

Stenoza aortalne valvule

Aortic Stenosis

JOZICA ŠIKIĆ, DARIO GULIN, ANTE PAŠALIĆ

Zavod za bolesti srca i krvnih žila KB „Sveti Duh“, Sveti Duh 64, Zagreb

SAŽETAK Aortalna stenoza (AS) suženje je ušća aorte koje može biti prirodno ili stečeno, a incidencija raste s dobi. Bikuspidalna aortalna valvula često je udružena s drugim srčanim i aortalnim greškama. Bolesnici mogu biti klinički asimptomatski ili simptomatski (uglavnom u uznapredovaloj fazi). U procjeni težine aortalne stenoze osim ultrazvuka srca izvode se ergometrija, MSCT i MR srca. Vrlo je važno dobro procijeniti stupanj aortalne stenoze, osobito kod niskoga transvalvularnoga gradijenta. Zamjena aortalne valvule može biti kirurška (biološki ili mehanički zalistak) ili manje invazivna, transkateterska (TAVI).

KLJUČNE RIJEČI: stenoza, aortalna valvula, dijagnoza, umjetni zalistci

SUMMARY Aortic stenosis (AS) is a narrowing of the aortic valves. AS can be congenital or acquired, and the incidence increases with age. Bicuspid aortic valve is often associated with other cardiac and aortic anomalies. Clinically, patients can be asymptomatic or symptomatic (mainly in advanced stage). Echocardiography, exercise test, MSCT and MR are non-invasive methods of choice. Assessment of stenosis severity is very important, especially in low transvalvular gradient. Surgical valve replacement is performed with biological or mechanical valves; another, less invasive method is transcatheter aortic replacement (TAVI).

KEY WORDS: stenosis, aortic valve, diagnosis, prosthesis

Anatomija, histologija

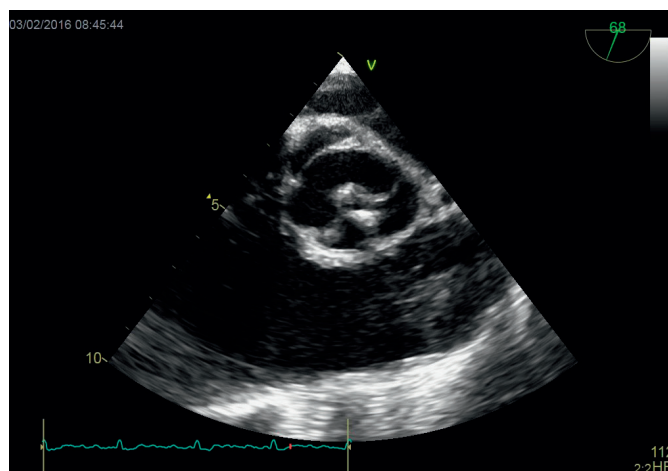
Aortalni zalistak zdravih pojedinaca sastoji se od triju listića, nekoronarnog te lijevog i desnoga koronarnog listića, a smješten je neposredno ispod Valsalvinih sinusa. Histološki je građen od: *laminae ventricularis*, *laminae spongiosae* i *laminae fibrosae*, koje su većinom sastavljene od kolagenih vlakana (tipa I i III), a manjim dijelom od elastinskih vlakana, međustanične tvari (glikozaminoglikana i polisaharida) te nekoliko vrsta stanica od kojih su najzastupljenije intersticijalne stanice (aktivirane, u mirovanju, progenitorne, osteoblastične) (1 – 5).

