

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Nauji prietaisai struktūrinės širdies ligos gydymui
The Newest Medical Devices used for the Treatment of Structural Heart Disease**

Studentas, grupė: **Laurynas Diečkus** VI kursas, 5 gr.

Klinikinės medicinos instituto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

Darbo vadovas

Prof. dr. Giedrius Davidavičius

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-12

Studento elektroninio pašto adresas laurynas.dieckus@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Struktūrinės širdies ligos sąvoka apima daug būklių, iš kurių dažniausiai sutinkamos širdies vožtuvų ligos. Jos gydomos tiek chirurginiu, tiek minimaliai invazyviu perkateteriniu būdais, tačiau pastaraisiais metais publikuojama vis daugiau tyrimų, kuriuose išskiriami perkateterinio gydymo pranašumai. Šios literatūros apžvalgos tikslas buvo aptarti dažniausias širdies vožtuvų ligas, naudojamus perkateterinius prietaisus jų gydyme bei naujoves ir ateities perspektyvas. Buvo atrinkta ir išanalizuota daugiausia penkerių metų senumo literatūra.

Aortos vožtuvo stenozės gydymas perkutaniškai implantuojant naują vožtuvą yra populiariausia ir labiausiai išstobulinta iš minimaliai invazyvių procedūrų, demonstruojanti geras pacientų išėtis ir mažą komplikacijų dažnį. Anksčiau šiam gydymo metodui problemų kėlė išreikštos kalcifikacijos pacientų kraujagyslėse, kurios trukdė optimaliai prieigai prie aortos vožtuvo žiedo, tačiau pradėta taikyti intravaskulinė litotripsija nuteikia pozityviai dėl sėkmingai atkuriamos prieigos per tokias susiaurėjusias kraujagysles. Perkutaniškai keičiant aortos vožtuvą senesni išplečiamų balionu vožtuvų modeliai dažniau sukeldavo širdies ritmo sutrikimų, o implantavus savaime išsiplečiantį vožtuvą pacientui būdavo didesnė rizika išsivystyti sunkesnio laipsnio paravalvuliniam tekėjimui. Tačiau šių dviejų rūšių tobulinami modeliai atliekamose studijose demonstruoja vis geresnes klinikines išėtis ir mažesnius minėtų komplikacijų dažnius.

Nors dviburio vožtuvo regurgitacijos auksinis gydymo standartas yra chirurginė operacija, tačiau dėl didelio skaičiaus neoperabilių pacientų perkutatinė gydymo alternatyva yra itin paklausī. Šiuo metu labiausiai išvystytas šios struktūrinės širdies ligos perkutatinis gydymo metodas yra mitralinio vožtuvo burių kraštų sujungimas specialiais klipais, tačiau taip pat kuriami ir bandomi daug žadantys šio vožtuvo žiedo tiesioginės bei netiesioginės anuloplastikos prietaisai.

RAKTAŽODŽIAI

Struktūrinė širdies liga, vožtuvinė širdies liga, aortos stenozė, mitralinio vožtuvo regurgitacija, TAVI, balionu išplečiamas vožtuvas, savaime išsiplečiantis vožtuvas, TEER

SUMMARY

Structural heart disease is a term describing wide range of conditions of which heart valve diseases are the most prevalent. They can be treated either surgically or percutaneously, however, in the recent years there have been an increased number of publications outlining the advantages of minimally invasive approach. The aim of this literature analysis was to discuss

the most common heart valve diseases, present transcatheter devices used for their treatment and discuss novelties and innovations for the future approaches.

Transcatheter aortic valve implantation is the most popular and developed minimally invasive treatment option for aortic stenosis, demonstrating good clinical outcomes as well as a low incidence of complications. For some time, heavily calcified and occluded peripheral arteries were one of the factors that prevented some patients from getting their stenotic aortic valve replaced via percutaneous route. However, the successful use of intravascular lithotripsy devices to restore the accessibility of these arteries looks promising and may allow for even more patients to be successfully treated. Using older balloon expandable valve models was associated with higher incidence of conduction disturbances and the need to implant a new pacemaker, while patients who received the self-expanding valves were prone to developing higher grade paravalvular leak. However, newer valve models of both types demonstrated improved results.

Although golden treatment standard for mitral regurgitation is surgical option, the need for percutaneous interventions is high as well, since around half of these patients are inoperable. Currently, the most developed transcatheter treatment option is edge-to-edge repair, however many more options, such as direct or indirect mitral annuloplasty, are being developed and trialed.

KEYWORDS

Structural heart disease, valvular heart disease, aortic stenosis, mitral regurgitation, TAVI, balloon expandable valve, self-expandable valve, TEER

ĮVADAS

Struktūrinės širdies ligos terminą pirmasis pavartojo Martin Leon 1999 metais norėdamas atskirti su širdies vainikinėmis arterijomis nesusijusias būkles nuo koronarinės širdies ligos (1). Ši sąvoka apima itin platų spektrą būklių, tokių kaip įgimtos širdies ligos, širdies vožtuvų ligos, hipertrofinė kardiomiopatija, paravalvulinis nutekėjimas ar širdies nepakankamumas (1,2). Epidemiologinės studijos parodė, jog dažniausiai sutinkama struktūrinė širdies patologija yra vožtuvų ligos, kurių paplitimas populiacijoje, skaičiuojama, yra apie 2,5% (3). Tarp labiausiai paplitusių yra aortos vožtuvo (AoV) stenozę bei mitralinio vožtuvo (MV) regurgitacija (4–7). Šios būklės gydomos tiek chirurginiu, tiek minimaliai invazyviu perkateriniu metodais kiekvieno paciento atveju individualiai įvertinus gretutines

ligas bei bendros būklės sunkumą ir tada parinkus optimaliausią gydymo taktiką (8,9). Šioje literatūros apžvalgoje pristatomos 1) širdies vožtuvų ligos, 2) aptariami įvairūs prietaisai, kurie naudojami jų gydyme bei 3) pateikiamos pastarųjų metų naujovės bei ateities perspektyvos gydant šią struktūrinę širdies ligą.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Buvo atlikta mokslinės literatūros, daugiausia publikuotos pastaraisiais 5 metais, analizė, duomenys rinkti naudojantis PubMed, ClinicalKey, ResearchGate duomenų bazėmis. Atrinktos visavertės publikacijos anglų kalba. Naudotasi raktažodžiais: *struktūrinė širdies liga, vožtuvinė širdies liga, aortos stenozė, mitralinio vožtuvo regurgitacija, TAVI, balionu išplečiamas vožtuvas, savaimė išsiplečiantis vožtuvas, TEER*.

