

Indikace operace u mitrální regurgitace: riziková stratifikace za použití zátěžové echokardiografie

Martin Troubil

Kardiochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Mitrální regurgitace (MR) je druhou nejčastější operovanou chlopenní vadou. Správná indikace a načasování operace je důležitým momentem ovlivňující osud nemocného. U primární asymptomatické MR je zásadní určit pravděpodobnost provedení záchovné operace a rozhodnutí, zda nemocného pozorovat s rizikem vzniku ireverzibilní systolické dysfunkce levé komory při oddalování operace nebo indikovat operaci časně. U sekundární MR je nejdůležitějším faktorem odhalení dynamické komponenty, kdy závažnost regurgitace je rozdílná v klidu a při zátěži, ačkoliv data ohledně indikace konkomitantního výkonu na mitrální chlopni při revaskularizaci nejsou jednoznačná. Zátěžová echokardiografie může pomoci při rizikové stratifikaci nemocných s MR a její použití při indikaci k operaci je tématem tohoto článku.

Klíčová slova: zátěžová echokardiografie, primární mitrální regurgitace, sekundární mitrální regurgitace.

Timing surgery in mitral regurgitation: defining risk using stress echocardiography

Mitral regurgitation (MR) is the second most common valvular disease requiring surgery. Proper identification of surgical candidates and optimising the timing of surgery are key in management. For primary MR, this relies upon a balance between the peri-operative risks and rates of successful repair in patients undergoing early surgery when asymptomatic with the potential risk of irreversible left ventricular dysfunction if intervention is delayed. For secondary MR, recognition that this is a highly dynamic condition where MR severity may change is key, although data on outcomes in determining whether concomitant valve intervention is performed with revascularisation has raised questions regarding timing of surgery. There has been substantial interest in the use of stress echocardiography to risk stratify patients in mitral regurgitation. This article reviews the role of stress echocardiography in both primary and secondary mitral regurgitation.

Key words: stress echocardiography, primary mitral regurgitation, secondary mitral regurgitation.

Úvod

Mitrální regurgitace (MR) je druhou nejčastější operovanou chlopenní vadou v Evropě (1). Na rozdíl od revmatických srdečních vad je výskyt MR v populaci na vzestupu a to hlavně díky stárnutí populace (2). Zlepšením diagnostiky a operačních technik, zejména ve smyslu záchovných operací mitrální chlopně – mitrální plastiky (MVP), je při správné indikaci operace přežití nemocných srovnatelné se zdravou populací (3). Indikace a načasování operace je u primární a sekundární MR rozdílná. U primární MR se rozhodujeme mezi operačním rizikem

(které převažuje u časně indikace) a rizikem vzniku levokomorové dysfunkce, pokud je naopak operace indikována pozdně. U sekundární MR hraje roli v rozhodování zvýšené operační riziko při kombinované operaci (revaskularizace a MVP) oproti riziku přetrvávání symptomů srdečního selhání při samotné revaskularizaci. Při zvažování indikace je vhodné také zohlednit možné riziko budoucí mitrální náhrady protézou (MVR) např. při časném nebo pozdním selhání mitrální plastiky. Je třeba si také uvědomit, že část pacientů s významnou MR a ještě normální funkcí (LVEF \geq 60 %) má pooperačně sníženou

systolickou funkci LK a symptomy městnavého srdečního selhání (4). Tento článek se zabývá otázkou optimálního načasování operačního výkonu u mitrální regurgitace a využití zátěžové echokardiografie.

Provedení zátěžové echokardiografie u MR

Každé zátěžové echokardiografii (ZE) by mělo předcházet komplexní transtorakální echokardiografické vyšetření (TTE) k určení ejekční frakce levé komory srdeční (EFLK) a její kinetiky, konkomitantních srdečních vad, posouzení ve-

Obr. 1. Provedení zátěžové echokardiografie na semi-supine ergometru**Tab. 1.** Indikace k intervenci u významné primární mitrální regurgitace dle Doporučení ESC pro léčbu chlopenních vad

