



Эхокардиографические предикторы сохранения функции левого желудочка после хирургического лечения тяжелой аортальной регургитации

Kazuto Yamaguchi, Kazuaki Tanabe*, Ayako Takahashi, Ryuma Nakashima, Takashi Sugamori, Akihiro Endo, Nobuyuki Takahashi, Tomoko Tani, Yukikatsu Okada

Авторы:

Kazuto Yamaguchi, Четвертое терапевтическое отделение, Медицинский факультет Университета Симанэ, Изумо, Япония

Kazuaki Tanabe, Четвертое терапевтическое отделение, Медицинский факультет Университета Симанэ, Изумо, Япония

Ayako Takahashi, Отделение кардиологии, Медицинский центр города Кобе, Кобе, Япония

Ryuma Nakashima, Четвертое терапевтическое отделение, Медицинский факультет Университета Симанэ, Изумо, Япония

Takashi Sugamori, Четвертое терапевтическое отделение, Медицинский факультет Университета Симанэ, Изумо, Япония

Akihiro Endo, Четвертое терапевтическое отделение, Медицинский факультет Университета Симанэ, Изумо, Япония

Nobuyuki Takahashi, Четвертое терапевтическое отделение, Медицинский факультет Университета Симанэ, Изумо, Япония

Tomoko Tani, Отделение кардиологии, Медицинский центр города Кобе, Кобе, Япония

Yukikatsu Okada, Отделение сердечно-сосудистой хирургии, Медицинский центр города Кобе, Кобе, Япония

Резюме

Цель

Левожелудочковая сердечная недостаточность является показанием к хирургическому вмешательству на аортальном клапане у пациентов с тяжелой аортальной регургитацией (АР). Цель исследования заключалась в определении возможности прогнозирования послеоперационной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) перед операцией по поводу АР.

Материал и методы

В исследование были включены 55 пациентов в возрасте 20–85 лет (средний возраст 58 лет) с изолированной АР, перенесшие хирургическое вмешательство (протезирование аортального клапана или восстановительную операцию). ЭхоКГ выполняли в предоперационном и послеоперационном (14,3±1,8 мес. после операции) периодах.

Результаты

Частота случаев послеоперационной дисфункции ЛЖ – фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 50%, составила 25% (n=14/55). Частота послеоперационной дисфункции ЛЖ была высокой у пациентов с предоперационной ФВЛЖ < 50% (n=11/24, 46%), предоперационным конечно-систолическим размером ЛЖ (КСР ЛЖ) > 50 мм (n=6/14, 43%), предоперационным конечно-диастолическим размером ЛЖ (КДР ЛЖ) > 70 мм (n=2/3, 67%), предоперационным КСР ЛЖ, нормированным на площадь поверхности тела, (КСР ЛЖ/ППТ) ≥ 25 мм/м² (n=12/28, 42%). Оптимальное пороговое значение для КСР ЛЖ/ППТ, позволяющее прогнозировать послеоперационную нормализацию ФВЛЖ (ФВЛЖ ≥ 50%) составило 26,5 мм/м² с чувствительностью 86% и специфичностью 70%, в то же время пороговое значение КДРЛЖ в 62 мм имел 64% чувствительности и 71% специфичности, КСРЛЖ в 47 мм имел 79% чувствительности и 77% специфичности.

Заключение

У пациентов с АР при ФВЛЖ < 50% и/или КСР ЛЖ/ППТ ≥ 26,5 мм/м² следует осторожно назначать хирургическое вмешательство в связи с риском развития послеоперационной левожелудочковой сердечной недостаточности.

Ключевые слова

аортальная регургитация, эхокардиография, функциональные параметры.

Echocardiographic prediction of preservation of left ventricular function after surgical correction for severe aortic regurgitation

Yamaguchi K., Tanabe K., Takahashi A., Nakashima R., Sugamori T., Endo A., Takahashi N., Tani T., Okada Yu.

Authors:

Kazuto Yamaguchi, RMS, The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan

Kazuaki Tanabe, MD, The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan

Ayako Takahashi, MD, The Division of Cardiology Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

Ryuma Nakashima, MD, The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan

Takashi Sugamori, MD, The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan

Akihiro Endo, MD, The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan

Nobuyuki Takahashi, MD, The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan

Tomoko Tani, MD, The Division of Cardiology Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

Yukikatsu Okada, MD, Cardiovascular Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

Background

Left ventricular (LV) dysfunction is an indication for surgical correction of aortic valve in patients with severe aortic regurgitation (AR). This study sought to determine whether echocardiographic variables before surgery for AR predict postoperative LV dysfunction.