AORTOS VOŽTUVO STENOZĖ: PAPLITIMAS, LIGOS MECHANIZMAS, PERKATETERINIO GYDYMO GALIMYBĖS BEI NAUJOVĖS

Aortos vožtuvo stenozė (AS) yra dažniausia įgytos širdies vožtuvų ligos išraiška vakarų šalyse (10), jos paplitimas tarp jaunesnių nei 65 metų pacientų skaičiuojama yra apie 1-2%, o tarp vyresnių nei 65 metų – 29%. Sunkaus laipsnio AS nustatoma nuo 2% iki 9% vyresniems nei 75 metų pacientams (11,12). Vystantis AS pažeidžiamas vožtuvą dengiantis endotelis, jį infiltruoja imuninės ląstelės, vyksta vožtuvų intersticinių ląstelių miofibroblastinė bei osteoblastinė diferenciacija ir palaipsniui vožtuvo burės kalcifikuojasi (13). Dėl pakitusio burių elastingumo prastėja jų atsivėrimas skilvelių sistolės metu, sumažėja aortos angos (AA) plotas ir didėja kraujo tėkmės greitis per vožtuvą. AS laikoma sunkaus laipsnio kuomet nustatomas mažesnis nei 1cm² AA plotas, indeksuotas jos plotas mažesnis arba lygus 0,6 cm² o didžiausias kraujo tėkmės greitis per vožtuvą viršija 4m/s (14). Pacientai dažniausiai skundžiasi sumažėjusia fizinio krūvio tolerancija, greitai atsirandančiu dusuliu, sinkopėmis bei krūtinės anginos epizodais (15). Vienintelis gydymo būdas, sėkmingai sumažinantis pacientų su sunkaus laipsnio AS bei išreikštais simptomais mirtingumą, yra AoV pakeitimas (16). Tai galima atlikti implantuojant protezinį vožtuvą chirurginiu arba perkateteriniu būdu (14).

Perkateterinė aortos vožtuvo implantacija (angl. *transcatheter aortic valve implantation, TAVI*) pirmąkart atlikta 2002 metais prancūzo Alain Cribier ir šiomis dienomis jau yra tapusi rutinine procedūra gydant pacientus su sunkaus laipsnio AS (17). Nors pradžioje buvo taikoma tik didelės operacinės rizikos pacientams, pastarąjį dešimtmetį atliekama vis daugiau klinikinių tyrimų, kuriuose TAVI lyginama su širdies vožtuvo keitimu chirurginiu būdu pacientams su sunkaus laipsnio AS bei esantiems vidutinės ar mažos operacinės rizikos

grupėse. Šių tyrimų rezultatai parodė TAVI esant neprastesnį ar net pranašesnį už chirurginį gydymo metodą (18–22). Perkateterinis vožtuvo keitimas susijęs su kliniškai reikšmingai žemesniais pacientų mirtingumo rodikliais, taip pat mažesne insulto, kraujavimo, prieširdžių virpėjimo rizika bei greitesniu atsigavimu ir trumpesniu ligoninėje praleidžiamu laiku (16,23). TAVI atliekamas per *a. femoralis* įvedant vielą bei introduuserį, su kurių pagalba suskleistas būsimo naujojo vožtuvo implantas yra įstumiamas į AoV žiedą ir ten išskleidžiamas. Tokia prieiga vadinama transfemoroline ir yra auksinis TAVI standartas (24). Pacientams, kuriems išsivysto AS, kalcifikacijos procesai neretai būna pažeidę ir periferines kraujagysles, jos kalcifikuojasi, vystosi stenozė bei eigos pokyčiai – atsiranda vingiuotumas. Paskaičiuota, kad apie 35% vyresnių pacientų, kuriems atliekamas TAVI, nustatomi šie pokyčiai (25). Esant žiediniam kalcifikacijos pasiskirstymui susiaurėjusioje kraujagyslėje, įvedant TAVI introduuserio vamzdelį sveikosios kraujagyslės dalys gali išsiplėsti savo elastingumo dėka – manoma, jog sėkmingas vamzdelio įvedimas įmanomas kraujagyslės diametru esant iki 25% siauresniam nei TAVI įvedimui skirto introduserio vamzdelio išorinis diametras. Kiek kitaip vingiuotų kalcifikuotų kraujagyslių atveju – tuomet rekomenduojama, kad kraujagyslės spindis būtų bent 1,25mm platesnis už vamzdelio plotį (26).