Indikace k intervenci u významné primární mitrální regurgitace		
Doporučení	Třída	Úroveň
Mitrální plastika by měla být preferována, lze-li předpokládat její trvanlivost	I	C
Operace je indikována u symptomatických pacientů s těžkou mitrální regurgitací s EFLK > 30 %	I	B
Operace je indikována u asymptomatických pacientů s těžkou mitrální regurgitací s dysfunkcí LK (EFLK ≤ 60 % a/nebo LVESD ≥ 45 mm)	I	B
Operace by měla být zvážena u asymptomatických pacientů se zachovanou systolickou funkcí (LVESD < 45 mm a EFLK > 60 %) a s fibrilací síní vzniklou v důsledku mitrální regurgitace nebo s plicní hypertenzí (klidový SPAP > 50 mmHg)	IIa	B
Operace by měla být zvážena u asymptomatických pacientů s EFLK (> 60 %) a LVESD 40–44 mm a nízkým operačním rizikem, u nichž je vysoká pravděpodobnost provedení úspěšné plastiky a je přítomen: ■ vlající cíp (flail leaflet) nebo ■ významná dilatace LS (LAVI ≥ 60 ml/m ² BSA) při sinusovém rytmu. Plastika by měla být provedena ve specializovaném centru pro léčbu chlopenních vad	IIa	C
Plastika mitrální chlopně by měla být zvážena u symptomatických nemocných s těžkou dysfunkcí LK (EFLK < 30 % a/nebo LVESD > 55 mm) refrakterních k farmakoterapii, u nichž je vysoká pravděpodobnost provedení úspěšné plastiky a kteří nemají závažná přidružená onemocnění	IIa	C
Plastika mitrální chlopně by měla být zvážena u symptomatických nemocných s těžkou dysfunkcí LK (EFLK < 30 % a/nebo LVESD > 55 mm) refrakterních k farmakoterapii, u nichž je malá pravděpodobnost provedení úspěšné plastiky a kteří nemají závažná přidružená onemocnění	IIb	C
Perkutánní edge-to-edge plastiku mitrální chlopně lze zvážit u pacientů s těžkou symptomatickou primární mitrální regurgitací, kteří splňují echokardiografická kritéria vhodnosti této techniky a kteří jsou dle posouzení kardiologem inoperabilní nebo mají vysoké chirurgické riziko, pokud není jejich prognóza neovlivnitelná výkonem	IIb	C

likosti a funkce pravé komory, včetně odhadu plicní hypertenze. Většina pracovišť a publikovaných prací používá při provedení ZE bicyklové zátěže na polohovatelném lehátku, tzv. semi-supine ergometru (obrázek 1), zejména pro možnost kontinuálního sledování echokardiografického obrazu ve všech stupních zátěže, neboť dynamická MR se velmi rychle zmírňuje po skončení zátěže. Obvyklý protokol je prová-

děn navyšování zátěže po 25 W každé dvě minuty při kadenci šlapání 60/min a akvizice obrazu je prováděna při každém stupni navýšení. Při zjednodušeném protokolu provádíme měření a akvizici při nízké (30 W), střední (60 W) a vrcholové zátěži. Kvantifikaci MR provádíme nejčastěji pomocí metody hemisférické PISA a odhad systolického tlaku v plicnici (SPAP) z vrcholového gradientu (PG) na trikuspidální

regurgitaci za použití intravenózně podaného kontrastu (agitovaný fyziologický roztok). Je třeba také zohlednit limitace metody: 1. PISA se mění v průběhu systoly, 2. PISA je sice kalkulována jako hemisféra, nicméně zejména u funkční MR je velmi často hemieliptická, 3. u primární MR při prolapsu/flail leaflet se uplatňuje fenomén „wall restriction“, 4. při frekvenci přes cca 110/min je spolehlivost kvantifikace omezena technickou limitací barevné dopplerovské echokardiografie, 5. s věkem se přirozeně zvyšuje tlak v plicnici a to je třeba při posuzování SPAP zohlednit.