Methods and Results

We studied 55 patients (20–85 years old, mean age 58 years old) with isolated AR who underwent surgical correction (aortic valve replacement or repair). Echocardiographic studies were performed in preoperative and postoperative (14.3±1.8 months after surgery) periods. The incidence of postoperative LV dysfunction (left ventricular ejection fraction (LVEF) <50%) was 25% (14/55). The incidence of postoperative LV dysfunction was high in patients with preoperative LVEF<50% (11/24, 46%), preoperative LV end-systolic dimension (LVESD) >50mm (6/14, 43%), preoperative LV end-diastolic dimension (LVEDD) >70mm (2/3, 67%), preoperative LVESD normalized to body surface area (LVESD/BSA) ≥25mm/m² (12/28, 42%). The optimal cutoff value for LVESD/BSA to predict the postoperative normalization of LVEF (LVEF≥50%) was 26.5mm/m² with a sensitivity of 86% and a specificity of 70%, whereas LVEDD of 62mm had 64% sensitivity and 71% specificity, LVESD of 47mm had 79% sensitivity and 77% specificity.

Conclusion

In patients with AR, LVEF<50% and/or LVESD/BSA≥26.5mm/m² should be carefully considered for surgical intervention, which reduces the risk of post operative LV dysfunction.

Key words

Aortic regurgitation, echocardiography, function

Согласно современным рекомендациям, проведение хирургического вмешательства по поводу тяжелой аортальной регургитации (АР) показано при наличии выраженной симптоматики или появлении признаков левожелудочковой сердечной недостаточности (СН), таких как снижение фракции выброса (ФВ) до значений ≤ 50% или значительная дилатация левого желудочка (ЛЖ) с увеличением конечного диастолического размера (КДР) > 70–75 мм и/или конечного систолического размера (КСР) > 50–55 мм [1, 2]. В предыдущих исследованиях было показано, что у больных с тяжелой или умеренной АР, лечившихся консервативно, смертность была выше ожидаемой; также наблюдалось увеличение смертности среди пациентов с тяжелой симптоматикой и у пациентов с бессимптомным снижением ФВЛЖ < 55% или КСРЛЖ нормированным на площадь поверхности тела (ППТ) ≥ 25 мм/м² [2, 3–5].

Послеоперационный прогноз у пациентов с уменьшением ФВ зависит от степени снижения данного показателя. Как правило, у таких больных после операции наблюдается увеличение ФВ в результате уменьшения постнагрузки [6, 7]. В то же время известно, что ФВЛЖ является важнейшим предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с СН при различных степенях нарушения функции ЛЖ [8, 9]. Отсутствует информация о необходимости проведения хирургического лечения у больных с АР с минимальной симптоматикой для сохранения функции ЛЖ после операции. Целью этого исследования стало опре-

деление возможностей эхокардиографии (ЭхоКГ) перед хирургическим вмешательством на аортальном клапане в плане прогнозирования послеоперационного функционального состояния ЛЖ, а также оценка полезности данного метода в принятии решения об оптимальном сроке вмешательства на аортальном клапане.

Материал и методы

Пациенты. Исследование основано на ретроспективном анализе выполненных авторами хирургических вмешательств на аортальном клапане при изолированной АР. Критериями включения были:

- хирургическое лечение (восстановление или протезирование) АР, проведенное между 1 января 2001 г. и 31 декабря 2005 г.;
- отсутствие смертельного исхода непосредственно после операции (в связи с запланированным длительным наблюдением пациентов).

Также в исследование были включены больные с одновременным проведением коронарного шунтирования (КШ) или хирургического вмешательства на восходящем отделе аорты.

Критерии исключения:

- умеренная или тяжелая степень аортального стеноза,
- расслоение аорты,
- хирургическое вмешательство по поводу АР в анамнезе,
- одновременное или осуществленное ранее протезирование митрального клапана (восстанов-

ление трехстворчатого клапана не было критерием исключения),

- инфекционный эндокардит;
- смертельный исход в течение первого месяца после операции или в течение той же госпитализации.

