umerena hipertenzija, ili blaga/umerena AS i teška hipertenzija. Drugim rečima, određivanje Z_{va} kod pacijenata sa AS je važno, ali se Z_{va} mora posmatrati i u kontekstu dobijenih vrednosti drugih valvularnih i vaskularnih parametara.

Činjenica da je pojava simptoma i raniji prekid DSE testa bio jasan prediktor budućih neželjenih kardiovaskularnih događaja može, u budućnosti, biti od pomoći u dijagnostici i određivanju pravovremenog lečenja asimptomatskih pacijenata sa umerenom i tesnom AS. DSE test bi naročito mogao biti od koristi onim pacijentima kod kojih se ne može sa sigurnošću utvrditi da li su postojeći simptomi posledica tesne AS (stariji pacijenti), koji su invalidni ili koji imaju druge važne komorbiditete (hroničnu opstruktivnu bolest pluća-HOBP, dijabetes, gojazni...). U svetlu preporuka¹³⁰ o sve liberalnijem korišćenju testa opterećenjem radi što ranijeg otkrivanja postojanja latentnih simptoma uzrokovanih AS, kao i da se ovaj test u našoj ispitivanoj populaciji pokazao bezbednim, ovaj podatak predstavlja doprinos tezi o značaju uvođenja testa opterećenja u rutinsku dijagnostičku praksu kod asimptomatskih pacijenata sa ehokardiografski značajnom AS.

Postavlja se pitanje da li, i na koji način, rezultati ove studije mogu uticati na dijagnostiku i lečenje pacijenata sa asimptomatskom umerenom i tesnom AS. Prvo, s obzirom na visok jednogodišnji mortalitet i visoku incidencu MACE potvrđenu u ovoj studiji, potrebno je da kontrolni ehokardiografski pregledi budu učestali (makar na 6 meseci) i da se u dijagnostici i stratifikovanju rizika koristi DSE test - farmakološki test opterećenja. U uslovima hemodinamski izražene AS, EF je grub pokazatelj sistolne funkcije. Rezultati ove studije ukazuju da određivanje S' i SVi bolje pokazuje kontraktilnu funkciju LK. Dalje, postoje podgrupe pacijenata koji se ne

uklapaju u sada aktuelne kriterijume za dijagnozu tesne AS, što naročito važi za pacijente sa LG AS i $SVi \leq 35 \text{ ml/m}^2$. Najzad, za kompletnu evaulaciju AS i određivanje optimalnog načina i vremena lečenja nije dovoljno odrediti samo standardne ehokardiografske parametre, poput AVA, P_{srednje} , P_{max} , V_{max} .

Rezultati ove studije ukazuju da određivanje parametara Z_{va} , AVR i S'(uz eventualni dodatak BNP i/ili NTproBNP) kao pokazatelja sistolne funkcije i globalnog opterećenja LK pokazuje najveći klinički značaj i trebalo bi da bude sastavni deo rutinske dijagnostike asimptomatskih pacijenata sa hemodinamski značajnom AS. Sem toga, pacijenti kod kojih se utvrde značajne promene u pomenutim parametrima, a koje ukazuju na povećan rizik od MACE i latentnu disfunkciju LK, a koji ne žele da se operišu, ili koji zbog godina starosti i postojanja komorbiditeta nisu dobri kandidati za operaciju, mogu biti upućeni na TAVI, kao dobru alternativu hirurgiji, ali samo pre nego što se razviju ireverzibilne promene u strukturi i funkciji LK^{146,147}. Upravo zbog sve većeg broja pacijenata koji se podvrgavaju ne-hirurškoj intevenciji na aortnoj valvuli neophodna je detaljna procena i precizna selekcija pacijenata sa AS kako bi rezultat bilo hirurške, bilo perkutane intervencije bio adekvatan.

5.7 Ograničenje studije

Praćenje pacijenata duže od 3 godine, uključujući i nastavak praćenja pacijenata nakon izvršene operacije zamene aortnog zaliska, najčešće je potrebno da bi se doneo sud o prediktivnom značaju pojedinih parametara i pojedinih procedura kod pacijenata sa AS. Ipak, visok broj neželjenih kardiovaskularnih događaja koji se desio tokom praćenja naših pacijenata dokazuje da je dužina praćenja pacijenata u ovoj doktorskoj disertaciji bila dovoljna za donošenje zaključaka o prediktivnom značaju ispitivanih ehokardiografskih parametara i korišćenih dijagnostičkih testova.