Definicija, epidemiologija, patofiziologija

Aortalna stenoza (AS) suženje je ušća aorte, nastalo kao rezultat dugoročne sklerozacije aortalnog zalistka, koje za posljedicu ima promjene u strukturi i građi lijeve klijetke. Može se razviti i na razini samog aortalnog zalistka i neposredno ispod ili iznad njega. Bolest može biti kongenitalna (prirodna), ali se uglavnom javlja u starijoj životnoj dobi, s učestalošću od oko 0,2% u ljudi od 50 do 60 godina života, 4% od 70 do 80 godina, dok u ljudi starijih od 80 godina prevalencija iznosi 10% (6). Ukupno gledajući, prevalencija AS-a u starijih iznosi oko 12,5% (7). Procjenjuje se da se učestalost AS-a u općoj populaciji kreće od 2 do 10% (8). Kalcifikacija aortalne valvule javlja se češće u osoba muškog spola nego u ženskoga (9). Uzroke nastanka AS-a možemo podijeliti na kongenitalne i stečene. Kongenitalni AS najčešće se manifestira kao bikuspidalna aortalna valvula, koja se nasljeđuje autosomno dominantno, javlja se u 2% opće populacije, a češća je u muškaraca nego u žena, s omjerom 3 – 4 : 1 (slika 1.). Bikuspidalna aortalna valvula vrlo je često udružena i s drugim srčanim

i aortalnim greškama, poput disekcije aorte, aneurizme aorte, koarktacije aorte, ventrikularnog i aatrijalnoga septalnog defekta (VSD-a, ASD-a) itd. (10 – 12).

SLIKA 1. Ehokardiografski prikaz bikuspidalne aortalne valvule iz kratke parasternalne osi (PSAX)



Najčešći uzroci stečenog AS-a jesu reumatska vrućica i nereumatski AS (nastao djelovanjem multifaktorskih čimbenika). Rizični čimbenici za razvoj nereumatske kalcificirajuće aortalne valvule dijele se u ekstrinzičke i intrinzičke čimbenike. U ekstrinzičke čimbenike ubrajaju se šećerna bolest, dislipidemija, arterijska hipertenzija, pušenje, indeks tjelesne mase > 30 kg/m², metabolički sindrom i razina urične kiseline (13). Mnoga su istraživanja pokazala da šećerna bolest ubrzava progresiju AS-a u bolesnika s umjerenim AS-om (14). Također, postoji povezanost nastanka AS-a i genetske predispozicije za hiperkolesterolemiju (15). Metabolički sindrom povezan je također s progresijom AS-a, bilo zbog

povećanja brzine protoka kroz aortalno ušće bilo zbog porasta transvalvularnoga gradijenta, odnosno bržeg smanjenja površine aortalnog zalistka (16 – 18). Kao uzrok nastanka AS-a spominju se i drugi čimbenici poput: neutrofilnog/limfocitnog omjera, hiperparatiroidizma, koncentracije fosfata u serumu itd. (19 – 22).

Klinička slika

AS ovisno o stupnju oštećenja aortalnog zalistka može biti asimptomatski ili simptomatski. Simptomi koji se najčešće javljaju u bolesnika s aortalnom stenozom jesu dispneja, anginozne tegobe, znakovi srčanog zatajivanja, presinkopa i sinkopa. Prvi znakovi bolesti aortalne valvule jesu nepodnošenje napora i zaduha. Ako AS dosegne takav stupanj razvoja da izazove pojavu sinkope, prosječno je preživljenje 3 godine, dok je stopa trogodišnjeg mortaliteta vrlo visoka – i do 75% (23, 24). Stopa petogodišnjeg mortaliteta u bolesnika s aortalnom stenozom u kojih se razvila angina iznosi 50%, odnosno stopa dvogodišnjeg preživljenja u bolesnika sa znakovima srčanog zatajivanja iznosi također 50% (24).

SIMPTOMI = NEPOVOLJNA PROGNOZA

Kad se pojave teški simptomi (zatajivanje srca, sinkope, angina pectoris) – prognoza teške aortalne stenozе bez korekcije vrlo je nepovoljna.