Пациентам (n=55) было выполнено хирургическое вмешательство на аортальном клапане по поводу изолированной тяжелой АР, а также ЭхоКГ непосредственно перед операцией и через некоторое время после операции – по крайней мере, через 6 мес. Из 55 пациентов, средний возраст которых составил 58±16 лет, мужчин и женщин было 42 (76%) и 13 (24%), соответственно. У 11 (20%) больных была выявлена фибрилляция предсердий.

Причиной АР были дегенеративные изменения аортального клапана (n=33), ревматическое поражение клапана (n=8), дилатация корня аорты (n=6), двустворчатость аортального клапана (n=5) и пролапс аортального клапана (n=3). Перед операцией у 24 больных наблюдалась СН III или IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). У 11 пациентов было проведено вмешательство по восстановлению клапана, 44 пациентам выполнено протезирование клапана: биопротезами у 11 больных и механическими протезами у 30. Операция КШ проведена 4 больным, вмешательство на восходящем отделе аорты – 7 пациентам.

ЭхоКГ. ЭхоКГ проводили в течение 1 мес. до операции и через некоторое время после нее (крайний срок – через 6 мес.). Перед операцией степень АР определяли методом цветного доплеровского картирования и двумя количественными методами:

- количественная доплерЭхоКГ с использованием аортального и митрального ударного объема для расчета объема и фракции регургитации
- расчет площади струи проксимальной регургитации [10].

КДР ЛЖ и КСР ЛЖ измеряли в 2D режиме по длинной парастернальной оси. Конечносистолический (КСО), конечно-диастолический объемы (КДО) и ФВ ЛЖ измеряли с помощью метода дисков Симпсона [11].

Статистический анализ. Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. При определении статистически значимых отличий между двумя группами использовали парный t-тест; нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. ROC-кривые строили для сравнения показателей предоперационной ЭхоКГ в плане различения пациентов с дисфункцией ЛЖ или без

неё после протезирования аортального клапана (ПАК).

Результаты

Данные ЭхоКГ пациентов до и после (в среднем 14,8±1,8 мес.) операции представлены в табл. 1.

Таблица 1

ЭхоКГ показатели

	До операции	После операции
(14,8±1,8 мес.)		
ФВЛЖ (%)	52±13	56±11
КДР ЛЖ (мм)	60±8	46±7*
КСР ЛЖ (мм)	43±9	31±9*
КСР ЛЖ/ППТ (мм/м ²)	26±5	19±6*

Примечание: * $p < 0,001$ по сравнению с группой до операции.

После хирургического вмешательства на аортальном клапане отмечалось значительное уменьшение КДР ЛЖ и КСР ЛЖ. ФВЛЖ составила 54±12% до операции и 55±12% после операции. Частота послеоперационной дисфункции ЛЖ (ФВЛЖ < 50%) составила 25% (n=14/55). Сравнение клинических данных больных, у которых послеоперационная ФВЛЖ была ≥ 50%, с пациентами с ФВЛЖ < 50% представлено в табл. 2. Пациенты с послеоперационной левожелудочковой недостаточностью оказались значительно старше по возрасту, чем больные с послеоперационной ФВЛЖ > 50%.

Таблица 2

Сравнение клинических характеристик пациентов, с послеоперационной ФВЛЖ ≥ 50% и < 50%

	Послеоперационная ФВЛЖ		
	≥50%	<50%	значение p
Число пациентов	41	14	
Мужчин (%)	32 (78)	10 (74)	
Возраст (лет)	55±16	65±10	0,03
СН III–IV ФК по NYHA (%)	16 (39)	8 (57)	0,12
Артериальная гипертензия (%)	26 (63)	8 (57)	0,84
Гиперлипидемия (%)	5 (12)	4 (29)	0,42
Сахарный диабет (%)	5 (12)	3 (21)	0,28
Креатинин >1,5 мг/дл	0 (0)	3 (21)	0,001
Лекарственная терапия			
ИАПФ/БАР (%)	19 (46)	4 (29)	0,22
В-адреноблокаторы	8 (20)	1 (7)	0,28

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов

В табл. 3 продемонстрирована частота послеоперационной дисфункции ЛЖ относительно предоперационных показателей ЭхоКГ. Частота

