



Preporuke za dijagnostiku i lečenje valvularnih bolesti srca (2012)

Zajednička radna grupa za vođenje valvularne bolesti srca Evropskog udruženja kardiologa (ESC) i Evropskog udruženja kardio-torakalnih hirurga (EACTS)



Eur Heart 2012;33:2451-2496
doi:10.1093/eurheartj/ehs109

Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)

The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: Alec Vahanian (Chairperson) (France)*, Ottavio Alfieri (Chairperson)* (Italy), Felicità Andreotti (Italy), Manuel J. Antunes (Portugal), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Michael Andrew Borger (Germany), Thierry P. Carrel (Switzerland), Michele DeBonis (Italy), Arturo Evangelista (Spain), Volmar Falv (Switzerland), Bernard Jung (France), Patrizio Lancellotti (Belgium), Luc Pierard (Belgium), Susanna Price (UK), Hans-Joachim Schäfers (Germany), Gerhard Schuler (Germany), Janina Stepinska (Poland), Karl Swedberg (Sweden), Johanna Takkenberg (The Netherlands), Ulrich Otto Von Oppell (UK), Stephan Windecker (Switzerland), Jose Luis Zamorano (Spain), Marian Zembala (Poland)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax (Chairperson) (The Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (The Netherlands), Paulus Kirchhof (United Kingdom), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland)

Document Reviewers: Bogdan A. Popescu (ESC CPG Review Coordinator) (Romania), Ludwig Von Segesser (EACTS Review Coordinator) (Switzerland), Luigi P. Badano (Italy), Matjaž Bunc (Slovenia), Marc J. Claeys (Belgium), Nikša Drinković (Croatia), Gerasimos Filippatos (Greece), Gilbert Habib (France), A. Pieter Kappetein (The Netherlands), Roland Kassab (Lebanon), Gregory Y.H. Lip (UK), Neil Moat (UK), Georg Nickenig (Germany), Catherine M. Otto (USA), John Pepper (UK), Nicolo Piazza (Germany), Petronella G. Pieper (The Netherlands), Raphael Rosenhek (Austria), Naltin Shuka (Albania), Ehud Schwammenthal (Israel), Juerg Schwitler (Switzerland), Pilar Tornos Mas (Spain), Pedro T. Trindade (Switzerland), Thomas Walther (Germany)

The disclosure forms of the authors and reviewers are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines

Sadržaj

1. Predgovor

2. Uvod

2.1 Zašto su nam potrebne nove preporuke o valvularnim bolestima srca?

2.2 Sadržaj ovih preporuka

2.3 Kako koristiti ove preporuke

3. Opšti komentari

3.1 Procena bolesnika

3.1.1 Klinička procena

3.1.2 Ehokardiografija

3.1.3 Druga neinvazivna ispitivanja

3.1.3.1 Stres test

3.1.3.2 Srčana magnetna rezonanca

3.1.3.3 Kompjuterizovana tomografija

3.1.3.4 Fluoroskopija

3.1.3.5 Radionuklidna angiografija

3.1.3.6 Biomarkeri

3.1.4 Invazivna ispitivanja

3.1.5 Procena komorbiditeta

3.2 Profilaksa endokarditisa

3.3 Profilaksa reumatske groznice

3.4 Stratifikacija rizika

3.5 Tretman pridruženih stanja

3.5.1 Koronarna bolest

3.5.2 Aritmije

4. Aortna regurgitacija

- 4.1 Procena
- 4.2 Prirodni tok
- 4.3 Rezultati hirurgije
- 4.4 Indikacije za hirurgiju
- 4.5 Medikamentna terapija
- 4.6 Serijsko testiranje
- 4.7 Posebne grupe bolesnika

5. Aortna stenoza

- 5.1 Procena
- 5.2 Prirodni tok
- 5.3 Rezultati intervencije
- 5.4 Indikacije za intervenciju
 - 5.4.1 Indikacije za zamenu aortnog zalistka
 - 5.4.2 Indikacije za balon valvuloplastiku
 - 5.4.3 Indikacije za transkatetersku implantaciju aortnog zalistka
- 5.5 Farmakološka terapija
- 5.6 Serijsko praćenje
- 5.7 Specijalna grupa bolesnika

6. Mitralna regurgitacija

- 6.1 Primarna mitralna regurgitacija
 - 6.1.1 Procena
 - 6.1.2 Prirodni tok
 - 6.1.3 Rezultati operacije
 - 6.1.4 Perkutane intervencije
 - 6.1.5 Indikacije za intervenciju
 - 6.1.6 Farmakološka terapija
 - 6.1.7 Serijsko testiranje
- 6.2 Sekundarna mitralna regurgitacija
 - 6.2.1 Procena
 - 6.2.2 Prirodan tok
 - 6.2.3 Rezultati operacije
 - 6.2.4 Perkutane intervencije
 - 6.2.5 Indikacije za intervenciju
 - 6.2.6 Farmakološko lečenje

7. Mitralna stenoza

- 7.1 Procena
- 7.2 Prirodan tok
- 7.3 Rezultati intervencije
 - 7.3.1 Perkutana mitralna komisurotomija
 - 7.3.2 Hirurgija
- 7.4 Indikacije za intervenciju
- 7.5 Farmakološka terapija

7.6 Serijsko testiranje.

7.7 Specijalna populacija bolesnika

8. Trikuspidna regurgitacija

- 8.1 Procena
- 8.2 Prirodan tok
- 8.3 Rezultati operacije
- 8.4 Indikacije za operaciju
- 8.5 Farmakološka terapija

9. Trikuspidna stenoza

- 9.1 Procena
- 9.2 Hirurgija
- 9.3 Perkutane intervencije
- 9.4 Indikacije za intervenciju
- 9.5 Farmakološka terapija

10. Kombinovana i bolest više zalistaka**11. Veštački zalisci**

- 11.1 Izbor veštačkog zalistka
- 11.2 Vođenje bolesnika nakon zamene zalistka
 - 11.2.1 Osnovna procena i modaliteti praćenja
 - 11.2.2 Vođenje antikoagulacije
 - 11.2.2.1 Opšti principi
 - 11.2.2.2 Ciljni INR
 - 11.2.2.3 Postupak kod predoziranja antagonista vitamina K i krvarenja
 - 11.2.2.4 Kombinacija oralnih antikoagulanasa i atitrombocitnih lekova
 - 11.2.2.5 Prekidanje antikoagulantne terapije
 - 11.2.3 Postupak kod tromboze zalistka
 - 11.2.4 Postupak kod tromboembolizma
 - 11.2.5 Postupak kod hemolize i paravalvularne regurgitacije
 - 11.2.6 Postupak kod gubitka funkcije biološkog zalistka
 - 11.2.7 Srčana insuficijencija

12. Postupak tokom nesrčanih operacija

- 12.1 Preoperativna procena
- 12.2 Specifične bolesti zalistaka
 - 12.2.1 Aortna stenoza
 - 12.2.2 Mitralna stenoza
 - 12.2.3 Aortna i mitralna regurgitacija
 - 12.2.4 Veštački zalisci

12.3 Perioperativno praćenje

13. Postupak tokom trudnoće

- 13.1 Bolest nativnih zalistaka
- 13.2 Veštački zalisci

Skraćenice i akronimi

ACE angiotensin-konvertujući enzim
AF atrialna fibrilacija
aPTT aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme
AR aortna regurgitacija
ARB blokatori receptora angiotenzina
AS aortna stenoza
B zamena aortne valvule
BNP B-tip natriuretskog peptida
BSA površina tela
CABG koronarni bajpas
CAD koronarna bolest
CMR srčana magnetna rezonanca
CPG Komitet za preporuke
CRT srčana resinhronizaciona terapija
CT kompjuterizovana tomografija
EACTS Evropsko udruženje kardio-torakalnih hirurga

EKG elektrokardiogram
EF ejekciona frakcija
EROA efektivna veličina regurgitirajućeg otvora
ESC Evropsko udruženje kardiologa
EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair STudy)
SI srčana insuficijencija
INR internacionalni normalizovani odnos
LA leva pretkomora
LMWH niskomolekularni heparin
LV leva komora
LVEF ejekciona frakcija leve komore
LVEDD enddiastolni dijametar leve komore
LVEDS endsistolni dijametar leve komore
MR mitralna regurgitacija
MS mitralna stenoza
MSCT multi slajs kompjuterizovana tomografija
NYHA Njujorška srčana asocijacija

PISA proksimalna izobrzinska površina
PMC perkutna mitralna komisurotomija
PVL paravalvularno curenje
RV desna komora
rtPA rekombinovani tkivni plazminogen aktivator
SVD strukturno valvularno oštećenje
STS Udruženje torakalnih hirurga
TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion
TAVI transkateterska implantacija aortne valvule
TEE transezofagusna ehokardiografija
TR trikuspidna regurgitacija
TS trikuspidna stenoza
TTE transtorakalna ehokardiografija
UFH nefrakcionirani heparin
VHD valvularna bolest srca
3DE trodimenzionalna ehokardiografija

1. Predgovor

Preporuke rezimiraju i procenjuju sve raspoložive dokaze u vreme njihovog nastanka sa ciljem da pomognu lekarima u izboru najbolje strategije lečenja za svakog pojedinačnog bolesnika sa navedenim stanjem uzimajući u obzir uticaj na ishod, kao i odnos rizik, korist za svaku pojedinačnu dijagnostičku ili terapijsku proceduru. Preporuke nisu zamena nego dodatak udžbenicima i obuhvataju poglavlja iz ESC Heart Curiculuma. Preporuke treba da pomognu lekarima kod donošenja odluka u svakodnevnoj praksi. Ipak, konačnu odluku u vezi sa bolesnikom treba da donese nadležni lekar.

Poslednjih godina veliki broj preporuka je izdat od strane Evropskog udruženja kardiologa i drugih udruženja i organizacija. Zbog uticaja na kliničku praksu ustanovljeni su kriterijumi kvaliteta da bi sve odluke bile jasne korisniku. Preporuke za formulisanje i izdavanje ESC preporuka mogu se naći na sledećem web sajtu (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Preporuke ESC predstavljaju zvaničan stav ESC o datoj temi i redovno se osavremenjuju.

Članovi radne grupe se biraju od strane ESC i Evropske asocijacije za kardiotorakalnu hirurgiju (EACTS) i predstavljaju profesionalce uključene u brigu o bolesnicima sa ovom patologijom. Izabrani stručnjaci iz ove oblasti preduzeli su sveobuhvatan pregled objavljenih dokaza za dijagnostiku, lečenje i/ili sprečavanje datog stanja, u skladu sa ESC odborom za praktične vodiče (CPG) i EACTS. Izvršena je kritička procena dijagnostičkih i terapijskih procedura, uključujući procenu odnosa i koristi rizika. Procene očekivanih zdravstvenih ishoda za veće populacije su bile uključene, tamo gde podaci postoje. Nivoi dokaza i snaga preporuka pojedinih mogućnosti lečenja su procenjeni i ocenjeni prema unapred definisanim skalama, kao što je navedeno u tabelama 1 i 2. Stručnjaci koji su pisali i razmatrali panele popunili su izveštaje o aktivnostima koje bi mogle biti uočene kao stvarni ili potencijalni izvori sukoba interesa. Ovi izveštaji su objedinjeni u jedan fajl koji se može naći na ESC veb sajtu (<http://www.escardio.org/guidelines>). Bilo kakve promene u izjavama o svojim interesima koji se javljaju u toku pisanja moraju se ažurirati. Radna grupa ima podršku od ESC i EASC bez uključivanja zdravstvene industrije.

ESC CPG nadzire i koordiniše pripremu novih Vodiča od strane Radne grupe, ekspertske grupe ili saglasnih odbora. Odbor je takođe odgovoran za odobravanje ovih Vodiča. ESC Vodiči podležu opširnoj reviziji CPG i spoljnih eksperata. Nakon adekvatne revizije, odobrava ih svi eksperti uključeni u Radnu grupu. CPG je odobrio objavljivanje finalnog dokumenta u časopisu European Heart. Zadatak razvoja Vodiča pokriva ne samo integraciju najnovijih istraživanja već i stvaranje edukativnih sredstava i sprovođenje programa preporuka. Da bi se primenile smernice, proizvedene su i džepne verzije vodiča, zbirke slajdova, knjižice sa osnovnim porukama i elektronska verzija za digitalne aplikacije (smartfonove, itd.). Ove verzije su skraćene, a ukoliko je potrebno, uvek može da se pogleda proširena verzija

koja je besplatna i dostupna na veb sajtu. Nacionalna uduženja ESC se podstiču da prihvate, prevedu i sprovedu ESC preporuke. Implementacije programa su potrebne jer je pokazano da temeljna primena kliničkih preporuka doprinosi pozitivnom ishodu bolesti. Istraživanja i registri su potrebni da bi se proverilo da li je u svakodnevnom životu praksa u skladu sa preporukama u vodičima, što zatvara krug između kliničkog istraživanja, pisanja Vodiča, i njihove implementacije u kliničkoj praksi. Vodiči ne prevazilaze individualnu odgovornost zdravstvenih radnika da donesu adekvatnu odluku u slučaju pojedinačnog pacijenta, u dogovoru sa tim pacijentom, a kada je adekvatno i potrebno i sa pacijentovim starateljem. Odgovornost zdravstvenog radnika je i u tome što treba da proveriti pravila i propise o primeni lekova i uređaja u vreme njihovog propisivanja.

Tabela 1. Klase preporuka

Klase preporuka	Definicija
Klasa I	Dokazi i/ili opšta saglasnost da je dato lečenje ili procedura korisna i efikasna.
Klasa II	Protivurečni dokazi i/ili razlike u mišljenju o korisnosti/efikasnosti datog lečenja ili procedure
Klasa IIa	Procena dokaza/mišljenja je u prilog korisnosti/efikasnosti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost nije dovoljno dobro određena dokazima/mišljenjem
Klasa III	Dokaz ili opšta saglasnost da lečenje/procedura nije korisna, a u nekim slučajevima može biti i štetna.

Tabela 2. Nivoi dokaza

Nivo dokaza A	Podaci izvedeni iz više randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza
Nivo dokaza B	Podaci izvedeni iz jedne randomizovane kliničke studije ili velikih ne-randomizovanih studija
Nivo dokaza C	Saglasnost mišljenja stručnjaka i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

Uvod

2.1 Zašto su nam potrebne nove preporuke o valvularnim bolestima srca?

Mada su valvularne bolesti srca (VHD) manje zastupljene u industrijalizovanim zemljama nego koronarna arterijska bolest (CAD), srčana insuficijencija (SI) i hipertenzija (HTA) preporuke su potrebne i u ovoj oblasti zbog toga što je valvularna bolest česta i zahteva intervenciju.^{1,2} Odlučivanje za intervenciju je složeno, jer se često VHD otkrije u starijem dobu i, kao posledica toga, postoji veća učestalost komorbiditeta, što doprinosi povećanom riziku od intervencije.^{1,2} Još jedan važan aspekt savremenog VHD je sve veći broj prethodno operisanih pacijenata koji se javljaju sa daljim problemima¹. Nasuprot tome, reumatska valvularna bolest ostaje veliki problem javnog zdravlja u zemljama u razvoju, gde pretežno pogađa mlade osobe³.

U poređenju sa drugim srčanim bolestima, postoji malo istraživanja u oblasti VHD i randomizovana klinička istraživanja su naročito retka.

Konačno, podaci iz Ankete o Euro Heart VHD,^{4,5} potvrđeni drugim kliničkim studijama, pokazuju da postoji realna razlika između postojećih smernica i njihove efikasne primene.⁶⁻⁹

Mi smo smatrali da je ažuriranje postojećih ESC preporuka,⁸ objavljenih 2007. godine potrebno iz nekoliko razloga.

- Prvo, novi dokazi su sakupljeni, posebno o stratifikaciji rizika, pored toga, dijagnostičke metode, posebno ehokardiografija i terapijske opcije su se promenile usled daljeg razvoja hirurške zamene zalistka i uvođenja perkutane interventnih tehnika, uglavnom transkateterske implantacije aortnog zalistka (TAVI) i perkutane popravke zalistka „edge to edge“. Ove promene su uglavnom vezane za pacijente sa aortnom stenozom (AS) i mitralnom regurgitacijom (MR).
- Drugo, značaj zajedničkog pritupa kardiologa i kardiohirurga u tretmanu bolesnika sa VHD-posebno kada su pod povećanim perioperativnim rizikom, doveo je do stvaranja zajedničkog dokumenta od ESP i EACTS. Očekuje se da će ovaj zajednički napor obezbediti sveobuhvatniji pogled i nakon toga olakšati sprovođenje ovih smernica u obe zajednice.

2.1 Sadržaj ovih preporuka

Ove preporuke se fokusiraju na stečene VHD, usmerene su na tretman i ne bave se endokarditisom i urođenim valvularnim bolestima, uključujući bolest plućnog zalistka pošto su nedavno objavljene preporuke ESC koje se bave tim temama.^{10,11} Konačno, ovim preporukama nije namera da uključe detaljne informacije koje su sadržane u preporukama ESC iz drugih oblasti, stavova i ekspertskih konsenzus članaka kao i specifičnih poglavlja ESC udžbenika kardiovaskularne medicine.¹²

2.2 Kako koristiti ove preporuke

Komitet naglašava da mnogi faktori konačno određuju najprikladnije lečenje svakog pojedinačnog pacijenta u okviru date zajednice. Ovi faktori uključuju dostupnost dijagnostičke opreme, ekspertizu kardiologa i hirurga, posebno u oblasti zamene zalistka i perkutanih intervencija i, pre svega, želje dobro informisanih bolesnika. Osim toga, zbog nedostatka dokaza zasnovanih na podacima u oblasti VHD, većina preporuka je u velikoj meri rezultat stručnog konsenzusa mišljenja. Dakle, odstupanje od ovih smernica može biti prikladno u određenim kliničkim uslovima.

3. Opšti komentari

Ciljevi procene bolesnika sa VHD su da dijagnostikuje, kvantifikuje i proceni mehanizam VHD, kao i njegove posledice. Konzistentnost između rezultata dijagnostičkih ispitivanja i kliničkih nalaza treba proveriti na svakom koraku procesa donošenja odluka. Odlučivanje treba da bude od strane „kardiohirurškog tima“ sa posebnim iskustvom u VHD, koji sem kardiologa, i kardiohirurga,

uključuje radiologa, anesteziologa i, ako je potrebno, lekara opšte prakse, specijalistu gerijatrije ili specijalistu intenzivne nege. Ovaj timski pristup je posebno preporučljiv kod bolesnika sa visokim rizikom, a značajan je i za druge podgrupe, kao što su asimptomatski bolesnici, gde je procena mogućnosti rekonstrukcije zalistka ključna komponenta u donošenju odluka.

Odlučivanje se može sažeti u skladu sa pristupom opisanim u tabeli 3. Konačno, indikacije za intervenciju i koji tip intervencije treba izabrati, uglavnom se baziraju na komparativnoj proceni spontane prognoze i rezultata intervencije, prema karakteristikama VHD i komorbiditetima.

Tabela 3. Ključna pitanja u proceni bolesnika za intervenciju na zalistku

- Da li je bolest zalistka značajna?
- Da li bolesnik ima simptome?
- Da li su simptomi vezani za bolest zalistka?
- Koje je očekivano trajanje života i kvalitet života?
- Da li očekivana korist od intervencije (vs spontani ishod) nadmašuje rizik?
- Koje su želje bolesnika?
- Da li se raspolaže sredstvima potrebnim za intervenciju?

^aOčekivano trajanje života treba proceniti na osnovu starosti, pola, komorbiditetima i proseku za određenu zemlju.

3.1 Procena bolesnika

3.1.1 Klinička procena

Uvid u stanje bolesnika se dobija procenom simptoma i udruženih komorbiditeta. Bolesnik se ispituje o načinu života da bi se otkrile progresivne promene u dnevnim aktivnostima i da bi se izbegla subjektivnost u prikazivanju simptoma, posebno kod starijih. Kod hroničnih stanja postoji adaptacija na simptome što takođe treba uzeti u obzir. Razvijanje simptoma je česta indikacija za intervenciju. Bolesnike koji trenutno poriču simptome, ali se leče od srčane insuficijencije treba smatrati simptomatskim. U prisustvu komorbiditeta značajno je proceniti uzrok simptoma.

Ispitivanje bolesnika je takođe važno u proceni kvaliteta praćenja, kao i efektivnosti profilakse endokarditisa i kada je potrebno reumatske groznice. Kod bolesnika na hroničnoj antikoagulantnoj terapiji potrebno je proceniti redovnost korišćenja terapije kao i tražiti dokaze tromboembolizma i krvarenja.

Klinički pregled igra značajnu ulogu u otkrivanju asimptomatskih bolesnika sa VHD. On predstavlja prvi korak u konačnoj dijagnozi VHD i proceni njene značajnosti imajući u vidu da šum male jačine može postojati kod značajne VHD naročito kada je prisutna srčana slabost. Kod bolesnika sa veštačkim zaliscima treba biti svestan svake promene šuma ili zvuka veštačkog zalistka.

Elektrokardiogram (EKG) i rendgenski snimak grudnog koša se često rade u okviru kliničkog pregleda. Osim uvećanja srca, analiza plućne vaskulature na rendgenskom snimku grudnog koša je ključna u proceni dispnee ili kliničkih znakova srčanog popuštanja.¹³

Tabela 4. Ehokardiografski kriterijumi za definisanje značajne valvularne stenozе

	Aortna stenozа	Mitralna stenozа	Trikusipdna stenozа
Površina ušća (cm ²)	<1.0	<1.0	-
Indeksirana površina ušća (cm ² /m ² BSA)	<0.6	-	-
Srednji gradijent (mmHg)	>40 ^a	>10 ^b	≥5
Maksimalna brzina protoka (m/s)	>4.0 ^a	-	-
Odnos brzine	<0.25	-	-

BSA – telesna površina, ^aKod bolesnika sa normalnim udarnim volumenom/transvalvularnim protokom, ^bKorisno kod bolesnika u sinusnom ritmu/da se interpretira prema srčanoj frekvenci, Usvojeno iz Baumgartner et al¹⁵

3.1.2 Ehokardiografija

Ehokardiografija je ključna tehnika koja se koristi za potvrdu dijagnoze VHD, kao i njene značajnosti i prognoze. Treba da je izvodi i interpretira dobro obučeni lekar.¹⁴ Indikovana je kod svakog bolesnika sa šumom osim ako ne postoji sumnja na oboljenje srčanih zalistaka nakon kliničkog pregleda.

Procena značajnosti stenotične bolesti srčanih zalistaka treba da sadrži procenu površine zalistka sa merama koje su zavisne od protoka kao što su srednji gradijent pritiska i maksimalna brzina protoka (tabela 4). Mere zavisne od protoka daju dodatne informacije i imaju prognostički značaj.

Procena valvularne regurgitacije treba da kombinuje različite mere uključujući kvantitativne mere kao što su „vena contracta” i efektivna veličina regurgitirajućeg otvora (EROA) koje su manje zavisne od stanja protoka nego veličina mlaza kolor doplera (tabela 5).^{16,17} Ipak sve kvantitativne procene imaju ograničenja. Konkretno, one kombinuju brojna merenja, vrlo su osetljive na greške u merenjima i veoma su zavisne od operatera; tako da njihovo korišćenje zahteva iskustvo i integraciju brojnih parametara pre nego oslanjanje na jedan parameter.

Tako da, kada se procenjuje značajnost VHD, potrebno je proveriti slaganje različitih ehokardiografskih merenja, kao i anatomiju i mehanizam VHD. Takođe je potrebno proveriti njihovo slaganje sa kliničkom procenom.

Ehokardiografija treba da uključi procenu svih zalistaka, tražeći eventualno povezane bolesti ostalih zalistaka i aorte.

Pokazatelji uvećanja i funkcije leve komore su značajni prognostički faktori. Mada dijometri daju manje značajne informacije o veličini leve komore nego volumeni, njihov prognostički značaj je više ispitivan. Dimenzije leve komore treba indeksirati na telesnu površinu (BSA). Korišćenje indeksiranih vrednosti je posebno potrebno kod niskih i mršavih ljudi, a treba ga izbegavati kod ljudi koji su ekstremno gojazni. (BMI>40 kg/m²).

Mere izvedene iz tkivnog doplera i strejna mogu biti od koristi u otkrivanju ranog oštećenja funkcije LV, ali nedostaju podaci koliko su oni prognostički značajni.

Konačno treba proceniti plućni pritisak kao i funkciju desne komore¹⁸. Trodimenzionalna ehokardiografija (3DE) je korisna u proceni anatomskih specifičnosti koje mogu uticati na odluku o tipu planirane intervencije (naročito kod mitralnog zalistka).¹⁹

Transezofagusnu ehokardiografiju (TEE) treba koristiti kada se transtoraknom ehokardiografijom (TTE) ne može dobiti kvalitetan prikaz ili kada se sumnja na trom-

bozu, disfunkciju proteze ili endokarditis. Intraproceduralna TEE omogućava praćanja rezultata hirurške intervencije ili perkutanih procedura. Intraoperativni TEE visokog kvaliteta je obavezan kod rekonstrukcije zalistka. Trodimenzijski TEE je detaljniji pregled anatomije zalistka nego dvodimenzijski.

3.1.3 Druga neinvazivna ispitivanja

3.1.3.1 Stres test

Stres test se koristi za procenu valvularne mane i njenih posledica, ali ne i za dijagnozu pridružene koronarne bolesti (CAD). Funkcionalni testovi koji se koriste u dijagnozi CAD nemaju dobru prediktivnu vrednost kod postojanja VHD i ne koriste se u tim situacijama.²⁰

EKG u naporu

Osnovna svrha testa opterećenjem je da objektivizira pojavu simptoma kod bolesnika koji tvrdi da ih nema ili nije siguran. Test opterećenjem ima dodatnu vrednost u stratifikaciji rizika kod bolesnika sa AS.²¹ Testom opterećenja se takođe utvrđuje nivo dozvoljene fizičke aktivnosti, uljučujući i bavljenje sportovima.

Ehokardiografija u naporu

Stres ehokardiografijom se može utvrditi eventualno srčano poreklo dispnee koja je nespecifičan simptom – dokazujući, na primer porast mitralne regurgitacije/gradijenta nad aortom i sistolnog plućnog pritiska. Ima dijagnostički značaj kod prolazne ishemijske MR koja se može prevideti kod pregleda u stanju mirovanja. Prognostički značaj stres eho testa je dokazan kod MR i AS. Ipak, ova tehnika nije široko dostupna, može biti tehnički zahtevna i zahteva specifičnu stručnost.

Drugi testovi opterećenjem

Ispitivanje rezerve protoka (takođe nazvane kontraktibilna rezerva) koristeći niskodozni dobutaminski stres test je korisno kod procene značajnosti i operativne stratifikacije rizika kod AS sa oštećenom funkcijom LV i niskim gradijentom²².

3.1.3.2 Srčana magnetna rezonanca

Kod bolesnika sa lošim ehokardiografskim prikazom ili diskrepantnim rezultatima srčana magnetna rezonanca (CMR) se koristi za procenu značajnosti valvularnih lezija (naročito regurgitirajućih) i za procenu komorskih volumena i sistolne funkcije. Reproducibilnost merenja kod CMR je daleko veća nego kod ehokardiografije²³.

Tabela 5. Ehokardiografski kriterijumi za definisanje značajne valvularne regurgitacije

	Aortna regurgitacija	Mitralna regurgitacija	Trikuspidna regurgitacija
Kvalitativno			
Morfologija zalistka	Nenormalan/prolaps/ veliki defekt koaptacije	Prolaps zalistka/rupture papilarnog mišića, veliki defekt koaptacije	Nenormalan/prolaps/ veliki defekt koaptacije
Regurgitirajući mlaz (kolor dopler)	Veliki kod centralnih mlazeva, varijabilan kod ekscentričnih mlazeva	Vrlo veliki centralni mlaz ili ekscentričan mlaz koji vrtloži	Vrlo veliki centralni mlaz ili ekscentrični mlaz koji udara u zida
CW signal regurgitirajućeg mlaza	Gust	Gust/trouglast	Gust/trouglast (u masivnoj regurgitaciji brzo dostiže vrh (<2m/s))
Drugo	Holodijastolna reverzija protoka u nishodnoj aorti (EDV >20cm/s)	Velika zona konvergencije protoka	-
Semikvantitativno			
Vena kontakta širina (mm)	>6	≥7 (>8 za biplane) ^b	≥7a
Uzvodni venski tokc	-	Reverzan sistolni protok u plućnim venama	Reverzan sistolni protok u hepatičnim venama
Utok	-	E talas dominantan ≥1.5m/sd	E talas dominantan ≥1m/se
Drugo	Poluvreme pada pritiska <200ms	TVI mitralno/TVI aortni >1.4	PISA radijus >9mmg
Kvantitativni		Primarna	Sekundarnah
EROA (mm ²)	≥30	≥40	≥20
R Vol (ml/udar)	≥60	≥60	≥30
+ uvećanje srčanih šupljina/sudova	LV	LV, LA	RV, RA, donja šuplja vena

CW – continuous wave (kontinuirani dopler); EDV – end-diastolic velocity (enddiastolna brzina); EROA – effective regurgitant orifice area (efektivna veličina regurgitirajućeg otvora); LA – left atrium (leva pretkomora); LV – left ventricle (leva komora); PISA – proximal isovelocity surface area (površina proksimalne izobrzinske krive); RA – right atrium (desna pretkomora); RV – right ventricle (desna komora); R Vol – volumen regurgitacije; TR – trikuspidna regurgitacija; TVI – time velocity integral (integral brzina vreme)

^aNa Nikvistovom limitu 50–60cm/s, ^bProsek apikalnog četvorošupljinskog i dvošupljinskog prikaza, ^cOsim ako postoji razlog za sistolno zatupljivanje (fibrilacija pretkomora, povećan pritisak u pretkomorama), ^dU odsustvu drugih razloga povećanog pritiska u levoj pretkomori i mitralne stenoze, ^eU odsustvu drugih razloga povećanog protoka u desnoj pretkomori, ^fpoluvreme pada pritiska se skraćuje sa povećanjem diastolnog pritiska u levoj komori, terapijom vatzodilatatorima i kod bolesnika da dilatiranom rastegljivom aortom ili izduženom kod hronične aortne regurgitacije, ^gBazalno prebacivanje Nikvistovog limita 28cm/s, ^hRazličite granične vrednosti se koriste kod sekundarne MR gde je EROA >20mm² i regurgitirajući volumen >30ml da bi se otkrili bolesnici sa povećanim rizikom od srčanih događaja. Usvojeno od Lancellotti et al.^{16,17}

CMR je referentna metoda za procenu volumena i funkcije desne komore tako da je korisna za procenu posledica trikuspidne regurgitacije (TR). U praksi rutinska upotreba CMR je ograničena u odnosu na ehokardiografiju zbog manje raspoloživosti.