Procjena težine aortalne stenozе

Zlatni standard u dijagnostici AS-a je ehokardiografija. Ona omogućuje mjerenje brzine protoka kroz aortalno ušće, promjera aortalnog ušća, površine aortalnog zalistka, gradijenta tlaka kroz aortalni zalistak, morfologije zalistka i stupnja sklerotičnih promjena, dijametra izlaznog trakta lijeve klijetke, dimenzija lijeve klijetke i lijevog atrija, procjenu sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke, kao i veličine i funkcije desnoga srca. S obzirom na spomenute parametre, AS se klasificira kao blagi, umjereni i teški. U procjeni težine aortalne stenozе važnu ulogu imaju MSCT i testovi opterećenja (25).

TABLICA 1. Procjena težine aortalne stenozе

Konsumirati više	Blaga aortalna stenozа	Umjerena aortalna stenozа	Teška aortalna stenozа
Brzina protoka (m/s)	2,6 – 3,0	3,0 – 4,0	> 4,0
Srednji transvalvularni gradijent (mmHg)	< 25	25 – 40	> 40
Površina aortalnog zalistka (cm ²)	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0
Omjer brzina LVOT/aortalni zalistak	> 0,5	0,25 – 0,50	< 0,25
Indeksirana površina aortalnog zalistka (cm ² /m ²)	> 0,9	0,6 – 0,9	< 0,6

Površina aortalnog zalistka

Površina aortalnog zalistka u zdrave osobe iznosi 3 – 4 cm². Gradijent tlaka počinje rasti kada površina aortalnog zalistka padne ispod 50% normalne površine, no također je direktno ovisan o protoku kroz izlazni trakt lijeve klijetke. Niski udarni volumen može uzrokovati niski gradijent na znatno suženom aortalnom zalistku, no i fizička aktivnost može dovesti do porasta sistoličkoga gradijenta kod bolesnika koji nemaju teški AS. Zbog toga je uvijek potrebno detaljno pristupiti procjeni težine AS-a, ne samo mjerenjem transvalvularnoga gradijenta i brzine protoka već i mjerenjem površine aortalnog zalistka uzimajući u obzir i niz drugih parametara (npr. funkciju i veličinu lijeve klijetke). Kako bi se izbjeglo podcjenjivanje i precjenjivanje težine AS-a, potrebno je izraziti površinu aortalnog zalistka u odnosu prema površini tijela (26).

U procjeni površine aortalnog zalistka rabe se različite metode: 1) planimetrijsko mjerenje, 2) jednadžba kontinuiteta, 3) jednadžbe prema Gorlinu, Hakkiju ili Agarwal-Okpara-Baou. Planimetrijsko mjerenje površine aortalnog zalistka može se izvesti s pomoću transtorakalne ili transezofagealne ehokardiografije. Glavno ograničenje planimetrijske metode jesu teškoće mjerenja zbog kalcifikata aortalnog zalistka koji onemogućuju jasan prikaz površine.

Jednadžba kontinuiteta u procjeni površine aortalnog zalistka definira da protok kroz jednu površinu (aortalni zalistak) mora odgovarati protoku kroz drugu površinu (izlazni trakt lijeve klijetke) ako ne postoje veze između ova dva područja. Nakon utvrđivanja površine i integrala brzine kroz izgonski trakt lijeve klijetke mjerenjem integrala brzine nad aortalnim zalistkom dobije se njegova površina (26). Magnetska rezonancija može se također rabiti u procjeni površine aortalnog zalistka s pomoću jednadžbe kontinuiteta (s ograničenjem zbog podcjenjivanja brzina ako slikovni prikazi nisu ortogonalni na protok krvi kroz suženi zalistak) ili planimetrije (27, 28). Kompjutorizirana tomografija daje više informacija u procjeni težine AS-a kod bolesnika s niskim gradijentom, ali osobito kod bolesnika koji su kandidati za TAVI, mjerenjem širine i površine aortalnog korijena, potrebne dužine zalistka, kao i njegove udaljenosti od ušća koronarnih arterija (29 – 31).