Таблица 3

Частота послеоперационной ФВЛЖ <50% в зависимости от предоперационных показателей ЭхоКГ

Послеоперационная ФВЛЖ		
	>50%	<50%
	n	n (%)
Предоперационная ФВЛЖ		
ФВЛЖ≥50%	28	3 (10%)
ФВЛЖ<50%	13	11 (46%)
Предоперационный КДР ЛЖ		
КДР ЛЖ>70 мм	1	2 (67%)
КДР ЛЖ≤70 мм	40	12 (23%)
Предоперационный КСР ЛЖ		
КСР ЛЖ>50 мм	8	6 (43%)
КСРЛЖ≤50 мм	33	8 (20%)
Предоперационный КСРЛЖ/ППТ		
КСРЛЖ/ППТ≥25 мм/м ²	16	12 (42%)
КСРЛЖ/ППТ<25 мм/м ²	25	2 (7%)

послеоперационной дисфункции ЛЖ была высокой у пациентов с предоперационной ФВЛЖ < 50% (n=11/24, 46%), предоперационным КСР ЛЖ > 50 мм (n=6/14, 43%), предоперационным КДР ЛЖ > 70 мм (n=2/3, 67%), КСР ЛЖ/ППТ ≥ 25 мм/м² (n=12/28, 42%). По результатам однофакторного анализа, прогностическими возможностями относительно послеоперационной ФВЛЖ обладают: предоперационная ФВЛЖ (r=0,61, p<0,0001) (рис. 1), КСРЛЖ (r=-0,29, p=0,02) (рис. 2) и КСР ЛЖ/ППТ (R=-0,48, p<0,0001) (рис. 3). Оптимальное пороговое значение КСР ЛЖ/ППТ, позволяющее прогнозировать послеоперационную дисфункцию ЛЖ, составило 26,5 мм/м² с чувствительностью 86% и специфичностью 70%, аналогичная величина

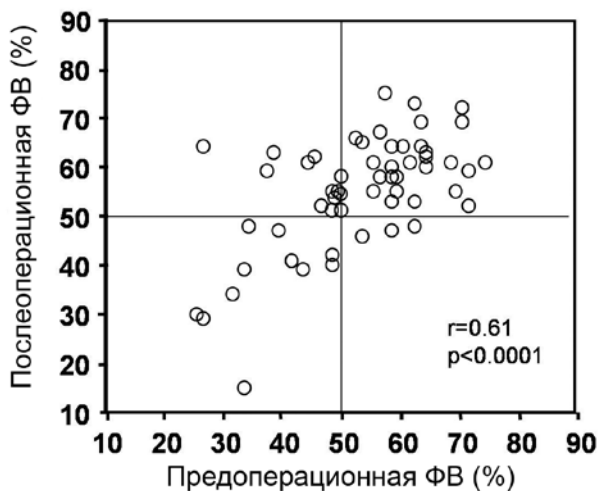


Рис. 1. Взаимосвязь между предоперационной и послеоперационной ФВЛЖ. Предоперационная ФВ <50% является предиктором послеоперационной дисфункции ЛЖ.

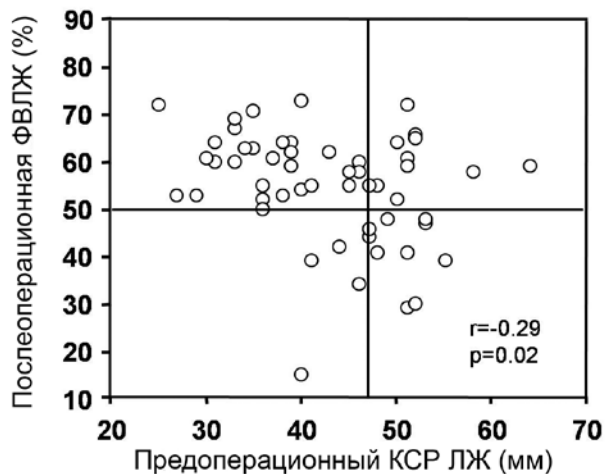


Рис. 2. Зависимость между предоперационным КСР ЛЖ и послеоперационной ФВЛЖ. Предоперационный КСР ≥ 47 мм является предиктором послеоперационной дисфункции ЛЖ.