Broj pacijenata sa LG AS je bio relativno nizak, što otežava donošenje zaključaka za ovu podgrupu pacijenata sa AS, naročito kad se podele na podgrupe u odnosu na vrednost SVi. Ipak, broj i procenat pacijenata sa LG AS u ovoj doktorskoj disertaciji bio je sličan i komparabilan broju i procentu pacijenata koje su imale druge studije^{57,107,114} koje su ispitivale ovu podgrupu pacijenata i odražava učestalost javljanja ovog oblika AS u realnoj kliničkoj praksi.

VI
ZAKLJUČAK

U ovoj doktorskoj disertaciji, po saznanju autora, po prvi put u našoj zemlji radjen je niskodozni dobutaminski test (DSE) u grupi asimptomatskih pacijenata sa umerenom ili tesnom AS i očuvanom EF u miru.

U skladu sa konkretnim ciljevima studije, zaključci ove studije su sledeći:

1. za vreme kliničkog praćenja od 14 meseci registrovan je znatan broj (9; 7,1%) umrlih pacijenata, kao i srazmerno visok procenat (55,5%) javljanja neželjenih kardiovaskularnih događaja. Dakle, u grupi pacijenata sa hemodinamski značajnom asimptomatskom AS postoji visok rizik od pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE);

2. svi novi, matematički izvedeni ehokardiografski parametri (valvulo-arterijalna impedanca - Z_{va} , index gubitke energije - ELI, gubitak energije pri radu leve komore – SWL, rezistencija aortne valvule - AVR) pokazali su se bitnim za predikciju pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja, uključujući smrtni ishod, zamenu aortnog zaliska, pojavu simptoma i hospitalizaciju usled problema uzrokovanih AS.

Važno je napomenuti da je naša studija jedna od prvih prospektivnih studija uopšte, koja je ispitivala prediktivni značaj pomenutih, matematički izvedenih, ehokardiografskih parametara, te da je upravo nedostatak prospektivnih-longitudinalnih studija razlog što ovi, i tada obećavajući parametri, nisu uvršteni u zvanične evropske preporuke za ehokardiografsku procenu težine AS iz 2009 i 2012 godine³⁵.

Naš predlog, na osnovu dobijenih rezultata, jeste da se ovi parametri uvrste u obavezni deo ehokardiografske evaulacije asimptomatskih pacijenata sa umerenom i tesnom AS.

a. prema multivarijantnoj analizi, najjači prediktor pojave MACE bila je povišena vrednost AVR, a *cut-off* vrednost koja se pokazala kao najbolja u predikciji bila je 173.9 dynes·s·cm⁻⁵;

b. prema multivarijantnoj analizi, najjači prediktor pojave smrtnog ishoda je bila Z_{va} , a *cut-off* vrednost koja se pokazala kao najbolja u predikciji je bila 5,1 mmHg·ml/m²;

3. za predviđanje neželjenog ishoda važna je i procena sistolne funkcije LK;

a. ejectionna frakcija je grub pokazatelj sistolne funkcije u grupi pacijenata sa asimptomatskom umerenom ili tesnom AS. Najbolji pokazatelj rane sistolne disfunkcije, kao i povećanog rizika od neželjenog događaja, jeste S' - parametar longitudinalne sistolne funkcije.

Drugi značajan parametar je SVi, čije se vrednosti značajno razlikuju u grupi pacijenata sa MACE i onih bez MACE;

b. postoji grupa pacijenata koja i pored očuvane EF u miru, ima apsolutno smanjenje kontraktilne rezerve u naporu, što je saznanje koje je po prvi put demonstrirano u ovoj doktorskoj disertaciji. Međutim, ovo smanjenje kontraktilne rezerve LK i promene transvalvularnog protoka nije se pokazalo značajnim u smislu predikcije budućih neželjenih događaja;

c. u grupi pacijenata sa asimptomatskom, hemodinamski značajnom AS, postoji izražena dijasolna disfunkcija. Međutim, parametri dijasolne disfunkcije nisu se pokazali kao prediktori pojave neželjenog kardiovaskularnog događaja, već kao pokazatelji težine AS.