Indikace operace u primární MR a její kontroverze

Podle Třídy I doporučení ESC pro léčbu chlopenních vad je operace mitrální chlopně indikována u významné primární MR (tab. 1): symptomatických pacientů s EFLK > 30 %, resp. u asymptomatických pacientů s dysfunkcí LK (EFLK ≤ 60 % a/nebo LVESD ≥ 45 mm) (5). Třída I se u primární MR po léta neměnila, aktuální doporučení z r. 2017 (5) se oproti předchozím z r. 2012 (6) dokonce v end-diastolickém rozměru LK (LVESD) posunula ze 40 mm na 45 mm. Tento konvenční přístup k indikaci se mění jednak pod vlivem osobností propagující časovou MVP (7), ale také řada observačních studií konsistentně ukazuje na možný nepříznivý důsledek striktního dodržování Třídy I. V prospektivní kohortě 840 pacientů s primární MR bylo zhoršení předoperační NYHA třídy (tedy čekání na rozvoj symptomů) spojeno s redukcí pozdního přežívání 20 let po operaci (8). Z analýzy registru byla zjištěna zvýšená mortalita o 80 % v průběhu 10letého sledování ve skupině pacientů, jejichž předoperační EF LK bylo 50–59 % v porovnání s těmi, jejichž EFLK bylo nad 60 % (9). Také dilatace levé komory srdeční v end-systolickém rozměru (LVESD) nad 40 mm predikuje zvýšení mortality a je také nezávislým prediktorem permanentní dysfunkce LK pooperačně (10). Podobný výsledek měly observační studie z Mayo clinic zabývající se srovnáním pacientů indikovaných podle kritérií Třídy I a Třídy II (včetně kritérií týkajících se fibrilace síní a plicní hypertenze), kdy bylo dlouhodobé 15leté přežití 42 ± 2 % indikovaných podle Třídy I, resp. 53 ± 4 % indikovaných podle třídy II (7). Tato data naznačují, že striktní aplikace indikačních kritérií pouze podle Třídy I u pacientů s významnou primární MR neposkytují optimální výsledky.

Výsledky mitrálních plastik

Data z registrů ukazují na jednoznačný prospěch mitrálních plastik oproti náhradám chlopně, zejména u starších pacientů (11). Náhrada mitrální chlopně protézou (MVR) je spojena s vyšším rizikem perioperační mortality, sníženou dobou dožití, vyšším rizikem mozkové příhody a specifických komplikací spojených s chlopní protézou (trombóza, resp. degenerace) (12). Data z expertních center ukazují, že pokud je úspěšně provedena MVP ještě před rozvojem symptomů, je dlouhodobé přežívání při 20letém sledování rovnocenné s normální populací (13). Data z registrů i z prospektivních studií ukazují lepší výsledky časně indikace k operaci – tedy dříve než dosáhnou indikačních kritérií Třídy I; studie na 610 pacientech porovnála výsledky asymptomatických pacientů s významnou primární MR indikovaných časně (235 pacientů, 94 % provedených MVP) s pacienty indikovanými podle Třídy I doporučení (375 pacientů, 82 % MVP). Při dvanáctiletém sledování měla skupina časně indikovaných významně nižší kardiální mortalitu (HR 0,19; 95 % CI 0,014–0,836, P = 0,033) (14).

Nabízí se tedy otázka, proč současná guidelines ESC i přes předložená data neupřednostní kritéria časně indikace a nepřesunou se do Třídy I. Za prvé, data podporující časnou indikaci jsou většinou z registrů, nerandomizovaných studií nebo z retrospektivních registrů, tedy jsou to data z velkoobjemových expertních center provádějící velký počet MVP, a proto nelze obecně extrapolovat tyto výsledky také na maloobjemová centra (15) a zatím chybí randomizovaná prospektivní studie. Za druhé, je těžké přesvědčit asymptomatického pacienta podstoupit preventivní KCH operaci, pokud to nezmění jeho subjektivní stav a vystavit ho určitému perioperačnímu riziku. A také jsou zde data, která potvrzují, že dodržováním kritérií Třídy I za pečlivé observace může být dosaženo dobrých výsledků – jako např. ve studii se 132 pacienty s asymptomatickou MR s každoročním sledováním, kdy byli pacienti indikováni k operaci podle Třídy I a během pětiletého sledování měla kohorta srovnatelnou prognózu se zdravou populací (16). V neposlední řadě je zde fakt, že indikace k operaci nemusí být jednoduché rozhodnutí: kvantifikace MR podléhá interindividuální variabilitě a je třeba posoudit, zda je chlopně vhodná k MVP. V randomizované studii Kanga a spol. (14) byla provedena MVP