Aortalna stenozа s niskim transvalvularnim gradijentom

Nemogućnost postizanja visokoga transvalvularnoga gradijenta zbog niskog udarnog volumena i sistoličke disfunkcije lijeve klijetke otežava procjenu težine aortalne stenozе. Kod takvih bolesnika za adekvatnu procjenu težine AS-a potrebno je osim mjerenja brzine i transvalvularnoga gradijenta procijeniti površinu aortalnog zalistka, kao i parametre dobivene stresnom ehokardiografijom, a prema posljednjim istraživanjima, i kompjutoriziranom tomografijom. Uzima-

jući sve navedeno u obzir, potrebno je doći do definiranja podtipa AS-a s niskim gradijentom (*low-gradient* – LG AS), s osnovnim ciljem da se razluče bolesnici s tzv. pravim teškim AS-om koji će imati koristi od zamjene aortalnog zalistka od bolesnika sa pseudoteškim AS-om koji neće imati koristi od te zamjene (32 – 35).

Medikamentna terapija aortalne stenoze —

Uporaba inhibitora enzima koji konvertira angiotenzin (ACEi) u bolesnika s AS-om prema nekim autorima smanjuje progresiju s obzirom na to da oni dovode do smanjenja mase lijeve klijetke te smanjenog odlaganja kalcija u aortalni zalistak (36, 37). Novije studije pokazuju da primjena beta-blokatora u bolesnika s AS-om može dovesti do povećanja stope preživljenja bolesnika sa simptomatskim teškim AS-om (38). Oko primjene statina radi usporavanja progresije aortalne stenoze ima još puno dvojba (39).

U bolesnika s teškom aortalnom stenozom, posebno kada su razvijeni teški simptomi bolesti, valja izbjegavati farmakološku terapiju koja naglo smanjuje venski priljev (engl. *preload*). Ovdje se u prvom redu ističu brzodjelujući preparati nitroglicerina, ali je oprez potreban i kod uvođenja ACE-inhibitora ili diuretika. Beta-blokatore kod teške aortalne stenoze valja oprezno dozirati jer se zbog smanjenoga, fiksnog udarnog volumena minutni volumen barem djelomično održava porastom frekvencije srca. Kako je arterijska hipertenzija u bolesnika s teškom aortalnom stenozom temeljena u prvom redu na visokom arterijskom tonusu (vazokonstrukciji), u liječenju arterijske hipertenzije kod ovih bolesnika valja prednost dati kalcijemskim blokatorima koji se ističu i poželjnim protuishemijskim djelovanjem (10, 23).

Indikacije za zamjenu aortalnog zalistka —

Indikacije klase I za zamjenu aortalne valvule u prvom redu uključuju simptomatske bolesnike s teškim AS-om koji imaju velik transvalvularni gradijent, a koji anamnestički navode tegobe ili se one javljaju u toku izvođenja testa opterećenja; asimptomatske bolesnike s teškim AS-om i EF-om < 50%; bolesnike s teškom aortalnom stenozom kod kojih se planira kardiokirurška operacija na srcu (npr. aortokoronarno premoštenje, operacija ascendentne aorte ili drugog zalistka).

Indikacije klase IIa uključuju asimptomatske bolesnike s teškim AS-om kod kojih pri testu opterećenja arterijski tlak padne ispod normale; bolesnike s umjerenim AS-om kod kojih se planira kardiokirurška operacija; simptomatske bolesnike s LF-LG-om (*low-flow, low-gradient*) i dokazano teškim AS-om koji su normotenzivni i imaju EF > 50%; simptomatske bolesnike s teškim LF-LG AS-om koji imaju reducirani EF lijeve klijetke, a koji na dobutaminskom stresnom testu imaju brzinu protoka kroz aortalno ušće > 4 m/s (ili srednji transvalvularni gradijent > 40 mmHg) s površinom aortalnog zalistka < 1,0 cm² pri bilo kojoj dozi dobutamina. Zamjena aortalnog zalistka dolazi u obzir i kod asimptomat-