4. primena niskodoznog dobutaminskog testa (DSE) bezbedna je kod pacijenata sa hemodinamski značajnom, asimptomatskom AS i može se koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

a. DSE testiranje povećava prediktivnu vrednost parametara koji su se pokazali kao prediktori MACE u miru prema univarijantnoj analizi, uključujući i AVR, koji se pokazao kao najbolji pojedinačni prediktor u miru prema multivarijantnoj analizi.

b. Najbolji prediktori MACE dobijeni tokom DSE testa su P_{srednje} , SWL i AVR; s tim da je od pomenutih opet AVR pojedinačno najbolji prediktor.

c. pojava simptoma ili potreba ranijeg prekida DSE testa jasan je pokazatelj povećanog rizika od pojave neželjenog kardiovaskularnog događaja. Niskodozni DSE test ima svoje mesto u dijagnostici pacijenata sa asimptomatskom, hemodinamski značajnom AS i koristan je u proceni težine AS i otkrivanju postojanja latentnih simptoma uzrokovanih AS. Ovaj podatak je naročito koristan kod starijih, slabije pokretnih osoba, koji zbog smanjene fizičke aktivnosti i nemaju priliku da razviju simptome ili koji prikrivaju simptome, kao i kod osoba sa različitim invaliditetima.

d. Ograničen porast AVA tokom DSE testa omogućava da se na vreme prepoznaju pacijenti koji su kandidati za operaciju zamene aortnog zaliska. Konkretno, asimptomatski pacijenti sa umerenom ili tesnom AS kod kojih tokom DSE testa AVA poraste za $\leq 0,2\text{cm}^2$ ili apsolutna vrednost AVA nakon testa ostane $\leq 1\text{cm}^2$ imaju 4,6 puta veći rizik da budu operisani u narednih 14 meseci. Ovaj važan podatak potvrđuje korisnost DSE testa kod pacijenata kod kojih na

osnovu kliničkog i ehokardiografskog pregleda u miru nismo sigurni u težinu AS i u odluku da li preporučiti zamenu aortnog zaliska.

5. oko 30% asimptomatskih pacijenata sa tesnom AS ima nizak srednji gradijent u poređenju sa izračunatom površinom aortnog ušća, to jest pripada grupi pacijenata sa LG AS.

a. U okviru ove grupe pacijenata pacijenti se razlikuju u odnosu na ukupnu vrednost indeksiranog SV

b. iako pacijenti sa LG AS i očuvanim SVi ($>35\text{ml/m}^2$) odgovaraju pacijentima sa „klasičnom“ umerenom AS, a pacijenti sa LG AS i smanjenim SVi ($\leq 35\text{ml/m}^2$) više odgovaraju pacijentima sa „klasičnom“ tesnom AS, ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti MACE kod ove dve grupe pacijenata. Međutim, s obzirom da prilikom pregleda pacijenata sa AVA $\leq 1\text{cm}^2$ i SVi $< 35\text{ml/m}^2$ njihovo zdravstveno stanje, kao i težina same AS, često ostane potcenjena zbog nižeg gradijenta, potrebno je obratiti posebnu pažnju u dijagnostici ovih pacijenata.

6. težina AS, kao i globalno opterećenje LK, utiču na rezervu koronarnog protoka (CFR) kod pacijenata sa umerenom ili tesnom AS i neopstruktivnim koronarnim angiogramom. Što je teža AS i veće globalno opterećenje LK, manja je vrednost CFR. Vrednost CFR $\leq 2,5$ može se smatrati smanjenom kod pacijenata sa hemodinamski značajnom AS i ukazuje na smanjenu rezervu koronarnog protoka;

7. u okviru ove doktorske disertacije po prvi put je demonstrirano da je AVR najbolji prediktor smanjenog CFR kod pacijenata sa hemodinamski značajnom AS. Vrednost AVR od $211,2\text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ima najveću vrednost (AUC – 0,681; senzitivnost 72%, specifičnost 52%) za predikciju smanjene vrednosti CFR.

VII
LITERATURA

1. Nishimura RA. Valvular stenosis. U: Murphy JG, Lloyd MA: Mayo Clinic Cardiology, Mayo Clinic Scientific Press and Informa Healthcare USA, INC 2007, p:523.
2. Oh JK. Valvular Heart Disease. U: OH JK, Seward J, Tajik J: The Echo Manual, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007, p:189.
3. Bonow RO, Braunwald E. Valvular heart disease. U: Braunwald's heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005, p:1582.
4. Rajamannan NM, Gersch B, Bonow RO. Calcific aortic stenosis: From bench o bedside – Emerging clinical and cellular concepts. *Heart*, 2003; 89:1.
5. Otto C. Valvular stenosis: Diagnosis, Quantitation, and Clinical Approach. U: Otto C. Textbook of clinical echocardiography, W.B Saunders Company, Philadelphia 2000.
6. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Dei Cas L. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovascular Ultrasound* 2006, 4:27
7. Dal-Bianco JP, Khanderia BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. . *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52:1279-1292.
8. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol*, 2007; 32:609-661.
9. Parolari A, Loardi C, Mussoni L, Cavallotti L, Camera M, Biglioli P, et al. Nonrheumatic calcific aortic stenosis: an overview from basic science to pharmacological prevention. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2009, (35); 3:493-504.
10. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, et al. Predictors of Outcomes in Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: Results of the Multicenter TOPAS study group. *Circulation* 2008; 118:s234-s242.
11. Townsend CM. Sabiston Textbook of Surgery. 18th ed. Saunders; 2008, p:1841-1844.
12. Ross J Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38:61–7.
13. Tintinalli JE. Valvular emergencies. U: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2004, p:54.
14. Krishnaswamy A, Griffin BP. Challenges in the management of aortic stenosis. *Cleve Clin J Med* 2012; 79:483-486.