Kuomet kalcifikacijos periferinėse kraujagyslėse trukdo sklandžiai atlikti TAVI, galima pasitelkti periferinės intravaskulinės litotripsijos (IVL) metodą kaip būdą potencialiai atkurti transfemoralinę prieigą. Nuo praeito amžiaus aštuntojo dešimtmečio inkstų akmenligės gydymui naudojama technologija sėkmingai pradedama taikyti ir intervencinėje kardiologijoje. 2018 metais aprašyta pirmoji atlikta TAVI su IVL pagalba (27). Jos metu įvedamas specialus angioplastinis balionas, turintis du ar daugiau elektrodų, vadinamų litotripteriais, kurie generuodami smūgines bangas veikia intimoje bei medijoje esančius kalcifikatus, tačiau nepažeidžia minkštųjų audinių (28). Šio metodo nauda ir pranašumas lyginant su perkutanine transluminaline angioplastika pademonstruota randomizuotoje kontroliuojamoje studijoje DISRUPT PAD III, kurios rezultatai parodė litotripsijos pranašumą gydant išreikštas kalcifikacijas femoralinėse ir pakinklio arterijose. Nustatyta, jog taikant IVL buvo sėkmingai sumažinamos arterijos diametrą siaurinančios stenozės, rečiau prireikdavo stentuoti susiaurėjusias kraujagysles, taip pat rečiau įvykdavo disekacijos kraujagyslių sienelėse (29,30).

1 lentelė. Periferinių arterijų litotripsijai skirtų modelių palyginimas.

	<i>Shockwave M5</i> (vidutinėms kraujagyslėms)	<i>Shockwave S4</i> (smulkioms kraujagyslėms)
Diametras (mm)	3,5-6 6,5-7	3,5-4
Maksimalus impulsų skaičius	300 300	160
Įvedimo vamzdelio diametras (Fr)	6Fr 7Fr	5F




(Fr – French, kateterių diametro matavimo vienetas. 3Fr = 1mm)

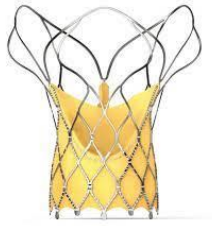

Šiuo metu prieinami du litotripsijos angioplastinių balionų modeliai periferinėms arterijoms, *Shockwave M5* ir *S4* (*Shockwave Medical Inc., Santa Clara, CA, JAV*) (31). **1 lentelėje** pateikiamos šių dviejų modelių charakteristikos. Periferinių arterijų IVL modeliai tarpusavyje skiriasi litotriptorių angioplastiniame balione kiekiu, kuris atitinkamai yra 5 (M5) ir 4 (S4), bei dydžiu ir impulsų kiekiu (32). *Shockwave M5* naudojamas didesnių arterijų, tokių kaip *a. femoralis*, litotripsijai, kuomet *Shockwave S4*, būdamas mažesnis, labiau tinkamas smulkesnių arterijų, tokių kaip *a. poplitea*, kalcifikacijų smulkinimui. Veikiant smūginėms bangoms sukeliama išilginiai bei skersiniai kalcifikatų įtrūkimai kraujagyslėse taip sumažinant jų standumą (33). Šiuo metu literatūroje publikuota tik pavienės studijos, tiriančios IVL naudą atliekant TAVI. Kolkas nėra atlikta prospektyvinių studijų, galinčių įvertinti, ar rutininis IVL taikymas reikšmingai sumažintų TAVI, atliekamas ne transfemoraliniu būdu, dažnį.

Implantuojant naują vožtuvą per kateteriniu būdu naudojami dviejų rūšių vožtuvai, kurie skirstomi pagal tai, kaip yra išskleidžiami – su baliono pagalba (angl. *balloon expandable, BE*) arba savaime išsiskleidžiantys (angl. *self-expanding, SE*). Kuriant šiuos vožtuvus atsižvelgiama į tokias jų savybes kaip matmenys, radialinė jėga, pozicionavimo aortos vožtuvo žiede galimybės bei riba, kiek išskleistą vožtuvą dar galima suskleisti atgal, kadangi tai prisideda prie mažesnio komplikacijų ir didesnio sėkmingai atlikto TAVI dažnio. Vožtuvai vertinami ir lyginami pagal tai, ar po procedūros pacientams dažnai pasireiškia paravalvulinis tekėjimas (PVT), širdies laidžiosios sistemos sutrikimai bei kraujagysliniai pažeidimai (34). Vis tobulėjant vožtuvų dizainui, mažėjant jų dydžiui ir daugėjant klinikinės implantavimo patirties, šiomis dienomis transfemoralinė TAVI iki 90% pacientų gali būti sėkmingai atliekama mažo dydžio įvedimo sistemomis, kurių diametras yra apie 14Fr. Tai

ženklus patobulėjimas lyginant su pirmųjų įvedimo sistemų diametro dydžiu, kuris būdavo apie 22-24Fr (34,35). **2 lentelėje** pavaizduoti savaime išsiplečiantys vožtuvų modeliai bei lyginami jų parametrai.