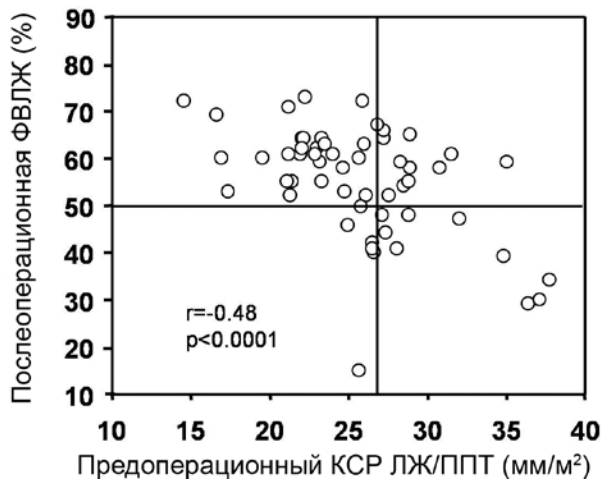


Рис. 3. Зависимость между предоперационным КСР ЛЖ/ППТ, и послеоперационной ФВЛЖ. Предоперационный КСР/ППТ ≥ 26,5 мм является предиктором послеоперационной дисфункции ЛЖ.

для КДР ЛЖ составила 62 мм с 64% чувствительностью и 71% специфичностью, для КСР ЛЖ – 47 мм с 79% чувствительностью и 77% специфичностью.

Обсуждение

Сроки хирургической коррекции АР традиционно определяются исходя из симптоматики или показателей размера и функции ЛЖ, связанных с плохим прогнозом. ФВЛЖ является важным предиктором неблагоприятных ССС для многих пациентов с СН [8]. Таким образом, при определении сроков хирургического вмешательства, следует принимать во внимание не только послеоперационную выживаемость, но и частоту развития послеоперационной дисфункции ЛЖ.

Было обнаружено, что значения ФВЛЖ в 50%, КСР ЛЖ в 47 мм или КСР ЛЖ/ППТ в 26,5 мм/м² у японских пациентов были связаны с высоким риском послеоперационной дисфункции ЛЖ. Значения КСР ЛЖ были ниже указанных в рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) и Европейского общества кардиологов (ESC) [1, 2]. Показатели ЭхоКГ, наблюдавшиеся у больных из Японии, нельзя экстраполировать на пациентов из других стран, поскольку нормы размеров сердца у населения в разных странах могут отличаться [12]. В предыдущих исследованиях была показана большая поздняя послеоперационная смертность у женщин после вмешательств по поводу АР. Применение в качестве показаний к хирургическому лечению у женщин нескорректированных размеров ЛЖ, установленных для мужчин, приводит к тому, что у лиц женского пола требуемые параметры почти никогда не достигаются [13, 14]. Несомненно, это связано с меньшими размерами тела женщин. Недавнее исследование показало, что у больных с тяжелой АР и индексом КСО ЛЖ ≥ 45 мл/м², но без симптоматики, наблюдалась высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, в то же время хирургическое лечение снижает частоту таких осложнений [15]. Эти данные подчеркивают важность нормализации отношения размеров ЛЖ к ППТ у пациентов с АР.

Предоперационная ФВЛЖ < 50% ассоциирована с плохим послеоперационным состоянием функции ЛЖ. Несмотря на споры по поводу прогностической полезности параметров ЛЖ [13], величина ФВЛЖ должна оставаться показанием к хирургическому лечению АР. В тех случаях, когда ФВЛЖ снижается до операции из-за увеличения постнагрузки при сохранной сократимости, снижение постнагрузки и напряжения стенок приводит к увеличению ФВЛЖ, и этот механизм может объяснить благоприятное влияние ПАК на ФВЛЖ [16–18]. Однако у некоторых пациентов стойкое нарушение функции ЛЖ после ПАК может быть связано с необратимым нарушением сократимости миокарда еще до операции. Эти данные указывают на необходимость хирургического вмешательства при АР до развития необратимого повреждения миокарда. По результатам представленного исследования, высокий КСР ЛЖ, нормированный к ППТ, является проявлением значительной дилатации ЛЖ и позволяет предположить, что необратимое нарушение сократимости ЛЖ могло уже произойти. Несмотря на отсутствие идеального клинического показателя желудочковой сократимости, конечные систо-

лические индексы в меньшей степени зависят от нагрузки по сравнению с диастолическими или показателями ФВ [19].