15. 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; 24:1231-43.
16. Kolh P, Lahaye L, Gerard P, Limet R. Aortic valve replacement in the octogenarians: perioperative outcome and clinical follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:68-73.
17. McKay RG. The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty registry: overview of acute hemodynamic results and procedural complications. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:485-91.
18. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller C, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010, 363; 17:1597-1607.
19. Block PC, Palacios IF. Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly. *Am J Cardiol* 1988; 62:760-3.
20. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J* 1980; 99:419 –24.
21. Spann JF, Bove AA, Natarajan G, Kreulen T. Ventricular performance pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1980; 62:576-82.
22. Chambers J. The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors. *Heart* 2006; 92:420-423.
23. Gaudino M, Alessandrini F, Glieca F, *et al.* Survival after aortic valve replacement for aortic stenosis: does left ventricular mass regression have a clinical correlate? *Europ Heart J* 2005;26:51–7.
24. Mehta RJ, Bruckman D, Das S, *et al.* Implications of increased left ventricular mass index on in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 122:919–28.
25. Kostic-Mirkovic A, Otasevic P, Vujisic-Tesic B. Reduction of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement. *Vojnosanit Pregl.* 2007; 64(3):189-94.
26. Poulsen SH, Sogaard P, Nielsen-Kudsk JE, Egeblad H. Recovery left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:877-84.

27. Struber M, Scheidegger MB, Fischer SE, et al, Alterations in the local myocardial motion pattern in patients suffering from pressure overload due to aortic stenosis. *Circulation* 1999; 100:361-8.
28. Pibarot P, Dumesnil JG. Aortic stenosis: look globally, think globally. *J Am Coll Cardiol Img* 2009, 2;4:400-413.
29. Takeda S, Rimington H, Chambers J, et al. Long axis excursion in aortic stenosis. *Heart* 2001, 86:52-6.
30. Chambers J. Aortic Stenosis. *Eur J of Echocardiogr*, 2009; 10:i11-i19.
31. Bonow RO, Carabello BA, Chatterje K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* (2006) 48:e1-e148.
32. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28:230-68.
33. Pellikka P. predicting outcome in asymptomatic aortic stenosis: should we measure the severity of obstruction or its physiological consequences? *Eur Heart J* 2010, 31 (18): 2191-2193.
34. Gjørtsson P, Caidahl K, Farasati M, Oden A, Bech-Hanssen O. Preoperative moderate to severe diastolic dysfunction: a novel Doppler echocardiographic long-term prognostic factor in patients with severe aortic stenosis. *J thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:890-6.
35. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:1-23.
36. Lung B, Gohlke-Baerwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, Vahanian A. Recommendation on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2002; 23:1252-1266.
37. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* (2006) 47:2141-2151.
38. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. non-invasive calculation of transaortic pressure gradients from continuous-wave Doppler using the Bernoulli equation in patients with aortic stenosis. *Br Heart J*, 1980; 43:284-292.

39. Bahlmann E, Cramariuc D, Gerds E, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Eriksen E, et al. Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: A SEAS substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 3:555-562.
40. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of area of the systolic mitral valve, other cardiac valves and central circulatory shunts. *Am Heart J* 1951; 41:1-29.
41. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL, Thomas JD. Influence of orifice shape, size, and flow rate on effective valve area: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1173-1180.
42. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*, 2008; 29(8):1043-1048.
43. Flachskampf FA. Severe aortic stenosis with low gradient and apparently left ventricular systolic function – under-recognized or overdiagnosed? *Eur Heart J* 2008; 29(8):966-968.
44. Gilon D, Cape EG, Handschumacher MD, Song JK, Solheim J, VanAuker M, et al. Effect of three-dimensional valve shape on the hemodynamic of aortic stenosis: three-dimensional echocardiographic stereolithography and patient studies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1479-1486.
45. Nishimura R, Holmes DR Jr, Reeder G, Orszulak T, Bresnahan J, Ilstrup D et al. Doppler evaluation of results of percutaneous aortic balloon valvuloplasty in calcific aortic stenosis. *Circulation* 1988, 78:791-799
46. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:305-310.
47. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography-noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovasc Ultrasound* 2003; 1-4.
48. Saraste M, Koslenuo JW, Knuuti J, Toikka J, Laine H, Niemi P, et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. *Clin Physiol* 2001; 21:114-122.
49. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Eng J Med* 1982; 307:1362-1366.