skih bolesnika s normalnom ejekcijskom frakcijom ako je rizik od operacije nizak i ako je zadovoljen jedan od ovih kriterija: jako teški AS, definiran maksimalnom brzinom protoka > 5,0 m/s ili teška aortalna kalcifikacija i stopa progresije maksimalne brzine protoka > 0,3 m/s/godinu. Konačno, zamjena aortalnog zalistka indicirana je u asimptomatskih bolesnika s teškim AS-om, očuvane ejekcijske frakcije ako je rizik od operacije nizak i ako je zadovoljen jedan od ovih kriterija: jako povišene vrijednosti NBP-a, porast srednjega gradijenta tlaka u fizičkoj aktivnosti > 20 mmHg te izrazita hipertrofija LK u odsutnosti hipertenzije (40).

Indikacije klase IIb uključuju asimptomatske bolesnike s teškom aortalnom stenozom, brzom progresijom bolesti i niskim operativnim rizikom (40).

Metode zamjene aortalnog zalistka —

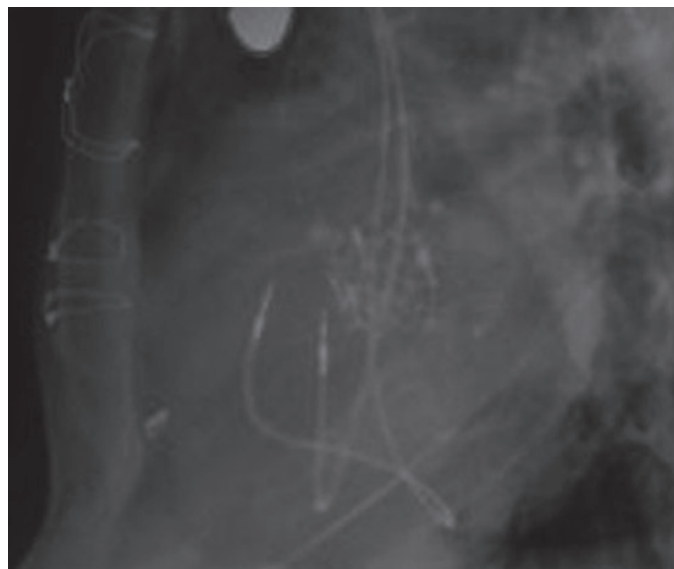
Dvije su metode zamjene aortalnog zalistka: 1) kardiokirurška zamjena (engl. *surgical aortic valve replacement* – SAVR) ili 2) transkateterska zamjena aortalnog zalistka (engl. *transcatheter aortic valve replacement* – TAVR, tj. *transcatheter aortic valve implantation* – TAVI). Zalistak zamijenjen kirurškim putem može biti biološki ili mehanički. Biološki zalistak može biti na metalnom prstenu ili bez njega (*stent* ili *stentless* zalistak). Mehanički je zalistak dugotrajniji, dok je biološki podložan degeneraciji i stoga se nakon desetak godina mora zamijeniti drugim bilo biološkim ili mehaničkim zalistkom.