3.1.3.3 Kompjuterizovana tomografija

Multi slajs kompjuterizovana tomografija (MSCT) doprinosi proceni značajnosti valvularne bolesti, naročito kod AS, indirektno određivanjem obima kalcifikacija ili direktno planimetrijskim merenjem zalistka^{24,25}. Najviše se koristi za procenu značajnosti i lokalizacije aneurizme ascedentne aorte. Zahvaljujući negativnom prediktivnom značaju MSCT može biti koristan u isključivanju CAD kod bolesnika koji imaju nizak rizik za aterosklerozu.²⁵ MSCT ima značajnu ulogu u pripremi bolesnika visokog rizika sa AS kod kojih se planira TAVI.^{26,27} Treba uzeti u obzir i rizik od izlaganja zračenju, kao i rizik od bubrežne insuficijencije usled injekcije kontrasta.

CMR kao i MSCT zahtevaju uključenje radiologa/kardiologa sa stručnošću u oblasti VHD.

3.1.3.4 Fluoroskopija

Fluoroskopija je specifičnija od ehokardiografije u proceni valvularnih ili anularnih kalcifikacija. Takođe je korisna u proceni kinetike okludera mehaničkih proteza.

3.1.3.5 Radionuklidna angiografija

Radionuklidna angiografija pruža pouzdanu i reproduibilnu procenu ejekcione frakcije LV kod bolesnika u sinusnom ritmu. Može se koristiti kada procena EF ima najznačajniju ulogu u donošenju terapijske odluke, naročito kod asimptomatskih bolesnika sa valvularnim regurgitacijama.

3.1.3.6 Biomarkeri

Nivo B-tip natriuretskog peptida (BNP) je povezan sa funkcionalnom klasom i prognozom, naročito kod AS i MR²⁹. Za sada su ograničeni dokazi koji se tiču njihovog rastućeg značaja u stratifikaciji rizika.

3.1.4 Invazivna ispitivanja

Koronarna angiografija

Koronarna angiografija se široko koristi za detekciju pridružene koronarne bolesti kod pripreme za hirurgiju (tebela 6).²⁰ Poznavanje koronarne anatomije doprinosi stratifikaciji rizika i procenjuje da li je potrebna konkomitantna koronarna revaskularizacija.

Koronarna angiografija se može izostaviti kod mladog bolesnika bez faktora rizika za aterosklerozu (muškarci ispod 40 g i premenopauzalne žene) i u retkim prilikama kada rizik premašuje korist, npr. akutna disekcija

Tabela 6. Lečenje koronarne bolesti kod bolesnika sa bolešću zalistka

	Klasa ^a	Nivo ^b
Dijagnoza koronarne bolesti		
Koronarografija se preporučuje kod bolesnika sa značajnom bolešću zalistka i sledećim: - anamneza koronarne bolesti, - sumnjiva ishemija miokarda, ^d - sistolna disfunkcija leve komore, - kod muškaraca preko 40 g i žena u menopauzi, - ≥1 kardiovaskularnim faktorom rizika.	I	C
Koronarna angiografija je potrebna u evaluaciji sekundarne mitralne regurgitacije	I	C
Indikacije za revaskularizaciju miokarda		
CABG je indikovano kod bolesnika za primarnu operaciju aortnog/mitralnog zalistka i stenozu koronarnih arterija ≥70%e	I	C
CABG treba razmotriti kod bolesnika za primarnu operaciju aortnog/mitralnog zalistka i stenozu koronarnih arterija 50–70 %.	Ila	C

CABG – aorto-koronarni bajpas, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cMulti slajs kompjuterizovana tomografija se može koristiti da se isključi koronarna bolest kod bolesnika koji su u niskom riziku od ateroskleroze, ^dBol u grudima, patološki rezultat neinvazivnog testa, ^e≥50% za stenozu glavnog stable, Preuzeto iz Wijns et al.²⁰

aorte, velika vegetacija na aorti ispred ušća koronarnih krvnih sudova ili okluzovna tromboza veštačke proteze koja vodi hemodinamskoj nestabilnosti.

Srčana kateterizacija

Merenje pritiska i udarnog volumena ili izvođenje komorske angiografije ili aortografije je rezervisano za situacije kada je neinvazivna procena neinformativna ili se ne slaže sa kliničkim nalazima. Obzirom na potencijalne rizike srčanu kateterizaciju ne treba izvoditi rutinski sa koronarnom angiografijom.

3.1.5 Procena komorbiditeta

Kliničkom procenom se vrši izbor specifičnih pregleda da bi se procenili komorbiditeti. Komorbiditeti koji se najčešće javljaju su periferna ateroskleroza, disfunkcija bubrega ili jetre, i hronična obstruktivna bolest pluća. Specifični skorovi omogućavaju procenu mentalnih i funkcionalnih kapaciteta što ima važan prognostički značaj, posebno kod starijih. Stručno mišljenje specijalističke gerijatrije je naročito značajno u ovim situacijama.

3.2 Profilaksa endokarditisa

Indikacije za antibiotsku profilaksu su značajno sužene u skorašnjim ESC preporukama¹⁰. Antibiotsku profilaksu treba razmatrati u visokorizičnim procedurama kod visokorizičnih bolesnika, kao što su bolesnici sa veštačkim zaliscima ili bolesnici kod kojih je korišćen veštački materijal kod rekonstrukcije zalistaka ili bolesnici koji su preboleli endokarditis ili imaju urođeno srčano oboljenje prema važećim ESC preporukama. Ipak prevencija infektivnog endokarditisa ostaje značajna kod bolesnika sa VHD, što uključuje dobru oralnu higijenu i aseptičke mere tokom kateterizacije ili bilo koje invazivne procedure kako bi se smanjila stopa jatrogenog infektivnog endokarditisa.

3.3 Profilaksa reumatske groznice

Kod bolesnika sa reumatskom bolesti srca preporučuje se dugotrajna profilaksa reumatske groznice. Koristi se penicilin bar 10 godina od poslednje epizode

akutne reumatske groznice, ili do 40 godina starosti. Doživotnu profilaksu treba razmotriti kod visokorizičnih bolesnika sudeći prema značajnosti VHD i izloženosti grupi A Streptokoka.³⁰

3.4 Stratifikacija rizika

Mnogi registri širom sveta konstantno pokazuju da se u sadašnjoj praksi malo koriste terapijske intervencije kod visokorizičnih simptomatskih bolesnika sa VHD iz razloga koji često nisu opravdani. To ukazuje na potrebu pažljive stratifikacije rizika.³¹

U odsustvu dokaza randomizovanih kliničkih studija, odluka da se interveniše kod bolesnika sa VHD se zasniva na individualnoj analizi rizik-korist što sugoriše da poboljšanje prognoze u poređenju sa prirodnim tokom bolesti nadmašuje rizik intervencije (tabela 7) i potencijalne kasne posledice, naročito komplikacije vezane za protezu.^{32–35}

Operativni mortalitet se može proceniti raznim skorovima koristeći kombinaciju faktora rizika.³⁶ Dva najčešće korišćena skora su Euro SCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; www.euroscore.org/calc.html) i STS (Society of Thoracic Surgeons) score (<http://209.220.160.181/STSTWebRiskCalc261/>) od kojih poslednji ima prednost, specifičan je za VHD, ali manje jednostavan za korišćenje od EuroSCORE. Postoje i drugi scoring sistemi specifično dizajnirani za VHD.^{37,38} Različiti skorovi obezbeđuju relativno dobru diskriminaciju (razlikovanje između visoko i niskorizičnih bolesnika), ali im nedostaje tačnost u proceni operativnog mortaliteta individualnih bolesnika zbog nedovoljno dobre kalibracije (razlike između očekivanog i zapaženog rizika).³⁹ Kalibracija je loša kod visokorizičnih bolesnika, sa precenjivanjem operativnog rizika, posebno kod Logističkog EuroSCORE.^{40,41} To ističe značaj sveobuhvatnijeg pristupa kod procene rizika i tipa intervencije za određenog bolesnika. Prediktivna vrednost skorova rizika se može poboljšati sledećim merama ponavljana rekalkulacija skorova tokom vremena, kao što je slučaj sa STS i EuroSCORE sa EuroSCORE II – dodavanje varijabli, posebno pokazatelja mentalnih i funkcionalnih kapaciteta i slabosti kod starijih – dizajniranje odvojenih skorova rizika za određene

Tabela 7. Operativni mortalitet nakon operacije bolesti zalistka

	EACTS (2010)	STS (2010)	UK (2004-2008)	Nemačka (2009)
Zamena aortnog zalistka, bez CABG (%)	2.9 (40 662)	3.7 (25 515)	2.8 (17 636)	2.9 (11 981)
Zamena aortnog zalistka, + CABG (%)	5.5 (24 890)	4.5 (18 227)	5.3 (12 491)	6.1 (9 113)
Rekonstrukcija mitralnog zalistka, bez CABG (%)	2.1 (3 231)	1.6 (7 293)	2 (3 283)	2 (3 359)
Zamena mitralnog zalistka, bez CABG (%)	4.3 (6 838)	6.0 (5 448)	6.1 (3 614)	7.8 (1 855)
Rekonstrukcija/zamena mitralnog zalistka + CABG (%)	6.8/11.4 (2515/1612)	4.6/11.1 (4741/24724)	8.3/11.1 (2021/1337)	6.5/14.5 (1785/837)

() – broj bolesnika; CABG – aorto-koronarni bajpas; EACTS – Evropska asocijacija za kardiotorakalnu hirurgiju;³² STS – Society of thoracic surgeons (Udruženje torakalnih hirurga) (USA); Mortalitet kod STS uključuje prve i reintervencije;³³ UK=Ujedinjeno kraljevstvo;³⁴ Nemačka³⁵

subgrupe, kao što su stariji bolesnici kod kojih se planira kombinovana valvularna i koronarna hirurgija.⁴²

Slično, treba razviti specifične scoring sisteme za predviđanje ishoda nakon transkateterskih intervencija na zalcima.

Prirodni ishod VHD treba predvideti iz savremenih serija, ali ne postoje specifični scoring sistemi na tu temu. Određeni scoring sistemi omogućavaju procenu očekivanog trajanja života sudeći prema godinama starosti, komorbiditetima, i pokazateljima mentalnih i funkcionalnih kapaciteta. Treba uzeti u obzir i očekivani kvalitet života.

Treba razmotriti lokalne resurse, naročito mogućnost rekonstrukcije zalistka kao i iskustva u hirurgiji i perkutanim intervencijama specifičnog centra.⁴⁴

Za kompleksnije procedure, kao što je složena rekonstrukcija zalistka, treba bolesnike uputiti u specijalizovani centar sa iskustvom.⁴⁵ Konačno, odluku koji je tretman optimalan treba doneti zajednički, multidisciplinarni kardiološki tima u dogovoru sa samim bolesnikom i njegovom familijom nakon što su dobro informisani.⁴⁶

3.5 Tretman pridruženih stanja

3.5.1 Koronarna bolest

Ne preporučuje se korišćenje testa opterećenja za otkrivanje CAD kod bolesnika sa značajnom VHD zbog malog dijagnostičkog značaja i potencijalnih rizika.

Postupak kod pridružene CAD je prikazan u tabeli 6 i detaljno opisan sa specifičnim preporukama.²⁰

3.5.2 Aritmije

Kod bolesnika sa VHD i bilo kojim tipom atrijalne fibrilacije preporučuje se oralna antikoagulantna Th sa INR-om između 2 i 3 uzimajući u obzir i rizik od krvarenja.⁴⁷ Kod bolesnika sa veštačkim zalcima može biti potreban veći nivo antikoagucije (vidi sekciju 11). Ne preporučuje se zamena antagonista vitamina K novim lekovima, zato što ne postoje specifične studije kod bolesnika sa VHD. Ne preporučuje se kardioverzija pre intervencije kod bolesnika sa VHD jer ne obezbeđuje trajan sinusni ritam, sem kada AF uzrokuje hemodinamsku nestabilnost. Kardioverziju treba pokušati nakon intervencije, osim u slučajevima dugotrajne hronične AF.

Kod bolesnika kod kojih se planira hirurgija zalistka treba razmotriti hiruršku ablaciju kod simptomatskih bolesnika sa AF, kao i kod asimptomatskih, ako je izvodljiva uz minimalan rizik.⁴⁷ Odluku treba doneti u zavisnosti od kliničkih varijabli kao što su godine starosti, trajanje AF i veličina leve pretkomore.

Nema dokaza da treba vršiti rutinsko zatvaranje aurikule leve pretkomore, osim kada je u sklopu hirurške ablacije AF.

4. Aortna regurgitacija

Uzrok aortne regurgitacije može biti primarno poremećaj aortnih listića i/ili geometrije aortnog korena. U zapadnim zemljama kod bolesnika operisanih zbog izoložane AR uglavnom je prisutno ovo poslednje. Kongenitalne anomalije, uglavnom bikuspidna valvula, su sledeći najčešći nalaz.^{1,12,48} Analiza uzroka AR utiče na odluku o načinu lečenja posebno kada se razmatra rekonstrukcija zalistka.

4.1 Procena

Inicijalni pregled treba da uključi detaljnu kliničku procenu. AR se dijagnostikuje nalazom dijastolnog šuma odgovarajućih karakteristika. Pojačane arterijske pulsacije i nizak dijastolni pritisak predstavljaju prve i najvažnije kliničke znake za kvantifikaciju AR. Kod akutne AR perifereni znaci su ublaženi što je u suprotnosti sa lošim kliničkim stanjem.¹²

Osnovne smernice za korišćenje neinvazivne i invazivne dijagnostike date su u preporukama koje su navedene u *Opštim komentarima* (sekcija 3).

Specifičnosti vezane za AR:

- Ehokardiografija je ključno sredstvo u dijagnostici i kvantifikaciji AR, koristeći kolor dopler (posebno vena contracta) i pulsni dopler (dijastolna reverzija protoka u nishodnoj aorti).^{16,49} Kvantitativna dopler ehokardiografija (PISA), manje je osetljiva na uslove punjenja, ali je manje jasno definisana nego kod MR i u ovom trenutku se ne koristi rutinski.⁵⁰ Kriterijumi za definisanje značajne AR su opisani u tabeli 5. Ehokardiografija je takođe značajna u opisivanju mehanizma AR, opisivanju anatomije zalistka i izvodljivosti rekonstrukcije zalistka.^{16,49} Ascedentnu aortu treba meriti na 4 nivoa: anulus, sinusi Valsalve, sinotubular-

ni spoj, i ascendentna Ao.⁵¹ Indeksiranje dijametara aorte prema BSA treba vršiti za niske bolesnike, male telesne mase. Aneurizma/dilatacija ascendentne aorte, posebno na sinotubularnom nivou, može da uzrokuje sekundarnu AR.⁵² Ako se planira rekonstrukcija aortnog zalistka ili operacija u kojoj se ne interveniše na samom zalistku preoperativno se može obaviti TEE pregled radi uvida u anatomiju aortnog zalistka i ascendentne aorte. Kod rekonstrukcije aortnog zalistka obavezan je intraoperativni TEE radi procene funkcionalnih rezultata i identifikacije bolesnika koji su u riziku za ranu ponovnu pojavu AR.⁵³

Ključno je utvrđivanje funkcije i dimenzija LV. Preporučljivo je indeksiranje prema BSA naročito za bolesnike sa malom masom ($BSA < 1,68 \text{ m}^2$).⁵⁴ Novi parametri dobijeni pomoću 3DE, tkivnim doplerom i strejnom mogu naći svoje mesto u budućnosti.⁵⁵

- CMR ili MSCT se preporučuju za procenu aorte kod bolesnika sa Marfanovim sindromom, ili ako je uvećana aorta viđena na ehokardiografskom pregledu naročito kod bolesnika da bikuspidnom aortnom valvulom.

4.2 Prirodni tok

Bolesnici sa akutnom značajnom aortnom regurgitacijom do koje je došlo usled disekcije aorte ili infektivnog endokarditisa imaju lošu prognozu bez intervencije usled hemodinamske nestabilnosti.

Bolesnici sa simptomatskom hroničnom značajnom AR imaju takođe lošu prognozu. Od pojave simptoma mortalitet kod bolesnika koji nisu lečeni hirurški raste 10–20% godišnje.⁵⁷

Prognoza je dobra kod asimptomatskih bolesnika sa značajnom hroničnom AR i normalnom funkcijom LV. Ipak, kod kod porasta endsistolnog dijametara LV $> 50 \text{ mm}$ (LVESD) raste verovatnoća za smrtni ishod, simptome ili disfunkciju LV na 19% godišnje.⁵⁷⁻⁵⁹

Prirodan tok aneurizme ascendentne aorte i korena aorte najbolje je opisan kod Marfanovog sindroma.⁶⁰ Najsnažniji prediktori smrtnog ishoda i aortnih komplikacija su dijametar korena i pozitivna porodična anamneza za akutne kardiovaskularne događaje (aortna disekcija, iznenadna srčana smrt).⁶¹ Pretpostavka je da druge sistemske sindrome koji su povezani sa dilatacijom ascendentne aorte treba posmatrati kao Marfanov sindrom i podrazumevati sličnu prognozu. Bolesnici sa bikuspidnom aortnom valvulom su ranije smatrani za grupu sa povećanim rizikom za disekciju. Skorašnji dokazi ukazuju da je to najverovatnije usled povećane prevalencije dilatacije ascendentne aorte.⁶² Ipak, uprkos brzom porastu doijametara aorte, nije jasno da li je povećana učestalost aortnih komplikacija, u poređenju sa bolesnicima sa trikuspidnom aortnom valvulom i istim dijametrom aorte.^{63,64}

4.3 Rezultati hirurgije

Tradicionalno lečenje izolovane aortne regurgitacije je značilo zamenu aortnog zalistka. U poslednjih 20 godina razvile su se strategije za rekonstrukciju aortnog zalistka kod trivelarnih zalistaka i kongenitalnih anomalija.⁶⁵⁻⁶⁷ Kada postoji aneurizma aortnog korena kovencionalna hi-

rirška tehnika je podrazumevala zamenu aorte i zalistka sa reimplantacijom koronarnih arterija. U centrima sa iskustvom, posebno kod mlađih bolesnika kod kojih postoji kombinovana dilatacija aortnog korena i regurgitacija primenjuje se zamena aorte bez zamene zalistka.⁶⁵⁻⁶⁷

Kod normalog dijametara aortnog korena može se učiniti suprakoronarna zamena ushodne aorte sa rekonstrukcijom zalistka ili bez nje.⁶⁷

Zamena aortnog zalistka plućnim autograftom retko se koristi i to uglavnom kod mladih bolesnika ($< 30 \text{ god.}$).

Najrasprostranjenija tehnika trenutno je zamena zalistka, mada u iskusnim centrima raste procenat rekonstrukcija. Kalcifikacije i retrakcija listića su najčešće neželjene posledice rekonstrukcija. Kada je u pitanju izolovana operacija aortnog zalistka, bilo da je zamena ili rekonstrukcija operativni mortalitet je nizak (1–4%)^{32-35,66}. Mortalitet raste sa starošću, oštećenom funkcijom LV, i udruženom hirurškom revaskularizacijom gde raste na 3–7%³²⁻³⁵. Najznačajniji prediktori operativnog mortaliteta su starije doba, veća preoperativna funkcionalna klasa, $LVEF < 50 \%$, i $LVESD > 50 \text{ mm}$. Hirurgija aortnog korena sa reimplantacijom koronarnih arterija ima nešto veći mortalitet nego izolovana hirurgija aortnog zalistka. U centrima sa iskustvom, kombinovan tretman aneurizme ascendentne aorte sa ili bez zamene zalistka, kod mladih osoba se vrši sa veoma malom smrtnošću.^{66,67}

Mortalitet raste sa hitnošću procedure kod disekcije aorte. Kod bioloških kao i mehaničkih zalistaka postoji dugoročni rizik od komplikacija (vidi sekciju 11).

4.4 Indikacije za hirurgiju

Kod akutne simptomatske značajne aortne regurgitacije indikovana je hitna hirurgija.

Kod hronične značajne AR terapijski ciljevi su preveniranje smrtnog ishoda, umanjeње simptoma, preveniranje srčane insuficijencije i izbegavanje aortnih komplikacija kod bolesnika sa aneurizmom aorte.⁶⁹

Na osnovu robusnih opservacionih dokaza date su preporuke za hirurgiju (tabela 8A, B, figura 1):

- Kod bolesnika sa značajnom AR pojava simptoma je indikacija za hirurgiju, kao i kod bolesnika za disfunkcijom LV ili značajnom dilatacijom, nakon isključenja drugih mogućih uzroka. Mada je kod ovih bolesnika postoperativni ishod gori nego kod onih koji su ranije operisani, mogu se ostvariti prihvatljivi operativni mortaliteti, umanjeње simptoma i prihvatljivo dugoročno preživljavanje.^{48,70,71}
- Hirurgija je indikovana kod asimptomatskih bolesnika sa značajnom AR i oštećenom funkcijom LV ($EF < 50 \%$) i treba je razmotriti kada je enddiastolni dijametar LV ($LVESD$) $> 70 \text{ mm}$ ili $LVESD > 50 \text{ mm}$ (ili $> 25 \text{ mm/m}^2$ BSA kod niskih i mršavih bolesnika), zato što je verovatnoća da dođe do ireverzibilne disfunkcije miokarda velika ako se intervencija dalje odlaže, a postoperativni rezultati su odlični ako se operiše bez odlaganja. Kod asimptomatskih bolesnika pre donošenja konačne odluke o hirurgiji, potrebno je obezbediti dobru vizuelizaciju i potvrdu dimenzija ponovljenim merenjima. Naglo pogoršanje komorskih parametara je takođe razlog za hirurgiju.

Tabela 8. Indikacije za operaciju kod (A) Značajne aortne regurgitacije (B) Bolesti aortnog korena (bez obzira na značajnost aortne regurgitacije)

	Klasa ^a	Nivo ^b	Refc
A. Indikacije za operaciju kod značajne aortne regurgitacije			
Operacija je indikovana kod simptomatskih bolesnika	I	B	59
Operacija je indikovana kod simptomatskih bolesnika sa EF u miru ≤50%	I	B	71
Operacija je indikovana kod bolesnika kod kojih se planira CABG ili operacija ushodne aorte, ili drugog zalistka	I	C	
Operaciju treba razmotriti kod simptomatskih bolesnika sa EF u miru ≤50%, sa značajnom dilatacijom LV: LVEDD>70mm, ili LV ESD>50mm ili LVESD >25mm/m ² BSA	IIa	C	
B. Indikacije za operaciju kod bolesti aortnog korena (bez obzira na značajnost aortne regurgitacije)			
Operacija je indikovana kod bolesnika koji imaju bolest aortnog korena sa maksimalnim dijametrom ushodne aorte ≥50 mm kod bolesnika sa Marfanovim sindromom	I	C	
Operaciju treba razmotriti kod bolesnika koji imaju bolest aortnog korena sa maksimalnim dijametrom ushodne aorte: ≥45 mm kod bolesnika sa Marfanovim sindromom i faktorima rizikaf ≥50 mm kod bolesnika sa bikuspidnom valvulom i faktorima rizikag ≥55 mm za druge bolesnike	IIa	C	

AR – aortna regurgitacija; BSA – telesna površina; CABG – aorto-koronarni bajpas; EF – ejeckiona frakcija; LV – leva komora; LVEDD – enddi-jastolna dimenzija leve komore; LVESD – endsistolna dimenzija leve komore.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference podržavaju klasu I (A+B) i IIa + IIb (A+B) preporuke, ^dTreba uzeti u obzir razlike u uzastopnim merenjima, ^ePri odluci treba uzeti u obzir oblik različitih delova aorte. Niži prag se koristi za kombinovanu operaciju ushodne aorte kod bolesnika koji imaju indikaciju za operaciju aortnog zalistka, ^fPorodična anamneza disekcije aorte i/ili porast dijametra aorte >2 mm/godišnje (na ponavljanim merenjima koristeći istu metodu, mereći aortu na istom nivou i potvrđujući drugom tehnikom), značajna aortna ili mitralna regurgitacija, želja za trudnoćom, ^gKoarktacija aorte, sistemska hipertenzija, porodična anamneza disekcije aorte i/ili porast dijametra aorte >2 mm/godišnje, (na ponavljanim merenjima koristeći istu metodu, mereći aortu na istom nivou i potvrđujući drugom tehnikom)

- Kada postoji dilatacija ushodne aorte i aortnog korena, najbolje je definisana potreba za hirurzijom kod bolesnika sa Marfanovim sindromom. Kod graničnih slučajeva treba uzeti u obzir porodičnu anamnezu, starost bolesnika i očekivani rizik procedure. Kada postoji Marfanov sindrom treba operisati kod manjeg stepena dilatacije (≥50 mm). U ranijim preporukama hirurgija je planirana kada je dijametar aorte iznosio >45 mm. Nije kod svih bolesnika nužan ovako agresivan pristup. Ipak kod postojanja faktora rizika (podatak o disekciji u porodici, porast aorte >2 mm/god. u ponovljenim merenjima i potvrđeno drugom tehnikom, značajna AR, želja za trudnoćom) treba razmotriti hirurgiju kada je dijametar aorte ≥45 mm.⁶¹ Kada je dijametar aorte 40–45 mm i postoji podatak o rastu aorte i disekciji u porodici, ne savetuje se trudnoća.⁷² Bolesnike sa manifestacijama Marfanovog sindroma, bez kompletnih kriterijuma za Marfanov sindrom treba tretirati kao bolesnike sa Marfanovim sindromom. Kod bolesnika sa bikuspidnim aortnim zalistkom i dijametrom aorte ≥50 mm odluku o operaciji treba doneti uzimajući u obzir starost bolesnika, telesnu površinu, komorbiditete, tip hirurgije i prisustvo dodatnih faktora rizika (porodična anamneza, arterijska hipertenzija, koarktacija aorte, porast dijametra >2 mm/god. na ponovljenim pregledima koristeći istu tehniku ili potvrđeno drugom tehnikom). U drugim slučajevima dilatacija korena aorte ≥55 mm ukazuje da je potrebna hirurgija bez obzira na stepen AR.⁷³
- Kod bolesnika kod kojih se iz drugih razloga planira operacija aortnog zalistka, udruženu zamenu aorte treba razmotriti kod dijametra >45 mm zavisno od starosti, BSA, porekla valvularne bolesti, prisustva

bikuspidnog zalistka i intraoperativnog oblika i debljine ascedentne aorte.⁷⁴

- Kada je u pitanju bolesnik niskog rizika koji je u mogućnosti da se opriše u centru sa iskustvom za operaciju, može se odlučiti i kada je dijametar aorte manji. Za tip hirurške procedure se odlučuje na osnovu iskustva tima, prisustva aneurizme korena, karakteristika listića, očekivanog trajanja života i željenog antikoagulacionog statusa.

4.5 Medikamentna terapija

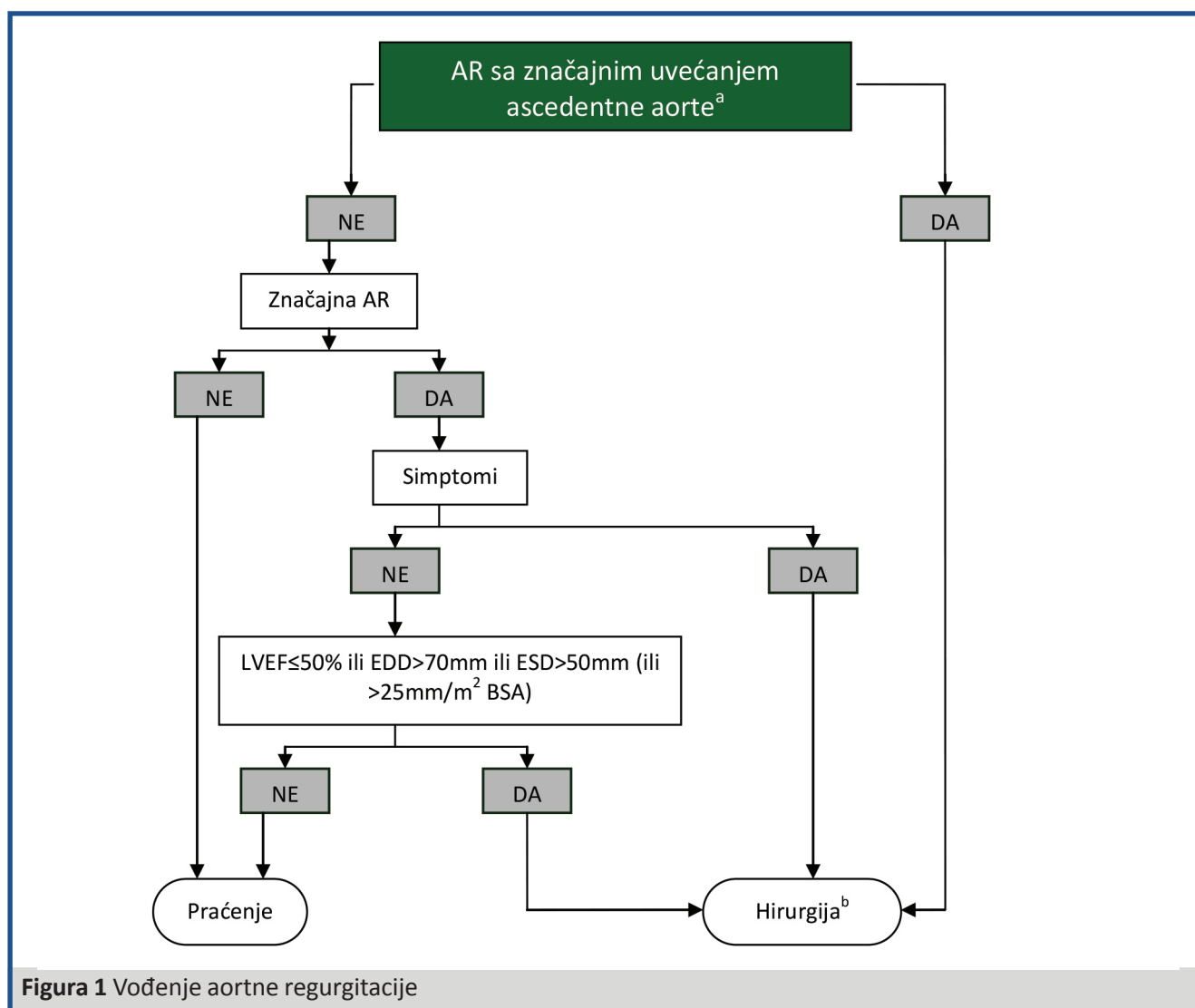
Kod bolesnika sa značajnom SI u fazi pripreme za operaciju aortnog zalistka mogu se koristiti vazodilatori i inotropni agensi. Kod bolesnika sa hroničnom značajnom AR i SI vazodilatori (ACE inhibitori ili ARB blokatori) su korisni kada postoji hipertenzija ili je operacija kontraindikovana ili disfunkcija LV postoji i postoperativno. Pozitivan efekat ovih agenasa ili dihidropiridinskih blokatora Ca u smislu odlaganja operacije nije dokazana kod asimptomatskih bolesnika bez hipertenzije.⁷⁵

Kod bolesnika sa Marfanovim sindromom beta-blokatori mogu usporiti dilataciju aortnog korena kao i smanjiti rizik od komplikacija i treba ih planirati pre i nakon operacije.⁶¹

Preliminarni dokazi ukazuju da selektivni ARB blokatori imaju povoljan efekat na aortni zid tako što čuvaju elastična vlakna. Ostaje da se u budućim istraživanjima potvrdi njihov klinički značaj.