50. Nemes A, Balasz E, Csanady M, Forster T. Long-term prognostic role of coronary flow velocity reserve in patients with aortic valve stenosis – insights from the SZEGED study. *Clin Physiol Func Imaging* 2009; 29:447-452.
51. Garcia D, Camici PG, Durand L-G, Rajappan K; Gaillard E; Rimoldi OE; Pibarot P. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *J Appl Physiol* 2009; 106:113-121.
52. Jander N. Low-gradient 'severe' aortic stenosis with preserved ejection fraction: new entity, or discrepant definitions? *Eur Heart J*, 2008; 10(Suppl.E):E11-E15.
53. Lancellotti P. Grading aortic stenosis severity when the flow modifies the gradient valve area correlation. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012; 2:6-9.
54. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486-1588.
55. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290–3295.
56. Brandfonbrenner M, Landowne M, Shock NW. Changes in cardiac output with age. *Circulation* 1955;12:557-566.
57. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-2864.
58. Flachskampg FA. Severe aortic stenosis with low gradient and apparently left ventricular systolic function – under-recognized or overdiagnosed? *Eur Heart J* 2008, 29(8):966-968.
59. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108:319 –324.
60. DeFillipi CR, Willet DL, Brickner E, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995; 75:191-194.

61. Bermejo J, Garcia-Fernandez M, Torrecilla EG, Bueno H, Moreno MM, San Roman D. Effects of dobutamine on Doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 5:1206-1213.
62. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012; 33:2451-2496.
63. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25:199-205.
64. Kume T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, et al. Rapid progression of mild to moderate aortic stenosis in patients older than 80 years. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:1243-1246.
65. Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, Blackstone EH, Lagazzi L, Thomas J, et al. Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decisions making. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:1270-1279.
66. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005; 112(9 suppl):1377-1382.
67. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness exercise stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010; 31:1390-1397.
68. Stewart RAH, Kerr AJ, Whalley GA, Legget ME, Zeng I, Williams MJ, et al. Left ventricular systolic and diastolic function assessed by tissue Doppler imaging and outcome in asymptomatic aortic stenosis' 31 (18): 2216-2223.
69. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J* 2009; 30:3037-3047.
70. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Garcia D, Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46:291-298.

71. Takeda S, Rimington H, Chambers J. The relation between transaortic pressure difference and flow during dobutamine stress echocardiography in patients with aortic stenosis. *Heart* 1999; 82:11-4.
72. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P, Garcia-Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:142-51.
73. Burwash IG, Thomas DD, Sadahiro M, Pearlman AS, Verrier ED, Thomas R et al. Dependence of Gorlin formula and continuity equation valve areas on transvalvular volume flow rate in valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994;89:827-35.
74. Oh JK, Taliercio CP, Holmes DR Jr, Reeder GS, Bailey KR, Seward JB et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: Prospective Doppler catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 11:1227-1234.
75. Shiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendation for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standard Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 63: 358-67.
76. [Springs DC](#), [Chambers JB](#), [Cochrane T](#), [Allen J](#), [Jackson G](#). Ventricular stroke work loss: validation of a method of quantifying the severity of aortic stenosis and derivation of an orifice formula. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16(7):1608-14.
77. Tobin J, Rahimtoola S, Blundell P, Swan H.J.C. Percentage of left ventricular stroke work loss: a simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. *Circulation* 1967, 35:868-879.
78. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: a new index based on the energy loss concept. *Circulation* 2000; 101: 765-771.
79. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26:135-136.
80. McDicken WN, Sutherland GR, Moran GM, Gordon LN. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound in Medicine&Biology*, 1992; 18:651-654.
81. Naqvi TZ, Padmanabham S, Rafii F, Hyuhn HK, Mirocha J. Comparison of usefulness of left ventricular diastolic versus systolic function as a predictor of outcome following primary

percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;97:160-166.