u 94 % ze všech předpokládaných. Navíc je zde otázka „trvanlivosti“ MVP; jedna z posledních prací uvádí rekurenci u 13 % během 15letého sledování (17). Asymptomatickému pacientovi bychom tedy měli nabídnout nízké perioperační riziko, vysokou pravděpodobnost provedení MVP a její dlouhodobou trvanlivost.

Zátěžová echokardiografie u primární MR

Markery horší prognózy u významné MR jsou přítomnost fibrilace síní (18), plicní hypertenze (7), dilatace levé síně (19) a snížená funkční kapacita (20). Proto by také objektivní zhodnocení námahově vázaných symptomů mělo patřit k vyšetření pacienta s primární MR. Pacienti často potíže minimalizují tím, že se zátěži vyhýbají a tak až 20 % takzvaně asymptomatických významných MR má sníženou funkční kapacitu (21); v této skupině je také vyšší kardiální morbidita a mortalita (20) navzdory normální funkci i velikost levé komory. Zátěžová echokardiografie dále umožňuje posoudit změnu MR při zátěži; až u 30 % pacientů dochází ke zvětšení ERO a RV a tato skupina má také kratší asymptomatické období (22). Také u pacientů s tzv. „horší středně významnou MR“ (moderate-to-severe), kteří při zátěži překročí systolický tlak v plicnici (SPAP) přes 60 mmHg, mají vyšší riziko rozvoje symptomů a kardiovaskulární morbidity pooperačně (23). ZE umožňuje posoudit chování LK při zátěži, neboť vznik symptomů není podmíněn pouze tíží MR, ale také schopností komory pojmout objem navýšený o ten regurgitační. Klidová EF je nespolehlivým markerem kontraktlní dysfunkce, protože až 1/3 pacientů s LVEF nad 60 % před operací má pooperačně dysfunkční LK s EF pod 50 % (4). Latentní kontraktlní dysfunkce může být určena pomocí snížené systolické rychlosti laterálního mitrálního prstence na tkáňovém dopplerovském zobrazení pod 10,5 cm/s (24) a/ nebo pomocí globálního longitudinálního strainu (<20%) (25). K predikci správného načasování operace lze také použít hodnocení odpovědi EFLK při zátěži: u pacientů, u kterých nedojde ke zvýšení EF LK o $\geq 4\%$ mají kratší asymptomatický průběh a horší výsledky pooperačně (26).

Současné postavení ZE u primární MR

Dle doporučení ESC (5) je ZE indikována v případech, kdy symptomy nebo funkce LK

neodpovídají stupni MR v klidu a je vhodná k posouzení systolického tlaku v plicnici (SPAP) a funkce levé komory. Významný nárůst SPAP při zátěži (> 60 mmHg) zhoršuje prognózu nemocného (5, 23). ZE může u asymptomatické těžké primární MR s normální EF a nedilatovanou LK rozlišit dvě skupiny pacientů: 1. s dobrou prognózou, u kterých lze s operací vyčkat, a 2. s rizikem brzkého rozvoje symptomů/dysfunkce LK, kteří profitují s časnější indikací k operaci. Bohužel, dokud nebudou k dispozici výsledky randomizované studie, zůstane nadále zakotvená ZE v guidelines vágní. Ilustrující je kazuistika uvedená v obrázku 2.