Bolesnicima sa Marfanovim sindromom kao i ostalima koji imaju granične vrednosti dijametra aorte ne preporučuju se napore fizičke aktivnosti, takmičarski, kontakti i izometrijski sportovi.

Kod bolesnika sa Marfanovim sindromom, kao i kod onih sa bikuspidnim zalistkom i bolešću aortnog korena



AR – aortna regurgitacija, BSA – body surface area (telesna površina); LVEDD – enddiastolni dijametar leve komore, LVEF – ejekciona frakcija leve komore; LVESD – endsistolni dijametar leve komore, ^aVideti Tabelu 8 za definiciju b Hirurgija mora biti uzeta u obzir ukoliko se značajne promene dese tokom praćenja

treba proceniti porodični rizik pregledanjem bliskih rođaka prvog kolena.

4.6 Serijsko testiranje

Bolesnike sa umerenom do značajnom AR treba kontrolisati klinički jednom godišnje i ehokardiografski svake dve godine. Sve bolesnike sa normalnom funkcijom LV kod kojih je prvi put konstatovana značajna AR treba pregledati ponovo za 6 meseci. Ako se tada ustanovi da se dijametar LV i/ili EF značajno menja, ili bliži pragu za intervenciju kontrole treba nastaviti u šestomesečnim intervalima. Bolesnike sa stabilnim parametrima treba pratiti godišnje. Kod bolesnika sa dilatiranom aortom – naročito kod bolesnika sa Marfanovim sindromom ili bikuspidnim zalistkom – ehokardiografiju treba vršiti godišnje. MSCT ili bolje CMR treba vršiti kada se distalna aorta ne vizuelizuje dobro i/ili kada su indikacije za operaciju date na osnovu uvećanja aorte, a ne uvećanja i funkcije LV.

4.7 Posebne grupe bolesnika

Ako je značajna AR udružena sa značajnom MR, treba operisati oba zalistka.

Kod bolesnika sa umerenom AR, kod kojih je indikovana operacija mitralnog zalistka ili CABG, odluku da se operiše aortni zalistak treba doneti na osnovu porekla AR, godina starosti, pogoršanja funkcije LV i mogućnosti rekonstrukcije zalistka.

Detaljnije informacije o bolesnicima sa Marfanovim sindromom postoje u ESC preporukama o urođenim srčanim manama kod odraslih.¹¹

5. Aortna stenoza

AS je najčešća valvularna mana u Evropi i Severnoj Americi. Uglavnom se prezentuje kao kalcifikovana aortna stenoza kod odraslih starijih bolesnika (2–7% populacije >65 god.)^{1,2}

Sledeća najčešća etiologija koja je prisutna kod mlađe populacije je kongenitalna dok je reumatska AS izuzetno retka. Tretman visokorizičnih bolesnika je olakšan pojavom TAVI procedura.

5.1 Procena

Za procenu bolesnika je značajno pažljivo ispitivanje o simptomima (nedostatak vazduha u naporu, bol u

grudima, vrtoglavica, sinkopa). Mora se uzeti u obzir da bolesnik poriče simptome jer je nesvesno smanjio svoje aktivnosti.

Karakterističan sistolni šum privlači pažnju i zahteva dalju dijagnostiku. Šum može biti i blag i primarna prezentacija može biti SI. Za značajnu AS specifičan je nestanak drugog srčanog tona, mada taj znak nije senzitičan.¹²

Opšti principi za invazivnu i neinvazivnu dijagnostiku su kao što je navedeno u preporukama iz *Opštih komentara* (sekcija 3).

Specifičnosti vezane za AS su:

- Ehokardiografija je ključna dijagnostička metoda. Njom se potvrđuje prisustvo AS, procenjuje stepen kalcifikacije zalistka, funkcija LV i debljina zidova, potvrđuje prisustvo drugih bolesti zalistka ili aorte i omogućuju prognostičke informacije.

Dopler ehokardiografija je tehnika za procenu značajnosti AS (tabela 4).¹⁵

Transvalvularni gradijent zavisi od protoka i merenje površine ušća teoretski predstavlja idealan način. Ipak, u kliničkoj praksi, merenje aortnog ušća je zavisno od operatera i manje robusno nego procena gradijenta. Prema tome donošenje kliničke odluke ne može se zasnivati samo na veličini ušća zalistka, već u kombinaciji sa brzinom protoka, gradijentom pritiska, funkcijom LV, debljinom zidova, stepenom kalcifikacije zalistka, krvnim pritiskom i funkcionalnim statusom. Mada se površina aortnog ušća $<1 \text{ cm}^2$ smatra značajnom, kritična stenoza je verovatnija sa ušćem $<0.8 \text{ cm}^2$.⁷⁶ Kod bolesnika sa malom BSA koristi se granična vrednost od $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Kada postoji normalan udarni volumen (tačnije transvalvularni protok) i kada je srednji gradijent $<40 \text{ mmHg}$, malo je verovatno da postoji značajna AS. Kod postojanja malog protoka niski gradijenti pritiska mogu se naći i kod bolesnika sa značajnom AS (low flow-low gradient AS), mada će većina ipak imati visok gradijent. Do sada je ta pojava uglavnom utvrđena kod bolesnika sa lošom sistolnom funkcijom LV. Ipak, kod srednjeg gradijenta $<40 \text{ mmHg}$ mala površina ušća ne znači sigurno i značajnu AS zbog toga što se kod umerene do značajne stenozе valvula ne mora otvoriti potpuno, što rezultuje „funkcionalno malom površinom ušća” (pseudoznačajnom AS).⁷⁷ Od pomoći može biti nisko dozni dobutaminski ehokardiografski test. Kod stvarno značajne AS doći će samo do malog porasta u površini ušća (povećanje $<0.2 \text{ cm}^2$ i ostaće $<1.0 \text{ cm}^2$) sa povećanjem brzine protoka, ali će doći do značajnog povećanja gradijenta (srednji gradijent $>40 \text{ mmHg}$), dok pseudoznačajna stenoza pokazuje samo mali porast u gradijentu, a značajan porast u veličini ušća.²² Takođe, ovim testom može da se potvrdi prisustvo rezerve protoka, takođe nazvane kontraktilna rezerva (porast udarnog volumena $>20 \%$), što ima prognostički značaj.^{22,78}

U poslednje vreme predstavlja se novi entitet – „paradoksnu nizak protok” (indeks udarnog volumena $<35 \text{ ml/m}^2$), nizak gradijent (srednji gradijent $<40 \text{ mmHg}$) AS sa očuvanom EF, tj. značajna AS kada je površina ušća $<1.0 \text{ cm}^2$, srednji gradijent $<40 \text{ mmHg}$, uprkos očuvanoj EF.⁷⁶ Smatra se da se tipično javlja kod starih i da je po-

vezana sa malom levom komorom, značajnom hipertrofijom zidova i dugogodišnjom hipertenzijom. Kod te grupe bolesnika je nejasna terapija. Takođe je pokazano da bolesnici koji imaju malu površinu ušća – ali nizak gradijent uprkos normalnoj EF – mogu imati zaista umerenu AS.⁷⁹ Mora se uzeti u obzir da često postoje drugi razlozi osim aortne stenozе za takvu kombinaciju parametara: prvo, doplerske mere mogu da potcene protok i tako stvore pogrešnu pretpostavku da postoji nizak protok;¹⁵ drugo, osoba može biti veoma sitne građe;¹⁵ treće, granične vrednosti za gradijent nisu potpuno konzistentne. Pokazano je da srednji gradijent od 40 mmHg više odgovara površini ušća od 0.8 cm^2 nego 1.0 cm^2 .⁷⁶ Pre donošenja dijagnoze značajne aortne stenozе treba uzeti u obzir sve faktore koji mogu da utiču na ehokardiografski nalaz. To često može značiti uključjenje CMR i kateterizacije. Kako se uglavnom radi o starijim bolesnicima sa hipertenzijom i drugim komorbiditetima procena često predstavlja problem čak i nakon potvrde hemodinamskih podataka. Hipertrofija i fibroza LV, kao i simptomi povećanih neurohormona, mogu biti najpre posledica hipertrofije LV. Takođe, ostaje nejasno kako isključiti pseudoznačajnu AS. Od pomoći može biti procena kalcifikacija MSCTom.²⁴

Kada postoji hipertenzija procenu treba vršiti dok je bolesnik normotenzivan.¹⁵

Stres eho test omogućava prognostičke informacije kod asimptomatske značajne AS procenom porasta srednjeg gradijenta pritiska i promeni u funkciji LV sa vežbom.^{21,80,81}

TEE se retko koristi za kvantifikaciju AS jer je planimetrija zalistka otežana kod prisustva kalcifikacija.¹⁵ TEE, međutim, može pružiti korisne informacije o morfologiji mitralnog zalistka i ima sve veći značaj u proceni anulusa pre TAVI i tokom te procedure.^{26,27,82}

- Testovi opterećenja su kontraindikovani kod simptomatskih bolesnika sa AS. Sa druge strane, indikovani su kod bolesnika sa asimptomatskom AS koji su fizički aktivni radi provociranja simptoma i stratifikacije rizika.^{21,83} Ipak, dispnea u naporu je nespecifičan znak posebno kod starih bolesnika koji su i inače manje aktivni. Test opterećenja je bezbedan kod asimptomatskih bolesnika pod uslovom da ga izvodi iskusan lekar uz praćenje simptoma, promena u krvnom pritisku i/ili EKG promena.^{21,83}
- MSCT i CMR daju dodatne informacije o ushodnoj aorti kada je uvećana. MSCT pruža informacije o veličini ušća i koronarnim kalcifikacijama što je od značaja za prognozu. MSCT je značajno sredstvo u proceni korena aorte, distribuciji kalcijuma, broja listića, ascendentne aorte i patologije perifernih arterija pre izvođenja TAVI.^{26,27}

Mere aortnog anulusa dobijene različitim tehnikama se razlikuju, pa ih pažljivo treba interpretirati pre TAVI procedure²⁶. Preporučuje se integrativni pristup.

CMR može biti koristan za detekciju i kvantifikaciju miokardne fibroze, dajući dodatne prognostičke informacije kod simptomatskih bolesnika bez CAD.⁸⁴

- Kod asimptomatskih bolesnika natriuretski peptid može predvideti ishod i preživljavanje kod „low flow” AS bez simptoma i asimptomatske značajne AS.^{85–87}

Tabela 9. Indikacije za zamenu aortnog zalistka kod aortne stenoze

	Klasa ^a	Nivo ^b	Refc
Bolesnici sa značajnom AS i bilo kojim simptomima vezanim za AS.	I	B	12,89,94
Bolesnici sa značajnom AS koji idu na aortokoronarni bajpas, operaciju ascedentne aorte, ili druge valvule.	I	C	
Asimptomatski bolesnici sa značajnom AS i sistolnom disfunkcijom LV (LVEF<50%) ukoliko nije usled drugog uzroka	I	C	
Asimptomatski bolesnici sa značajnom AS i patološkim testom opterećenja sa simptomima u naporu koji su jasno vezani za AS.	I	C	
Visokorizični bolesnici sa značajnom simptomatskom AS koji su podobni za TAVI, ali kod kojih se „kardiohirurški tim“ izjasnio da je operacija bolja opcija s obzirom na individualni rizik i anatomske podobnost.	IIa	B	97
Asimptomatski bolesnici sa značajnom AS i nenormalnim testom opterećenja sa padom sistolnog pritiska.	IIa	C	
Bolesnici sa umerenom ASd koji idu na aortokoronarni bajpas, operaciju ascedentne aorte ili druge valvule.	IIa	C	
Simptomatski bolesnici sa „low flow low gradijent“ AS (<40 mmHg) sa normalnom EF nakon pažljive potvrde značajne AS. ^e	IIa	C	
AS sa niskim gradijentom (<40mmHg) i disfunkcijom LV sa kontraktilnom rezervom.f	IIa	C	
Asimptomatski bolesnici sa normalnom EF i nijednom od gore pomenutih abnormalnosti na testu opterećenja, ako je hirurški rizik nizak i postoji jedan od sledećih nalaza: - vrlo značajna AS definisana maksimalnom transvalvularnom brzinom >5.5m/s ili - značajna kalcifikacija zalistka i brzina progresije maksimalne transvalvularne brzine ≥0.3 m/s godišnje	IIa	C	
Simptomatski bolesnici sa značajnom AS „low flow low gradijent“ i disfunkcijom LV bez kontraktilne rezerve.	IIb	C	
Asimptomatski bolesnici sa značajnom AS, normalnom EF i ni jednom od gore pomenutih abnormalnosti na testu opterećenja, ako je hirurški rizik nizak i postoji jedan od sledećih nalaza: - Značajno uvećan nivo natriuretskog peptida potvrđen ponovljenim merenjima i bez drugog objašnjenja. - Porast srednjeg gradijenta u naporu za >20 mmHg. - Značajna hipertrofija LV u odsustvu hipertenzije.	IIb	C	

AS – aortna stenoza; BSA – body surface area (telesna površina); EF – ejection fraction (ejekciona frakcija); EF – ejection fraction (ejekciona frakcija); TAVI – transcatheter aortic valve implantation (transkateterska implantacija aortnog zalistka), ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference podržavaju klasu I (A+B) i IIa+IIb (A+B) preporuka, ^dUmerena aortna stenoza definisana kao površina ušća 1.0–1.5 cm² (0.6–0.9 cm²/m²BSA) ili srednji aortni gradijent 25–40 mmHg u prisustvu normalnih uslova protoka. Ipak potrebna je klinička procena, ^eKod bolesnika sa malom površinom ušća, ali malim gradijentom uprkos očuvanoj EF. Objašnjenja za to (sem značajne AS) su česta i moraju biti pažljivo isključena. Vidi tekst (Procena aortne stenoze)

- Retrogradna kateterizacija LV se retko koristi, samo kada je neinvazivna procena nedovoljno informativna.

Konačno, kod ove grupe bolesnika najvažnije je tražanje za komorbiditetima.

5.2 Prirodni tok

Kalcifikovana aortna stenoza je hronična progresivna bolest. Ima dug latentni period u kome su bolesnici asimptomatski.^{88–91} Trajanje asimptomatske faze je individualno. Iznenadna srčana smrt je čest uzrok smrti kod simptomatskih bolesnika, ali je kod asimptomatskih retka. (<1 % godišnje), čak i kod veoma značajne AS.^{88–91} Kod asimptomatskih bolesnika sa značajnom AS dvogodišnje preživljavanje bez neželjenih događaja se kreće od 20 % do preko 50 %.^{88–91} Treba uzeti u obzir da se neki bolesnici operišu bez simptoma.

Kod asimptomatske aortne stenoze poznati su mnogi faktori rizika. Ti faktori su korisni u predviđanju preživljavanja bez neželjenih događaja. Ostalo je nejasno da li treba operisati bolesnike rano, pre pojave simptoma, u pri-

sustvu ovih faktora rizika. Prediktori razvoja simptoma i lošeg ishoda kod asimptomatskih bolesnika su:

- klinički – starije doba, prisustvo ateroskleroze
- ehokardiografski – kalcifikacija zalistka, maksimalna brzina aortnog protoka,^{88–91} EF,⁹⁰ brzina hemodinamske progresije,⁸⁹ porast gradijenta u naporu,^{80,81} značajna hipertrofija LV,⁹² abnormalnosti parametara tkivnog doplera sistolne i dijasolne funkcije LV.⁸⁷
- test opterećenja – Provociranje simptoma testom opterećenja kod fizički aktivnih bolesnika, posebno mlađih od 70 godina, visoko je prediktivno za razvoj simptoma u sledećih 12 meseci. Pad arterijskog pritiska u naporu, pa i ST depresija imaju manji prognostički značaj nego simptomi u predviđanju nepovoljnog ishoda.⁹³
- biomarkeri – povišen nivo natriuretskog peptida, mada precizna verdnost nije definisana.^{85–87}

Brzo po pojavi simptoma nastupa nepovoljan ishod AS, sa stopom preživljavanja samo 10–50 % na 5 godina. Podaci o spontanom ishodu kod bolesnika sa niskim gradijentom i dobrom EF su i dalje kontroverzni.⁷⁹

5.3 Rezultati intervencije

Zamena aortnog zalistka (ZAZ) je definitivna terapija za značajnu AS. Prema savremenim podacima operativni mortalitet zamene aortnog zalistka kod izolovane aortne stenoze je ~1–3 % kod bolesnika mlađih od 70 godina i 4–8 % kod starijih (tabela 7)^{1,12,32–35,40,41,94–97}. Sledeći faktori povećavaju rizik za operativni mortalitet: starije doba, komorbiditeti, ženski pol, viša funkcionalna klasa, hitna operacija, disfunkcija LV, plućna hipertenzija, udružena CAD, ranija operacija zalistka ili koronarni bajpas. Posle uspešne ZAZ značajno se popravljaju simptomi i kvalitet života. Kod starijih dugoročno preživljavanje je slično kao kod opšte populacije istog doba. Kod mladih postoji značajno poboljšanje u poređenju sa konzervativnom terapijom. Ipak, u poređenju sa opštom populacijom istog doba preživljavanje je niže. Faktori rizika za kasniju postoperativnu smrtnost su starost, komorbiditeti, značajni simptomi, disfunkcija LV, komorske aritmije, nelečena udružena koronarna bolest. Dodatno su moguće komplikacije vezane za samu protezu.

Hirurgija poboljšava i produžava život čak i kod bolesnika preko 80 godina starosti.^{94–97}

Starost sama po sebi nije kontraindikacija za operaciju. Pored toga veliki broj povoljnih kandidata se i dalje ne upućuje na operaciju.^{4,6}

Balon valvuloplastika je značajna kod pedijatrijskih bolesnika, ali kod odraslih ima ograničenu ulogu s obzirom da joj je efikasnost niska, stopa komplikacija visoka (>10 %) i restenoza i kliničko pogoršanje se javljaju za 6–12 meseci kod većine bolesnika što na dugi rok ne poboljšava preživljavanje u odnosu na prirodan tok.⁹⁸

Kod bolesnika sa visokim operativnim rizikom moguće je izvršiti TAVI (proceduralni uspeh >90%) koristeći transfemoralni, transapikalni ili ređe subklavijalni ili direktan transaortni pristup^{97,99–107}. U odsustvu anatomskih kontraindikacija transfemoralni pristup je tehnika izbora u većini centara mada ne postoje podaci o prednosti jednog pristupa nad drugim. Slično ne postoje komparativni podaci o raspoloživim uređajima. 30-dnevni mortalitet je 5–15 %.^{99–101,103–106} Najnačajnije komplikacije su: moždani udar (~1–5 %), potreba za pejsmejkerom (7 % za sistem koji se širi balonom i 40 % za samo-šireći);^{99–103} i vaskularne komplikacije (do 20 %).^{97–99} Paravalvularna regurgitacija je česta mada uglavnom u tragu ili blaga kod većine bolesnika. Značajnija regurgitacija može imati uticaj na preživljavanje.^{103–105} Približno 1–2 % bolesnika sa TAVI se upućuje na hitnu operaciju zbog životno ugrožavajućih komplikacija.¹⁰⁰

TAVI daje hemodinamske rezultate koji su nešto bolji nego kod standardnih bioproteza.⁹⁷

Jednogodišnje preživljavanje kod TAVI je 60–80 % i u mnogome zavisi od težine komorbiditeta.^{97,99,102,103,105,107,108} Većina preživelih ima značajno poboljšanje kvaliteta života. Ipak trajnost ovih valvula još treba ispitati, mada su 3–5 godišnji rezultati obećavajući.¹⁰⁸

Skorašnji izveštaj akademskog istraživačkog konzorcijuma za valvule nudi standardizovanu definiciju ishoda posle TAVI procedure, što će omogućiti tačnije poređenje pristupa i uređaja.¹⁰⁹

Bolesnici koji nisu podobni za ZAZ imaju jasnu korist od TAVI u poređenju sa konzervativnim tretmanom što uključuje balon valvuloplastiku, kao što je pokazano randomizovanim istraživanjem (1-godišnji mortalitet 31 % nasuprot 51 % i značajno smanjenje simptoma sa manjim brojem hospitalizacija).⁹⁹ Prvo randomizovano istraživanje koje je poredilo ZAZ i TAVI kod visoko rizičnih ali operabilnih bolesnika pokazalo je da TAVI nije inferioran u smislu 1-godišnjeg preživljavanja (24.2 % vs 26.8 %), sa značajnim funkcionalnim poboljšanjem u obe grupe.⁹⁷ Analiza sekundarnih ishoda je pokazala da TAVI ima veći rizik od cerebrovaskularnih događaja i vaskularnih komplikacija i ima veću incidencu paravalvularnih regurgitacija, iako je većina blaga. Međutim, krvarenje i postoperativna AF su češće posle hirurije. Interpretacija rezultata PARTNER istraživanja treba da uzme u obzir specifične indikacije i kontraindikacije za TAVI i stručnost hirurga i interventnih kardiologa uključenih centara.^{97,99}

5.4 Indikacije za intervenciju

5.4.1 Indikacije za zamenu aortnog zalistka

Indikacije za ZAZ su prikazane u tabeli 9 i na slici 2.

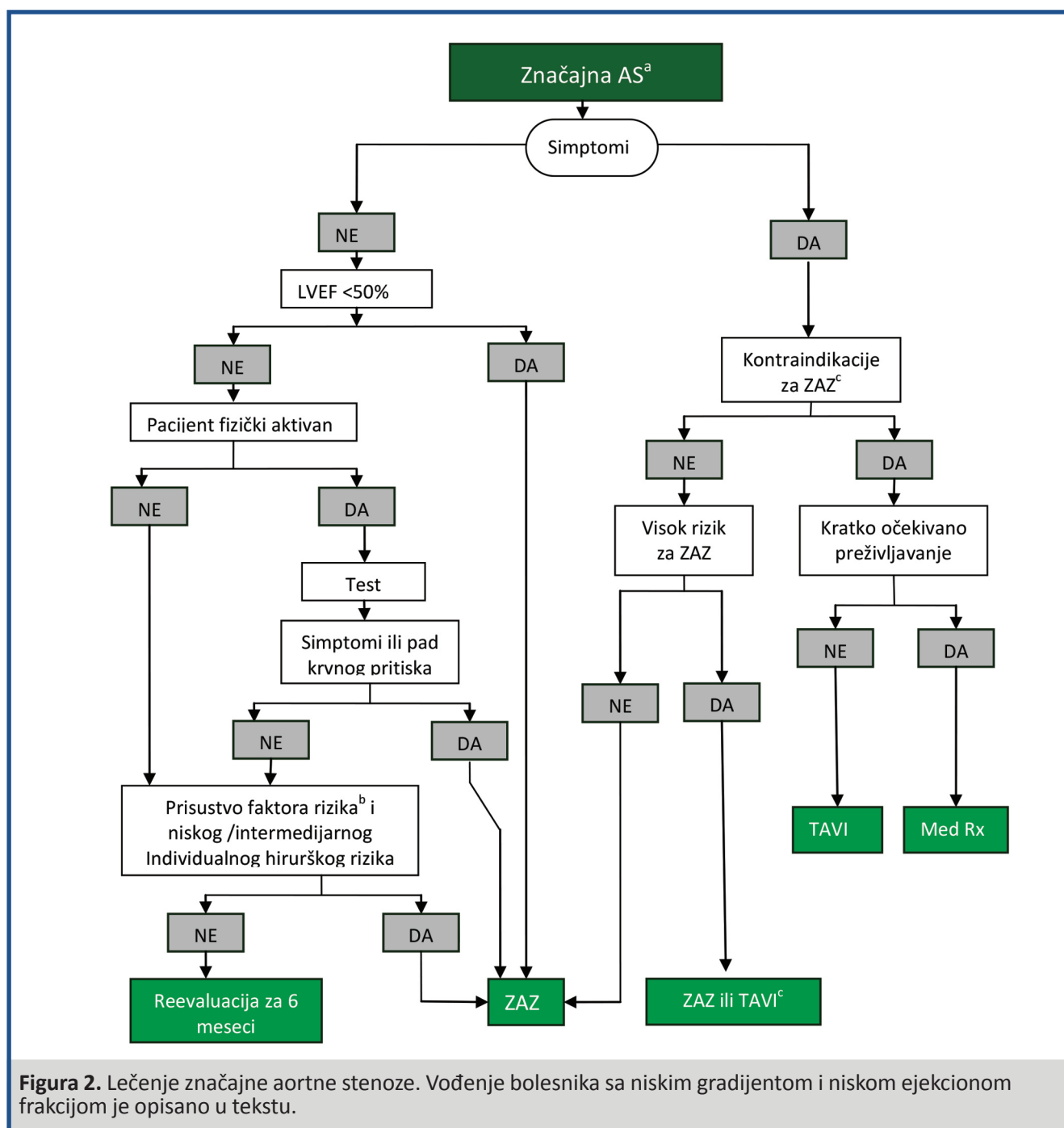
Rana zamena zalistka se preporučuje kod svih simptomatskih bolesnika sa značajnom AS. Sve dok je srednji gradijent >40 mmHg ne postoji donja granica EF za operaciju.

Tretman bolesnika sa klasičnim „low flow low gradient AS” (površina ušća <1 cm², EF <40 %, srednji gradijent <40 mmHg) je komplikovaniji. U slučaju kada je snižena EF dominantno usled povišenog naknadnog opterećenja (afterload), funkcija LV se obično popravlja posle operacije.^{22,79,110} Nasuprot tome, ukoliko je primarni uzrok loše EF ožiljak posle ekstenzivnog infarkta miokarda ili kardiomiopatije, poboljšanje funkcije LV nakon ZAZ je nesigurno. Kod bolesnika sa niskim gradijentom i dokazanom očuvanom kontraktilnom rezervom savetuje se operacija.²² Mada je kod bolesnika bez kontraktilne rezerve povećan operativni mortalitet, ZAZ poboljšava EF i klinički status i kod takvih bolesnika.^{22,78,110} Konačna odluka treba da uzme u obzir kliničko stanje bolesnika (posebno prisustvo i obim komorbiditeta), stepen kalcifikacije zalistka, proširenost koronarne bolesti, izvodljivost revaskularizacije. Nedavno prepoznat entitet AS paradoksnog niskog protoka i niskog gradijenta sa normalnom EF zahteva specijalnu pažnju zbog ograničenih podataka o prirodnom toku i ishodu nakon operacije.^{76,79} Kod takvih slučajeva treba operisati samo kada postoje simptomi.

Kada postoji značajna asimptomatska aortna stenoza, postupak je i dalje nejasan. Poslednja istraživanja ne pružaju ubedljive podatke koji bi ukazivali na potrebu za ranom ZAZ, čak i kod veoma značajne AS.^{88–91,111,112} Odluku da se asimptomatski bolesnik operiše treba doneti vrlo pažljivo poređenjem koristi i rizika.

Rana hirurgija je indikovana kod asimptomatskih bolesnika sa sniženom EF koja nije usled drugih uzroka ili kod onih sa padom arterijskog pritiska na testu opterećenja.^{21, 83,90,93}

Treba operisati bolesnike sa niskim operativnim rizikom, sa normalnom tolerancijom napora i sledećim parametrima:



AS – aortna stenozа, ZAZ – zamena aortnog zalistka, BSA – body surface area (telesna površina), LVEF – ejekciona frakcija leve komore, Med Rx – farmakološka terapija, TAVI – transcater aortic valve implantation (transkateterska implantacija aortnog zalistka), ^aVidi tabelu 4 za definiciju značajne aortne stenozе, ^bOperaciju treba razmotriti (IIaC) ako je prisutan neki od faktora (maksimalna brzina >5.5 m/s); značajne kalcifikacije na zalistku+brzina progresije maksimalne transvalvularne brzine.

- veoma značajna AS sa maksimalnom brzinom >5.5 m/s,^{91,112} ili
 - kombinacija opsežnih kalcifikacija zalistka sa brzim porastom maksimalne brzine ≥0.3 m/s godišnje.⁸⁹
- Operaciju takođe treba planirati kod bolesnika sa niskim operativnim rizikom, sa normalnom tolerancijom napora i sledećim parametrima:
- značajno povišen BNP koji se ne može objasniti drugim uzrokom,⁸⁵⁻⁸⁷
 - povećanje srednjeg gradijenta pritiska u naporu >20 mmHg^{80,81} ili
 - značajna hipertrofija LV bez dugogodišnje hipertenzije.⁹²

Kod bolesnika bez ovih faktora rizika bolje je redovno kontrolisati bolesnike nego ih rano operisati.

5.4.2 Indikacije za balon valvuloplastiku

Balon valvuloplastiku treba koristiti kao most do ZAZ ili TAVI kod hemodinamski nestabilnih visokorizičnih bolesnika ili kod bolesnika sa simptomatskom značajnom AS koji moraju na hitnu nekardiološku operaciju (klasa preporuka IIb, nivo dokaza C). Balon valvuloplastika može biti i palijativna mera u izabranim slučajevima kada je zbog značajnih komorbiditeta kontraindikovana ZAZ, a TAVI nije opcija.

5.4.3 Indikacije za transkatetersku implantaciju aortnog zalistka

TAVI treba izvoditi u centrima sa dostupnom kardiohirurgijom. Odluku treba da donese „Kardiohirurški tim” koji procenjuje rizik za svakog bolesnika, kao i tehničku izvodljivost TAVI.¹¹³

Treba prepoznati eventualne kontraindikacije, kliničke i anatomske (tabela 10). Izabrani bolesnici treba da imaju očekivano trajanje života više od 1 godine. Treba da imaju mogućnost da dobiju bolji kvalitet života uzimajući u obzir komorbiditete.

Prema sadašnjim podacima TAVI se preporučuje kod bolesnika sa značajnom simptomatskom AS koji su prema odluci kardiohirurškog tima nepodobni za klasičnu operaciju zbog značajnih komorbiditeta (tabela 11, shema 2).

Među visokorizičnim bolesnicima koji su kandidati za hirurgiju, odluku o operaciji treba doneti za svakog pojedinačno. TAVI treba razmotriti kao alternative hirurgiji kod onih bolesnika kod kojih je to predložio kardiohirurški tim, uzimajući u obzir prednosti i mane obe tehnike. Logistički EuroSCORE ≥ 20 % je predložen kao indikacija za TAVI, ali poznato je da EuroSCORE značajno precenjuje operativni mortalitet.¹¹³ Upotreba STS scoring sistema >10 % može dati realističniju procenu operativnog rizika.⁴⁰ Sa druge strane fragilna aorta, istorija zračenja grudnog koša ili prolazni koronarni graftovi mogu činiti bolesnika manje podložnim ZAZ bez obzira na logistički EuroSCORE <20 % /STS skor <10 %. Kako ne postoji savršeni skor konačnu procenu rizika treba da da kardiohirurški tim uzimajući u obzir kombinaciju skorova.¹¹³

Prema dosadašnjim saznanjima kod bolesnika sa srednjim rizikom ne treba raditi TAVI. Ta tema ostaje otvorena.