82. Gaemperli O, Schepis T, Koepfli P, Siegrist P, Fleischman S, Nguyen P, et al. Interaction of caffeine with regadenoson-induced hyperemic myocardial blood flow as measured by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51:328-329.

83. Bernstein L, Zions M, Alam M, Haq S, Heitner J, Zarich S, et al. What is the best approximation of reference normal for NT-proBNP? Clinical levels for enhanced assessment of NT-proBNP (CLEAN). *J Med Lab Diagn* 2011; 2(2):16-21.

84. Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2010; 31:416-423.

85. Bhattacharyya S, Hayward C, Pepper J, Senior R. Risk stratification in asymptomatic severe aortic stenosis: a critical appraisal. *Eur Heart J* 2012; doi: 10.1093/eurheartj/ehs190;in press

86. Rajamannan NM, Bonow RO, Rahimtoola SH. Calcific aortic stenosis: an update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4:254-262.

87. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111:3316-3326.

88. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111:3290-3295.

89. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerdts E, et al. Prognostic value of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2011; 97(4):301-7

90. Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, et al. relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 2004; 94(6):740-745.

91. Gerber I, Stewart R, Legget M, West T, French R, Sutton T, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003, 107:1884-1890.

92. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Human Pathology* 1993; 24:1330-8.

93. Stewart B, Siscovick D, Lind B, Gardin J, Gottdiener J, Smith V, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. [J Am Coll Cardiol](#). 1997; 29:630-634.
94. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikila J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994; (15):865-870.
95. Chockalingam A, Venkatesam S, Subramaniam T, Jaqannathan V, Elanqovan S, Alaqesan R, et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: symptomatic cardiac obstruction-pilot study of enalapril in aortic stenosis (SCOPEAS). *Am Heart J*. 2004; 147: 848-855.
96. Aggeli C, Lampropoulos K, Stefanadis C. Aortic stenosis and hypertension: is there any relationship? *Hellenic J Cardiol* 2009; 50:1-2.
97. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2251-2260.
98. Zamorano JL, Goncalves A. Exercise echocardiography in aortic stenosis: one more piece in the puzzle. *Eur Heart J* 2010, 31:1295-1297.
99. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009; 104:972-977.
100. Das P, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur Heart J* 2003; 24:1254-1263.
101. Dalsgaard M, Kjaergaard J, Pecini R, Karmark Iversen K, Kober L, Eifer Moller J, et al. Predictors of exercise capacity and symptoms in severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2010; 31:482-487.
102. Pellikka PA, Roger VL, McCully RB, Mahoney DW, Bailey KR, Seward JB, et al. Normal stroke volume and cardiac output response during dobutamine stress echocardiography in subjects without left ventricular wall motion abnormalities. *Am J Cardiol* 1995; 76:881-886.
103. Schwammenthal E, Vered Z, Moshkowitz Y, Rabinovitz B, Ziskind Z, Smolinski A, et al. Dobutamine echocardiography in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Chest* 2001; 119:1766-1777.

104. Grayburn P, Eichhorn E. Dobutamine challenge for low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2002; 106:763-765.
105. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26(13):1309-1313.
106. Amato M, Moffa P, Werner K, Ramires J. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001; 86:381-386.
107. Dumesnil J, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low-flow and/or low-gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2010; 31:281-289.
108. Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, Passick M, Petillo F, et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis.* 2008; 17:81– 88.
109. Mizia-Stec K, Adamczyk T, mizia M, Haberka M, Gasior Z, Trusz-Gluza, et al. Low-flow severe aortic stenosis with preserved ejection fraction, N-Terminal pro-Brain natriuretic peptide (NT-proBMP) and cardiovascular remodeling. *The Journal of Heart Valve Disease* 2011; 20:301-310.
110. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, Marino P, Oh JK, Smiseth O, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:107-133.
111. Dumesnil JG, Shoucri RM. Quantitative relationships between left ventricular ejection and wall thickening and geometry. *J Appl Physiol* 1991; 70:48-54.
112. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck AE, Devereux RB, Staal EM, Ray S, Wachtell K, Gerds E. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular arterial impedance and systolic function from the SEAS substudy. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:390–399.
113. Janders N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of Patients With Low-Gradient “Severe” Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2011; 123:887-895.
114. Herrmann S, Stork S, Niemann M, Lange V, Strotmann J, Frantz S, et al. Low-gradient aortic valve stenosis: myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:402-412.

115. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart* 2005; 91:354–361.
116. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(11):1003-1011.
117. Brown M, Pelikka P, Schaff H, Scott C, Mullany C, Sundt T, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:308-315.
118. Rahimtoola S. Determining that aortic valve stenosis is severe: back – to – the – future. *J Am Coll Cardiol Img* 2010; 3(6):563-566
119. Connolly H, Oh JK, Schaff H, Roger V, Osborn S, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101:1940-1946.
120. Garcia D, Pibarot P, Kadem L, Durand LG. Respective impacts of aortic stenosis and systemic hypertension on left ventricular hypertrophy. *J Biomech* 2007; 40:972-980.
121. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B; Pennell DJ; Sheridan DJ; Camici PG. Mechanisms of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients With Aortic Stenosis and Angiographically Normal Coronary Arteries. *Circulation* 2002; 105:470-476
122. Steadman CD, Jerosch-Herold M, Grundy B, Rafelt S, Ng LL, Squire I, et al. Determinants and functional significance of myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012, 5(2):182-189.
123. Antonini-Canterin F, Ribichini F, Faggiano P, D'Aloia A, Ferrero Y, Burella C, Cervesato F, Pavan D, Nicolosi GL, Zanuttini D. Comparison between aortic valve resistance and orifice area in assessing aortic stenosis severity (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (suppl A): 324.
124. Meimoun P, Benali P, Elmkies F, Sayah S, Luyckx-Bore A, Doutrelan L, et al. Prognostic value of transthoracic coronary flow reserve in medically treated patients with proximal left descending artery stenosis of intermediate severity. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10 (1): 127-132.
125. Hirata K, Shimada K, Watanabe H, Muro A. Modulation of coronary flow velocity reserve by gender, menstrual cycle and hormone replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1879-1884.

126. Neishi Y, Akasaka T, Tsukjii M, Kume T, Wada N, Watanabe N, Kawamoto T, Kaji S, Yoshida K. Reduced coronary flow reserve in patients with congestive heart failure assessed by transthoracic Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:15-9.
127. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1889-1896.
128. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 1997; 95:892-898.
129. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A, Jue J. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest* 1998; 113:1109-1114.
130. Flachskampf FA, Kavianipou M. Varying hemodynamics and differences in prognosis in patients with asymptomatic severe aortic stenosis and preserved ejection fraction: a call to review cutoffs and concepts. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:244-245.
131. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:235-243.
132. Zhao Y, Henein MY, Morner S, Gustavsson S, Holmgren A, Lindqvist P. Residual compromised myocardial contractile reserve after valve replacement for aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2011 doi: 10.1093/ejechocard/jer246 in press
133. Donal E, Thebault C, O'Connor K, Veillard D, Rosca M, Pierard L, et al. Impact of aortic stenosis on longitudinal myocardial deformation during exercise. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12(3):235-241.
134. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Pierard L, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2009; 120(1):69-75.
135. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:414-9.
136. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-9.

137. Ballo P, Mondillo S, Motto A, Faraguti SA. Left ventricular midwall mechanics in subjects with aortic stenosis and normal systolic chamber function. *J Heart Valve Dis* 2006; 15:639-50
138. Mascherbauer J, Schima H, Rosenhek R, Czerny M, Maurer G, Baumgartner H. Value and limitations of aortic valve resistance with particular consideration of low flow – low gradient aortic stenosis: an in vitro study. *Eur Heart Journal* 2004; 25:787-793.
139. Roger VL, Seward JB, Bailey KR, Oh JK, Mullany CJ. Aortic valve resistance in aortic stenosis: Doppler echocardiographic study and surgical correlation. *Am Heart J*. 1997; 134(5):924-9.
140. Antonini-Canterin F, Faggiano P, Zanuttini D, Ribichini F. Is aortic valve resistance more clinically meaningful than valve area in aortic stenosis? *Heart* 1999; 82:9-10
141. Banovic M, Vujisic-Tesic B, Kujacic V, Callahan M, Nedeljkovic I, Trifunovic D, et al. Coronary flow reserve in patients with aortic stenosis and nonobstructed coronary arteries. *Acta Cardiol* 2011; 66(6): 743-749.
142. Isaz K, Munoz L, Pots T, Schiller NB. Demonstration of postvalvuloplasty hemodynamic improvement in aortic stenosis based on Doppler measurement of valvular resistance. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1661–1670.
143. Ozkan A. Low gradient "severe" aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012; 2:19-27.
144. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart* 2010; 96:1364–71.
145. Zoghbi WA. Low-Gradient “Severe” Aortic Stenosis With Normal Systolic Function: time to redefine the guidelines? *Circulation* 2011; 123: 838-840.
146. Lange R, Bleiziffer S, Mazzitelli D, Elhmidi Y, Opitz A, Krane M, et al. Improvements in transcatheter aortic valve implantation outcomes in lower surgical risk patients: a glimpse into the future. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:280-287.
147. Snow TM, Moat N, Baker S, Duncan A, Di Mario C. Transcatheter aortic valve implantation, *Global Cardiology Science & Practice* 2012:12 DOI: <http://dx.doi.org/10.5339/gcsp.2012.12> in press