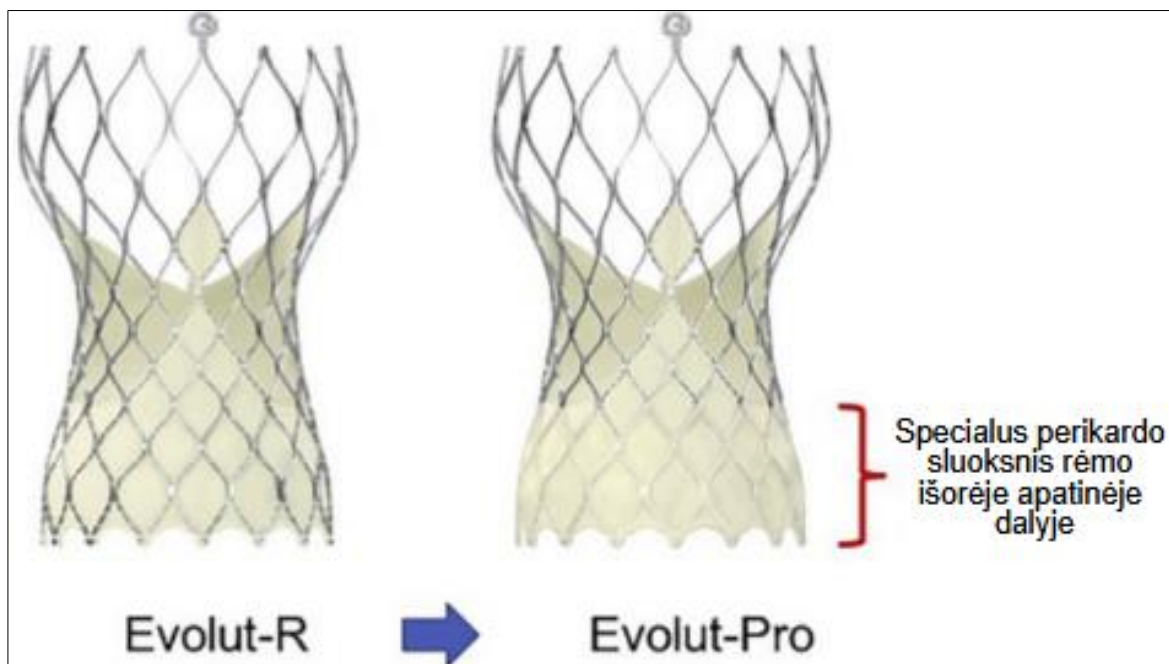
2 lentelė. Savaime išsiplečiančių vožtuvų charakteristikos.

	Pozicijos AoV keitimas	Suskleidimo atgal galimybė	Stimuliacinio po TAVI implantavimo dažnis, %	Paravalvulinis tekėjimas po TAVI, %	Vaskulinių komplikacijų dažnis, %
 Evolut Pro	Taip	Taip	11,8-15,9	20,6-39,4 (lengvo laipsnio)	3-11,7
 Acurate NEO2	Ne	Ne	6-17,8	1,3-2,5 (vidutinio laipsnio) 33,3-37 (lengvo laipsnio)	2,1-3,3
 Navitor	Taip	Taip	13,3	17,9-20,3 (lengvo laipsnio)	0,8

 <p>Hydra</p>	Taip	Taip (iki 80% išskleidimo)	7,5	3 (lengvo laipsnio)	2,5
 <p>VitaFlow</p>	Taip	Ne	15,5-19,1	27-29 (lengvo laipsnio) 2 (sunkaus laipsnio, pirmą mėnesį)	1,8

(AoV – aortos vožtuvas; TAVI – perkatereterinė aortos vožtuvo implantacija)

Visų šių pateiktų savaime išsiplečiančių vožtuvų karkasai gaminami iš nitanolio, kuris yra titano ir nikelio lydinys. **Evolut PRO** (Medtronic, CA, JAV) bioprotezas, kuris yra patobulinta **Evolut R** versija, savo rėmo išorėje turi specialų perikardinį sluoksnį, kuris didesniu paviršiaus plotu kontaktuoja su natyvinio AoV žiedu ir tokiu būdu minimizuoja PVT implantavus vožtuvą. Šis specialus sluoksnis pavaizduotas **1 paveikslėlyje**. *Evolut PRO*

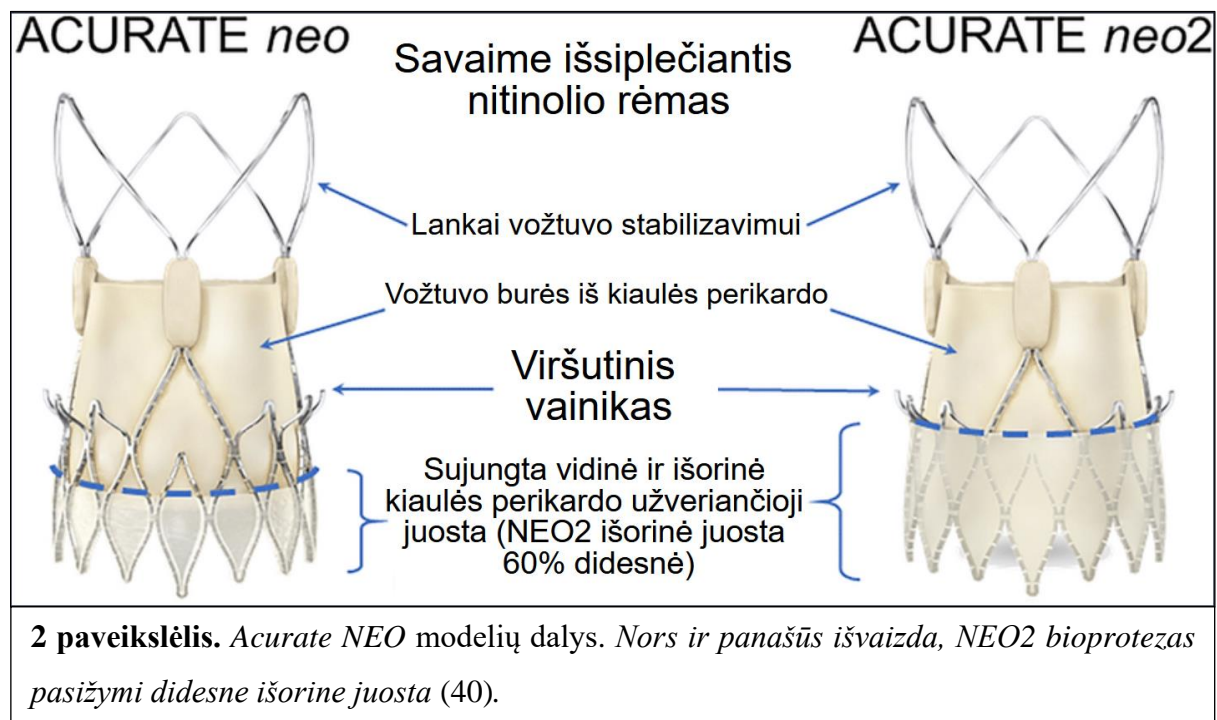


1 paveikslėlis. *Evolut R* ir *PRO* modelių palyginimas. *Evolut PRO* modelyje išorinėje apatinėje rėmo dalyje esantis perikardo sluoksnis pagerina vožtuvo bei natyvinio žiedo paviršiaus tarpusavio kontaktą. (39)