5.5 Farmakološka terapija

Progresija degenerativne AS je aktivni proces, nalik aterosklerozi. Mada većina retrospektivnih izveštaja pokazuje korist od statina i ACE inhibitora randomizovana istraživanja stalno pokazuju da statini ne utiču na prognozu AS.^{114,115} Ne treba koristiti statine kod AS ako im je jedina svrha usporavanja bolesti. Sa druge strane, treba strogo redukovati faktore rizika za aterosklerozu, sledeći preporuke sekundarne prevencije ateroskleroze.¹¹⁶

Simptomatski bolesnici zahtevaju ranu intervenciju zato što nijedna farmakološka terapija ne menja prirodan tok bolesti. Ipak, bolesnici koji nisu kandidati za hirurgiju ili TAVI ili koji čekaju planiranu intervenciju mogu dobijati digoxin, diuretike, ACE inhibitore, ili ARB ako imaju simptome SI. Takođe, treba lečiti udruženu arterijsku hipertenziju.

Treba izbegavati hipotenziju i bolesnike treba redovno kontrolisati.

Značajno je održavanje sinusnog ritma.

5.6 Serijsko praćenje

Značajno je asimptomatske bolesnike edukovati o potrebi da se redovno kontrolišu kao i da prijave simptome kada se pojave. Testom opterećenja se utvrđuje preporučeni nivo aktivnosti. Praćenje je pre svega ehokardiografsko. Prati se hemodinamska progresija, funkcija i hipertrofija LV, kao i ushodna aorta. Interval praćenja treba odrediti na inicijalnom pregledu.

Asimptomatsku značajnu AS treba kontrolisati svakih 6 meseci. Prati se pojava simptoma, promena u toleranciji napora (ako su simptomi nejasni, uraditi test opterećenjem) i promene u eho parametrima. Može se pratiti i vrednost natriuretskog peptida.

Tabela 10. Kontraindikacije za transkatetersku implantaciju aortnog zalistka

Apsolutne kontraindikacije
Nepostojanje kardiohirurškog tima i kardiohirurgije u istoj ustanovi.
Kardiohirurški tim nije ustanovio da je TAVI prikladna zamena kardiohirurgiji.
Klinički
Procenjeno trajanje života <1 g
Poboljšanje kvaliteta života nakon TAVI malo verovatno obzirom na komorbiditete
Značajna bolest drugog zalistka koja veoma doprinosi bolesnikovim tegobama i može se tretirati samo hirurški
Anatomski
Neodgovarajuća veličina anulusa (<18 mm, >29 mm ^a).
Tromb u levoj komori.
Aktivni endokarditis.
Povećan rizik od zatvaranja ušća koronarne arterije (asimetrična kalcifikacija zalistka, mala udaljenost između anulusa i ušća koronarne arterije, mali aortni sinusi).
Plak sa mobilnim trombima u ushodnoj aorti ili luku.
Za transfemoralni/subklavijalni pristup: neadekvatan vaskularni pristup (veličina krvnog suda, kalcifikacije, tortuozitet).
Relativne kontraindikacije
Bikuspidni ili nekalcifikovan zalistak.
Koronarna bolest koja zahteva revaskularizaciju.
Hemodinamska nestabilnost.
LVEF <20 %.
Za transapikalni pristup: značajna plućna bolest, apeks nije dostupan.

ZAZ – zamena aortnog zalistka; LV – leva komora; LVEF – ejekciona frakcija leve komore; TAVI – transcateter aortic valve implantation (transkateterska implantacija aortnog zalistka), ^aKontraindikacije za upotrebu sadašnjih uređaja

Tabela 11. Preporuke za korišćenje transkateterske implantacije aortnog zalistka

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
TAVI treba da izvede multidisciplinarni kardiohirurški tim koji uključuje kardiologa, kardiohirurga i drugog specijalistu po potrebi.	I	C	
TAVI treba raditi samo u bolnicama koje imaju i kardiohirurgiju.	I	C	
TAVI je indikovana kod bolesnika sa značajnom simptomatskom AS koji nisu podobni za ZAZ po procerni kardiohirurškog tima i koji imaju šansu za poboljšanje kvaliteta života i imaju očekivano trajanje života više od godinu dana uzimajući u obzir komorbiditete.	I	B	99
TAVI treba razmotriti kod visokorizičnih bolesnika sa značajnom simptomatskom AS koji mogu biti podobni za operaciju, ali je kardiohirurški tim procenio da je bolja opcija TAVI uzimajući u obzir individualni rizik i anatomske podobnost.	IIa	B	97

AS – aortna stenoza; ZAZ – zamena aortnog zalistka; TAVI – transcater aortic valve implantation (transkateterska implantacija aortnog zalistka), ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference podržavaju klasu I (A+B) i IIa+IIb (A+B) preporuka

Kada postoje značajne kalcifikacije, blaga i umerena AS kontrolišu se godišnje. Mladi bolesnici sa blagom AS bez značajnih kalcifikacija se kontrolišu na 2–3 godine.

5.7 Specijalna grupa bolesnika

Kombinovana ZAZ i CABG nosi veći rizik nego izolovana ZAZ.³²⁻³⁵ Ipak ZAZ dugo nakon CABG takođe nosi značajan rizik. Mada nema randomizovanih prospektivnih istraživanja, podaci iz retrospektivnih istraživanja ukazuju da bolesnici kod kojih je indikovana CABG i koji imaju umerenu AS (srednji gradijent uz dobru funkciju LV 25-40 mmHg, površina ušća 1.0–1.5 cm²) imaju korist od udružene ZAZ. Takođe je sugerisano da ako je starost bolesnika <70 godina i da je brzina progresije 5mmHg godišnje bolesnici mogu imati korist od zamene zalistka kod CABG ako je maksimalni gradijent iznad 30 mmHg.¹¹⁷ Preporučuje se individualna procena uzimajući u obzir BSA, hemodinamske podatke, kalcifikaciju listića, brzinu progresije AS, očekivano trajanje života i komorbiditete, kao i individualan rizik od udružene operacije u odnosu na kasnu reoperaciju.

Bolesnicima sa značajnom simptomatskom AS i difuznom koronarnom bolešću koji ne mogu biti revaskularizovani ne treba uskratiti ZAZ bez obzira što su grupa visokog rizika.

Preporuka nekoliko istraživanja je da postoji potencijalna korist od perkutane koronarne intervencije umesto CABG kod bolesnika sa AS. Ipak raspoloživi podaci nisu dovoljni da preporuče taj pristup sem kod visokorizičnih bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom ili kod bolesnika sa neznajnom AS.

Izvodljiva je kombinacija TAVI i perkutane koronarne intervencije, ali je potrebno još podataka da bi se izveo zaključak o preporuci. Odluka da se primene te metode, kao i njihov redosled, donosi se za svakog bolesnika pojedinačno imajući u vidu kliničko stanje, koronarnu anatomiju i ugrožen miokard.

Kada postoji MR udružena sa značajnom AS, ona može biti procenjena u prisustvu velikog pritiska u komori i njen značaj treba proceniti pažljivo (vidi opšte komentare, sekcija 3). Sve dok su listići morfološki normalni (nema prolapsa, post-reumatskih promena ili znakova infektivnog endokarditisa), normalan dijametar mitralnog anulusa i normalna geometrija LV, nije potrebno operisati mitralni zalistak.

Udružena aneurizma/dilatacija aorte zahteva isti tretman kao kod AR (vidi sekciju 4).

Za kongenitalnu AS videti preporuke o urođenim manama kod odraslih.¹¹

6. Mitralna regurgitacija

MR je druga najčešća bolest zalistaka u Evropi koja zahteva operaciju.¹ Dobri rezultati kod rekonstrukcije zalistka su nametnuli da se redefiniše terapija. Ovo poglavlje se, prema mehanizmu nastanka MR, bavi odvojeno primarnom i sekundarnom MR.¹¹⁸ U retkim slučajevima kada postoje oba mehanizma, jedan od njih je dominantan i prema njemu se upravlja lečenje.

6.1 Primarna mitralna regurgitacija

Primarna MR obuhvata sve slučajeve kada postoji oštećenje mitralnog aparata. Smanjenje incidence reumatske groznice i produžen životni vek uticali su na to da degenerativna MR postane najčešća.^{1,2,12} Endokarditisom se bave odvojene specifične preporuke ESC.¹⁰

6.1.1 Procena

Akutna mitralna regurgitacija

Akutna mitralna regurgitacija zbog rupture papilarnog mišića može biti uzrok akutnog plućnog edema ili šoka kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Klinički nalaz može biti obmanjujući: leziju potcenjuje tih ili nečujan šum i nalaz ehokardiografskog kolor doplera. Na dijagnozu može da ukaže postojanje hiperdinamskog stanja kod akutne SI. Hitna ehokardiografija je od najvećeg značaja.^{12,119}

Akutnu MR može da izazove i infektivni endokarditis i trauma grudnog koša.

Hronična mitralna regurgitacija

Kliničkim pregledom se postavlja sumnja da postoji MR i koliko može biti značajna prema intenzitetu i trajanju sistolnog šuma, kao i prisustvu trećeg srčanog tona.¹²

Osnovni principi za invazivnu i neinvazivnu dijagnostiku su kao u preporukama navedenim u Opštim komentarima (sekcija 3).

Specifičnosti vezane za MR su:

- Ehokardiografija je osnovna metoda i njome se procenjuje značaj, mehanizam, mogućnost rekonstrukcije i posledice.¹⁷

Tabela 12. Indikacije za operaciju kod značajne primarne mitralne regurgitacije

	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Rekonstrukcija mitralnog zalistka je tehnika izbora kada se smatra da će biti trajna.	I	C	
Operacija je indikovana kod simptomatskih bolesnika sa LVEF>30 % i LVESD<55 mm.	I	C	127,128
Operacija je indikovana kod asimptomatskih bolesnika sa disfunkcijom LV (LVESD≥45 mm i/ili LVEF≤60 %).	I	B	
Operaciju treba razmotriti kod asimptomatskih bolesnika sa očuvanom funkcijom LV i novonastalom atrijalnom fibrilacijom ili plućnom hipertenzijom (sistolni plućni pritisak u miru>50 mmHg).	IIa	C	
Operaciju treba razmotriti kod asimptomatskih bolesnika sa očuvanom funkcijom LV, šansom za trajnu rekonstrukciju, niskim operativnim rizikom i prolapsom zalistka i LVESD≥40 mm.	IIa	C	
Operaciju treba razmotriti kod bolesnika sa značajnom disfunkcijom LV (LVEF<30 % i/ili LVESD>55 mm) koja je refraktorna na farmakološku terapiju sa velikom verovatnoćom za trajnu rekonstrukciju i malo komorbiditeta.	IIa	C	
Operaciju treba razmotriti kod bolesnika sa značajnom disfunkcijom LV (LVEF<30 % i/ili LVESD>55 mm) koja je refraktorna na farmakološku terapiju sa malom verovatnoćom za trajnu rekonstrukciju i malo komorbiditeta.	IIb	C	
Operaciju treba razmotriti kod asimptomatskih bolesnika sa očuvanom funkcijom LV, velikom verovatnoćom za trajnu rekonstrukciju, niskim hirurškim rizikom i: - dilatacijom leve pretkomore (volumni index ≥60 ml/m ² BSA) i sinusnim ritmom, ili - plućnom hipertenzijom u naporu (SPAP≥60 mmHg u naporu).	IIb	C	

BSA – body surface area (telesna površina); LV – leva komora; LVEF – ejectionna frakcija leve komore; LVESD – endsistolni dijamentar leve komore; SPAP – sistolni pritisak u arteriji pulmonalis, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference podržavaju klasu I (A+B) i IIa+IIb (A+B) preporuka

Kriterijumi za definisanje značajne MR su navedeni u tabeli 5. U proceni značajnosti MR se može koristiti više metoda. Treba napustiti planimetriju regurgitirajućeg mlaza; ta mera je loše reproducibilna i zavisi od više faktora. Tačnije je merenje širine vene kontrakta (*vena contracta*), najužeg dela regurgitirajućeg mlaza. Kada je izvodljivo, imajući na umu ograničenja, polje proksimalnog ubrzanja – PISA metoda (*Proximal isovelocity surface area*) je metoda izbora za procenu volumena regurgitacije i EROA uzimajući u obzir poznata ograničenja. Konačna procena značajnosti zahteva integraciju dopler i morfoloških informacija i uklapanje tih nalaza sa veličinom LV, LP i plućnim pritiskom (tabela 5).¹⁷ TTE omogućava preciznu anatomsku definiciju različitih oštećenja. Opis se daje prema segmentnoj i funkcionalnoj anatomskej podeli prema Carpentieru da bi se procenila izvodljivost rekonstrukcije zalistka. TTE takođe procenjuje dimenzije mitralnog anulusa.¹⁷

TEE se često koristi u pripremi za operaciju, mada je TTE, u iskusnim rukama, često dovoljan.¹²⁰ Svakako treba istaći da preoperativna procena valvule zahteva iskustvo.¹⁷

Intraoperativni TEE je značajan za procenu uspešnosti rekonstrukcije mitralne valvule i omogućava trenutnu hiruršku korekciju ako je neophodno.

3D TEE može pružiti više informacija.¹²¹ Posledice MR na veličinu srca se procenjuju ehokardiografski merenjem volumena LP, veličine i EF LV, sistolnog pritiska u plućnoj arteriji i funkcije RV.

- Određivanje funkcionalnog kapaciteta testom opterećenja može doprineti proceni.¹²² U iskusnim rukama stress eho test služi za procenu promena u MR, sistolnom pritisku u plućnoj arteriji i funkciji LV u naporu.^{21,123,124} Nove tehnike kao što su kardiopulmonalni

test opterećenja, globalni logitudinalni strej (merenjem metodom spekl trekinga) i promene u volumenima LV uzrokovane naporom, EF i globalni strej mogu predvideti postoperativnu disfunkciju LV.¹²⁴

- Kod MR je procenjivana i neurohumoralna aktivacija, nekoliko istraživanja je ukazalo na BNP kao marker u predikciji ishoda. Granična vrednost od ≥105pg/ml je dobijena u derivacionoj kohorti i kasnije potvrđena u validacionoj kohorti. Identifikuje asimptomatske bolesnike u riziku da dobiju SI, disfunkciju LV ili da umru tokom srednjeročnog praćenja.¹²⁵ Nizak nivo BNP ima negativnu prediktivnu vrednost i pomaže u praćenju asimptomatskih bolesnika.¹²⁶

6.1.2 Prirodni tok

Akutna MR se loše toleriše i zahteva intervenciju. Kod bolesnika sa rupturom horde stanje se može stabilizovati. Ipak, ako se ne operiše ima nepovoljan prirodni tok usled razvoja plućne hipertenzije.

Kod asimptomatske značajne hronične MR procenjen petogodišnji mortalitet zbog bilo kog uzroka, srčanog uzroka i srčanih događaja (smrt zbog srčanog uzroka, HF ili novonastale AF lečene medikamentno) bila je 22+3 %, 14+3 %, i 33+3 % po redu.¹¹⁸

Osim simptoma prediktori lošeg ishoda su, starost, AF, značajnost MR (naročito EROA), plućna hipertenzija, dilatacija LP, povećan endsistolni dijamentar LV i loša EF.^{118,127,133}

6.1.3 Rezultati operacije

Uprkos odsustva randomizovanog poređenja rezultata zamene i rekonstrukcije zalistka, široko je prihvaćeno da je, ukoliko je izvodljivo, bolje vršiti rekonstrukciju zalistka kod teške MR. U poređenju sa zamenom rekonstrukcija ima manji perioperativni mortalitet, bolje preživljavanje, bolje očuvanje funkcije LV i niži dugoročni morbiditet (tabela 7).

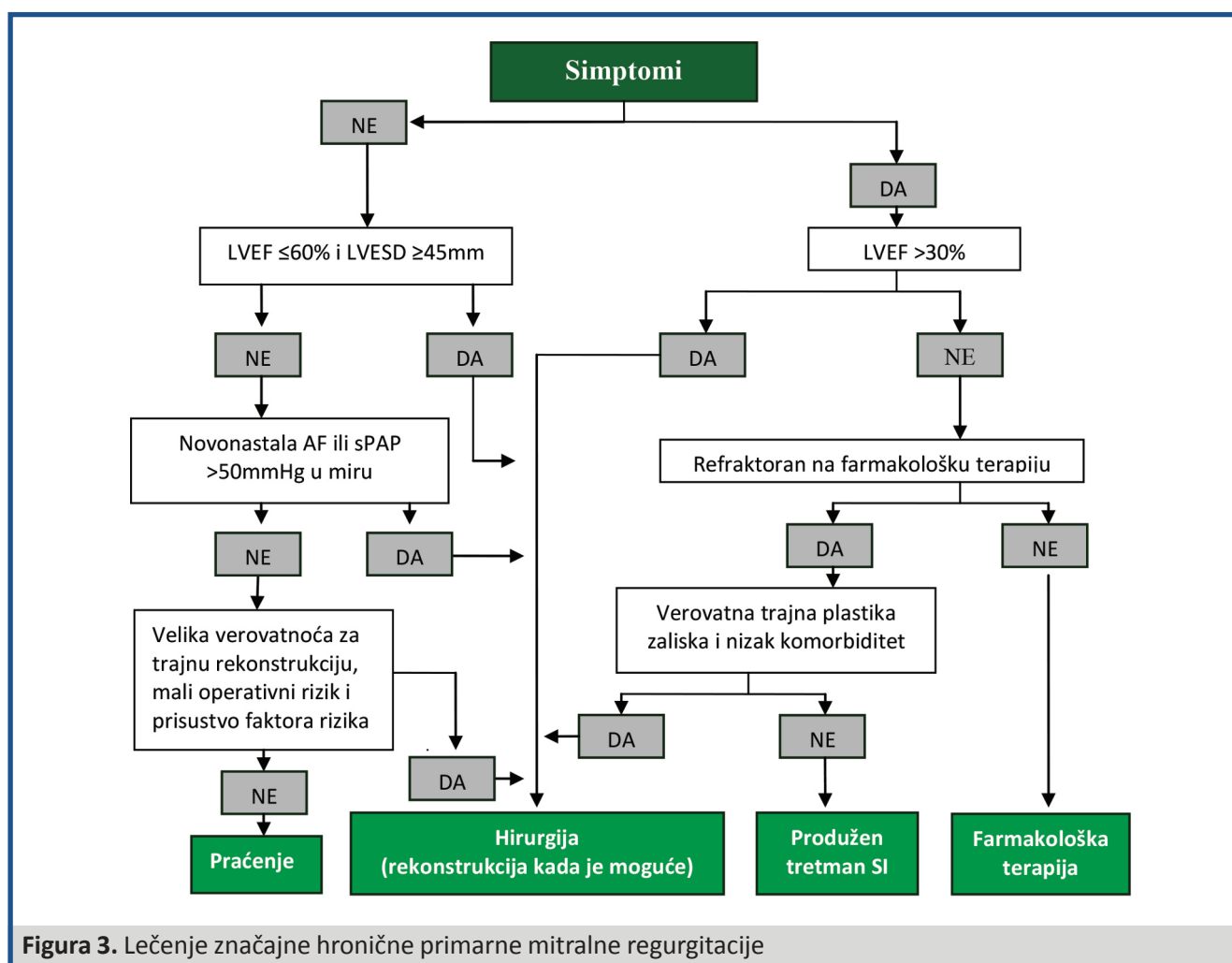


Figura 3. Lečenje značajne hronične primarne mitralne regurgitacije

AF – atrijalna fibrilacija; SI – srčana insuficijencija; LVEF – ejekciona frakcija leve komore; LVESD – endsistolni dijametar leve komore; SPAP – sistolni pritisak u plućnoj arteriji. ^aKada postoji velika verovatnoća trajne rekonstrukcije zaliska pri niskom riziku, rekonstrukciju zaliska treba razmotriti (IIaC) kod bolesnika sa prolapsom zaliska i $LVESD \geq 40\text{ mm}$; rekonstrukciju zaliska treba razmotriti (IIbC) ako je prisutan neki od faktora: volumen leve pretkomore $\geq 60\text{ ml/m}^2\text{BSA}$ i sinusni ritam ili plućna hipertenzija u naporu ($SPAP \geq 60\text{ mmHg}$). ^bProduženo lečenje SI podrazumeva sledeće: srčana resinhronizaciona terapija; mehaničke ventrikularne potporne pumpe, srčani bezbednosni uređaji; transplantacija srca.

Osim simptoma, najbolji prediktori postoperativnog ishoda su starost, AF, preoperativna funkcija LV, plućna hipertenzija i mogućnost rekonstrukcije zaliska. Najbolji rezultati se dobijaju kod bolesnika sa preoperativnom $EF > 60\%$. Ranije je bilo široko prihvaćeno da je granična vrednost za kod mlatećeg mitralnog listića (*flail leaflet*) ESDLV 45 mm, dok je $LVESD \geq 40\text{ mm}$ ($\geq 22\text{ mm/BSA}$) povezan sa povećanim mortalitetom ukoliko se leči samo konzervativno.¹³¹ Kao dodatak inicijalnim merenjima praćenje promena dimenzija LV i sistolne funkcije takođe treba uzeti u obzir kada se odlučuje o operaciji, mada je potrebno još validacije.¹³³

Od posebnog interesa je mogućnost trajne rekonstrukcije mitralnog zaliska. Degenerativno izmenjen mitralni zalisk sa segmentnom prolapsom zaliska može biti uspešno rekonstruisan sa niskim rizikom za reoperaciju. Nisu dobri rezultati reparacije kod reumatskih lezija, opširnog prolapsa zaliska i MR sa kalcifikacijama zaliska ili anulusa.¹³⁴ Sve je veća stručnost hirurga u rekonstruisanju zalistaka.¹³⁵

Bolesnike podobne za rekonstrukciju treba operisati u centrima sa iskustvom i velikom stopom uspešnih operacija.^{32-35,44,135}

Kada rekonstrukcija nije moguća, indikovana je zamena zaliska sa očuvanjem subvalvularnog aparata.

6.1.4 Perkutane intervencije

Razvijene su kateterske intervencije kojima se MR koriguje perkutano. Jedina koja je ispitana kod organske MR je –edge to edge– procedura. Podaci iz studije EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study)¹³⁶ i rezultati registara u Evropi¹³⁷ i SAD sugerišu da MitraClip procedura ima procenat uspešnosti oko 75 % (postproceduralnu $MR \leq 2+$), sigurna je i dobro je tolerišu čak i bolesnici u teškom opštem stanju. Procenat onih koji prežive godinu dana bez operacije mitralnog zaliska i bez značajne MR je oko 55 %. Procedura je manje efektivna u redukciji MR od operacije mitralnog zaliska. Bolesnici su praćeni do 2 godine (Studija EVEREST II). Kod 20 % bolesnika je bila potrebna reintervencija tokom prve godine. Primenljivost procedure je ograničena time što moraju biti zadovoljeni precizni ehokardiografski kriterijumi da bi bolesnik bio podoban.¹³⁶ U slučaju neuspešne klip procedure nekada je moguća rekonstrukcija zaliska, mada je zamena potrebna kod oko 50% bolesnika.

6.1.5 Indikacije za intervenciju

Urgentna hirurgija je indikovana kod bolesnika sa akutnom značajnom MR. Ruptura papilarnog mišića zahteva hitnu operaciju nakon hemodinamske stabilizacije koja se postiže intraaortnom balon pumpom, pozitivnim inotropnim agensima i kada je moguće vazodilatatorima. Operacija u većini slučajeva podrazumeva zamenu zalistka.¹¹⁹

Indikacije za operaciju kod značajne hronične primarne MR su prikazane u tabeli 12 i slici 3.

Odluka da se valvula rekonstruiše ili zameni zavisi od anatomije zalistka, stručnosti hirurga i stanja bolesnika. Operacija je indikovana kod bolesnika koji imaju simptome usled hronične MR, ali nemaju kontraindikacija za operaciju.

Kod EF<30 % trajna hirurška rekonstrukcija može poboljšati simptome, mada je efekat na preživljavanje uglavnom nepoznat. U takvoj situaciji odluka da se operiše zavisi od komorbiditeta, odgovora na farmakološku terapiju, mogućnosti uspešne rekonstrukcije.

Kandidati za perkutanu „edge to edge” proceduru su bolesnici sa simptomatskom značajnom primarnom MR koji ispunjavaju eho kriterijume, a od strane kardiohirurškog tima su proglašeni inoperabilnim i imaju očekivano trajanje života preko 1 godine. (preporuka klasa IIb, nivo dokaza C).

Lečenje asimptomatskih bolesnika je kontroveržno kako ne postoje randomizovane studije; ipak, asimptomatske bolesnike sa značajnom MR treba operisati, posebno ako je izvodljiva rekonstrukcija zalistka.^{138,139}

Kod bolesnika sa znacima disfunkcije LV (EF≤60 % i/ili ESDLV≥45 mm), indikovana je operacija čak i kada je velika verovatnoća zamene zalistka. Kod bolesnika sitne građe treba koristiti manje vrednosti ESDLV.

Kod očuvane funkcije LV treba planirati operaciju u slučaju pojave AF ili plućne hipertenzije (sistolni pritisak u plućnoj arteriji >50 mmHg).⁴⁷

Rezultati skorašnjih prospektivnih istraživanja ukazuju na indikacije za operaciju kod bolesnika sa niskim operativnim rizikom kada postoji mogućnost za rekonstrukciju zalistka:

- prolaps zalistka i ESDLV ≥40 mm (≥22 mm/m² kod bolesnika sitne građe)¹³¹
- sistolni plućni pritisak>60 mmHg u naporu,^{21,123} bolesnik u sinusnom ritmu sa značajnom dilatacijom leve pretkomore (volumni indeks ≥60 ml/m² BSA)¹³²

Druge asimptomatske bolesnike treba pratiti do pojave simptoma ili dok se ne dostignu ranije preporučene granične vrednosti. Takav pristup podrazumeva redovno i pažljivo praćenje.¹³⁸

Kod bolesnika kod kojih postoji sumnja u izvodljivost rekonstrukcije zalistka potrebno je pažljivo praćenje. U ovoj grupi operativni rizik i/ili komplikacije zbog veštačkog zalistka prevažu prednosti operacije u ranom stadijumu. Njih treba pratiti do trenutka kada se pojave simptomi ili objektivni znaci disfunkcije LV.

Kada se ispune uslovi za operaciju prema preporukama treba je izvršiti u roku od 2 meseca jer je pojava čak i blagih simptoma pre operacije povezana sa pogoršanjem srčane funkcije nakon operacije.^{139,140}

Konačno nedostaju podaci o koristi od operacije kod bolesnika sa prolapsom mitralnog zalistka, očuvanom

funkcijom LV i rekurentnim komorskim aritmijama uprkos terapiji.

6.1.6 Farmakološka terapija

Kod akutne mitralne regurgitacije smanjenje pritiska punjenja se postiže nitratima i diureticima. Na nitroprusid smanjuje naknadno opterećenje (*afterload*) i frakciju regurgitacije kao i intra-aortna balon pumpa. Inotropne agense i intraaortnu balon pumpu treba uključiti u slučaju hipotenzije.

Nema dokaza da su vazodilatatori (uključujući i ACE inhibitore) korisni kod hronične MR bez SI i ne treba ih primenjivati kod ove grupe bolesnika. Međutim, kada dođe do SI, ACE inhibitori su korisni i treba ih primeniti kod bolesnika sa značajnom MR i simptomima koji nisu kandidati za operaciju ili kod kojih postoje simptomi i nakon operacije. Moguće je imati korist i od beta blokatora i spironolaktona.¹³

6.1.7 Serijsko testiranje

Asimptomatske bolesnike sa umerenom MR i očuvanom funkcijom LV treba kontrolisati klinički godišnje, a ehokardiografski jednom u dve godine. Asimptomatske bolesnike sa značajnom MR i očuvanom funkcijom LV treba kontrolisati klinički na 6 meseci, a ehokardiografski godišnje. Interval praćenja treba da je kraći ukoliko se ne raspolaže rezultatima od ranije i ukoliko se pokaže da postoji brza progresija. Bolesnike treba savetovati da odmah prijave bilo koju promenu stanja.

6.2 Sekundarna mitralna regurgitacija

Kod sekundarne MR koja se još naziva i „funkcionalna”, listići i horde su normalne strukture i MR nastaje zbog geometrijske distorzije subvalvularnog aparata koja nastaje kod uvećanja LV i remodelovanja kod idiopatske kardiomiopatije i CAD. Sekundarna MR se često naziva i ishemijska iako to ne mora da znači da postoji ishemijska miokarda. Dakle, sekundarna MR nije primarna bolest zalistka, već nastaje usled zatezanja (apikalno i lateralno pomeranje papilarnih mišića, dilatacija anulusa) i smanjenih sila zatezanja, usled disfunkcije LV (smanjena kontraktilnost i/ili disinhronija LV).^{12,17}

6.2.1 Procena

Kod hronične sekundarne MR šum je često blag i njegov intenzitet nije povezan sa značajnošću MR. Ishemijska MR je dinamsko stanje i njena značajnost varira od uslova punjenja, hipertenzija, farmakološka terapija, vežbanje. Dinamska komponenta se može proceniti testom opterećenja. Zbog povećanog plućnog vaskularnog pritiska može doći do akutnog plućnog edema.¹⁴¹

Ehokardiografski pregled je koristan za dijagnozu MR i diferencijaciju primarne od sekundarne kod bolesnika sa koronarnom bolešću i SI.

Nakon infarkta miokarda i kod bolesnika sa SI treba raditi ehokardiografski pregled da bi se ustanovila i kvantifikovala eventualna MR. Kao kod primarne MR planimetrija regurgitirajućeg mlaza precenjuje značajnost ishemijske MR i loše je reproducibilna: širina *vene contracte* daje bolju procenu. Kod sekundarne MR se

koriste niže granične vrednosti za značajnost (20 mm² ROA i 30 ml za volume regurgitacije (tabela 5)).^{17,118,142} Procena sistolne funkcije LV je otežana prisustvom MR.

Ishemijska MR je dinamsko stanje: u proceni ima značaja test opterećenja. Ehokardiografska kvantifikacija tokom testa opterećenja je izvodljiva, omogućava demonstraciju dinamskih karakteristika i ima prognostički značaj. Povećanje EROA ≥ 13 mm² je povezano sa značajnim porastom relativnog rizika od smrti i hospitalizacija zbog srčane dekompenzacije.¹⁴³ Ostaje da se utvrdi prognostički značaj testa opterećenja u predviđanju rezultata operacije. Prognostički značaj dinamske MR nije obavezno isti kao značaj sekundarne MR zbog idiopatske kardiomiopatije.

Za upotpunjavanje dijagnoze značajna je procena stanja srčanih krvnih sudova i mogućnost revaskularizacije.

Kod bolesnika sa niskom EF obavezno je utvrditi prisustvo i obim vijabilnosti miokarda jednom od raspoloživih tehnika (dobutaminski stress eho test, SPECT, PET, CMR).