Trajanje biološkog zalistka obrnuto je proporcionalno životnoj dobi bolesnika. Prema preporukama Europskog i Američkoga kardiološkog društva, mehanička je valvula bolji izbor u mlađih od 60 g., dok je biološka valvula bolji izbor u starijih od 65 g. te u bolesnika u kojih je kontraindicirana antikoagulacijska terapija ili se INR ne može održavati u terapijskim granicama zbog konkomitantnih bolesti ili nesuradljivosti bolesnika. Novi antikoagulacijski lijekovi (NOAK) u koje spadaju dabigatran, apiksaban i rivaroksaban nisu indicirani u bolesnika s mehaničkim zalistcima. Bolesnici visoke životne dobi često imaju i niz komorbiditeta koji kontraindiciraju klasični kirurški zahvat. Stoga je uveden novi način zamjene aortalnog zalistka, i to transkateterskim umetanjem novog zalistka na mjesto staroga, promijenjenoga. Pristupi za TAVI mogu biti: transfemoralni (najčešće upotrebljavani), transapikalni, transaortalni i transkavalni. Recentne studije i metaanalize ne pokazuju statistički značajne razlike u ranom ili kasnom preživljavanju bolesnika kod kojih je zamjena aortalnog zalistka učinjena transkateterski u odnosu prema kardiokirurškoj zamjeni (40 – 43). Aortalna stenoza česta je bolest današnjice. Vrlo je važno na vrijeme ju uočiti, upoznati bolesnika s prirodom njegove bolesti te ju pratiti kako bi se pravodobno, dok još nije došlo do znatnog remodeliranja miokarda, zamijenio zalistak i tako osigurao bolesniku što kvalitetniji život.

SLIKA 2. Rendgenski prikaz aortalnog zalistka zamijenjenog transkateterski (TAVR) transapikalnim pristupom



SLIKA 3. Dijaskopski lateralni prikaz aortalne valvule zamijenjene transkateterski (TAVR)



LITERATURA

- Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362:1421–36.
- Missirlis YF, Armeniades CD. Ultrastructure of the human aortic valve. *Acta Anat (Basel)* 1977;98:199–205.
- Leopold JA. Cellular Mechanisms of Aortic Valve Calcification. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:605–614.
- Messier RH Jr, Bass BL, Aly HM i sur. Dual structural and functional phenotypes of the porcine aortic valve interstitial population: characteristics of the leaflet myofibroblast. *J Surg Res* 1994;57:1–21.
- Tilea I, Suci H, Tilea B i sur. Anatomy and Function of Normal Aortic Valvular Complex. U: Aikawa E (ur.). *Calcific Aortic Valve Disease*, INTECH 2013. DOI: 10.5772/53403. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/calcific-aortic-valve-disease/anatomy-and-function-of-normal-aortic-valvular-complex>. Datum pristupa: 11. 10. 2016.
- Eveborn GW, Schirmer H, Lunde P i sur. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart* 2013;99:396–400.
- Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ i sur. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1002–12.
- Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F i sur. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:27.
- Galas A, Hryniewiecki T, Michałowska I i sur. Aortic valve calcification in 499 consecutive patients referred for computed tomography. *Arch Med Sci* 2015;11:952–7.
- Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005;111:832–4.
- Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 2009;119:880–90.
- Losenno KL, Goodman RL, Chu MW. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysms: gaps in knowledge. *Cardiol Res Pract* 2012;145:202–9.
- Peltier M, Trojette F, Sarano ME. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003;91:97–9.
- Natorska J, Wypasek E, Grudzień G i sur. Does diabetes accelerate the progression of aortic stenosis through enhanced inflammatory response within aortic valves? *Inflammation* 2012;35:834–40.
- Smith JG, Luk K, Schulz CA i sur. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA* 2014;312:1764–71.
- Briand M, Pibarot P, Després JP i sur. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation* 2006;114:512–7.
- Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil J; GASTRONOMER Investigators. Impact of metabolic syndrome on progression of aortic stenosis: influence of age and statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:216–23.
- Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG i sur. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2229–36.
- Demir B, Caglar IM, Ugurlucan M i sur. The relationship between severity of calcific aortic stenosis and serum uric acid levels.