vožtuvą galima repositionuoti AoV žiede įtraukiant dalį jo atgal į įvedimo kateterį, taip pat esant poreikiui įmanomas ir viso vožtuvo įtraukimas atgal į įvedimo kateterį (36). Šiam vožtuvui implantuoti reikalingas didesnio diametro introduuseris ir tai riboja jo pasirinkimą pacientams, kurių kraujagyslių diametras mažesnis nei 5,5mm, todėl šiai problemai išspęsti buvo sukurtas *Evolut PRO+* modelis. Jo įvairūs dydžiai leidžia šį vožtuvą implantuoti pacientams, kurių kraujagyslių diametras nemažesnis nei 5mm. Atliktoje *Evolut PRO US* klinikinėje studijoje 60 pacientų buvo sekami 3 metus ir stebėta, kokių dažniu pasireiškė PVT bei kiek pacientų prirėikė stimulatoriaus dėl išsivysčiusių ritmo sutrikimų. Išrašant pacientus iš ligoninės 20,6% pacientų echoskopuojant buvo registruojamas nedidelio laipsnio PVT, o 2,9% atvejų buvo pastebėtas vidutinio laipsnio pratekėjimas. Po trejų metų vidutinis nutekėjimas nebuvo registruotas nei vienam pacientui, o 11,8% atvejų buvo lengvo laipsnio. Stimulatoriaus prirėikė 15,9% pacientų, visi jie buvo implantuoti pirmais metais po atliktos TAVI (37). Forrest et al. studijoje 60 pacientų sekti 30 dienų po TAVI ir 27,6% atvejų stebėtas nedidelio laipsnio PVT, stimulatoriaus implantacijos prirėikė 11,8% pacientų, o 11,7% atvejų buvo stebėtas įvykęs kraujavimas (38). Kitoje studijoje, atliktoje Kalogeras et al., lengvo laipsnio PVT buvo išmatuotas 39,4%, vidutinio – 3,8 atvejų. Naujo stimulatoriaus implantacijos prirėikė 11,9% pacientų, o kraujavimo komplikacija pasireiškė 3% pacientų, kuriems buvo implantuotas šis vožtuvas (39).

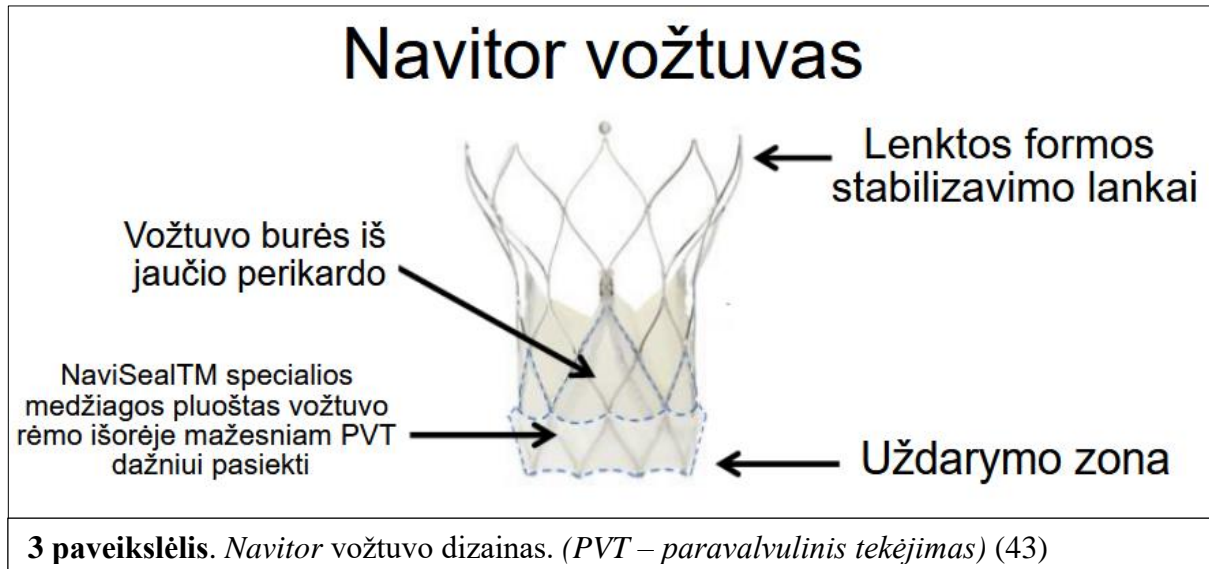
Acurate NEO2 (NEO2, *Boston Scientific, Marlborough, MA, JAV*) yra *Acurate NEO* patobulinta versija, Europos rinkoje atsiradusi 2020 metais. Kaip matyti **2 paveikslėlyje**,