Kod bolesnika kod kojih se vrši revaskularizacija miokarda odluku da se MR operiše ili ne operiše treba doneti pre operacije zato što opšta anestezija umanjuje MR. Nekada je u operacionoj sali potrebno menjati prethodno opterećenje (*preload*) i naknadno opterećenje (*afterload*) radi procene MR.¹⁴⁴

6.2.2 Prirodan tok

Bolesnici sa hroničnom ishemijskom MR imaju lošu prognozu.^{118,142} Prisustvo značajne CAD i disfunkcije LV ima prognostički značaj. Doprinos MR lošoj prognozi nije sasvim jasan. Svakako povećanje MR je povezano sa lošim ishodom.¹⁴²

O bolesnicima sa sekundarnom MR koja nije ishemijske etiologije zna se manje¹⁴⁵ i teško je sprovesti preciznu analizu. Sprovedeno je nekoliko istraživanja na malim serijama bolesnika. Neke studije su pokazale nezavisnu povezanost značajne MR i loše prognoze.

6.2.3 Rezultati operacije

Operacija zbog sekundarne MR ostaje izazov. Operativni mortalitet je veći nego kod primarne MR i dugoročna prognoza je gora zbog uglavnom značajnih komorbiditeta (tabela 7). Kod bolesnika sa ishemijskom MR, indikacije za operaciju i procedura izbora ostaju uglavnom nejasni jer nedostaju dokazi da operacija produžava život i zbog male uspešnosti rekonstrukcije zalistka.¹⁴⁶ Većina istraživanja pokazuje da se značajna MR uglavnom ne poboljšava revaskularizacijom i da prisustvo rezidualne MR nosi povećanu smrtnost. Uticaj operacije zalistka na smrtnost ostaje nejasan s obzirom da nema randomizovanih istraživanja da bi se izveli zaključci.¹⁴⁷ Nije pokazan povoljan uticaj na dugoročnu prognozu nakon hirurške korekcije sekundarne MR.^{148,149} Jedino randomizovano istraživanje koje je poredilo CABG i CABG sa rekonstrukcijom zalistka kod bolesnika sa umerenom MR nije dizajnirano da analizira efekat na preživljavanje. Pokazalo je da rekonstrukcija zalistka u kratkom roku poboljšava funkcionalnu klasu, EF i dijаметar leve komore.¹⁵⁰

Kada je indikovana operacija zalistka postoji trend da se radi anuloplastika čvrstim prstenom što je vezano sa

malim operativnim rizikom, mada nosi rizik od povratka MR.^{151,152} Ova hirurška tehnika se koristi i kod MR usled kardiomiopatije.¹⁵³

Kod implantacije rigidnog prstena zbog sekundarne MR postoje mnogi preoperativni prediktori rekurentne MR koji su pokazatelji zatezanja zalistka i povezali su sa lošom prognozom. [enddiastolni dijаметar LV > 50 mm, ugao zadnjeg mitralnog listića > 45°, ugao distalnog prednjeg listića > 25°, sistolna površina zatezanja (*tenting area*) > 25 cm², koaptaciona distanca (distanca između anularne ravni i tačke koaptacije) > 10 mm, endsistolna interpapilarna distanca > 20 mm, sistolni index sferičnosti > 0.7].¹⁵² Prognostičku vrednost ovih parametara treba dalje potvrditi. Nakon operacije promenjena geometrija u blizini papilarnih mišića je povezana sa vraćanjem MR.

Preoperativno potvrđena značajna vijabilnost je prediktor dobrog ishoda kod istovremene operacije mitralnog zalistka i CABG.¹⁵⁴

Ostaje nejasno da li restriktivna anuloplastika može da proizvede značajnu mitralnu stenozu.

Nijedno sprovedeno istraživanje nije poredilo rekonstrukciju i zamenu. U najkompleksnijim rizičnim slučajevima nema razlike u preživljavanju. Skorašnja meta analiza retrospektivnih istraživanja ukazuje na bolje preživljavanje nakon rekonstrukcije nego nakon zamene.¹⁵⁵ Kod bolesnika sa preoperativnim prediktorima povratka MR postoji nekoliko tehnika kojima se procenjuje subvalvularno zatezanje i treba ih razmotriti kao dodatak anuloplastici.¹⁵⁶ Skorašnje randomizovano istraživanje koje je obuhvatilo bolesnike kojima je rađena revaskularizacija i reoblikovanje LV pokazalo je poboljšano preživljavanje i smanjenje velikih neželenih događaja.¹⁵⁷ Dobijeni su bolji rezultati nego kod sekundarne neishemijske MR.

6.2.4 Perkutane intervencije

Istraživanje na malom broju bolesnika u istraživanju EVEREST, kao i opservaciona istraživanja sugerišu da je perkutana „edge to edge” procedura izvodljiva kod bolesnika sa sekundarnom MR kada nema značajnog zatezanja i može kratkoročno da poboljša funkcionalno stanje i funkciju LV.^{136,137} Potrebno je sprovesti randomizovana istraživanja na većim serijama sa dužim praćenjem. Podaci o anuloplastici koronarnog sinusa su ograničeni i povučena je upotreba prvobitnih instrumenata.¹⁵⁸

6.2.5 Indikacije za intervenciju

Zbog heterogenosti podataka koji se tiču sekundarne MR, nije uvek jasno koje je lečenje najbolje (tabela 13).

Značajnu MR treba korigovati sa operacijom revaskularizacije.

Kod simptomatskih bolesnika sa značajnom sekundarnom MR i značajno sniženom sistolnom funkcijom koji ne mogu biti revaskularizovani ili imaju kardiomiopatiju ostaje otvoreno pitanje izolovane operacije mitralnog zalistka.

Kod bolesnika bez komorbiditeta može se operisati zalistak da bi se odložila ili izbegla transplantacija. Kod drugih je bolja opcija optimalna farmakološka terapija. U slučaju pogoršanja mere su srčana resinhronizaciona terapija; mehaničke ventrikularne potporne pumpe, srčani bezbednosni uređaji; transplantacija srca.

Tabela 13. Indikacije za operaciju mitralnog zalistka kod hronične sekundarne mitralne regurgitacije.

	Klasa ^a	Nivo ^b
Operacija je indikovana kod bolesnika sa značajnom MR ^c koji idu na CABG i imaju LVEF>30 %.	I	C
Operaciju treba razmotriti kod bolesnika sa umerenom MR koji idu na CABG ^d .	IIa	C
Operaciju treba razmotriti kod simptomatskih bolesnika sa značajnom MR, LVEF<30 %, mogućnošću revaskularizacije i dokazom vijabilnosti.	IIa	C
Operaciju treba razmotriti kod bolesnika sa značajnom MR, LVEF>30%, koji ostaju simptomatski uprkos optimalnom lečenju (uključujući i CRT ako je potrebno) i imaju malo komorbiditeta, kada nije indikovana revaskularizacija.	IIb	C

CABG – koronarni arterijski bajpas grafting; CRT – kardijalna resinhronizaciona terapija; LVEF – ejectiona frakcija leve komore; MR – mitralna regurgitacija; SPAP-sistolni pritisak u arteriji pulmonalis, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cPrag značajnosti (EROA≥20 mm², R Vol>30 ml) različit je od primarne MR i zasniva se na mogućnosti da prognozira loš ishod: videti tabelu 5, ^{RV}ada je moguć stress-ehokardiografski test, razvoj dispnee i povećanje značajnosti MR povezane sa plućnom hipertenzijom su dalji podsticaj za operaciju.

Perkutana mitral klip procedura je indikovana kod bolesnika sa značajnom sekundarnom MR koja je simptomatska i pored optimalne terapije (što uključuje i CRT), koja ispunjava eho kriteriume, od strane kardiohirurškog tima je proglašena inoperabilnom i koji imaju očekivano trajanje života duže od 1 godine (klasa preporuka IIb, nivo dokaza C).

Lečenje umerene ishemijske MR kod bolesnika koji idu na CABG je i dalje otvorena tema. Kod takvih slučajeva metoda izbora je valvuloplastika. Kod bolesnika sa niskom EF operaciji mitralnog zalistka se pristupa kada postoji vijabilnost miokarda i kada nema značajnih komorbiditeta. Ako je moguće, treba uraditi stress eho test. Dispnea uzrokovana naporom i značajno povećanje intenziteta MR, kao i povećanje sistolnog pritiska u arteriji pulmonalis upućuju na potrebu kombinovane operacije.

Nema podataka koji bi ukazivali na potrebu da se blaga MR operativno koriguje.

6.2.6 Farmakološko lečenje

Optimalna farmakološka terapija je obavezna. Treba da bude prvi korak u lečenju svih bolesnika sa sekundarnom MR i u skladu sa preporukama o lečenju SI.¹³ To uključuje ACE inhibitore i beta blokatore, sa dodatkom antagonista aldosterona u prisustvu SI. Diuretici su potrebni kod prisustva viška tečnosti. Nitrati se koriste kod izražene dispnee, sekundarno zbog velike dinamske komponente.

Indikacije za resinhronizacionu terapiju treba da su u skladu sa referentnim preporukama.¹³ Kada postoji dobar odgovor, CRT može smanjiti MR povećanjem sila zatvaranja i resinhronizacijom papilarnih mišića.¹⁵⁹ Dalje smanjenje MR i njene dinamske komponente se javlja usled smanjenja sila zatezanja kod reverznog remodelovanja LV.

7. Mitralna stenoza

Reumatske groznice, koja je najčešnji uzročnik MS, sve je manje u industrijalizovanim zemljama; ipak, MS ostaje značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta.^{1,3} Perkutana mitralna komisurotomija (PMC) je značajno uticala na lečenje reumatske mitralne stenoze.

7.1 Procena

Bolesnici sa mitralnom stenozom mogu biti bez simptoma godinama, a onda početi da se postepeno za-

maraju. Dijagnoza se najčešće postavlja fizičkim pregledom, rendgenom grudnog koša, EKG nalazom i ehokardiografijom.

Opšti principi za invazivno i neinvazivno ispitivanje su prema preporukama koje su navedene u Opštim komentarima (sekcija 3).¹²

Specifičnosti vezane za MS su:

- Ehokardiografija je osnovna metoda za procenu značajnosti i posledica MS, kao i opsega anatomske lezije.

Površinu mitralnog ušća treba proceniti planimetrijom i metodom poluvremena pada pritiska. Metode su komplementarne.

Kada je izvodljiva, planimetrija je metoda izbora posebno odmah nakon PMC. Jednačinu kontinuiteta i PISA metodu treba koristiti kada su potrebne dodatne procene. Merenje srednjeg gradijenta je veoma zavisno od frekvence i protoka, ali je značajno u proveru značajnosti, posebno kod bolesnika u sinusnom ritmu. MS obično ne daje simptome u miru ukoliko je površina ušća >1.5 cm² (tabela 4).¹⁵

Sveobuhvatna procena morfologije zalistka je važna u planiranju lečenja. Osmišljeni su scoring sistemi za procenu podobnosti za operaciju uzimajući u obzir zadebljanje zalistka, mobilnost, kalcifikacije, subvalvularni deformitet i komisuralna područja.^{15,160,161}

Ehokardiografijom se takođe procenjuje pritisak u plućnoj arteriji, udružena MR, udružena bolest zalistka i veličina leve pretkomore. S obzirom da je česta udruženost MS sa oboljenjem drugih zalistaka, obavezna je pažljiva procena trikuspidnog i aortnog zalistka. TTE obično pruža dovoljno informacija.

TEE se koristi za isključenje postojanja tromba u levoj pretkomori pre PMC ili nakon embolijske epizode, ako TTE ne pruža dovoljno informacija ili u izabranim slučajevima za vođenje procedure.

3DE poboljšava procenu morfologije zalistka, (posebno vizuelizaciju komisura),¹⁶² omogućava veću tačnost i reproduktivnost planimetrije i može se koristiti za navođene (TEE) i praćenje (TEE) PMC kod teških slučajeva.

- Stres test je indikovano kod asimptomatskih bolesnika ili simptomatskih koji su u suprotnosti sa značajnošću MS.

Dobutaminski ili bolje stress eho test fizičkim opterećenjem može pružiti dodatne informacije procenom promena u mitralnom gradijentu i plućnim pritiscima.²¹

Tabela 14. Indikacije za perkutanu mitralnu komisurotomiju kod mitralne stenoze sa površinom ušća $\leq 1,5 \text{ cm}^2$

	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
PMC je indikovana kod simptomatskih bolesnika sa povoljnim karakteristikama.	I	B	160, 170
PMC je indikovana kod simptomatskih bolesnika sa kontraindikacijama ili visokim rizikom za operaciju.	I	C	
PMC treba razmotriti kao inicijalni tretman kod simptomatskih bolesnika sa nepovoljnom anatomijom, ali bez nepovoljnih kliničkih karakteristika ^d .	IIa	C	
PMC treba razmotriti kod asimptomatskih bolesnika bez nepovoljnih karakteristika ^d i - Visok tromboembolijski rizik (anamneza embolije, gust spontani kontrast u levoj pretkomori, skora ili paroksizmalna atrijalna fibrilacija) i/ili - Visok rizik od hemodinamske dekompenzacije (sistolni plućni pritisak $>50 \text{ mmHg}$ u miru, potreba za velikom nesrčanom operacijom, želja za trudnoćom).	IIa	C	

PMC – perkutana mitralna komisurotomija, NYHA – New York Heart association, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference podržavaju klasu I (A+B) i IIa+IIb (A+B) preporuka, ^dNepovoljne karakteristike za perkutanu mitralnu komisurotomiju mogu biti definisane prisustvom nekih od sledećih faktora.

- Kliničke karakteristike : starost, ranija komisurotomija, NYHA klasa IV, permanentna atrijalna fibrilacija, značajna plućna hipertenzija.

- Anatomske karakteristike: echo score >8 , Cormier score 3 (kalcifikacije mitralnog zalistka bilo kog opsega viđeno na fluoroskopiji), vrlo mala površina mitralnog ušća, značajna trikuspidna regurgitacija

Tabela 15. Kontraindikacije za perkutanu mitralnu komisurotomiju

- Površina mitralnog ušća $>1.5 \text{ cm}^2$
- Tromb u levoj pretkomori
- Više nego blaga mitralna regurgitacija
- Značajne ili bikomisuralne kalcifikacije
- Odsustvo komisuralne fuzije
- Značajna udružena bolest aortnog zalistka, ili značajna kombinovana trikuspidna stenoza i regurgitacija
- Udružena koronarna bolest koja zahteva hirurgiju

7.2 Prirodan tok

Kod asimptomatskih bolesnika desetogodišnje preživljavanje je dobro, progresija je često varijabilna sa naglim pogoršanjem koje može biti uzrokovano trudnoćom ili komplikacijama kao što su AF ili embolizacija.¹⁶³ Simptomatski bolesnici imaju lošu prognozu bez intervencije.¹²

7.3 Rezultati intervencije

7.3.1 Perkutana mitralna komisurotomija

Tehnički uspeh i komplikacije su vezani za izbor bolesnika i iskustvo operatera.¹⁶⁴ Dobri početni rezultati koji se definišu kao površina ušća $>1.5 \text{ cm}^2$ bez MR $>2/4$ se postižu u preko 80 % slučajeva. Veće komplikacije uključuju proceduralnu smrtnost 0.5–4 %, hematoperikard 0.5–10 %, embolizam 0.5–5 % i značajnu regurgitaciju 2–10 %. Hitna hirurgija je retko potrebna ($<1 \%$).¹⁶⁵

Kliničko praćenje potvrđuje uspeh PMC: preživljavanje bez neželjenih događaja nakon 10–20 godina iznosi 30–70 % zavisno od karakteristika bolesnika.^{160,166–168} U slučaju kada su početni rezultati nezadovoljavajući, uglavnom je u kratkom roku potrebna operacija.^{160,167,168} Suprotno kada je uspešna PMC dugoročni rezultati su dobri i mogu se predvideti na osnovu preoperativnih anatomskih i kliničkih karakteristika i kvalitetom neposrednih rezultata.^{160,167,169} Kada se javi funkcionalno pogoršanje to je kasno nakon intervencije i vezano je uglavnom za restenozu.¹⁷⁰ Uspešna PMC takođe smanjuje embolijski rizik.¹⁶³

7.3.2 Hirurgija

U zemljama u razvoju i dalje se primenjuje zatvorena mitralna komisurotomija, inače je uglavnom zamenjena otvorenom mitralnom komisurotomijom uz kardiopulmonalni bajpas. Rezultati centara sa iskustvom u kojima su uglavnom operisani mlađi bolesnici pokazuju procenat reoperacija 0–7 % za 36–53 % i desetogodišnje preživljavanje 81–90 %.^{171,172}

Savremena praksa je uglavnom zamena zalistka kod MS ($\sim 95 \%$). Uglavnom se radi o bolesnicima starije životne dobi i nepovoljnim karakteristikama zalistka da bi se vršila rekonstrukcija.^{1,34} Operativni mortalitet kod zamene zalistka kreće se 3–10 % i koreliše sa starošću, funkcionalnom klasom, plućnom hipertenzijom i prisustvom CAD. Dugogodišnje preživljavanje je vezano za starost, funkcionalnu klasu, plućnu hipertenziju, AF, preoperativnu funkciju LV/RV i komplikacije vezane za veštački zalistak.¹²

7.4 Indikacije za intervenciju

Odluku o pravom vremenu kao i vrsti tretmana treba doneti na osnovu kliničkih karakteristika (funkcionalni status, prediktori operativnog rizika kao i rezultati PMC) anatomije zalistka i iskustva operatera. Indikacije za operaciju su kao što je navedeno (tabela 14, slika 4):

- Treba intervenisati samo kod bolesnika sa klinički značajnom MS (površina ušća $\leq 1.5 \text{ cm}^2$).
- Treba intervenisati kod simptomatskih bolesnika.

Kod većine bolesnika sa povoljnom anatomijom zalistka indikovana je PMC. Ipak, kod mladih ljudi sa blagom do umerenom MR iskusni hirurzi češće radije rade otvo-

renu komisurotomiju. Ko bolesnika sa nepovoljnom anatomijom treba detaljno analizirati svaki slučaj imajući u vidu više faktora u predviđanju rezultata PMC.^{160,170} PMC je idikovana kao inicijalni tretman kod bolesnika sa blagim do umerenim kalcifikacijama ili nepovoljnim subvalvularnim aparatom, koji imaju povoljne kliničke karakteristike, posebno kod mladih bolesnika kod kojih je posebno poželjno odložiti operaciju.¹⁷³

PMC je procedura izbora kada je kontraindikovana operacija ili kao most do operacije kod visokorizičnih kritično bolesnih.

Operacija je indikovana kod bolesnika koji nisu podobni za PMC.

S obzirom da kod PMC rizik postoji, mada je mali, stvarno asimptomatski bolesnici nisu kandidati za procedure, osim u slučajevima kada je povećan rizik od tromboembolizma ili hemodinamske dekompenzacije. Kod njih PMC treba raditi samo ako postoje povoljne karakteristike i to samo iskusni operatori.

Kod asimptomatskih bolesnika sa PMC treba operirati retke bolesnike sa visokim rizikom od komplikacija i bez kontraindikacija za PMC.

Kada je PMC kontraindikovana operacija je jedina opcija (tabela 15). Najznačajnija kontraindikacija za PMC je tromboza LA. Ipak, kada se tromb nalazi u aurikuli leve pretkomore PMC se može izvesti kod bolesnika bez kontraindikacija za operaciju ili kod onih sa hitnom potrebom za intervencijom kod kojih se oralni antikoagulansi mogu bezbedno dati 2–6 meseci sa potvrdom da je tromb nestao ponovljenim TEE. Ukoliko tromb perzistira, indikovana je operacija.

7.5 Farmakološka terapija

Diuretici ili nitrati dugog dejstva prolazno smanjuju dispneu. Beta blokatori ili blokatori kalcijumskih kanala koji regulišu ritam mogu da poprave toleranciju napora. Antikoagulantna terapija sa ciljnim INR-om između 2 i 3 indikovana je kod bolesnika sa permanentnom ili paroksizmalnom AF.⁴⁷ Kod bolesnika u sinusnom ritmu antikoagulacija je indikovana kada postoji raniji embolizam ili tromb u levoj pretkomori (preporuka klase I, nivo dokaza C). Takođe je treba razmotriti kada TEE pokaže gust spontani eho kontrast ili uvećanu levu pretkomoru. (M mod diameter >50 mm ili volume leve pretkomore >60ml/m²) (preporuke klasa IIa, nivo dokaza C).¹⁷⁴

Aspirin i drugi antitrombocitni lekovi nisu alternativa.

7.6 Serijsko testiranje

Asimptomatske bolesnike sa klinički značajnom MS treba pratiti godišnje klinički i ehokardiografski, a na 2–3 godine u slučaju manje značajne stenoze. Praćenje bolesnika nakon uspešne PMC je kao kod asimptomatskih bolesnika. Kod neuspešne PMC treba bolesnika u što kraćem roku operirati ukoliko ne postoje definitivne kontraindikacije.

7.7 Specijalna populacija bolesnika

Kada se simptomatska restenoza javi posle hirurške komisurotomije ili PMC u većini slučajeva reintervencija zahteva zamenu zalistka. Ponovna PMC se može predlo-

žiti kod izabranih bolesnika sa povoljnim karakteristikama ako je dominantni mehanizam komisuralna refuzija i kod inicijalno uspešne PMC kada je do restenoze došlo nakon nekoliko godina. PMC može imati palijativnu ulogu kod bolesnika kod kojih anatomija zalistka nije idealna, ali nisu kandidati za operaciju.^{175,176}

O lečenju MS u trudnoći videti sekciju 13.

Kada je hirurgija visoko rizična ili kontraindikovana kod starijih bolesnika, ali je očekivano trajanje života još uvek prihvatljivo, PMC je korisna iako palijativna. Kod bolesnika sa povoljnim anatomskim karakteristikama treba prvo pokušati PMC, a ako su rezultati nezadovoljavajući, operirati. Kod drugih bolesnika operacija je prva opcija.

Kod bolesnika sa značajnom MS kombinovanom sa značajnom aortnom bolešću, operacija je prva opcija. U slučajevima značajne MS sa umerenom bolešću aorte PMC se izvodi da se premosti vreme do operacije oba zalistka.

Kod bolesnika sa značajnom TR, PMC treba pokušati kod bolesnika u sinusnom ritmu, umerenog povećanja leve pretkomore i funkcionalnom TR usled plućne hipertenzije. U drugim slučajevim indikovana je operacija oba zalistka.¹⁷⁷

Degenerativne kalcifikacije mitralnog zalistka vide se kod starijih bolesnika, posebno sa bubrežnom insuficijencijom, ali retko se razvije u značajnu MS koja zahteva operaciju.

U retkim slučajevima kada poreklo MS nije reumatsko i nema komisuralne fuzije zamena zalistka je jedina opcija.

8. Trikuspidna regurgitacija

Trivijalna TR se često ehokardiografski detektuje kod normalnih ljudi. Patološka TR je češće sekundarna nego primarna. Sekundarna TR je usled dilatacije anulusa i povećanog zatezanja trikuspidnih listića usled povećanog pritiska u RV i/ili opterećenja volumenom. Opterećenje pritiskom je najčešće uzrokovano plućnom hipertenzijom zbog bolesti levog srca ili ređe plućnog srca zbog idiopatske plućne hipertenzije. Opterećenje RV volumenom je uglavnom povezano sa defektom pretkomorskog septuma ili bolešću same desne komore.¹²

8.1 Procena

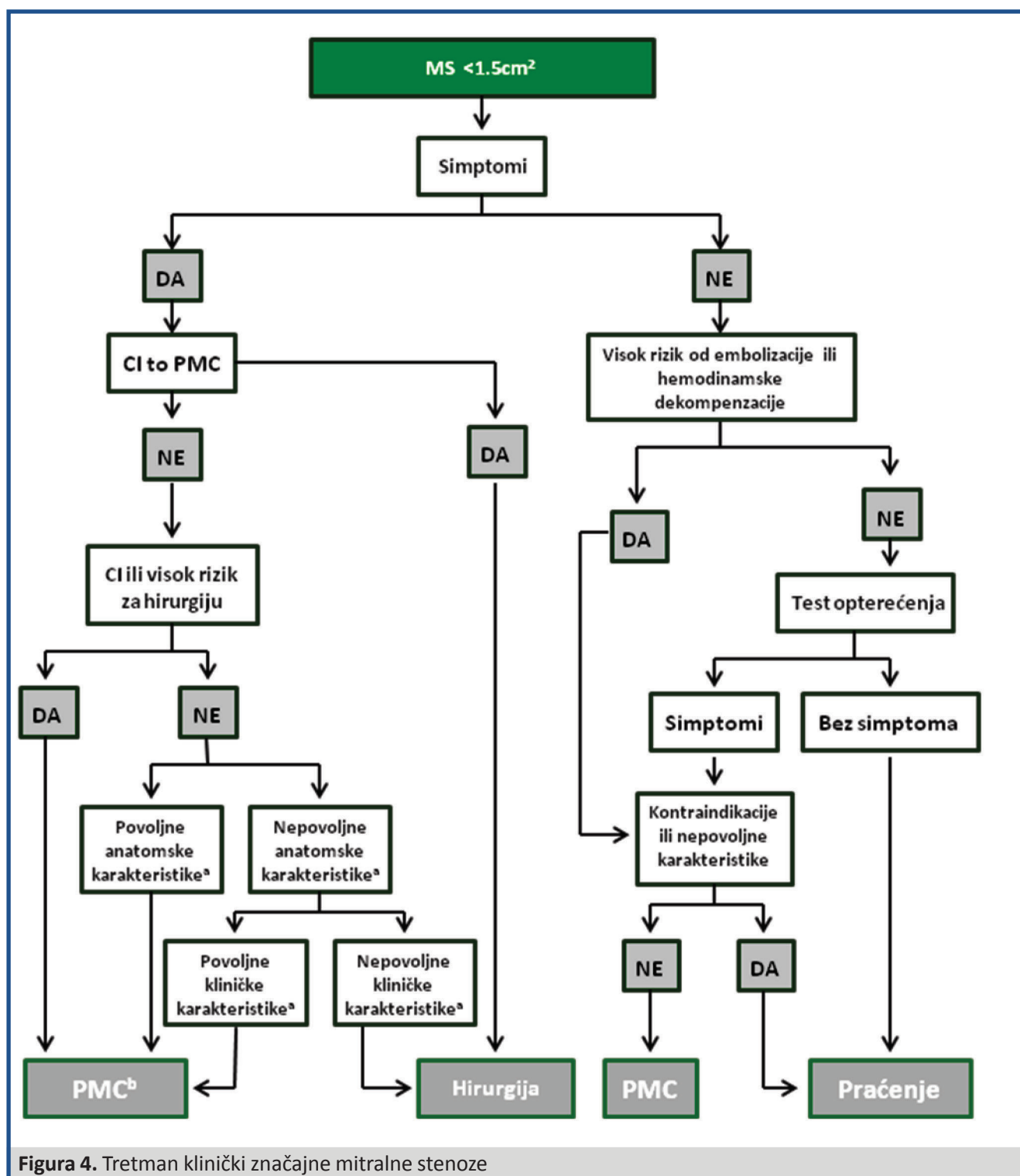
Simptomi se dominantno javljaju kada postoji bolest zalistka, a čak i značajna TR se može dugo dobro tolerirati. Mada zavise od punjenja, klinički znaci insuficijencije desnog srca su korisni u proceni značajnosti TR.¹²

Opšti principi za invazivnu i neinvazivnu dijagnostiku su kao što je navedeno u preporukama iz *Opštih komentara* (sekcija 3).

Specifičnosti vezane za TR su:

- Ehokardiografija je idealna tehnika za procenu TR. Omogućava sledeće informacije:

Slična je MR po tome što se po prisustvu ili odsustvu strukturnih abnormalnosti deli na primarnu i sekundarnu. Kod primarne TR etiologija se identifikuje prisustvom specifičnih abnormalnosti kao što su vegetacije kod endokarditisa,¹⁰ zadebljanje listića i retrakcija kod reumatoidne i karcinoidne



CI – kontraindikacije; MS – mitralna stenoza; PMC – perkutana mitralna komisurotomija, ^aVideti tabelu 14, ^bHiruršku komisurotomiju treba razmotriti kod bolesnika kod kojih je kontraindikovana perkutana mitralna komisurotomija

bolesti, prolaps listića kod miksomatozne ili traumatske bolesti i displastični trikuspidni zalistak kod kongenitalnih bolesti kao što je Ebsteinova anomalija.¹¹ Step en dilatacije anulusa takođe se može meriti.¹⁷ Značajna dilatacija trikuspidnog anulusa definisana kao dijastolni dijametar $\geq 40\text{mm}$ ili $>21\text{mm/m}^2$ u četvorošupljinskom transtorakalnom preseku.^{17,178,180} Kod sekundarne TR koaptaciona distanca $>8\text{mm}$ karakteriše bolesnike sa značajnim zatezanjem (udaljenost između ravni trikus-

pidnog anulusa i tačke koaptacije u mid-sistoli u apikalnom četvorošupljinskom preseku).¹⁸¹ Procenu značajnosti TR i sistolnog pritiska izvesti prema preporukama (tabela 5).¹⁷ Treba sprovesti procenu dimenzija i funkcije RV bez obzira na ograničenja. Sistolna eskurzija anulusa trikuspidne valvule (TAPSE) ($<15\text{mm}$), sistolna brzina trikuspidnog anulusa ($<11\text{cm/s}$), i endsistolna površina RV ($>20\text{cm}^2$) se koriste se za otkrivanje bolesnika sa disfunkcijom RV.¹⁸²

Proceniti prisustvo udruženih lezija (tražiti pažljivo udružene lezije, naročito na levoj strani) i funkciju LV.

- Kada je raspoloživ, CMR predstavlja bolji metod za procenu veličine i funkcije RV.

8.2 Prirodan tok

Ograničeni podaci koji se tiču prirodnog toka primarne TR sugerišu da značajna TR ima lošu prognozu iako se dobro toleriše godinama.^{12,183,184} Kao kod levostrane regurgitacije, produžen teret opterećenja volumenom može uzrokovati disfunkciju komore i ireverzibilno oštećenje miokarda. Prolaps trikuspidnog zalistka, (klasično povezan sa značajnom TR) je povezan sa smanjenim preživljavanjem i povećanim rizikom od SI.¹⁸⁴ Sekundarna TR se može smanjiti i nestati kako sa povlačenjem SI. Ipak, TR može perzistirati bez obzira na uspešnu korekciju lezija na levoj strani. Teško je predvideti evoluciju funkcionalne TR nakon hirurškog lečenja bolesti mitralnog zalistka. Plućna hipertenzija, povećan pritisak u RV kao i dimenzije, smanjena funkcija RV, AF, žice pejsmekera i značajnost deformacije trikuspidnog zalistka (dijametar anulusa, koaptaciona distanca) značajni su faktori rizika za perzistentnu TR ili za pogoršanje TR.^{178,180,181}

8.3 Rezultati operacije

Anuloplastika je osnovna operativna tehnika za TR. Bolji rezultati su sa veštačkim prstenom nego sa suturom anulusa, pojava rezidualne TR je 10 % vs 25–30 % na 5 godina.^{179,180,185,186} Savremeni stav je da je kod izolovane značajne TR, usled dilatacije prstena, indicovana trikuspidna anuloplastika.¹⁸⁷ Kada je trikuspidni zalistak značajno deformisan, mogu biti korisne komplementarne procedure sa ciljem da se smanji rezidualna postoperativna TR (na primer, uvećanje prednjeg listića).¹⁸⁸ Kod odmaklih formi zatezanja i dilatacije RV treba razmotriti zamenu zalistka. Treba koristiti veću bioprotezu, pre nego mehanički zalistak.¹⁸⁹ Dodavanje rekonstrukcije trikuspidnog zalistka operaciji levog srca ne povećava operativni rizik.