- Angiology 2012;63:603–8.
20. Avci A, Elnur A, Göksel A i sur. The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and calcific aortic stenosis. *Echocardiography*. 2014;31:1031–5.
 21. Tastet LL, Capoulade R, Larose E i sur. Serum parathyroid hormone is associated with valvular calcification but not with aortic root or coronary artery calcification in aortic valve stenosis. *Circulation* 2014;130:A17935.
 22. Linefsky JP, O'Brien KD, Sachs M i sur. Serum phosphate is associated with aortic valve calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2014;233:331–7.
 23. Aronow WS. Indications for Surgical Aortic Valve Replacement. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2013;1:e103. doi: 10.4172/2329-9517.1000e103.
 24. Carabello BA. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation* 2002;105:1746–50.
 25. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J i sur. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, and ESC Committee for Practice Guidelines. 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;28:230–68.
 26. Loomba RS, Arora R. Statin therapy and aortic stenosis: a systematic review of the effects of statin therapy on aortic stenosis. *Am J Ther* 2010;17:e110–4.
 27. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F i sur. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451–96.
 28. Defrance C, Bollache E, Kachenoura N i sur. Evaluation of aortic valve stenosis using cardiovascular magnetic resonance: comparison of an original semiautomated analysis of phase-contrast cardiovascular magnetic resonance with Doppler echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:604–12.
 29. Tanaka K, Makaryus AN, Wolff SD. Correlation of aortic valve area obtained by the velocity-encoded phase contrast continuity method to direct planimetry using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:799–805.
 30. Cuff C, Serfaty JM, Cimadevilla C i sur. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011;97:721–726.
 31. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P i sur. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined doppler-echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2329–38.
 32. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D i sur. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1202–13.
 33. Carabello BA, Green LH, Grossman W i sur. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980;62:42–8.
 34. Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. *Circulation* 1978;58:255–64.
 35. Carabello BA. Is it ever too late to operate on the patient with valvular heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:376–83.
 36. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart Journal* 2016;37:2645–57.
 37. Davin L, Dulgheru R, Lancellotti P. ACE inhibitors in aortic stenosis: no fear just hope. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:828–30.
 38. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005;165:858–62.
 39. Rossi A, Temporelli PL, Ciccoira M i sur. Beta-blockers can improve survival in medically-treated patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2015;190:15–7.
 40. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K i sur. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–6.
 41. Nishimura RA, Otto MC, Bonow RO i sur. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Valvular Heart Disease Guideline Writing Committee Members. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57–e185.
 42. Smith CR, Leon MB, Mack MJ i sur. Transcatheter vs surgical aortic-valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–98.
 43. Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D. Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:334–44.



ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

Doc. dr. sc. Jozica Šikić, dr. med.,
specijalist kardiolog
Zavod za bolesti srca i krvnih žila
KB „Sveti Duh“, Zagreb.
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb
e-mail: josicas1@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

4. 10. 2016. / October 4, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 10. 2016. / October 12, 2016



*"Znala sam kako ga koristiti već na prvi pogled!"**

Intuitivnog dizajna¹⁻³

- Intuitivan za primjenu¹⁻³
- Otvaranjem poklopca spreman za primjenu
- Za astmu i KOPB^{**4}

DuoResp[®]
Spiromax[®]
budezonid/formoterol



MEDICAL DESIGN EXCELLENCE AWARDS[®]
2015 SILVER WINNER
Drug-Delivery Devices and Combination Products

*Slijediti upute za primjenu iz Upute o lijeku. **DuoResp Spiromax[®] indiciran je samo za primjenu u odraslih u dobi od 18 godina i starijih.

Literatura: 1. Rychlik R, Kreimendahl F. Presented at the 7th IPCRG World Conference, 2014. 2. Plusa T, Bijos' P. Poster 2805 presented at the European Respiratory Society International Congress, 2014. 3. Plusa T, Bijos' P. Poster 2807 presented at the European Respiratory Society International Congress, 2014. 4. DuoResp[®] Spiromax[®] Sažetak opisa svojstava lijeka 5. Arp J, Goller M, Keegstra H. Poster 24 presented at DLL 24, 203

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku DuoResp Spiromax[®] koji je dostupan na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.dlmph.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** travanj, 2016. HR/DUOSP/16/0007

Nositelj odobrenja: Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, The Netherlands. **Predstavnik u RH:** PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovica 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111; www.plivamed.net.