NEO2 modelyje, lyginant su NEO, ant rėmo apatinės dalies esantis perikardo sluoksnis pailgintas 60% ir siekia viršutinį vainiką. Taip buvo padaryta siekiant minimizuoti PVT atsiradimą sukuriant sandaresnį vožtuvo ir natyvinio AoV žiedo kontaktą. Taip pat patobulinta



ir šio bioprotezo įvedimo sistema bei palengvinta vizualizacija TAVI metu – introduiseris „iSleeve“ mažesnės apimties, o įvedimo kateteris pažymėtas rentgenokontrastišku žymeniu, padedančiu parinkti geresnę poziciją išskleidžiant vožtuvą. Šis bioprotezas išskleidžiamas mechanizmu „iš viršaus žemyn“ – pirmiausia išskleidžiami viršutinėje dalyje esantys lankai, o po jų seka likusi apatinė vožtuvo dalis (35). Išskleidžiant NEO2 radialinė jėga (jėga, susidaranti plečiant vožtuvą, kuri veikia aortos vožtuvo natyvinės bures, žiedą ir aplink jį esančias struktūras) būna nedidelė, todėl mechaninės pažeidimų, o kartu ir širdies laidžiosios sistemos sutrikimų rizika išlieka palyginti nedidelė (35). Praeitų metų Möllmann et al. atliktoje studijoje vertintos 120 pacientų, kuriems buvo implantuotas Acurate NEO2, išėitys 30 dienų bei vienerių metų bėgyje. Implantuoti stimuliatorių prireikė 15% atvejų per pirmas 30 dienų ir 17,8% atvejų per visą metų laikotarpį. PVT vidutinio sunkumo buvo 2,5%, o lengvo laipsnio – 37% pacientų. Kraujavimo komplikacija pasireiškė 3,3% atvejų per visą metų laikotarpį (40). Kitame, EARLY neo2 registre, kuris apima 554 pacientų iš 12 Europoje esančių gydymo centrų duomenis, nustatyta, jog poprocedūrinis vidutinis/ sunkaus laipsnio PVT pasireiškė 1,3% pacientų, 33,3% turėjo lengvo laipsnio PVT o 65,4% nebuvo registruojama jokie paravulvinio pratekėjimo. Stimuliacijos implantacijos prireikė 6% atvejų, o kraujavimo komplikacija ligoninėje pasireiškė 2,1% pacientų (41).

Navitor (*Abbott Structural Heart, St Paul, MN, JAV*) yra patobulinta **Portico** vožtuvo versija. Šio vožtuvo dizainas pavaizduotas **3 paveikslėlyje**. Lyginant su ankstesniu modeliu, *Navitor* apatinėje vožtuvo dalyje turi *NaviSealTM* specialios medžiagos pluoštą, kuris savo forma primena atraitotą rankovę ir yra skirtas apsaugoti pacientą nuo poprocedūrinio PVT. Šis

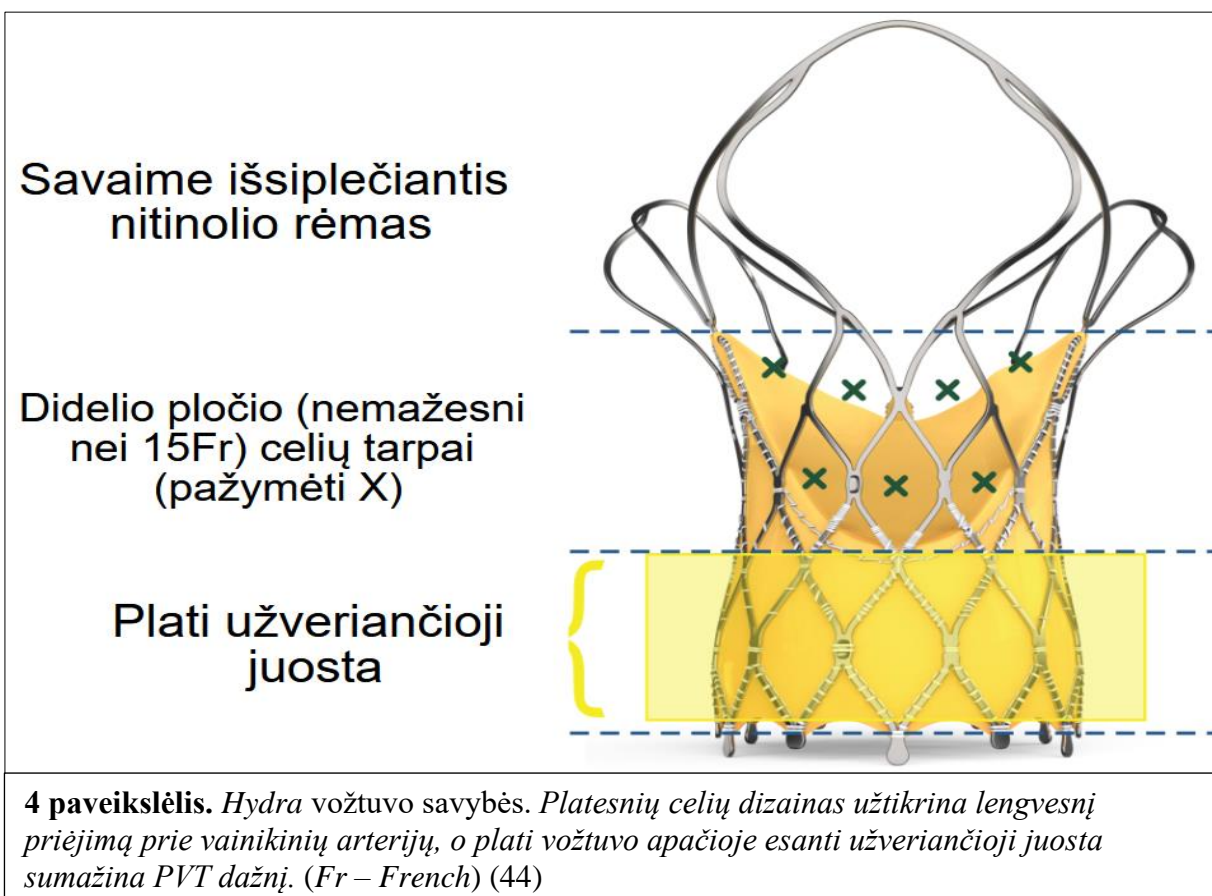


3 paveikslėlis. *Navitor* vožtuvo dizainas. (*PVT* – *paravalvulinis tekėjimas*) (43)