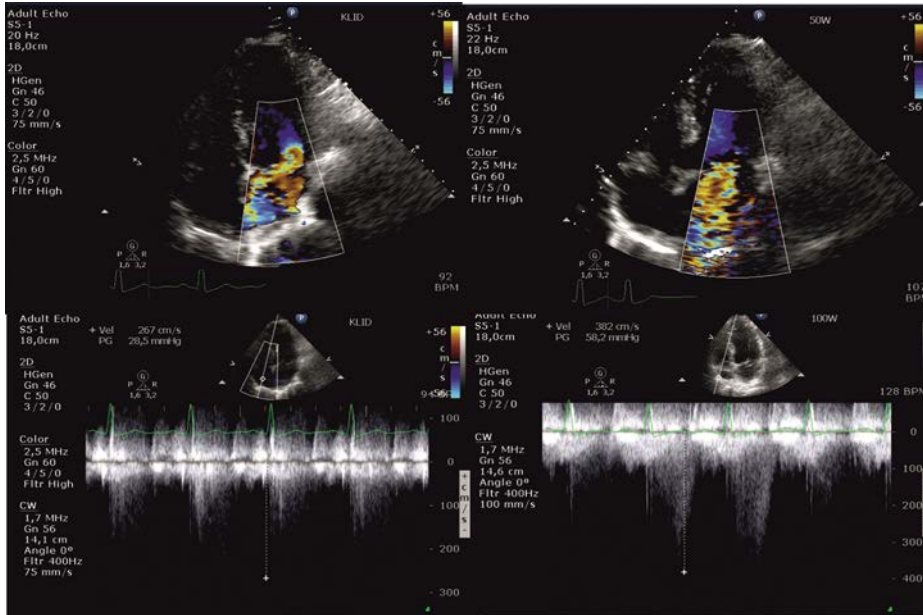
Sekundární MR

U sekundární MR jsou cípy a šlašinky mitrální chlopně strukturálně normální a MR je zapříčiněna remodelací LK při dilatační (funkční MR) nebo ischemické kardiomyopatii (ischemická MR, iMR). Sekundární MR může být dynamická, tedy stupeň MR v klidu nepredikuje stupeň MR při zátěži. Ve studii Lancelottiho a spol. na 70 pacientech se při zátěži iMR změnila takto: plocha efektivního regurgitačního ústí (EROA) se snížila u 19 %, u 54 % pacientů se zvětšila o méně než 13 mm² a u 27 % se zvětšila o ≥ 13 mm² (27). Hlavním determinantem zhoršením MR při zátěži byla míra deformace mitrální chlopně (stupeň tentingu a větší hloubka koaptace), plocha anulu v systole a rozsah poruchy kinetiky LK. Zhoršení MR při zátěži o EROA ≥ 13 mm² je navíc spojeno s pětinasobným zvýšením mortality (28). Tato a další data podporují použití ZE u pacientů s dušností, ale málo významnou sekundární MR v klidu, nicméně role ZE v indikaci k operaci u sekundární MR je stále nejasná a to zejména kvůli chybějící evidenci.

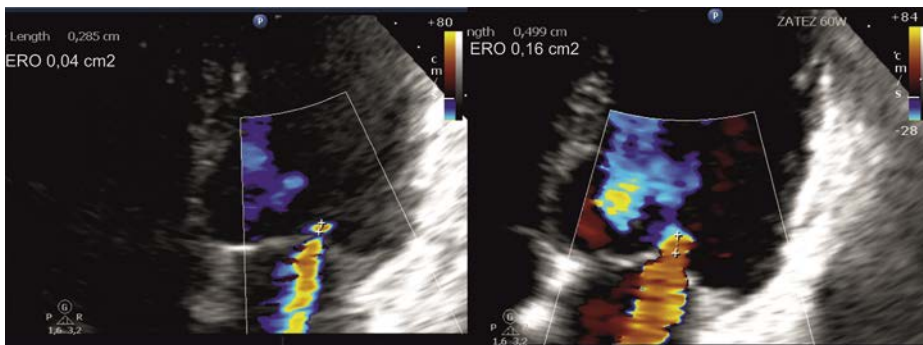
Indikace k operaci u ischemické mitrální regurgitace