Ограничения исследования. Дисфункция ЛЖ была определена как снижение ФВ < 50%. Тем не менее, следует отметить, что послеоперационная работоспособность ЛЖ определяется не только ФВЛЖ. В работе оценивалась послеоперационная ФВЛЖ ввиду легкости ее измерения, но это лишь один из показателей работоспособности ЛЖ. Также не принимались во внимание эффекты лекарственных препаратов. Последние исследования, в т. ч. и экспериментальные, выявили благоприятное влияние на ремоделирование ЛЖ и его функцию препаратов, уменьшающих нагрузку на миокард, а также β -адреноблокаторов [20, 21]. В то же время длительное применение нифедипина или эналаприла не уменьшает необходимость и не позволяет отдалить сроки ПАК у больных с бессимптомной тяжелой АР [22]. Возможные преимущества медикаментозной терапии по-прежнему остаются предметом споров, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования в этой области. Остается надежда, что новые протезы или техника хирургического вмешательства в будущем позволят уменьшить частоту поздней послеоперационной дисфункции ЛЖ.

Заключение

У японских пациентов с тяжелой АР такие показатели ЭхоКГ, как ФВЛЖ и КСР ЛЖ, позволяют прогнозировать послеоперационную дисфункцию ЛЖ и могут выступать в роли объективных параметров при решении вопроса о сроках хирургического вмешательства. При наличии ФВЛЖ < 50% и/или КСР ЛЖ/ППТ $\geq 26,5$ мм/м² необходимо взвешенно подходить к принятию решения об оперативном лечении, чтобы снизить риск развития послеоперационной левожелудочковой сердечной недостаточности.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 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). JACC 2006;48:e1-148.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The

- task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-2496
3. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation*. 1999;99:1851-1857
 4. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Aortic regurgitation complicated by extreme left ventricular dilatation: long-term outcome after surgical correction. *JACC* 1996;27:670-7.
 5. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Optimal timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *JACC* 1997;30:746-52.
 6. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation*. 2002;106:2687-93.
 7. Tornos P, Sambola A, Permyer-Miralda G, et al. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation. *JACC* 2006;47:1012-7.
 8. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112:3738-44.
 9. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. *JACC* 1999;33:1948-55.
 10. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ. Aortic regurgitation. *N Engl J Med*. 2004; 351:1539-46.
 11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
 12. Daimon M, Watanabe H, Abe Y, et al. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population. *The JAMP study. Circ J*. 2008;72:1859-66.
 13. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Surgery for aortic regurgitation in women. Contrasting indications and outcomes compared with men. *Circulation*. 1996;94:2472-8.
 14. McDonald ML, Smedira NG, Blackstone EH, et al. Reduced survival in women after valve surgery for aortic regurgitation: effect of aortic enlargement and late aortic rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:1205-15.
 15. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Maalouf J, et al. Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic patients with aortic regurgitation. A prospective study. *JACC* 2008;1:1-11.
 16. Gaasch WH, Carroll JD, Levine HJ, Criscitiello MG. Chronic aortic regurgitation: prognosis value of left ventricular end-systolic dimension and end-diastolic radius/thickness ratio. *JACC* 1983;1:775-82.
 17. Starling MR, Kirsh MM, Montgomery DG, Gross MD. Mechanisms for left ventricular systolic dysfunction in aortic regurgitation: importance for predicting the functional response to aortic valve replacement. *JACC* 1991;17:887-97.
 18. Borer JS, Hochreiter C, Herrold EM, et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular function. *Circulation*. 1998;97:525-34.
 19. Borow KM. Surgical outcome in chronic aortic regurgitation: A physiologic framework for assessing preoperative predictors. *JACC* 1987;10:1165-70.
 20. Plante E, Lachance D, Gaudreau M, et al. Effectiveness of b-blockade in experimental chronic aortic regurgitation. *Circulation* 2004;110:1477-83.
 21. Scognamiglio R, Negut C, Palisi M, et al. Long-term survival and functional results after aortic valve replacement in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation and left ventricular dysfunction. *JACC* 2005;45:1025-30.
 22. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, et al. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;353:1342-9.