pluoštas aktyviai išsiplėčia vykstant širdies susitraukimo ciklui ir uždaro susidarančias angas tarp bioprotezo ir aortos žiedo, kurios atsiranda dėl su kalcifikacijomis susijusių žiedo mobilumo pokyčių. *Navitor* vožtuvo burės pagamintos iš jaučio perikardo, o pats vožtuvas gali būti repozicionuojamas aortos žiedo lygmenyje bei sugrąžintas atgal jei iškyla problemų jo išskleidimo metu. Rėmo plačių celių dizainas palieka atviras vainikinių arterijų angas prieigai intrakoronarinėms intervencijoms, jei iškiltų poreikis atlikti stentavimą dėl miokardo infarkto. Jo implantavimui naudojama *Abbott FlexNavTM* įvedimo sistema, kuri buvo patobulinta taip, kad vožtuvą būtų galima implantuoti ir pacientams, turintiems smulkias periferines arterijas (kurių diametras 5mm) (42). Šiuo metu nėra publikuota nei viena galutinai atlikta studija, kurioje būtų įvertintas šio vožtuvo efektyvumas lyginant su kitais rinkoje siūlomais perkuterinių vožtuvų variantais, tačiau yra paskelbti tarpiniai Sondergaard et al atliktos prospektyvinės daugiacentrės studijos PORTICO NG rezultatai. Praeitais metais vykusioje kasmetinėje Europos perkutaninių kardiovaskulinių intervencijų asociacijos (angl. *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI*) organizuojamoje *EuroPCR* konferencijoje pristatytas tyrimas apėmė 120 sunkia AS sergančių pacientų iš 19 gydymo centrų Europoje, Australijoje bei Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV). Išrašant 17,9% pacientų buvo nustatytas lengvo laipsnio PVT, o atlikus apžiūrą po 30 dienų, šis skaičius siekė 20,3%. Svarbu paminėti, jog nebuvo nei vieno paciento, kuriam būtų buvęs registruotas vidutinio ar sunkaus laipsnio PVT. Stimuliacijos implantacijos prirėkė 16-kai pacientų

(13,3%), iš kurių didžioji dalis (13) jau prieš TAVI turėjo širdies laidžiosios sistemos sutrikimų. Vaskulinės komplikacijos siekė 0,8%. *PORTICO NG* studija numatoma vykdyti penkerius metus, kasmet atliekant pacientų stebėjimą ir renkant duomenis apie jų būklės pokyčius siekiant įvertinti *Navitor* vožtuvo funkcionalumą, lyginant su kitais rinkoje esančiais konkurentais (43).

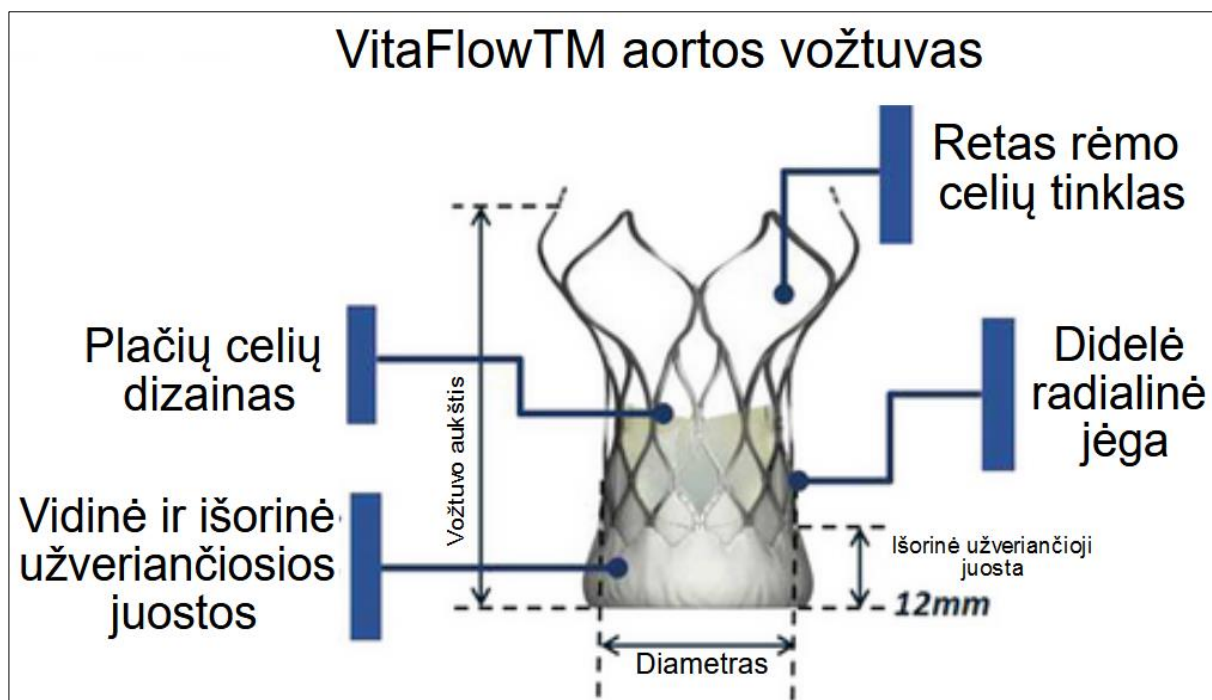
Hydra (*Vascular Innovations Co., Ltd., Tailandas*) yra savaime išsiplečiantis vožtuvas, turintis iš jaučio perikardo pagamintas bures bei specialią užveriančiąją juostą apatinėje dalyje. Ji skirta padidinti vožtuvo paviršiaus ploto kontaktą su natyviu AoV žiedu ir sumažinti PVT dažnį paliekant kuo mažiau tarpų tarp šių dviejų struktūrų. **4 paveikslėlyje** pavaizduota šio vožtuvo struktūra: viršuje esantys lankai skirti geresnei fiksacijai tiek įvedimo sistemoje, tiek