Sekundární ischemická MR (iMR) je definována jako přítomnost MR v klidu nebo při zátěži více než dva týdny po proběhlém infarktu myokardu. Přítomnost iMR je spojená s vyšším rizikem kardiovaskulární mortality a to dokonce i v přítomnosti lehké iMR (29). Jakkoliv ale přítomnost iMR identifikuje pacienty s vyšším rizikem, není jasné, zda přidání mitrální plastiky (MVP) k chirurgické revaskularizaci (CABG) ovlivňuje kvalitu života a prognózu – ve studii na 301 pacientech neměla MVP vliv na dvouleté přežití ani četnost

Obr. 2. Muž 46 let, primární mitrální regurgitace s prolapsem zadního cípu při ruptuře šlašinky pro P2, LVIDs 38 mm, EF LK 65 %. Vizte progresi MR a významný nárůst SPAP při zátěži – jedná se tedy o pacienta se zvýšeným rizikem rozvoje symptomů, resp. kardiální dekompenzace. Pacient odmítl nabízenou operaci, nedostavil se na kontrolu a za 27 měsíců byl přijat s pokročilým globálním kardiálním selháním, kdy mu byla provedena mitrální anuloplastika s implantací prstence, resekci zadního cípu a implantací neochořdy



Obr. 3. Pacient s triviální klidovou iMR před plánovaným CABG, při střední zátěži 60 W se zvýrazněním regurgitace a nárůstem EROA o 12 mm², byl vzhledem k přítomným symptomům srdečního selhání indikován ke kombinovanému výkonu s mitrální plastikou



rehospitalizace (30). V multicentrické randomizované studii na 73 pacientech byl potvrzen vliv přidání MVP ke CABG ve zlepšení funkční kapacity a reverzní remodelaci, BNP a pochopitelně i míru MR po operaci (31). Podobné výsledky, tedy zlepšení funkční kapacity, reverzní remodelaci LK, ale bez vlivu na mortalitu přinesla i studie Fattoucha a spol. (32). Oproti tomu randomizovaná studie na 301 pacientech neprokázala vliv přidané MVP na reverzní remodelaci LK, ale naopak poukázala na delší čas na mimotělním oběhu hospitalizací a častější neurologické příhody, bez ovlivnění cel-

kové mortality v průběhu dvouletého sledování (30). Další kontroverze panují ohledně volby, zda provést plastiku chlopně (MVP) nebo její náhradu (MVR). V randomizované studii porovnávající MVP, resp. MVR u iMR neprokázala žádný rozdíl v reverzní remodelaci LK ani přežívání mezi oběma skupinami během dvouletého sledování; u rekurentní MR byla častější ve skupině s MVP, s častějším výskytem srdečního selhání a rehospitalizací. Ve skupině s MVR byl zase častější výskyt perioperačních neurologických příhod (33). Výše uvedené studie naznačují, že přítomnost iMR je spíše jen in-

dikátorem pokročilé dysfunkce LK než nezávislým faktorem přispívajícím k nepříznivému průběhu. Nicméně i přes rozporuplné výsledky těchto studií je v doporučených postupech indikováno (třída I, úroveň C) přidání MVP při CABG, pokud je iMR významná: EROA ≥ 20 mm² a/nebo regurgitační objem (RV) ≥ 30 ml) a EF LK nad 30% (5).

Zátěžová echokardiografie u sekundární MR

Jak bylo zmíněno výše, sekundární iMR je dynamická a může měnit svoji závažnost při zátěži a její přítomnost je spojena s horší prognózou. V klinické praxi je hlavní potenciál ZE u dvou skupin pacientů: 1. s disproporční symptomatologií – tedy symptomy neodpovídající významnosti MR v klidu, 2. u pacientů, kteří jsou plánováni na CABG a v klidu nesplňuje MR kritéria významnosti. U těchto pacientů je nárůst EROA při zátěži o ≥ 13 mm² spojen s nárůstem mortality, morbidity a zhoršením srdečního selhání (28) a podobně je tomu u pacientů s nárůstem systolického tlaku v plicnici nad 60 mmHg (34). U těchto pacientů považujeme za indikované provést současně i MVP, nicméně jak už bylo zmíněno výše, v této problematice je nízká úroveň evidence a pochází z nerandomizovaných studií. Kazuistika pacienta s iMR před plánovanou revaskularizací je uvedena u obrázku 3.