Desetogodišnje preživljavanje je od 30 do 50 %. Prediktori su preoperativna funkcionalna klasa, disfunkcija RV i LV i komplikacije kod veštačkog zalistka.^{185–189} Kada postoje žice pejsmekera i TR tehniku treba prilagoditi stanju bolesnika i iskustvu hirurga. Reoperacija na trikuspidnom zalistku u slučajevima perzistentne TR nakon operacije mitralnog zalistka nosi najveći rizik, uglavnom zbog kliničkog stanja bolesnika (s obzirom na starost i broj prethodnih intervencija na srcu) i može imati loše dugoročne rezultate vezane za prisustvo ireverzibilnog oštećenja desne komore pre reoperacije ili disfunkciju miokarda ili zalistaka LV.

8.4 Indikacije za operaciju

Ostaje otvoreno pitanje trenutka hirurške intervencije, uglavnom zato što su dostupni podaci malobrojni i heterogeni. (tabela 16). Kao opšti princip treba usvojiti da je bolja rekonstrukcija nego zamena zalistka i da treba operisati dovoljno rano da se izbegne ireverzibilno oštećenje RV.

Odluka da se operiše trikuspidni zalistak se donosi istovremeno sa odlukom da se vrši korekcija levostranih zalistaka. Operacija TR je indicovana kod bolesnika sa značajnom TR. Kada postoji značajno dilatiran anulus (≥ 40 mm), treba operisati i bolesnike sa umerenom primarnom TR, kao i bolesnike sa blagom ili umerenom sekundarnom TR.^{178,180}

Izolovana operacija trikuspidnog zalistka je preporučena kod simptomatskih bolesnika sa značajnom primarnom TR. Mada ti bolesnici imaju dobar odgovor na terapiju diureticima, odlaganje operacije često ima za rezultat ireverzibilno oštećenje desne komore, oštećenje organa i loše rezultate kasnije operacije. Mada su granične vrednosti slabo definisane (slično kao kod MR), asimptomatske bolesnike sa značajnom primarnom TR treba pažljivo pratiti da se otkrije progresivno uvećanje desne komore, kao i razvoj rane disfunkcije RV što zahteva hitnu hiruršku intervenciju.

Kada postoji povratna značajna TR nakon operacije levostranog zalistka, treba razmotriti izolovanu operaci-

Tabela 16. Indikacije za operaciju trikuspidnog zalistka

	Klasa ^a	Nivo ^b
Operacija je indicovana kod simptomatskih bolesnika sa značajnom TS ^c .	I	C
Operacija je indicovana kod bolesnika sa značajnom TS koji idu na operaciju zalistka na levoj strani. ^d	I	C
Operacija je indicovana kod bolesnika sa značajnom primarnom ili sekundarnom TR koji idu na operaciju zalistka na levoj strani.	I	C
Operacija je indicovana kod simptomatskih bolesnika sa značajnom izolovanom primarnom TR bez značajne disfunkcije desne komore.	I	C
Operaciju treba razmotriti kod bolesnika sa umerenom primarnom TR koji idu na operaciju zalistka na levoj strani.	IIa	C
Operaciju treba razmotriti kod bolesnika sa blagom ili umerenom sekundarnom TR sa dilatiranim anulom (≥ 40 mm ili > 21 mm/m ²) koji idu na operaciju zalistka na levoj strani.	IIa	C
Operaciju treba razmotriti kod asimptomatskih ili blago simptomatskih bolesnika sa značajnom izolovanom primarnom TR i progresivnom dilatacijom desne komore ili pogoršanjem funkcije desne komore.	IIa	C
Nakon operacije zalistka na levoj strani, operaciju treba razmotriti kod bolesnika sa značajnom TR koji su simptomatski ili imaju progresivnu dilataciju/disfunkciju RV u odsustvu disfunkcije valvule levog srca, teže disfunkcije desne ili leve komore i teže vaskularne plućne bolesti.	IIa	C

PMC – perkutana mitralna komisurotomija; TR – trikuspidna regurgitacija; TS – trikuspidna stenoza, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cPerkutana balon valvuloplastika se može pokušati ako je izolovana TS, ^dPerkutana balon valvuloplastika se može pokušati ako je moguće izvesti PMC na mitralnom zalistku.

ju na trikuspidnom zalistku koji su simptomatski ili imaju progresivno uvećanje i disfunkciju RV, u odsustvu disfunkcije levostranih zalistaka, značajne disfunkcije LV ili značajne bolesti plućne vaskulature.

Za lečenje Ebsteinove anomalije videti referencu 11 (Baumgartner et al).

8.5 Farmakološka terapija

Diuretici smanjuju kongestiju.

9. Trikuspidna stenoza

Trikuspidna stenoza (TS), koja je uglavnom reumatskog porekla, retko se viđa u razvijenim zemljama, mada se nalazi u zemljama u razvoju.^{3,12} Otkrivanje zahteva pažljivu procenu, mada je skoro uvek vezano za oboljeni levostranih zalistaka koje dominira kliničkom slikom.

9.1 Procena

Klinički znaci su često maskirani pridruženim bolestima zalistaka, posebno MS.^{12,190} Ehokardiografija pruža najkorisnije informacije. TS se često previdi i zahteva pažljivu procenu. Metod poluvremena pada pritiska je manje koristan u proceni TS, nego MS, a jednačina kontinuiteta nije podobna zbog uglavnom prisutne TR. Planimetrija ušća je moguća samo pomoću TEE. Nema generalno prihvaćenog gradiranja TS. Srednji gradijent ≥ 5 mmHg je indikativan za značajnu TS kod bolesnika u sinusnom ritmu i sa normalnom frekvencom.¹⁵ Ehokardiografskim pregledom treba utvrditi postoji li komisuralna fuzija, kakva je anatomija zalistka i subvalvularnog aparata, što je značajno u proceni mogućnosti rekonstrukcije, kao i stepena prateće TR.

9.2 Hirurgija

Nedostatak savitljivog tkiva listića je glavni ograničavajući faktor za rekonstrukciju. Mada se o tome i dalje raspravlja u upotrebi su češće biološke proteze u odnosu na mehaničke, zbog visokog rizika od tromboze mehaničkih i duge trajnosti bioloških kada su na trikuspidnoj poziciji.^{189–191}

9.3 Perkutane intervencije

Perkutana balon dilatacija trikuspidnog zalistka se retko izvodi samostalno ili uz PMC, ali često uzrokuje značajnu regurgitaciju. Nedostaju podaci o proceni dugoročnih rezultata.¹⁹²

9.4 Indikacije za intervenciju

Intervencija na trikuspidnom zalistku se izvodi istovremeno sa intervencijom na drugim zaliscima kod simptomatskih bolesnika uprkos farmakološkoj terapiji. Konzervativna hirurgija ili zamena zalistka, zavisno od anatomije zalistka i iskustva hirurga u rekonstrukciji zalistka, bolji je metod nego balon komisurotomija koju treba razmotriti samo u retkim slučajevima izolovane TS (tabela 16).

9.5 Farmakološka terapija

Diuretici su korisni u prisustvu SI, ali ograničeno efikasni.

10. Kombinovana i bolest više zalistaka

Značajna stenoza i regurgitacija se često mogu naći kod istog bolesnika. Bolest više zalistaka se nalazi primarno kod reumatske bolesti srca i ređe kod degenerativnih bolesti zalistaka. Nema dovoljno podataka o mešovitim i bolestima više zalistaka da bi se govorilo o preporukama zasnovanim na dokazima.¹⁹⁰

Opšti principi za lečenje su:

- Kada je dominantna stenoza ili regurgitacija lečenje je prema preporukama koje se odnose na dominantnu bolest zalistka. Kada je uravnotežena težina stenozе i regurgitacije indikacije za intervenciju su prema simptomima i objektivnim posledicama, pre nego pokazateljima značajnosti stenozе ili regurgitacije.
- Osim odvojene procene svakog zalistka pojedinačno, potrebno je uzeti u obzir interakciju odvojenih zalistaka. Na primer, značajna MR može dovesti do potcenjivanja AS, s obzirom da smanjeni udarni volumen kod MR smanjuje protok kroz aortni zalistak i time gradijent nad njim. To ističe potrebu da se kombinuju različita merenja, uključujući i procenu površine ušća, ako je moguće koristeći metod koji nije zavistan od uslova punjenja kao što je planimetrija.
- Indikacije za intervenciju se zasnivaju na globalnoj proceni posledica različitih lezija zalistaka, tj. simptoma ili postojanja disfunkcije i dilatacije leve komore. Intervenciju treba planirati kod multiplih lezija koje su svaka za sebe neznajne, ali su povezane sa simptomima ili vode oštećenju LV.
- Kada se planira intervencija na više zalistaka, treba uzeti u obzir povećan rizik kod kombinovanih procedura.
- Pri izboru operativne tehnike treba uzeti u obzir prisustvo druge bolesti zalistka. Mada je rekonstrukcija zalistka idealno rešenje, kada treba implantirati jedan veštački zalistak smanjuje se motiv da se drugi rekonstruiše.

Lečenjem specifičnih bolesti zalistaka bave se odvojena poglavlja.

11. Veštački zalisci

Bolesnici kod kojih je ranije učinjena operacije zalistka čine 28 % svih bolesnika sa bolešću zalistaka u evropskom istraživanju bolesti srca (Euro Heart Survey).¹ Izbor optimalnog veštačkog zalistka, kao i dalji tretman bolesnika sa veštačkim zaliscima suštinski su za smanjenje komplikacija.

11.1 Izbor veštačkog zalistka

Nema savršene zamene za zalistak. Svaka zamena podrazumeva određene kompromise i svaka predstavlja uvođenje u novu bolest, bilo da je zalistak mehanički (sa jednim diskom ili dva poludiska) ili biološki. Biološki uključuju homograftove, plućne autograftove i svinjske, goveđe perikardijalne i ili konjske bioproteze.

Tabela 17. Izbor aortne/mitralne proteze. U korist mehaničkih proteza

	Klasa ^a	Nivo ^b
Želja dobro informisanog bolesnika i odsustvo kontraindikacija za dugotrajnu antikoagulantnu terapiju ^c .	I	C
Bolesnici u riziku za ubranu degeneraciju valvule ^c .	I	C
Bolesnici koji su već na antikoagulantnoj terapiji zbog drugih mehaničkih proteza.	I	C
Bolesnici <60 godina za protezu na aortnoj poziciji i <65 godina za protezu na mitralnoj poziciji ^e .	Ila	C
Bolesnici sa dugim očekivanim trajanjem života ^f i oni kod kojih bi ponovna operacija bila pod visokim rizikom.	Ila	C
Bolesnici koji su već na antikoagulantnoj terapiji zbog visokog rizika od tromboembolija ^g .	Ilb	C

Odluka se zasniva na integraciji više faktora, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cPovećan rizik od krvarenja zbog komorbiditeta, nedovoljne saradnje, podneblja i profesije, ^dStarost <40 godina, hiperparatireoidizam, ^eKod bolesnika starosti 60–65 godina za protezu na aortnoj poziciji i 65–70 za protezu na mitralnoj poziciji oba zalistka su prihvatljiva i izbor zahteva analizu drugih faktora osim starosti, ^fTrajanje života se procenjuje >10 godina prema starosti, polu, komorbiditetima i prosečnom trajanju života na određenom području, ^gFaktori rizika za tromboembolizam su fibrilacija pretkomora, raniji tromboembolizam, hiperkoagulabilno stanje, značajna disfunkcija leve komore

Tabela 18. Izbor aortne/mitralne proteze. U korist bioproteza

	Klasa ^a	Nivo ^b
Želja dobro informisanog pacijenta.	I	C
Kada postoji mala šansa za kvalitetnu antikoagulaciju (problemi sa saradnjom, nerazpoloživost), kontra-indikacije zbog visokog rizika od krvarenja (ranije veće krvarenje; komorbiditeti, nevoljnost, životni stil, profesija).	I	C
Re-operacija zbog tromboze veštačke valvule kod pacijenta sa dokazano lošom antikoagulantnom kontrolom.	I	C
Bolesnici kod kojih bi eventualna ponovna hirurgija bila sa niskim rizikom.	Ila	C
Mlade žene koje planiraju trudnoću.	Ila	C
Bolesnici starosti >65 godina za protezu na aortnoj poziciji ili >70 godina na mitralnoj poziciji ili oni čije je pretpostavljano trajanje života ^c manje nego prosečno trajanje bioproteze ^d .	Ila	C

Odluka se zasniva na integraciji više faktora, ^aKlasa preporuka, ^cTrajanje života se procenjuje prema starosti, polu, komorbiditetima i prosečnom trajanju života na određenom području, ^d Kod bolesnika starosti 60–65 godina za protezu na aortnoj poziciji i 65–70 za protezu na mitralnoj poziciji oba zalistka su prihvatljiva i izbor zahteva analizu drugih faktora osim starosti

Ksenograftovi se mogu dalje podeliti na stentovane i one bez stenta. Oni bez stenta mogu imati hemodinamski bolje karakteristike, ali nije pokazano da su izdržljiviji.¹⁹³ Bioproteze koje se ne ušivaju su tehnologija budućnosti, sa mogućnošću lakog plasiranja i veće efektivne površine ušća.

U upotrebi su dve vrste proteza koje se implantiraju preko katetera. Napravljene su od tkiva perikarda koje je umetnuto u metalni stent koji se širi balonom ili stent od nitinola koji se širi sam.

Svi mehanički zalisci zahtevaju doživotnu antikoagulaciju. Sa biološkim zaliscima nije potrebna antikoagulacija osim iz drugih indikacija, ali su kratkog veka trajanja.

Homograftovi i plućni autograftovi se koriste na aortnoj poziciji kod odraslih, mada čine ukupno manje od 1% ZAZ i kratkog su veka trajanja. Analizom nije pokazano da su homograftovi trajniji od perikardnih bioproteza, a bioproteze bez stenta su se pokazale trajnijim od homograftova.^{194,195} Prosečno vreme do reoperacije zbog propadanja homografta zavisi od starosti bolesnika i varira od prosečno 11 godina kod 20-godišnjaka do prosečno 25 godina kod 65-godišnjaka.^{194,195} Tehnička ograničenja, mala raspoloživost i povećana složenost reoperacije ograničavaju upotrebu homograftova.¹⁹⁶ Iako je i dalje pod znakom pitanja, osnovna indikacija za homograftove je akutni infektivni endokarditis sa perivalvularnom lezijom.^{10,197}

Prebacivanje plućnog autografta na aortnu poziciju (Rosova procedura) omogućava odličnu hemodinamiku, ali zahteva izuzetnu stručnost i ima nekoliko mana: rizik od rane stenoze plućnog grafta, rizik od povratka aortne

regurgitacije aortnog korena i rizik od reumatskog procesa.¹⁹⁸ Mada se Rosova operacija ponekad radi kod odraslih (profesionalni sportisti ili žene koje planiraju trudnoću), osnovna populacija su deca jer zalistak i aortni anulus nastavljaju da rastu sa detetom, što nije slučaj kod homograftova. Potencijalne kandidate za Rosovu operaciju treba uputiti u centre sa iskustvom.¹¹

U praksi izbor je uglavnom između mehaničke i bioproteze sa stentom.

Raznovrsnost bolesti zalistaka i različitost ishoda čine teškim dizajn prospektivnih randomizovanih studija. Dva randomizovana istraživanja koja su poredila starije modele mehaničkih i bioloških zalistaka nisu našli značajnu razliku u stepenu tromboze zalistka i tromboembolizmu. Dugoročno preživljavanje je bilo vrlo slično.^{199,200} Najnovije istraživanje koje je poredilo mehaničke i biološke proteze obuhvatilo je 310 bolesnika starosti 55–70 godina.²¹⁰ Nije bilo razlike u preživljavanju, tromboembolizmu i stopi krvarenja, ali je kod bioproteza pokazan veći stepen propadanja zalistka i broj reoperacija. Meta analiza opservacionih serija nije pokazala razliku u preživljavanju uzimajući u obzir karakteristike bolesnika. Modeli mikrosimulacije mogu pomoći u individualnom izboru za svakog bolesnika omogućavajući procenu preživljavanja bez negativnih događaja vezanih za zalistak uzimajući u obzir starost bolesnika i tip proteze.²⁰²

Izbor valvule ne određuju samo njene hemodinamske karakteristike već procena rizika od krvarenja usled antikoagulacije i tromboembolizma kod mehaničkih zalistaka, u poređenju sa propadanjem zalistka kod bioproteze, kao i bolesnikove želje i navike.^{46,203,205}

Rizik od tromboembolizma i krvarenja je određen uglavnom ciljnim INR-om, kvalitetom kontrole antikoagulacije, udruženom upotrebom aspirina i faktorima rizika vezanim za samog bolesnika. Rizik vezan za propadanje zalistka opada sa starošću i veći je na mitralnoj nego na aortnoj poziciji. Rizik od reoperacije je malo veći nego kod prve operacije.²⁰³

Izbor proteze treba da je individualan, prilagođen svakom bolesniku. Kardiolog, hirur i sam bolesnik donose odluku zajedno uzimajući u obzir faktore prikazane u tabelama 17 i 18. Kod bolesnika starosti 60–65 godina, koji treba da prime aortni zalistak, i oni starosti 65–70 godina za mitralni zalistak obe opcije su prihvatljive i izbor zahteva analizu dodatnih faktora. Treba uzeti u obzir sledeće karakteristike:

- Bioproteze uzeti u obzir kod bolesnika čije je očekivano trajanje života kraće nego pretpostavljena trajnost bioproteze, naročito ako će zbog komorbiditeta biti potrebne i druge hirurške procedure, kao i kada postoji rizik od krvarenja. Mada je propadanje zalistka ubrzano kod hronične insuficijencije bubrega, kratko očekivano trajanje života i povećan rizik od komplikacija zbog mehaničkog zalistka ipak daju prednost biološkom zalistku u ovoj situaciji.²⁰⁶
- Kod žena koje žele da zatrudne visok rizik od tromboembolijskih komplikacija sa mehaničkom protezom tokom trudnoće i mali rizik elektivne reoperacije su motivi za bioprotezu, bez obzira na njeno rapidno propadanje u ovoj starosnoj grupi.²⁰⁷
- Moraju se uzeti u obzir i kvalitet života i želje informisanog bolesnika. Nelagodnost u vezi sa antikoagulantnom terapijom se smanjuje samoangažovanjem bolesnika oko njene regulacije. Mada bolesnici sa bioprotezom time izbegavaju antikoagulaciju suočavaju se sa pogoršavanjem funkcionalnog statusa zbog propadanja zalistka kao i potrebom da se reoperišu ukoliko žive dovoljno dugo.
- Tokom srednjeročnog praćenja kod nekih bolesnika sa biološkim zalistkom može nastati druga indikacija za antikoagulantnu terapiju (AF, moždani udar, periferna arterijska bolest i drugo)

Uticaj neslaganja veštački zalistak-bolesnik ukazuje na potrebu da se ugrade proteze sa najvećom efektivnom površinom ušća, mada podaci dobijeni in vitro i geometrijska površina ušća nisu dovoljno pouzdani.²⁰⁸ Ako je očekivani odnos veštački zalistak-bolesnik $<0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ BSA, razmotriti povećanje anulusa kako bi se postavila veća proteza.²⁰⁹

11.2 Vođenje bolesnika nakon zamene zalistka

Tromboembolizam i krvarenje vezano za antikoagulaciju su komplikacije kod bolesnika sa veštačkim zaliscima.¹² Profilaksa endokarditisa i lečenje endokarditisa su opisani u posebnim ESC preporukama.¹⁰

11.2.1 Osnovna procena i modaliteti praćenja

Kompletnu procenu treba napraviti 6–12 meseci nakon operacije. To uključuje kliničku procenu, Rtg grudnog koša, EKG, TTE i analize krvi. Najznačajnije je za procenu eventualnih promena u šumu i zvuku veštačkog

zalistka, kao i komorskoj funkciji, transvalvularnom gradijentu i odsustvu paravalvularne regurgiracije. Ovu postoperativnu posetu treba iskoristiti za poboljšanje edukacije bolesnika o profilaksi infektivnog endokarditisa i antikoagulantnoj terapiji i istaći da se u slučaju pojave simptoma odmah jave lekaru.

Sve bolesnike kojima je zamenjen zalistak treba redovno klinički pratiti, godišnje, a u slučaju pojave simptoma češće. TTE treba raditi u slučaju pojave simptoma nakon ugradnje zalistka ili ako se sumnja da postoje komplikacije. Godišnji ehokardiografski pregled se preporučuje posle pete godine nakon ugradnje bioproteze i ranije kod mlađih bolesnika. Transvalvularni gradijent se najbolje interpretira u poređenju sa bazalnim vrednostima, bolje nego sa teorijskim za datu protezu. TEE treba raditi u slučaju da je loš kvalitet TTE i u slučaju kada se sumnja na disfunkciju proteze ili endokarditis.²¹⁰

Fluoroskopiju i MSCT treba raditi ako se sumnja na tromb ili panus.²¹¹

11.2.2 Vođenje antikoagulacije

11.2.2.1 Opšti principi

Pravilno vođenje antikoagulacije se odnosi na kontrolu faktora rizika kao i prepisivanje antitrombotskih lekova.^{203,212,213}

Indikacije za antitrombotsku terapiju nakon zamene ili rekonstrukcije zalistka su prikazane u tabeli 19.

Raniji stav je bio da se nakon postavljanja aortne bioproteze tri meseca koristi antikoagulantna terapija, sada se sve više koristi niska doza aspirina.^{214,215}

Zamena antagonista vitamina K direktnim oralnim inhibitorima faktora IIa ili Xa još nije odobrena za bolesnike sa mehaničkim protezama.

Kada je indikovana postoperativna antikoagulantna terapija, oralnu antikoagulantnu terapiju treba početi prvog postoperativnog dana. Intravenski nefrakcionisani heparin uz ciljnu vrednost aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) 1.5–2.0 kontrolne vrednosti omogućava brzu antikoagulaciju do porasta INR. Niskomolekularni heparin (LMWH) nudi stabilnu i efektivnu antikoagulaciju i korišćen je u manjim opservacionim serijama.²¹⁶ Upotreba nije zvanično odobrena. Ograničavajući faktori za ranu postoperativnu primenu nakon ugradnje veštačkog zalistka su nedostatak randomizovanih kliničkih istraživanja, pitanja oko farmakokinetike kod gojaznih bolesnika i ciljne anti Xa aktivnosti, kontraindikacija kod značajne insuficijencije bubrega i nemogućnost da se neutrališe. Ako se koristi LMWH, treba pratiti anti Xa aktivnost.

Prvi postoperativni mesec je period visokog rizika za tromboembolizam i antikoagulacija ne sme da bude niža nego što je preporučena, naročito kod bolesnika sa veštačkim mitralnim zalistkom.^{217,218} Kao dodatak u tom periodu antikoagulacija je podložnija varijacijama i treba je češće pratiti.

Uprkos nedostatku dokaza kombinacija niske doze aspirina i tienopiridina se koristi rano nakon TAVI i perkutane rekonstrukcije „edge to edge”, nastavlja se samo aspirinom ili tienopiridinom. Kod bolesnika sa AF indikovana je kombinacija antagonista vitamina K i aspirina ili tienopiridina, ali treba proceniti rizik od krvarenja.

Tabela 19. Indikacije za antitrombotsku terapiju nakon operacije zalistka

	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Indikovana je doživotna antikoagulantna terapija kod svih bolesnika sa mehaničkim zaliscima.	I	B	
Preporučuje se doživotna antikoagulantna terapija kod bolesnika sa bioprotezama koji imaju druge indikacije za antikoagulantnu terapiju ^d .	I	C	
Kod bolesnika sa udruženom aterosklerotskom bolešću preporučuje se dodavanje niske doze aspirina.	IIa	C	
Dodavanje niske doze aspirina preporučuje se kod bolesnika sa mehaničkom protezom uprkos adekvatnom INR.	IIa	C	
Oralna antikoagulacija prva tri meseca nakon implantacije mitralne i trikuspidne bioproteze.	IIa	C	
Oralna antikoagulacija prva tri meseca nakon rekonstrukcije mitralnog zalistka.	IIa	C	
Niska doza aspirina prva tri meseca nakon implantacije aortne bioproteze.	IIa	C	
Oralna antikoagulacija prva tri meseca nakon implantacije aortne bioproteze.	IIb	C	

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference podržavaju klasu I (A+B) i IIa+IIb(A+B) preporuka, ^dAtrijalna fibrilacija, venski tromboemolizam, hiperkoagulabilno stanje i sa manjim nivoom dokaza značajno oštećena funkcija leve komore (ejekciona frakcija <35 %)

11.2.2.2 Ciljni INR

U izboru optimalnog ciljnog INR-a treba uzeti u obzir individualne faktore rizika i trombogenost proteze, koja je određena prema stepenu prijavljenih tromboza za dati zalistak u odnosu na specifične vrednosti INR-a (tabela 20).^{203,219} Trenutno raspoloživa randomizovana istraživanja koja porede različite vrednosti INR-a ne mogu se koristiti za određivanje INR-a u svim situacijama i različite metodologije čine ih nepodobnim za metaanalize.^{220–222}

Pri određivanju optimalnog INRa obratiti pažnju na sledeće:

- Trombogenost proteze ne zavisi samo od dizajna (dvo-lisne, sa diskom, itd.) ili datuma pojave na tržištu.
- Za mnoge proteze koje su od nedavno u upotrebi ne postoji dovoljno podataka o stepenu tromboze pri različitim vrednostima INR-a. Dok se ne sakupi dovoljno podataka treba ih smatrati srednje trombogenim.
- Ciljni INR treba smanjiti u slučaju da se jave rekurentna krvarenja ili povećati u slučaju tromboembolizma.

Tabela 20. Ciljni INR za mehaničke proteze

Trombogenost proteze ^a	Faktori rizika vezani za bolesnika ^b	
	Bez faktora rizika	≥1 Faktor rizika
Niska	2.5	3.0
Srednja	3.0	3.5
Visoka	3.5	4.0

^aTrombogenost proteze: Niska – Carbomedics (aorna pozicija), Medtronic Hall, St Jude Medical, ON-X; Srednja – druge dvolisne valvule; Visoka – Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjork-Shiley i drugi zalisci sa diskom, ^bFaktori rizika vezani za bolesnika: zamenjena mitralnog ili trikuspidnog zalistka; raniji tromboembolizam; atrijalna fibrilacija; mitralna stenoza bilo kog stepena; ejekciona frakcija leve komore <35%;

Preporuka je da se koristi srednja vrednost INR-a, radije nego opseg, s obzirom da su vrednosti na krajevima opsega manje bezbedne i efektivne nego vrednosti na sredini.

Visoka varijabilnost INR-a je snažan nezavisan prediktor smanjenog preživljavanja nakon zamene zalistka. Samostalno podešavanje antikoagulacije dokazano smanjuje varijabilnost INR-a i kliničkih događaja, ali za-

hteva obučenos. Praćenje INR-a na klinici je za bolesnike sa nestabilnim INR-om ili komplikacijama.

11.2.2.3 Postupak kod predoziranja antagonista vitamina K i krvarenja

Rizik od većeg krvarenja značajno raste kada je INR iznad 4.5 i eksponencijalno raste kod INR iznad 6. INR≥6 zahteva brzu reverziju antikoagulacije zbog rizika od krvarenja. U odsustvu krvarenja postupak zavisi od ciljnog INR-a, stvarnog INR-a i poluvremena života antagonista vitamina K koji je korišćen. Može se obustaviti antikoagulantna terapija, ili pustiti da INR postupno pada, ili dati oralni vitamin K u dozi 1 ili 2 mg.²²³ Ako je INR>10, treba dati veće doze vitamina K (5 mg). Oralna primena je bolja od intravenske koja nosi rizik od anafilakse.²²³

Trenutna reverzija antikoagulacije je potrebna samo kod značajnog krvarenja nepodobnog za lokalnu kontrolu, koje ugrožava život ili funkciju vitalnih organa (npr. intrakranijalno krvarenje), uzrokuje hemodinamsku nestabilnost ili zahteva hitnu hiruršku proceduru ili transfuziju. Intravenski protrombinski kompleks ima kratak poluživot i treba ga kombinovati sa oralnim vitaminom K bez obzira na INR.²²³ Intravenski protrombinski kompleks ima prednost u odnosu na svežu zamrznutu plazmu. Upotreba rekombinovanog aktiviranog faktora VII se ne može preporučiti zbog nedovoljno podataka. Nema podataka koji bi ukazivali da prolazni rizik od tromboembolija nadmašuje korist od prestanka krvarenja kod bolesnika sa mehaničkim zaliscima. Optimalno vreme za nastavak antikoagulacije zavisi od lokacije krvarenja, evolucije i intervencija koje su bile potrebne da se ono zaustavi i/ili da se tretira njegov uzrok. Treba paziti na krvarenje koje se javlja u terapijskom opsegu INR i naći i lečiti njegov uzrok.

11.2.2.4 Kombinacija oralnih antikoagulanasa i atitrombocitnih lekova

Kod donošenja odluke da se bolesniku sa veštačkim zalistkom antitrombocitni lek doda antikoagulantnom važno je odvojiti posebne koristi za koronarnu i vaskularnu bolest i one specifične za mehaničke zalistke. Istraživanja koja su pokazala korist antitrombocitnih lekova kod vaskularnih bolesti i kod bolesnika sa veštačkim zaliscima ne treba koristiti kao dokaz da će bolesnici sa mehanič-

kim zaliscima, a bez vaskularnih bolesti, takođe imati korist.²²⁴ Kada se dodaju antikoagulantnim antitrombocitni lekovi povećavaju rizik od većih krvarenja.^{225,226} Njih dakle ne treba prepisivati svim bolesnicima sa veštačkim zaliscima, nego samo kod određenih indikacija vodeći računa o riziku od krvarenja. Koriste se manje doze (npr. aspirin ≤ 100 mg/dan).

Indikacije za dodavanje antitrombocitne terapije su prikazane u tabeli 19. Treba je uvoditi uz uvažavanje rizika od krvarenja i nakon optimizacije antikoagulantne terapije.

Dodavanje aspirina i blokatora P2Y₁₂ je potrebno nakon intrakoronarnog stentiranja, ali povećava rizik od krvarenja. Kod bolesnika sa mehaničkim zaliscima treba ugrađivati metalne stentove neobložene lekom, kako bi se skratila upotreba trostruke antitrombotske terapije na mesec dana.²⁰ Duža upotreba (3–6 meseci) je potrebna u određenim slučajevima nakon akutnog koronarnog sindroma.⁴⁷ Tokom tog perioda potrebno je pažljivo pratiti INR i izbeći preteranu antikoagulaciju.²⁰

Konačno nije indikovano prepisivati antitrombocitnu terapiju bolesnicima sa ugrađenom bioprotezom duže od tri meseca ukoliko je jedina indikacija prisustvo bioproteze.