VIII PRILOG

Spisak najvažnijih skraćenica:

AS – aortna stenoza

DSE – dobutaminski stres ehokardiografski test

LK- leva komora

EF – ejekciona frakcija

MACE – neželjeni kardiovaskularni događaji

Z_{va} – valvulo-arterijalna impedance

ELI – indeks gubitka energije

AVR – rezistencija aortne valvule

AVA – površina aortnog ušća

SWL – procenat gubitka toplote pri radu leve komore

LKEDD – enddijastolni dijametar leve komore

LKESD – endsistolni dijametar leve komore

CFR – rezerva koronarnog protoka

LAD – leva prednje descedentna koronarna arterija

LVOT – dijametar izlaznog trakta leve komore

LG AS – aortna stenoza sa niskim gradijentom

LF-LG AS – aortna stenoza sa niskim protokom i niskim gradijentom

NF-LG AS – aortna stenoza sa niskim gradijentom i normalnim protokom

SVi – indeksiran udarni volume leve komore

BSA – indeks telesne površine

Biografija

Dr Marko Banović je rođen 05.03 1980. godine u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 1998. godine, a diplomirao je 15. oktobra 2004.godine sa prosečnom ocenom 9,78. Oktobra 2008. godine započeo je, a 29. Juna 2012 godine položio je specijalistički ispit iz Interne Medicine sa odličnom ocenom. Tokom studija bio je student demonstrator na predmetima Fiziologija i Patološka Anatomija. Od oktobra 2006. godine u stalnom je radnom odnosu na Klinici za Kardiologiju, Kliničkog Centra Srbije. Maja 2008. godine odbranio je Magistarsku tezu pod naslovom „Jednogodišnja prognoza pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom“, mentor prof. dr Zorana Vasiljević-Pokrajčić.

Tokom svog rada u tri navrata je bio na stručnom usavršavanju iz oblasti neinvazivne kardiološke dijagnostike na Mayo klinici, USA, pod mentorstvom prof. dr Mark Callahana. Februara 2008. godine proveo je mesec dana na odeljenju kliničke fiziologije u Sahlgrenska University Hospital, Geteborg, Švedska. Učestvovao je na projektu Ministarstva za Nauku i Životnu Sredinu kojim je rukovodila prof. dr Zorana Vasiljević-Pokrajčić. Dobitnik je nagrade Vlade Republike Srbije za najbolje studente u Srbiji 2001.godine, kao i nagrade Kraljevine Norveške za najbolje studente u Srbiji 2004. godine. Dr Marko Banović je tokom studiranja bio stipendista Nemačke fondacije „Konrad Adenauer“, fondacije „MB Trust“ iz Londona, kao i stipendista Ministarstva za Nauku i Životnu Sredinu, Vlade Republike Srbije.

Dr Marko Banović je autor ili koautor u 12 radova koji su publikovani na CC/SCI listi, od čega je u 7 radova prvi autor.

Прилог 1

Изјава о ауторству

Потписани-а Marko Banović

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ZNAČAJ DOPPLER - ECHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA LEVE KOMORE ZA PROCENU
STEPENA AORTNE STENOZE I RANU PROGNOZU TOKA BOLESTI

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које 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 докторанда

У Београду, 26.10.2012

Banović Marko

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора MARKO BANOVIĆ

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада ZNAČAJ DOPPLER-EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA LEVE KOMORE ZA PROCENU STEPENA AORTNE
STENOZE I RANU PROGNOZU TOKA BOLESTI

Ментор Prof. dr Bosiljka Vujisić - Tešić

Потписани Marko Banović

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам 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 докторанда

У Београду, 26.10.2012

Бановић Марко

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

ZNAČAJ PROCENE DOPPLER-EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA LEVE KOMORE
ZA PROCENU STEPENA AORTNE STENOZE I RANU PROGNOZU TOKA BOLESTI

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 одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

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 шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 26.10.2012

Потпис докторанда

Ванчић Милош