Závěr

Doporučení ESC k indikaci intervence u primární i sekundární MR zůstávají v průběhu let bez významnějších změn, nicméně stále přetrvávají kontroverze ohledně správného načasování operace. Dynamická zátěžová echokardiografie může být použita k rizikové stratifikaci a tedy k rozhodnutí, kdy ještě vadu sledovat a kdy se přiklonit k časné indikaci: u asymptomatické primární MR dokáže odlišit pacienty s vyšším rizikem srdečního selhání a rozvoje symptomů a tedy i pacienty, kteří profitují z časné indikované operace. U sekundární MR je role ZE stále kontroverzní, nicméně ji považujeme za užitečnou u disproporčně symptomatických pacientů s ischemickou MR.

LITERATURA

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003; 24(13): 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(9540): 1005–1011.
3. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing

- surgical indications *Circulation*. 1999; 99(3): 400–405.
4. Quintana E, Suri RM, Thalji NM, et al. Left ventricular dysfunction after mitral valve repair—the fallacy of “normal” preoperative myocardial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148(6): 2752–2760.

5. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52(4): 616–664.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33(19): 2451–2496.
7. Enriquez-Sarano M, Suri RM, Clavel MA, et al. Is there an outcome penalty linked to guideline-based indications for valvular surgery? Early and long-term analysis of patients with organic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 150(1): 50–58.
8. David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manlihot C. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation.* 2013; 127(14): 1485–1492.
9. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation.* 1994; 90(2): 830–837.
10. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, et al. 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(21): 1961–1968.
11. Detaint D, Sundt TM, Nkomo VT, et al. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements. *Circulation* 2006; 114(4): 265–272.
12. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 373(9672): 1382–1394.
13. LaPar DJ, Ailawadi G, Isbell JM, et al. Mitral valve repair rates correlate with surgeon and institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148(3): 995–1003; discussion – 4.
14. Kang DH, Park SJ, Sun BJ, et al. Early surgery versus conventional treatment for asymptomatic severe mitral regurgitation: a propensity analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(22): 2398–2407.
15. Bolling SF, Li S, O'Brien SM, Brennan JM, Prager RL, Gammie JS. Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90(6): 1904–1911; discussion 12.
16. Rosenhek R, Rader F, Klar U, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006; 113(18): 2238–2244.
17. Suri RM, Clavel MA, Schaff HV, et al. Effect of recurrent mitral regurgitation following degenerative mitral valve repair: long-term analysis of competing outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(5): 488–498.
18. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(1): 84–92.
19. Le Tourneau T, Messika-Zeitoun D, Russo A, et al. Impact of left atrial volume on clinical outcome in organic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(7): 570–578.
20. Supino PG, Borer JS, Schuleri K, et al. Prognostic value of exercise tolerance testing in asymptomatic chronic nonischemic mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2007; 100(8): 1274–1281.
21. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(12): 2521–2527.
22. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(4): 300–309.
23. Magne J, Donal E, Mahjoub H, et al. Impact of exercise pulmonary hypertension on postoperative outcome in primary mitral regurgitation. *Heart* 2015; 101(5): 391–396.
24. Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, et al. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart* 2004; 90(4): 406–410.
25. Magne J, Mahjoub H, Pierard LA, et al. Prognostic importance of brain natriuretic peptide and left ventricular longitudinal function in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Heart* 2012; 98(7): 584–591.
26. Lee R, Haluska B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick TH. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart* 2005; 91(11): 1407–1412.
27. Lancellotti P, Lebrun F, Pierard LA. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(11): 1921–1928.
28. Lancellotti P, Gerard PL, Pierard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 2005; 26(15): 1528–1532.
29. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103(13): 1759–1764.
30. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2016; 374(20): 1932–1941.
31. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, et al. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation* 2012; 126(21): 2502–2510.
32. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R, et al. POINT: efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138(2): 278–285.
33. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2016; 374(4): 344–353.
34. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Ancion A, Martinez C, Pierard LA. Clinical significance of exercise pulmonary hypertension in secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2015; 115(10): 1454–1461.