11.2.2.5 Prekidanje antikoagulantne terapije

Antikoagulacija tokom nesrčanih operacija zahteva pažljivo vođenje, bazirano na proceni rizika.^{203,227} Osim faktora vezanih za protezu i samog bolesnika (tabela 20), operacije zbog maligne bolesti ili infektivnog procesa nose poseban rizik zbog hiperkoagulabilnosti u tim stanjima.

Preporuka je da se za manje hirurške procedure ne prekida antikoagulacija (kao što su vađenje zuba, operacija katarakte), kao i one procedure kod kojih se krvarenje može lako kontrolisati (preporuka klase I, nivo dokaza C). INR treba meriti na dan procedure i treba koristiti odgovarajuće tehnike hemostaze.^{228,229}

Velike hirurške procedure zahtevaju INR < 1.5 . Kod bolesnika sa mehaničkim protezama treba obustaviti oralnu antikoagulantnu terapiju pre procedure i preporučeno je premošćavanje pomoću heparina (preporuka klase I, nivo dokaza C).²²⁷⁻²²⁹ Nefreakcionisani heparin je jedini odobren kod bolesnika sa veštačkim zaliscima (preporuka klase IIa, nivo dokaza C). Supkutani LMWH može poslužiti kao alternativa (preporuka klase IIa, nivo dokaza C). Ipak uprkos njihovoj širokoj upotrebi i pozitivnim rezultatima opservacionih studija^{230,231} LMWH nije odobren kod bolesnika sa mehaničkim zaliscima zbog toga što nedostaju kontrolisane komparativne studije sa UFH. Kada se koristi LMWH, treba ga promeniti dva puta dnevno u terapijskoj dozi, prilagođeno telesnoj težini i, ako je moguće, uz praćenje anti-Xa aktivnosti sa ciljnim vrednostima 0.5–1.0 U/ml.²²⁷ LMWH je kontraindikovano u slučaju značajne insuficijencije bubrega. Poslednju dozu LMWH treba ordinirati > 12 h pre procedure, dok UFH treba obustaviti 4h pre operacije. Efektivnu antikoagulaciju treba uspostaviti što ranije nakon hirurške procedure prema riziku od krvarenja i održavati je dok se INR ne vrati u terapijski opseg.²²⁷

Ako je potrebno, posle pažljive procene koristi i rizika, kombinovanu aspirinsku terapiju treba prekinuti 1 nedelju pre nesrčane procedure.

Oralnu antikoagulaciju treba nastaviti u modifikovanoj dozi kod većine bolesnika kod kojih se radi kateterizacija srca, posebno kod radijalnog pristupa. Kod bolesnika kod kojih je potrebna transseptalna kateterizacija, direktna punktura LV ili drenaža perikarda, treba obustaviti oralnu antikoagulaciju i premostiti heparinom kao što je gore opisano.²⁰³

Kod bolesnika kod kojih je na kontroli primećeno da imaju supterepatski INR potrebno je premošćavanje sa NFH ili bolje LMWH u ambulantnim uslovima dok se ne postigne cilj INR.

11.2.3 Postupak kod tromboze zalistka

Na opstruktivnu trombozu zalistka treba posumnjati kod svakog bolesnika sa bilo kojim tipom zalistka koji se javi sa skoro nastalom dispneom ili embolijskim događajem. Verovatnoća je veća kada postoji podatak o skorajšnjoj neadekvatnoj antikoagulaciji ili razlozima za povećanu koagulabilnost (dehidratacija, infekcija i sl.). Dijagnozu treba potvrditi pomoću TTE i/ili TEE ili fluoroskopijom.^{210,232}

Lečenje tromboze zalistka je visokorizično bez obzira na način. Operacija je visokorizična zbog toga što je u pitanju reintervencija i radi se u uslovima hitnosti. Sa druge strane fibrinoliza nosi rizik od krvarenja, sistemske embolizacije i povratnih tromboza.²³³

Analizu koristi i rizika treba prilagoditi karakteristikama bolesnika i lokalnim sredstvima.

Hitna zamena zalistka se preporučuje kod kritičnih bolesnika sa opstruktivnom trombozom bez značajnih komorbiditeta (preporuka klase I, nivo dokaza C: slika 5) Ukoliko je trombogenost proteze značajan faktor, treba je zameniti manje trombogenom protezom.

Fibrinolizu raditi u sledećim slučajevima:

- kritični bolesnici koji imaju male šanse da prežive operaciju zbog komorbiditeta ili značajno loše funkcije srca pre razvoja tromboze;
- situacije u kojima hirurgija nije trenutno dostupna ili se bolesnik ne može transportovati;
- tromboza trikuspidnog ili plućnog zalistka zbog velike uspešnosti i malog rizika od sistemske embolizacije.

Kod hemodinamske nestabilnosti koristi se kratak protokol, koristeći ili rekombinovani tkivni aktivator plazminogena ili 10 mg bolus + 90 mg u 90 min. sa UFH ili streptokinaza 1 500 000 U u 60 min bez UFH. Duže trajanje infuzije je za stabilnije bolesnike.²³⁴

Fibrinoliza je manje uspešna kod tromboze mitralne proteze, hronične tromboze, kod prisustva panusa, koji se teško razlikuje od tromba.^{210,233}

Neopstruktivna tromboza se dijagnostikuje pomoću TEE koji se radi nakon embolijskog događaja ili sistematski praćenjem proteze na mitralnoj poziciji. Postupak zavisi od pojave tromboembolijskog događaja i veličine tromba (slika 6). Obavezno je pažljivo praćenje pomoću TEE. Kod malih tromba (< 10 mm) prognoza je povoljna. Dobar odgovor sa postepenim smanjenjem tromba otklanja potrebu za operacijom. Opearacija je indikovana kod velikih (≥ 10 mm) neopstruktivnih tromba komplikovanih embolizmom (preporuka klase IIa, nivo dokaza C) ili kojira i perzistira uprkos optimalnoj antikoagulaciji.²¹⁷ Fi-

brinolizu treba razmotriti ukoliko je operacija visokorizična. Ipak treba je upotrebiti samo kada je apsolutno neophodno zbog rizika od krvarenja i tromboembolizma.

11.2.4 Postupak kod tromboembolizma

Poreklo tromboembolizma nakon operacije zalistaka je multifaktorijalno.²⁰³ Mada tromboembolijski događaji često potiču od proteze, mnogi imaju druge uzroke koji se javljaju u opštoj populaciji i u osnovi su šloga i tranzitornih ishemijskih ataka.

Stoga je nužno pažljivo ispitivanje svake tromboze. (uključujući srčana i nesrčana snimanja: slika 6) pre nego se odluči da se podigne ciljni INR ili doda antitrombotični lek. Prevencija daljih tromboembolijskih događaja uključuje:

- otklanjanje i lečenje faktora rizika kao što su AF, hipertenzija, hiperholesterolemija, pušenje, infekcija i protrombotični poremećaji krvi;
- optimizacija antikoagulantne kontrole, ako je moguće bolesnik sam sebe kontroliše. To treba obaviti u konsultaciji sa neurologom u slučaju skorašnjeg moždanog udara;
- treba dodati nisku dozu aspirina (≤ 100 mg/dan) posle pažljive analize korist, rizik, izbegavajući preteranu antikoagulaciju.

11.2.5 Postupak kod hemolize i paravalvularne regurgitacije

Testovi na hemolizu treba da su deo rutinskog praćenja nakon ugradnje zalistka. Haptoglobin je suviše osetljiv i laktat dehidrogenaza je, mada nespecifična, bolji pokazatelj značajnosti hemolize. Dijagnoze hemolitičke anemije zahteva TEE da se proceni paravalvularna regurgitacija ako TTE nije dovoljno informativan. Reoperacija se preporučuje ukoliko je paravalvularna regurgitacija vezana za endokarditis ili ako uzrokuje hemolizu koja zahteva ponavljane transfuzije krvi ili daje značajne simptome (preporuka klase I, nivo dokaza C). Farmakološka terapija uključujući nadoknadu gvožđa, beta blokatore i eritropoetin je indikovana kod bolesnika sa značajnom anemijom i paravalvularnom regurgitacijom koja nije vezana za endokarditis, kada postoje kontraindikacije za operaciju ili kada bolesnici odbijaju reoperaciju.²³⁵ Transkatetersko zatvaranje je izvodljivo, ali iskustva su ograničena i nema dokaza da je postojano efikasno.²³⁶ Može se razmotriti za odabrane bolesnike kod kojih je reintervencija procenjena kao visokorizična ili je kontraindиковana.

11.2.6 Postupak kod gubitka funkcije biološkog zalistka

Nakon prvih 5 godina od ugradnje, i ranije kod mlađih bolesnika potrebno je raditi ehokardiografiju jednom godišnje da bi se utvrdili rani znaci degeneracije zalistka, zadebljanja listića, kalcifikacije, smanjenje efektivne površine ušća, i/ili regurgitacija. Auskultatorne i ehokardiografske znake treba pratiti i porediti sa prethodnim nalazima istog bolesnika. Reoperacija je indikovana kod simptomatskog bolesnika sa značajnim porastom transvalvularnog gradijenta ili značajnom regurgitacijom (preporuka klase I, nivo dokaza C). Reo-

perciju treba razmotriti kod svakog asimptomatskog bolesnika sa znacima značajne disfunkcije zalistka ukoliko nisu visokorizični (preporuka klase IIa, nivo dokaza C). Profilaktička zamena proteze koja je stara >10 godina, bez propadanja zalistka, može se razmotriti u toku operacije drugog zalistka ili koronarnih arterija (preporuka klase IIa, nivo dokaza C).

Pri donošenju odluke da se reoperiše treba uzeti u obzir hitnost situacije i rizik od reoperacije. To ističe značaj pažljivog praćenja radi pravovremene intervencije.²³⁷

Kod stenoze levostranih bioproteza treba izbegavati perkutane balon intervencije.

Kod gubitka funkcije bioproteze izvodljiva se pokazala intervencija transkateterske implantacije „zalistak u zalistak”.^{238,239} Iskustva su ograničena tako da se ne može smatrati kao validna alternativa operaciji, osim kod inoperabilnih visokorizičnih bolesnika prema proceni kardiohirurškog tima.

11.2.7 Srčana insuficijencija

Kada se SI javi nakon operacije zalistka uzrok je moguće vezan za zalistak, neuspela rekonstrukcija, disfunkcija LV ili progresija bolesti drugog zalistka. Komplikacije koje nisu vezane za zalistak su koronarna bolest, hipertenzija, aritmije. Postupak kod bolesnika sa SI je isti kao što je opisano u odgovarajućim preporukama.¹³

12. Postupak tokom nesrčanih operacija

Kardiovaskularni morbiditet i mortalitet je povećan kod bolesnika sa valvularnim bolestima koji idu na nesrčane operacije. Pravilno perioperativno vođenje bolesnika sa valvularnim bolestima manje je zasnovano na dokazima nego vođenje bolesnika sa ishemijskom bolešću srca.²²⁷

12.1 Preoperativna procena

Kliničku procenu uključuje potraga za simptomima, aritmijama i prisustvom šuma – što opravdava potrebu za ehokardiografijom, posebno kod starijih.

Kardiovaskularni rizik se takođe rangira prema tipu nesrčane operacije i klasifikuje prema riziku od srčanih komplikacija.²²⁷

Svaki bolesnik zahteva individualni pristup i odluku zajednički donose kardiolog, anesteziolog, hirurg (kardiohirurg i hirurg koji će operisati) i bolesnik sa porodicom.

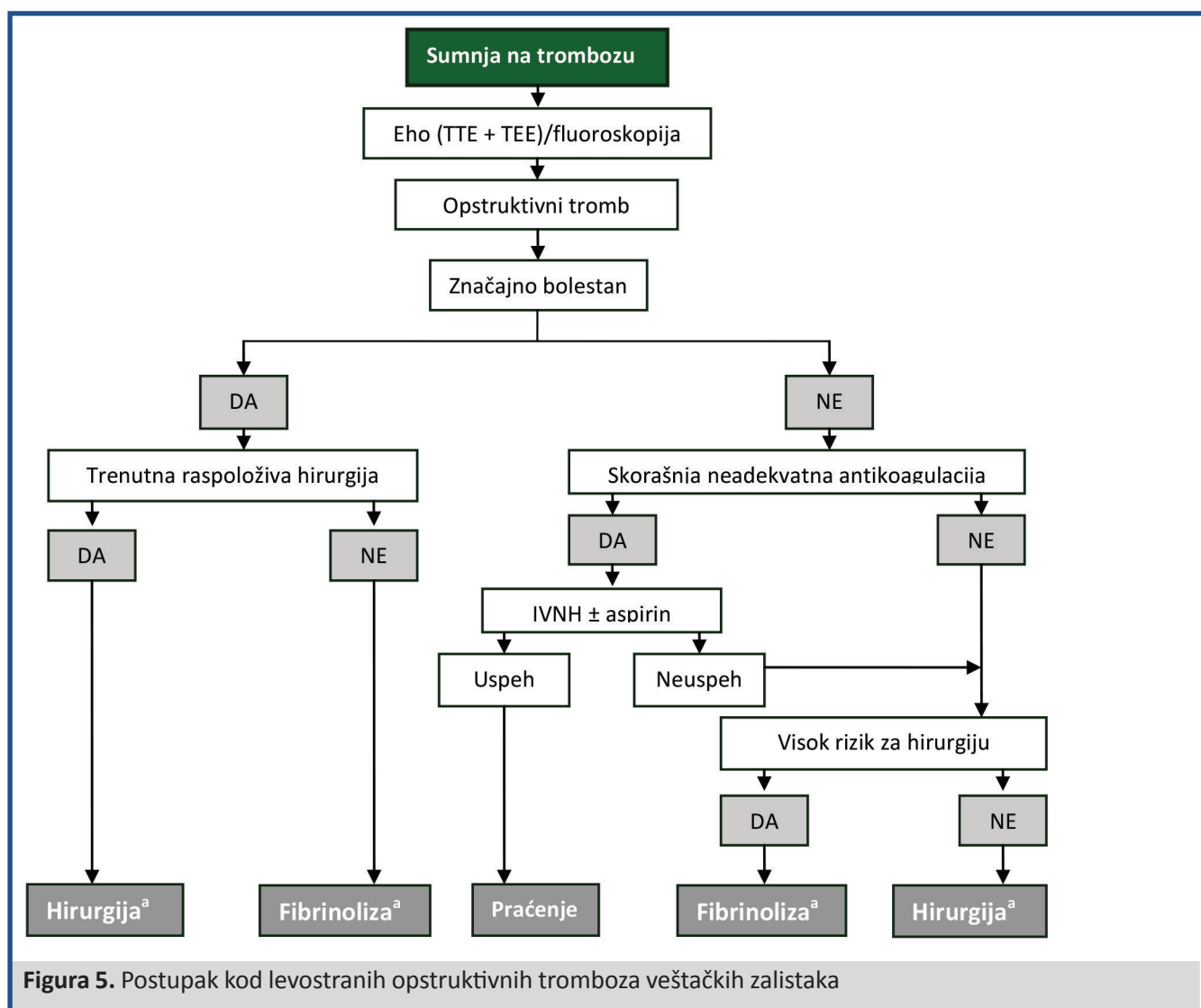
12.2 Specifične bolesti zalistaka

12.2.1 Aortna stenoza

Kod bolesnika sa značajnom aortnom stenozom hitna nesrčana operacija se izvodi uz pažljivo hemodinamsko praćenje.

Bolesnici sa značajnom AS kod kojih je potrebna elektivna nesrčana operacija postupak zavisi uglavnom od postojanja simptoma i tipa operacije (slika 7).^{227,240,241}

Kod simptomatskih bolesnika ZAZ treba planirati pre nesrčanih operacija. Ako postoji visok rizik za operaciju zalistka treba revidirati potrebu da se izvodi nesrčana operacija, pre nego da se planira balon valvuloplastika ili TAVI.



Legenda: TTE – transtoraksna ehokardiografija, TEE – trasezofagusna ehokardiografija

Kod asimptomatskih bolesnika sa značajnom AS, može se izvesti nesrčana operacija niskog ili umerenog rizika.²⁴⁰ Ako se radi o nesrčanoj operaciji visokog rizika, postojanje značajne AS, značajnih kalcifikacija zalistka ili nenormalnog testa opterećenja su znaci su da je potrebno prvo uraditi ZAZ.

Kod asimptomatskih bolesnika koji su visokorizični za ZAZ, nesrčanu operaciju, ukoliko je obavezna, treba izvesti pod strogim hemodinamskim nadzorom.

Kada je operaciju zalistka potrebno izvesti pre nesrčane operacije, bolje je ugraditi bioprotezu kako bi se izbegli problemi sa antikoagulacijom.

12.2.2 Mitralna stenozna

Kod asimptomatskih bolesnika sa značajnom mitralnom stenozom i sistolnim pritiskom u plućnoj arteriji <50 mmHg može se bezbedno izvesti nesrčana operacija.

Kod simptomatskih bolesnika ili kod bolesnika sa sistolnim plućnim pritiskom >50 mmHg treba korigovati mitralnu manu, ako je moguće PMC, ako je nesrčana operacija visokorizična. Ukoliko je potrebna zamena zalistka, odluku treba doneti pažljivo.

12.2.3 Aortna i mitralna regurgitacija

Kod bolesnika sa značajnom aortnom i mitralnom regurgitacijom i očuvanom funkcijom LV nesrčana operacija se može bezbedno izvesti. Prisustvo simptoma ili disfunkcije LV vodi u razmatranje operacije zalistka, ali to je retko potrebno. Ako je disfunkcija LV značajna (EF<30 %), nesrčanu operaciju treba izvesti tek nakon optimizacije farmakološke terapije za SI i to samo ako je neophodno.

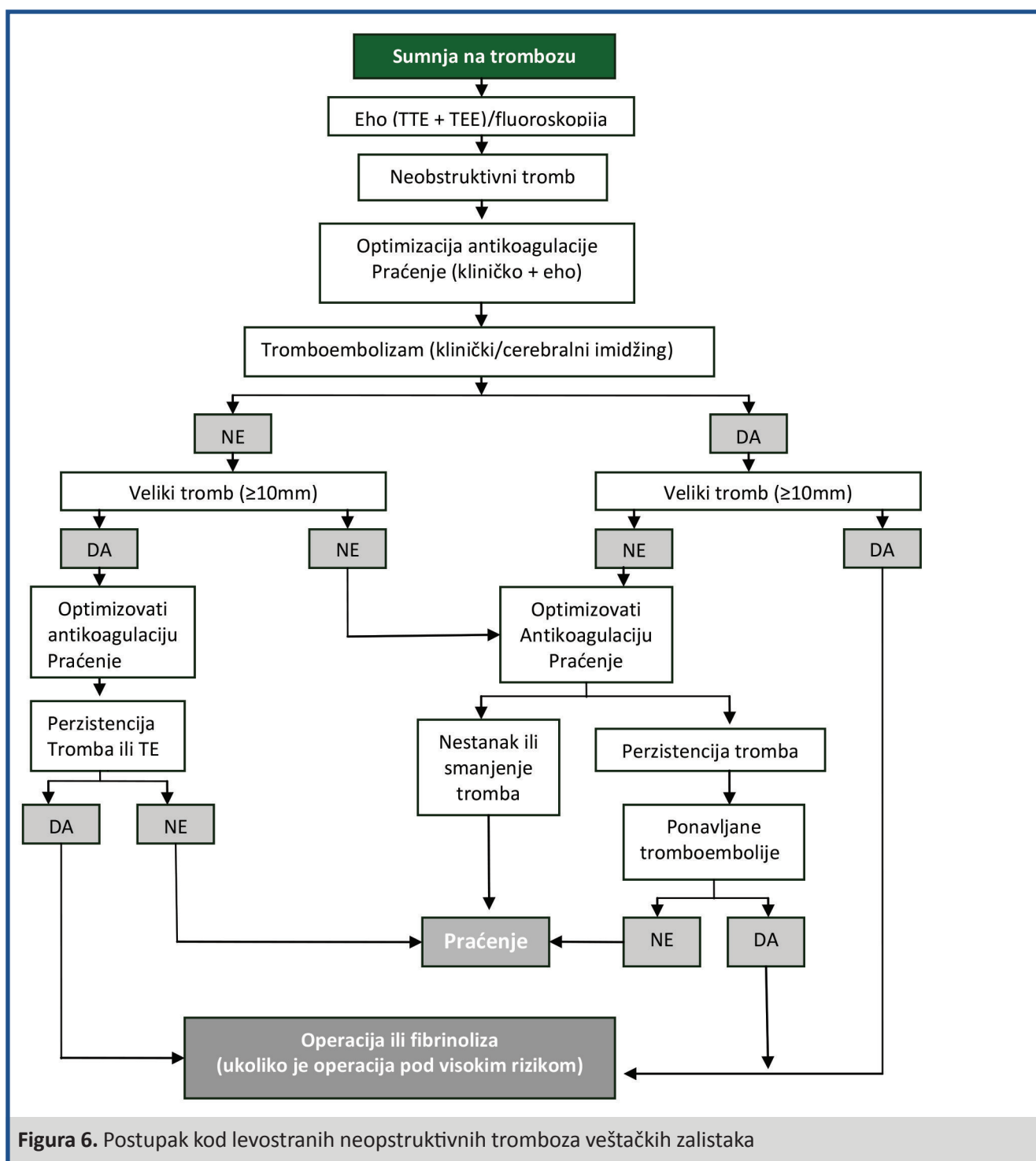
12.2.4 Veštački zalisci

Osnovni problem je prilagođavanje antikoagulacije što je detaljno opisano u poglavlju *Prekidanje antikoagulantne terapije* (sekcija 11.2.2.5.)

12.3 Perioperativno praćenje

Perioperativno praćenje je usmereno na kontrolu srčanog ritma (posebno kod MS), izbegavanje volumnog opterećenja i dehidratacije i hipotenzije (posebno kod AS) i optimizaciju antikoagulacije.²⁴⁰

Kod bolesnika sa umerenom do značajnom aortnom stenozom i mitralnom stenozom, mogu se, radi održanja sinusnog ritma, profilaktički koristiti amiodaron i



Legenda: TTE - transtoraksna ehokardiografija, TEE - trazezofagusna ehokardiografija, TE-tromboembolizam

beta blokatori.²⁴¹ Upotreba beta blokatora i statina treba da je usklađena sa rizikom od ishemijske bolesti srca prema preporukama.

Razumno je bolesnike sa značajnom valvularnom manom nakon operacije pratiti u intenzivnoj nezi.

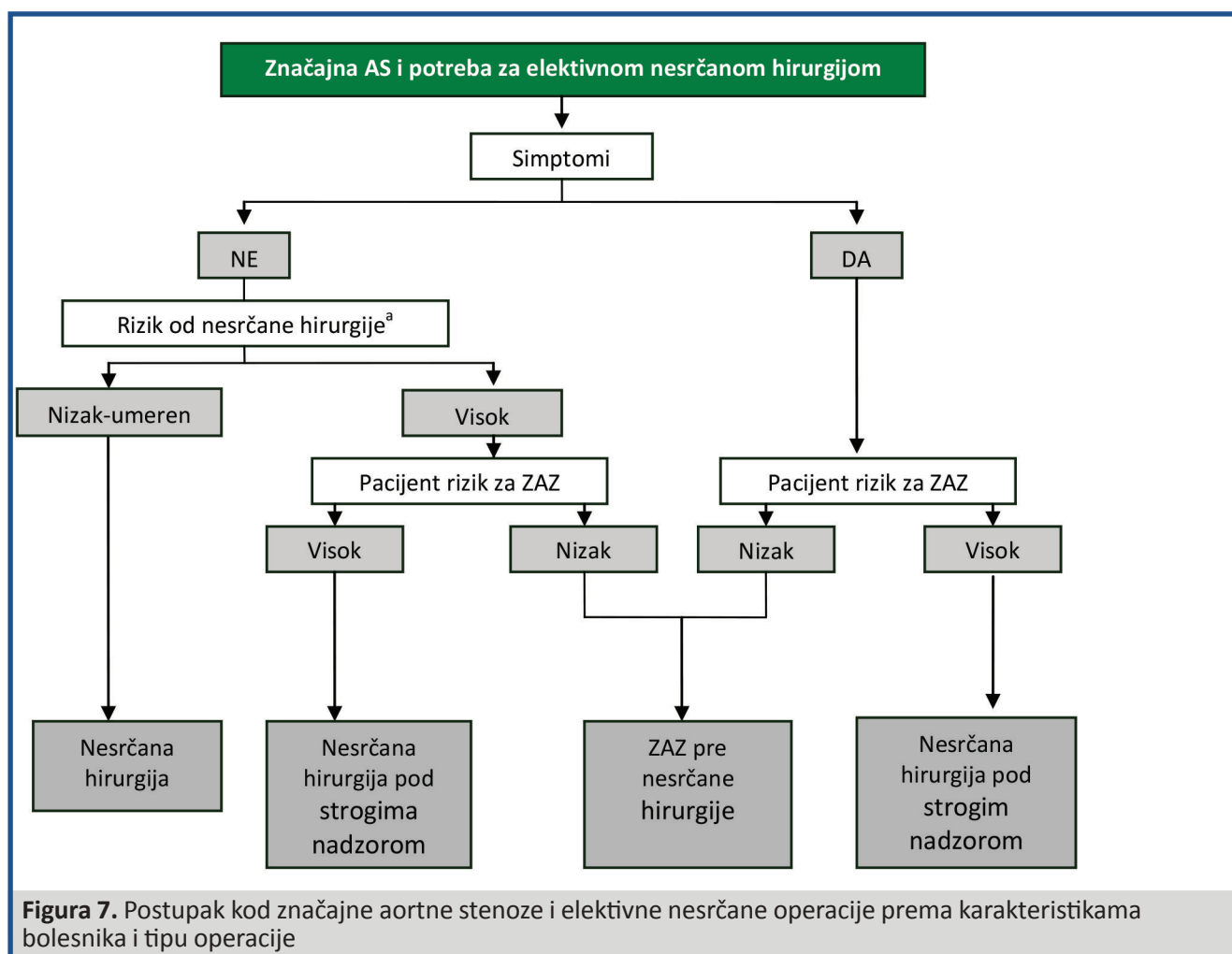
13. Postupak tokom trudnoće

Vođenje bolesnica sa valvularnom bolesti srca tokom trudnoće je detaljno opisano u odgovarajućim preporukama.²⁰⁷ Ukratko, vođenje trudnoće i planiranje porođaja je saradnja akušera, kardiologa i bolesnice i njene porodice. Bolest zalistka bi trebalo otkriti i lečiti

pre trudnoće. U određenim okolnostima trudnoća nije preporučljiva.

13.1 Bolest nativnih zalistaka

MS se u trudnoći loše toleriše kada je površina ušća <1.5 cm² čak i kod prethodno asimptomatskih bolesnica. Simptomatsku MS treba lečiti mirovanjem i beta blokatorima, kao i diureticima. U slučaju uporne dispnee i plućne arterijske hipertenzije uprkos terapiji, treba razmotriti PMC u centru sa iskustvom preko 20 nedelje gestacije. U određenim slučajevima indikovana je antikoagulacija.²⁰⁷



AS – aortna stenoza; ZAZ – zamena aortnog zalistka; BAV – balon aortna valvuloplastika; TAVI – transkateterska implantacija aortne valvule
^aKlasifikacija u tri grupe prema riziku od srčanih komplikacija (30-dnevna smrt i miokardni infarkt) za nesrčanu hirurgiju (227) (visoki rizik >5%; umereni rizik 1–5 %; mali rizik <1 %), ^b nesrčana hirurgija će biti izvedena samo ako je neophodno. Izbor između aortne balon valvuloplastike i transkateterske implantacije aortne valvule zavisiće od očekivanog životnog veka pacijenta.

Komplikacije značajne AS javljaju se uglavnom kod bolesnika koje su bile asimptomatske pre trudnoće. Rizik od SI je nizak kada je srednji aortni gradijent <50 mmHg.

Hronične MR i AR se dobro podnose, čak i u slučaju kada su značajne, dok je očuvana funkcija LV. Operacija pod kardiopulmonalnim bajpasom je vezana sa smrtnošću fetusa 20–30% i indikovana samo u retkim slučajevima kada je ugrožen život majke.

13.2 Veštački zalisci

Kod prisustva veštačkog zalistka mortalitet majke je 1–4 %. U slučaju da dođe do trudnoće ove bolesnice treba uputiti u rizike i ograničenja usled antikoagulantne terapije. Tokom prvog trimestra treba izabrati između antagonista vitamina K, LMWH i UFH pažljivo odmerivši rizik po majku i fetus. Antagonisti vitamina K su indikovani tokom drugog i trećeg trimestra, do 36 nedelje, kada ih treba zameniti heparinom.²⁰⁷

Literatura

1. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–1243.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005–1011.
3. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685–694.
4. Lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714–2720.
5. Mirabel M, Lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, De taint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358–1365.
6. Van Geldorp MWA, van Gameren M, Kappetein AP, Arabkhani B, de Groot-de Laat LE, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:953–957.
7. Bach DS, Awais M, Gurm HS, Kohnstamn S. Failure of guidelines adherence for intervention in patients with severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:860–865.

8. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Angelini A, Antunes M, Garcia Fernandez MA, Gohlke-Baerwolf CG, McMurray J, Otto C, Pierard L, Pomar JL, Prendergast B, Rosenhek R, Sousa Uva M, Tamargo J. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28: 230–268.
9. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1–e142.
10. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P. Document Reviewers, Vahanian A, Aguilar R, Bongioni MG, Borger M, Butchart E, Danchin N, Delahaye F, Erbel R, Franzen D, Gould K, Hall R, Hassager C, Kjeldsen K, McManus R, Miro’ JM, Mokracsek A, Rosenhek R, San Román Calvar JA, Seferovic P, Selton-Suty C, Sousa Uva M, Trinchero R, van Camp G. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369–2413.
11. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJM, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, McDonagh T, Swan L, Andreotti F, Beghetti M, Borggreffe M, Bozio A, Brecker S, Budts W, Hess J, Hirsch R, Jondeau G, Kokkonen J, Kozelj M, Kucukoglu S, Laan M, Lionis C, Metreveli I, Moons P, Pieper PG, Pillossoff V, Popelova J, Price S, Roos-Hesselink J, Sousa Uva M, Tornos P, Trigo Trindade P, Ukkonen H, Walker H, Webb GD, Westby J; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31: 2915–2957.
12. Vahanian A, Iung B, Pierard L, Dion R, Pepper J. Valvular heart disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2nd Edition. Malden/Oxford/Victoria: Blackwell Publishing Ltd; 2009:625–670.
13. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepińska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, McDonagh T, Sechtem U, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33: 1787–1847.
14. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, Varga A, Sicari R, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Zamorano JL on behalf of the European Association of Echocardiography, Document Reviewers, Derumeaux G, Kasprzak JD, Roelandt JRTC. Recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:893–905.
15. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1–25.
16. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:223–244.
17. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307–332.
18. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685–713.
19. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, Perez de Isla L, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SA, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2012;13:1–46.
20. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schali J, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
21. 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.
22. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Tribouilloy C, Guéret P. 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.
23. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease. *Circulation* 2009;119:468–478.
24. Cuffe C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, Duval X, Iung B, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun

- un D. Measurement of aortic valve calcification using multislice-multi-slice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011;97:721–726.
25. Ketelsen D, Fishman EK, Claussen CD, Vogel-Claussen J. Computed tomography evaluation of cardiac valves: a review. *Radiol Clin North Am* 2010;48: 783–797.
 26. Kaleschke G, Seifarth H, Kerckhoff G, Reinecke H, Baumgartner H. Imaging decision-making for transfemoral or transapical approach of transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2010;6(Suppl G):G20–27.
 27. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E, Ducrocq G, Lepage L, Detaint D, Hyafil F, Himbert D, Pasi N, Laissy JP, Iung B, Vahanian A. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:186–194.
 28. Plein S, Schulz-Menger J, Almeida A, Mahrholdt H, Rademakers F, Pennell D, Nagel E, Schwittler J, Lombard M. Training and accreditation in cardiovascular magnetic resonance in Europe: a position statement of the working group on cardiovascular magnetic resonance of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:793–798.
 29. Steadman CD, Ray S, Ng LL, McCann GP. Natriuretic peptides in common valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2034–2048.
 30. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541–1551.
 31. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, Kappetein AP, Stepinska J, Kaden JJ, Naber CK, Acartürk E, Gohlke-Bärwolf C. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012; 33:822–828.
 32. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Fourth EACTS adult cardiac surgical database report 2010. Henley-on-Thames, UK Dendrite Clinical Systems Ltd; ISBN 9781-9039-682-60.
 33. The Society of Thoracic Surgeons. Adult cardiac surgery database, executive summary, 10 years STS report. <http://www.sts.org/sites/default/files/documents/pdf/ndb2010/1stHarvestExecutiveSummary%5B1%5D.pdf>.
 34. Bridgewater B, Keogh B, Kinsman R, Walton P. The Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain & Ireland, 6th national adult cardiac surgical database report; demonstrating quality, 2008. Henley-on-Thames, UK: Dendrite Clinical Systems Ltd; ISBN 1-903968-23-2, published July 2009.
 35. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Beyersdorf F. Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:379–386.
 36. Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB Jr., Glower DD, O'Brien SM, DeLong ER, Peterson ED, Edwards FH. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:547–557.
 37. Ambler G, Omar RZ, Royston P, Kinsman R, Keogh BE, Taylor KM. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation* 2005;112: 224–231.
 38. van Gameren M, Kappetein AP, Steyerberg EW, Venema AC, Berenschot EA, Hannan EL, Bogaers AJ, Takkenberg JJ. Do we need separate risk stratification models for hospital mortality after heart valve surgery? *Ann Thorac Surg* 2008; 85:921–930.
 39. Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Cavallotti L, Kassem S, Loardi C, Pacini D, Tremoli E, Alamanni F. EuroSCORE performance in valve surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2010;89:787–793, 793.e1–e2.
 40. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:180–187.
 41. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, Tochtermann U, Thomas G, Hagl S, Blackstone EH. Overestimation of aortic valve replacement risk by Euro-SCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J* 2009;30: 74–80.
 42. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation* 2010;121:973–978.
 43. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:801–808.
 44. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Ferguson TB, Peterson ED. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation. *Circulation* 2007;115:881–887.
 45. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J* 2010;31:1958–1966.
 46. Montori VM, Ting HH. Sharing decision making about cardiac surgery: improving the quality of the decision to undergo or forego surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:519–521.
 47. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
 48. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ. Clinical practice: aortic regurgitation. *N Engl J Med* 2004;351:1539–1546.
 49. Pierard LA, Moonen M, Lancellotti P. Valvular regurgitation. In: Zamorano JL, Bax J, Rademakers F, Knuuti J, eds. *The ESC textbook of cardiovascular imaging*. Springer, 2010:150–159.
 50. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Maalouf J, Tribouilloy C, Mahoney DW, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic patients with aortic regurgitation. *JACC. Cardiovascular imaging* 2008;1:1–11.
 51. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos Ch, Rocchi G, Sicari R, Nihoyannopoulos P, Zamorano J. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:645–658.
 52. La Canna G, Maisano F, De Michele L, Grimaldi A, Grassi F, Capritti E, De Bonis M, Alfieri O. Determinants of the degree of functional aortic regurgitation in patients with anatomically normal aortic valve and ascending thoracic aorta aneurysm. *Transoesophageal Doppler echocardiography study*. *Heart* 2009;95: 130–136.
 53. Le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Vancraeynest D, Van Dyck M, Robert A, Gerber BL, Pasquet A, El Khoury G, Vanoverschelde JLJ. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transoesophageal echocardiography. *Circulation* 2007;116 (11 suppl):I264–269.
 54. Sambola A, Tornos P, Ferreira-Gonzalez I, Evangelista A. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation. *Am Heart J* 2008;155: 1114–1120.
 55. Marciniak A, Sutherland GR, Marciniak M, Claus P, Bijns B, Jahangiri M. Myocardial deformation abnormalities in patients with aortic regurgitation: a strain rate imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:112–119.
 56. Goffinet C, Kersten V, Pouleur AC, Le Polain de Waroux JB, Vancraeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Gelber BL. Comprehensive assessment of the severity and mechanism of aortic regurgitation using multidetector CT and MR. *Eur Radiol* 2010;20:326–336.
 57. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625–1635.
 58. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:746–752.
 59. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* 1999;99:1851–1857.

60. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, Delorme G, Mimoun L, Krapf L, Hamroun D, Beroud C, Roy C, Vahanian A, Boileau C. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation* 2012; 125:226–232.
61. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965–1976.
62. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):pIII-35–39.
63. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM, Elefteriades JA, Coady MA. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1338–1344.
64. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, Webb GD, Siu SC. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008;300:1317–1325.
65. Aicher D, Langer F, Lausberg H, Bierbach B, Schäfers HJ. Aortic root remodeling: ten-year experience with 274 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134: 909–915.
66. Aicher D, Fries R, Rodionychova S, Schmidt K, Langer F, Schäfers HJ. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:127–132.
67. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, Rubay J, Vanoverschelde JL, Van Dyck M, Noirhomme P, El Khoury G. Aortic valve repair with ascending aortic aneurysms: associated lesions and adjunctive techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:424–428.
68. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Schoof PH, van Suylen RJ, van Herwerden LA, Zondervan PE, Roos-Hesselink JW, Eijkemans MJ, Yacoub MH, Bogers AJ. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2009;119: 222–228.
69. Tornos MP, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 1012–1017.
70. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Aortic regurgitation complicated by extreme left ventricular dilatation: long-term outcome after surgical correction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:670–677.
71. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos J-F, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687–2693. ESC/EACTS Guidelines 2491
72. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder B. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;26:914–920.
73. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, Coe MP, Kopf GS, Elefteriades JA. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2006;81:169–177.
74. Borger MA, Preston M, Ivanov J, Fedak PW, Davierwala P, Armstrong S, David TE. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:677–683.
75. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Longterm vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med* 2005;353:1342–1349.
76. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008;29:1043–1048.
77. de Filippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, Grayburn PA. 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.
78. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A, Tribouilloy C. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1466–1472.
79. Jander N, Minners J, Holme I, Gerdts E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesañiemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebø A, Pedersen TR, Skjærpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann F-J, Gohlke-Baerwolf C. Outcome of patients with low-gradient 'severe' aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887–895.
80. 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):pI-377–382.
81. Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, Bergeron S, Arsenault M, Le Tourneau T, Ennezat PV, Pibarot P. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010;31:1390–1397.
82. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Gonçalves A, Hahn RT, Keane MG, La Canna G, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Silvestry FE, Vanoverschelde J-L, Gillam LD. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J* 2011;32: 2189–2214.
83. 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.
84. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M, Rochitte CE. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:278–287.
85. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109:2302–2308.
86. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Pie'rard L, Gue'ret P. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2009;120:69–75.
87. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attene E, Donal E, Pierard L. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2010; 105:383–388.
88. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262–2270.
89. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611–617.
90. 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.
91. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151–156.
92. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerdts E, de Simone G. Prognostic value of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2011;97:301–307.
93. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005;26:1309–1313.
94. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82–90.
95. El Bardissi AW, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:328–335.
96. Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Feindel C, David T. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve Dis* 2006;15:191–196.
97. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T,

- Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–2198.
98. Tissot CM, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, Lung B, Dilly MP, Juillard JM, Lepage L, Détaint D, Messika-Zeitoun D, Nataf P, Vahanian A. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention* 2011;7:49–56.
 99. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–1607.
 100. Thomas M, Schymik G, Walther Th, Himbert D, Lefe`vre Th, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R, Anderson WN, Wendler O, on behalf of the SOURCE Investigators. Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010;122:62–69.
 101. Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, Ramondo A, Ussia G, Wenaweser P, Windecker S, Laborde JC, de Jaegere P, Serruys PW. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention* 2008;4:242–249.
 102. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefe`vre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Colombo A, Lange R, Schwarz RR, Wendler O. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011;124: 425–433.
 103. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J; The German transcatheter aortic valve interventions: registry investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011;32:198–204.
 104. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Lung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL, Pavie A, Guert P; FRANCE Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011;32:191–197.
 105. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123:299–308.
 106. Rode's-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, Osten M, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, Chisholm R, Peterson MD, Lichtenstein SV, Nietlispach F, Doyle D, DeLarochellie`re R, Teoh K, Chu V, Dancea A, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Horlick E. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1080–1090.
 107. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW, Labinaz M, den Heijer P, Mullen M, Tymchak W, Windecker S, Mueller R, Grube E. Two-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve 2492 ESC/EACTS Guidelines implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1650–1657.
 108. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein SV, Thompson CR, Carere RG, Wijesinghe N, Nietlispach F, Boone RH, Lauck S, Cheung A, Webb JG. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 2010;122:1319–1327.
 109. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kapteitein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJM, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32:205–217.
 110. Tribouilloy C, Le`vy F, Rusinaru D, Gue`ret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Que`re` JP, Monin JL. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1865–1873.
 111. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:308–315.
 112. Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, Choo SJ, Park SW, Song JK, Lee JW, Park PW. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:1502–1509.
 113. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kapteitein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr F, Nataf P, Pie`rard L, Pomar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van Hout B, Von Segesser LK, Walther T. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *Eur Heart J* 2008;29:1463–1470.
 114. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi Ph, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf Ch, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjærpe T, Wachtell K, Willenheimer R; the SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–1356.
 115. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;121:306–314.
 116. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv  nne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad P; Other experts who contributed to parts of the guidelines; Cooney MT; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers: Funck-Brentano C, Sirnes PA, Aboyans V, Ezquerro EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Ceriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener HC, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
 117. Smith WT 4th, Ferguson TB Jr, Ryan T, Landolfo CK, Peterson ED. Should coronary artery bypass graft surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement? A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1241–1247.

118. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 373:1382–1394.
119. Russo A, Suri RM, Grigioni F, Roger VL, Oh JK, Mahoney DW, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture. *Circulation* 2008;118:1528–1534.
120. Monin JL, Dehaut P, Roiron C, Monchi M, Tabet JY, Clerc P, Fernandez G, Houeol R, Garot J, Chauvel C, Gueret P. Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes: diagnostic accuracy and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 302–309.
121. Salcedo EE, Quaife RA, Seres T, Carroll JD. A framework for systematic characterization of the mitral valve by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1087–1099.
122. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, Avierinos JF, Allison TG, Scott C, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2521–2527.
123. Magne J, Lancellotti P, Pie´rard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:300–309.
124. Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, Attena E, Van Camp G, Gach O, Radermecker M, Pie´rard LA. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation : assessment by two-dimensional speckle tracking. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21: 1331–1336.
125. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, Krauss JG, Cagide AM. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1099–1106.
126. Klaar U, Gabriel H, Bergler-Klein J, Pernicka E, Heger M, Mascherbauer J, Rosenhek R, Binder T, Maurer G, Baumgartner. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:163–169.
127. Haan CK, Cabral CI, Conetta DA, Coombs LP, Edwards FH. Selecting patients with mitral regurgitation and left ventricular dysfunction for isolated mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;78:820–825.
128. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1536–1543.
129. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;352:875–883.
130. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelina HI, Rusinaru D, Szymanski C, Russo A, Suri R, Bacchi-Regiani ML, Branzi A, Modena MG, Enriquez-Sarano M; Mitral Regurgitation International DAtabase (MIDA) Investigators. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J* 2011;32:751–759.
131. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, Ferlito M, Tafanelli L, Bursi F, Trojette F, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M; MIDA Investigators. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1961–1968.
132. Le Tourneau T, Messika-Zeitoun D, Russo A, Detaint D, Topilsky Y, Mahoney DW, Suri R, Enriquez-Sarano M. Impact of left atrial volume on clinical outcome in organic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:570–578.
133. Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Ferlito M, Trojette F, Tafanelli L, Branzi A, Szymanski C, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M. Outcomes in mitral regurgitation to flail leaflets: a multicenter European study. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2008;1:133–141.
134. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Christie D, Rakowski H. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1242–1249.
135. Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, Peterson ED, Rankin JS, O'Brien S, Brown JM. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2009;87: 1431–1439.
136. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395–1406.
137. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, Treede H, Barmeyer A, Schofer J, Costard-Jackle A, Schlu¨ter M, Reichensperner H, Meinertz T. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2010;31:1373–1381.
138. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krej M, Kalbeck D, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006;113:2238–2244.
139. Kang DH, Kim JH, Rim JH, Kim MJ, Yun SC, Song JM, Song H, Choi KJ, Song JK, Lee JW. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2009;119:797–804. ESC/EACTS Guidelines 2493
140. Samad Z, Kaul P, Shaw LK, Glower DD, Velazquez EJ, Douglas PS, Jollis JG. Impact of early surgery on survival of patients with severe mitral regurgitation. *Heart* 2011;97:221–224.
141. Pie´rard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2004;351:1627–1634.
142. Grigioni F, Enriquez-Sarano, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759–1764.
143. Lancellotti P, Ge´rard P, Pie´rard L. Long term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26: 1528–1532.
144. Gisbert A, Soulière V, Denault AY, Bouchard D, Couture P, Pellerin M, Carrier M, Levesque S, Ducharme A, Basmaadjian AJ. Dynamic quantitative echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in the operating department. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:140–146.
145. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538–543.
146. McGee EC Jr, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, Shiota T, Sabik JF, Lytle BW, McCarthy PM, Cosgrove DM. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:916–924.
147. Fattouch K, Sampognaro R, Speziale G, Salardino M, Novo G, Caruso M, Novo S, Ruvolo G. Impact of moderate ischemic mitral regurgitation after isolated coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1187–1194.
148. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2191–2201.
149. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381–387.
150. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro S, Panzarella G, Corrado E, Navarra E, Calvaruso D, Ruvolo G. Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138: 278–285.
151. Braun J, Bax JJ, Versteegh MI, Voigt PG, Holman ER, Klautz RJ, Boersma E, Dion RA. Preoperative left ventricular dimensions

- predict reverse remodelling following restrictive mitral annuloplasty in ischaemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:847–853.
152. Ciarka A, Braun J, Delgado V, Versteegh M, Boersma E, Klautz R, Dion R, Bax JJ, Van de Veire N. Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty. *Am J Cardiol* 2010;106:395–401.
 153. Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, Sabbah HN, Shemin R, Kirklin J, Kubo SH. Mitral valve repair in heart failure: five-year followup from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:569–574.
 154. Pu M, Thomas JD, Gillinov MA, Griffin BP, Brunken RC. Importance of ischemic and viable myocardium for patients with chronic ischemic mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2003;92:862–864.
 155. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:295–303.
 156. Langer F, Kunihara T, Hell K, Schramm R, Schmidt KI, Aicher D, Kindermann M, Schäfers H-J. Ring+string: successful repair technique for ischemic mitral regurgitation with severe leaflet tethering. *Circulation* 2009;120(11 Suppl):S85–S91.
 157. Grossi EA, Patel N, Woo YJ, Goldberg JD, Schwartz CF, Subramanian V, Feldman T, Bourge R, Baumgartner N, Genco C, Goldman S, Zenati M, Wolfe JA, Mishra YK, Trehan N, Mittal S, Shang S, Mortier TJ, Schweich CJ Jr; RESTOR-MV Study Group. Outcomes of the RESTOR-MV trial (Randomized Evaluation of a Surgical Treatment for Off-Pump Repair of the Mitral Valve). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1984–1993.
 158. Schofer J, Siminiak T, Haude M, Herrman JP, Vainer J, Wu JC, Levy WC, Mauri L, Feldman T, Kwong RY, Kaye DM, Duffy SJ, Tübler T, Degen H, Brandt MC, Van Bibber R, Goldberg S, Reuter DG, Hoppe UC. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation* 2009;120:326–333.
 159. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJW, van Rijnsoever EPM, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation* 2011;124:912–919.
 160. Bouleti C, Iung B, Laoué nan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Garbarz E, Cormier B, Michel PL, Mentré F, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years. Development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation* 2012;125:2119–2127.
 161. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988;60:299–308.
 162. Messika-Zeitoun D, Brochet E, Holmin C, Rosenbaum D, Cormier B, Serfaty JM, Iung B, Vahanian A. Three-dimensional evaluation of the mitral valve area and commissural opening before and after percutaneous mitral commissurotomy in patients with mitral stenosis. *Eur Heart J* 2007;28:72–79.
 163. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1998;128:885–889.
 164. Iung B, Nicoud-Houel A, Fondard O, Hafid Akoudad, Haghighat T, Brochet E, Garbarz E, Cormier B, Baron G, Luxereau P, Vahanian A. Temporal trends in percutaneous mitral commissurotomy over a 15-year period. *Eur Heart J* 2004;25:701–707.
 165. Varma PK, Theodore S, Neema PK, Ramachandran P, Sivadasanpillai H, Nair KK, Neelakandhan KS. Emergency surgery after percutaneous transmitral commissurotomy: operative versus echocardiographic findings, mechanisms of complications, and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:772–776.
 166. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, Betbout F, Gamra H, Jarra M, Tiss M, Hammami S, Thaalbi R, Addad F. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. *Circulation* 1998;97:245–250.
 167. Fawzy ME, Shoukri M, Al Buraiki J, Hassan W, El Widaa H, Kharabsheh S, Al Sanei A, Canver C. Seventeen years' clinical and echocardiographic follow up of mitral balloon valvuloplasty in 520 patients, and predictors of long-term outcome. *J Heart Valve Dis* 2007;16:454–460.
 168. Kim MJ, Song JK, Song JM, Kang DH, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Long-term outcomes of significant mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation* 2006;114:2815–2822.
 169. Song J-K, Song J-M, Kang D-H, Yun S-C, Park DW, Lee SW, Kim Y-H, Lee CW, Hong M-K, Kim J-J, Park S-W, Park S-J. Restenosis and adverse clinical events after successful percutaneous mitral valvuloplasty: immediate post-procedural mitral valve area as an important prognosticator. *Eur Heart J* 2009;30:1254–1262.
 170. Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Sanchez PL, Martin-Moreiras J, Jneid H, Rengifo-Moreno P, Inglessis-Azuaje I, Maree AO, Palacios IF. Predicting success and long-term outcomes of percutaneous mitral valvuloplasty: a multifactorial score. *Am J Med* 2009;122:581.e11–e19.
 171. Antunes MJ, Vieira H, Ferraˆo de Oliveira J. Open mitral commissurotomy: the 'golden standard'. *J Heart Valve Dis* 2000;9:472–477.
 172. Song JK, Kim MJ, Yun SC, Choo SJ, Song JM, Song H, Kang DH, Chung CH, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Lee JW, Park SW, Park SJ. Long-term outcomes of percutaneous mitral balloon valvuloplasty versus open cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:103–110.
 173. Iung B, Garbarz E, Doutrelant L, Berdah P, Michaud P, Farah B, Mokhtari M, Makita Y, Michel PL, Luxereau P, Cormier B, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy for calcific mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2000;85:1308–1314.
 174. Keenan NG, Cuff C, Cimidevella C, Brochet E, Lepage L, Detaint D, Himbert D, Iung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Usefulness of left atrial volume versus diameter to assess thromboembolic risk in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2010;106:1152–1156.
 175. Fawzy ME, Hassan W, Shoukri M, Al Sanei A, Hamadanchi A, El Dali A, Al Amri M. Immediate and long-term results of mitral balloon valvotomy for restenosis following previous surgical or balloon mitral commissurotomy. *Am J Cardiol* 2005;96:971–975.
 176. Kim JB, Ha JW, Kim JS, Shim WH, Kang SM, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N, Cho SY, Kim SS. Comparison of long term outcome after mitral valve replacement or repeated balloon valvotomy in patients with restenosis after previous balloon valvotomy. *Am J Cardiol* 2007;99:1571–1574.
 177. Song H, Kang DH, Kim JH, Park K-M, Song J-M, Choi K-J, Hong M-K, Chung CH, Song J-K, Lee J-W, Park S-W, Park S-J. Percutaneous mitral valvuloplasty versus surgical treatment in mitral stenosis with severe tricuspid regurgitation. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I246–250.
 178. Colombo T, Russo C, Ciliberto GR, Lanfranconi M, Bruschi G, Agati S, Vitali E. Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: tricuspid annulus function as guide to tricuspid valve repair. *Cardiovasc Surg* 2001;9:369–377.
 179. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005;79:127–132.
 180. Van de Veire NR, Braun J, Delgado V, Versteegh MI, Dion RA, Klautz RJ, Bax JJ. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of 2494 ESC/EACTS Guidelines tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1431–1439.
 181. Fukuda S, Gillinov AM, McCarthy PM, Stewart WJ, Song JM, Kihara T, Daimon M, Shin MS, Thomas JD, Shiota T. Determinants of recurrent or residual functional tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I582–587.
 182. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–1731.
 183. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:405–409.
 184. Messika-Zeitoun D, Thomson H, Bellamy M, Scott C, Tribouilloy C, Dearani J, Tajik AJ, Schaff H, Enriquez-Sarano M. Medical and

- surgical outcome of tricuspid regurgitation caused by flail leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:296–302.
185. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, Hoercher KJ, Lytle BW, Cosgrove DM, Blackstone EH. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:674–685.
 186. Navia JL, Nowicki ER, Blackstone EH, Brozzi NA, Nento DE, Atik FA, Rajeswaran J, Gillinov AM, Svensson LG, Lytle BW. Surgical management of secondary tricuspid valve regurgitation: annulus, commissure, or leaflet procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1473–1482.
 187. Tang GH, David TE, Singh SK, Maganti MD, Armstrong S, Borger MA. Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I577–581.
 188. Dreyfus GD, Raja SG, John Chan KM. Tricuspid leaflet augmentation to address severe tethering in functional tricuspid regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34:908–910.
 189. Chang BC, Lim SH, Yi G, Hong YS, Lee S, Yoo KJ, Kang M S, Cho BK. Long-term clinical results of tricuspid valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2006;81: 1317–1323.
 190. Unger P, Rosenhek R, Dedobbeleer C, Berrebi A, Lancellotti P. Management of multiple valve disease. *Heart* 2011;97:272–277.
 191. Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *Ann Thorac Surg* 2005;80:845–850.
 192. Yeter E, Ozlem K, Kiliç H, Ramazan A, Acikel S. Tricuspid balloon valvuloplasty to treat tricuspid stenosis. *J Heart Valve Dis* 2010;19:159–160.
 193. De Kerchove L, Glineur D, El Khoury G, Noirhomme P. Stentless valves for aortic valve replacement: where do we stand? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:96–130.
 194. Smedira NG, Blackstone EH, Roselli EE, Laffey CC, Cosgrove DM. Are allografts the biologic valve of choice for aortic valve replacement in nonelderly patients? Comparison of explantation for structural valve deterioration of allograft and pericardial prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:558–564.
 195. El-Hamamsy I, Clark L, Stevens LM, Sarang Z, Melina G, Takkenberg JJ, Yacoub MH. Late outcomes following freestyle versus homograft aortic root replacement: results from a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:368–376.
 196. Nowicki ER, Pettersson GB, Smedira NG, Roselli EE, Blackstone EH, Lytle BW. Aortic allograft valve reoperation: surgical challenges and patient risks. *Ann Thorac Surg* 2008;86:761–768.
 197. Byrne JG, Rezai K, Sanchez JA, Bernstein RA, Okum E, Leacche M, Balaguer JM, Prabhakaran S, Bridges CR, Higgins RSD. Surgical Management of Endocarditis: The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg* 2011;91:2012–2019.
 198. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens LM, Sarang Z, George R, Clark L, Melina G, Takkenberg JJ, Yacoub MH. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:524–531.
 199. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152–1158.
 200. Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, Miller HC. Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart* 2003;89:715–721.
 201. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, Vosa C. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1862–1868.
 202. Stoica S, Goldsmith K, Demiris N, Punjabi P, Berg G, Sharples L, Large S. Microsimulation and clinical outcomes analysis support a lower age threshold for use of biological valves. *Heart* 2010;96:1730–1736.
 203. Butchart EG, Gohlke-Baerwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Leport C, Hall RJC, Vahanian A. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery *Eur Heart J* 2005;26:2463–2471.
 204. van Geldorp MW, Eric Jamieson WR, Kappetein AP, Ye J, Fradet GJ, Eijkemans MJ, Grunkemeier GL, Bogers AJ, Takkenberg JJ. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:881–886.
 205. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009;374:565–576.
 206. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term survival of dialysis patients in the United States with prosthetic heart valves: should ACC/AHA practice guidelines on valve selection be modified? *Circulation* 2002;105:1336–1341.
 207. Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Baumgartner H, Deaton C, Aguiar C, Al-Attar N, Garcia AA, Antoniou A, Coman I, Elkayam U, Gomez-Sanchez MA, Gotcheva N, Hilfiker-Kleiner D, Kiss RG, Kitsiou A, Konings KT, Lip GY, Manolis A, Mebaaza A, Mintale I, Morice MC, Mulder BJ, Pasquet A, Price S, Priori SG, Salvador MJ, Shottan A, Silversides CK, Skouby SO, Stein JJ, Tornos P, Vejlstrup N, Walker F, Warnes C. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147–3197.
 208. Bleiziffer S, Eichinger WB, Hettich I, Guenzinger R, Ruzicka D, Bauernschmitt R, Lange R. Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: which is the best method? *Heart* 2007;93:615–620.
 209. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009;119:1034–1048.
 210. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller FA Jr, Nakatani S, Quiñones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:975–1014.
 211. Symersky P, Budde RP, de Mol BA, Prokop M. Comparison of multidetector-row computed tomography to echocardiography and fluoroscopy for evaluation of patients with mechanical prosthetic valve obstruction. *Am J Cardiol* 2009;104: 1128–1134.
 212. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):p593S–629S.
 213. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89: 635–641.
 214. Nowell J, Wilton E, Markus H, Jahangiri M. Antithrombotic therapy following bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:578–585.

215. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73–92.
216. Rivas-Gándara N, Ferreira-González I, Tornos P, Torrents A, Permanyer-Miralda G, Nicolau I, Arellano-Rodrigo E, Vallejo N, Igual A, Soler-Soler J. Enoxaparin as bridging anticoagulant treatment in cardiac surgery. *Heart* 2008;94: 205–210.
217. Laplace G, Lafitte S, Labèque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, Roques X, Roudaut R. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1283–1290. ESC/EACTS Guidelines 2495
218. Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, Freeman WK, Suri R, Michelena H, Brown R, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1203–1211.
219. Butchart EG, Ionescu A, Payne N, Giddings J, Grunkemeier GL, Fraser AG. A new scoring system to determine thromboembolic risk after heart valve replacement. *Circulation* 2003;108(Suppl 1):II68–74.
220. Acar J, lung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP, Pony JC, Breton HL, Thomas D, Isnard R, de Vegnien G, Viguier E, Sfihi A, Hanania G, Ghannem M, Mirode A, Nemoz C. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996;94:2107–2112.
221. Hering D, Piper C, Bergemann R, Hillenbach C, Dahm M, Huth C, Horstkotte D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest* 2005;127:53–59.
222. Koertke H, Zittermann A, Tenderich G, Wagner O, El-Arousy M, Krian A, Ennker J, Taborski U, Klövekorn WP, Moosdorf R, Saggau W, Koerfer R. Low-dose oral anticoagulation in patients with mechanical heart valve prostheses: final report from the early self-management anticoagulation trial II. *Eur Heart J* 2007;28:2479–2484.
223. Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P; French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res* 2010;126:e167–e174.
224. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, Klimek M, Hirsh J. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524–529. 225. Massel D, Little SH. Risks and benefits of adding anti-platelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:569–578.
226. Laffort P, Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Deville C, Bonnet J, Baudet E. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:739–746.
227. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenk B, Hennerici MG, lung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769–2812.
228. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299S–339S.
229. Francophone society of oral medicine and oral surgery wtcofFsoc. Guidelines for management of patients under anti-vitamin K treatment in oral surgery. http://www.societechir-buc.com/Recommandations/recommandations_avk_gb.pdf
230. Ferreira I, Dos L, Tornos P, Nicolau I, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart* 2003;89:527–530.
231. Pengo V, Cucchini U, Denas G, Erba N, Guazzaloca G, La Rosa L, De Micheli V, Testa S, Frontoni R, Prisco D, Nante G, Illiceto S; Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapies (FCSA). Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 2009;119:2920–2927.
232. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, Sagie A, Shahid MS, Pontes Júnior SC, Carreras F, Girard SE, Arnaout S, Stainback RF, Thadhani R, Zoghbi WA; Prosthetic Valve Thrombolysis-Role of Transesophageal Echocardiography (PRO-TEE) Registry Investigators. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:77–84.
233. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Reant P, Pillois X, Durrieu-Jaïs C, Coste P, Deville C, Roques X. Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:269–277.
234. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart* 2007;93:137–142.
235. Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart* 2003;89:1316–1321.
236. Sorajja P, Cabalka AK, Hagler DJ, Rihal CS. Percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation: acute and 30-day outcomes in 115 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:314–321.
237. Jaussaud N, Gariboldi V, Giorgi R, Grisoli D, Chalignac V, Thuny F, Riberi A, Collart F. Risk of reoperation for aortic bioprosthesis dysfunction. *J Heart Valve Dis* 2009;18:256–261.
238. Webb JG, Wood DA, Ye J, Gurvitch R, Masson JB, Rode's-Cabau J, Osten M, Horlick E, Wendler O, Dumont E, Carere RG, Wijesinghe N, Nietlispach F, Johnson M, Thompson CR, Moss R, Leipsic J, Munt B, Lichtenstein SV, Cheung A. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010;121:1848–1857.
239. Piazza N, Bleiziffer S, Brockmann G, Hendrick R, Deutsch M-A, Opitz A, Mazzitelli D, Tassani-Prell P, Schreiber C, Lange R. Transcatheter aortic valve implantation for failing surgical aortic bioprosthetic valve: from concept to clinical application and evaluation (Part 1). *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4: 721–732.
240. Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, Cha S, Khandheria BK, Chaliki HP. Cardiac risk in patients aged .75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2010;105:1159–1163.
241. Bradley D, Creswell LL, Hogue CW Jr, Epstein AE, Prystowsky EN, Daoud EG. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:39S–47S