jau išskleidus vožtuvą; ties vožtuvo viduriu esančios virš 15Fr diametro celės išskleidus vožtuvą leidžia išsaugoti nesutrikdytą prieigą prie vainikinių arterijų angų; apatinė rėmo dalis, būdama siauro diametro, užtikrina mažesnę širdies laidžiosios sistemos sutrikimų, kylančių implantuojant vožtuvą, dažnį. Išskleidžiant šį vožtuvą radialinė jėga paskirstoma taip, kad apatinėje dalyje ji didesnė negu viršuje, taip siekiant geresnio vožtuvo prisitvirtinimo prie aortos žiedo. *Hydra* vožtuvas gali būti suskleidžiamas atgal jį išskleidus iki 80% galutinio dydžio. Taip pat gamintojų teigimu, šį bioprotezą galima suskleisti iki trijų kartų, o nepavykus

teisingai parinkti vožtuvo pozicijos ir iš trečio karto, jį reikia pilnai pašalinti, nes TAVI jis būna nebetinkamas. Šio perkateterinio širdies vožtuvo įvedimui naudojama *Hydra AVDC (Aortic Valve Delivery Catheter)* sistema, kurios priekyje esantis rentgenokontrastiškas antgalis pagerina matomumą procedūros eigoje. Vožtuvo rėmas turi 2 žymes, kurios taip pat pagerina matomumą – pirmoji žymė skirta įvertinti implanto gyli aortoje ir padeda tiksliau parinkti išskleidimo poziciją, o dėka antrosios žymės matyti, kada išskleidžiamos burės (44). *Hydra* perkateterinio vožtuvo efektyvumas buvo vertinamas GENESIS prospektyviniame daugiacentriame tyrime, kuriame dalyvavo 40 aukštos operacinės rizikos pacientų su sunkaus laipsnio AS. Pacientų būklė vertinta kelis kartus: iškart po TAVI, praėjus 30-čiai dienų, trims mėnesiams bei pusei metų. Iškart po procedūros lengvo laipsnio PVT buvo stebimas 36,8% pacientų, o po mėnesio, trijų mėnesių bei pusės metų pacientams atvykus pakartotinei apžiūrai šis radinys buvo nustatomas apie 3% atvejų. Svarbu paminėti, kad nei vienos apžiūros metu nebuvo registruojama vidutinio ar sunkaus laipsnio PVT. Stimulatoriaus per visą tyrimo laikotarpį prireikė 3 pacientams, kurie sudarė 7,5% visų tyrime dalyvavusių asmenų, o vaskulinės komplikacijos pasireiškė 2,5% atvejų (45).

VitaFlow (*MicroPort, Šanchajus, Kinija*) yra pirmasis Kinijoje sukurtas savaime išsiplečiantis perkateterinis vožtuvas, kurio burės gaminamos iš jaučio perikardo. Gamybos proceso metu bures paveikus specialia technologija iš audinio pašalinami fosfolipidai ir





5 paveiksėlis. *VitaFlow™* vožtuvas. Užveriančiosios juostos padeda sumažinti PVT dažnį, celių plotis bei rėmo tankis skirti palengvinti vožtuvo įvedimą per kateterį ir išsaugoti praeinamas vainikinių arterijų angas o didesnę radialinę jėga sėkmingiau įveikia kalcifikuotų vožtuvo burių pasipriešinimą. (46)

cholesterolis ir stabilizuojamas kolagenas. Toks burių paruošimas pasitelktas siekiant sumažinti jų polinkį kalcifikuotis, minimalizuoti vožtuvo dėvėjimąsi ir prailginti vožtuvo sėkmingo funkcionavimo laikotarpį (35). **5 paveikslėlyje** pavaizduota šio vožtuvo sandara. Didelė radialinė jėga jį išskleidžiant skirta natyvinio aortos vožtuvo burėse esančių išreikštų kalcifikacijų sukeliama pasipriešinimui įveikti, o vožtuvo apačioje esančios užveriančiosios juostos iš polietileno tereftalato (PET) optimizuoja rėmo geometriją taip, kad būtų minimizuota PVT rizika. Vožtuvo viršuje esančių rėmo celių retas tinklas ir angų didelis plotis skirti palengvinti dar neišskleisto vožtuvo įvedimą į aortos vožtuvo žiedą per aortos lanką bei išsaugoti neapsunkintą prieigą prie vainikinių arterijų angų (46). Prospektyvinėje daugiacentrėje studijoje, atliktoje Kinijoje 2014-2017 laikotarpiu, 110-čiai pacientų buvo implantuotas *VitaFlow* vožtuvas ir pacientų būklė vertinta: išrašant iš ligoninės, praėjus 30-čiai dienų, bei po 3, 6 ir 12 mėnesių nuo TAVI procedūros atlikimo. Išrašant 27% pacientų buvo registruojamas lengvo laipsnio PVT, 2% - sunkaus. Praėjus mėnesiui šis pacientų pasiskirstymas buvo nepakitęs, o po 6 bei 12 mėnesių nei vienam pacientui nefiksuota vidutinio laipsnio PVT, 29% turėjo tik lengvo laipsnio pratekėjimą. Išrašant 15,5% pacientų reikėjo implantuoti stimuliatorių, šis kiekis tyrimo eigoje padidėjo iki ir neviršijo 19,1%. Kraujagyslinių komplikacijų dažnis per visą laikotarpį buvo 1,8% (46).

Kita grupė vožtuvų, naudojamų TAVI metu, yra balionu išplečiami vožtuvai. **3 lentelėje** pateikiami jų modeliai bei parametrai.

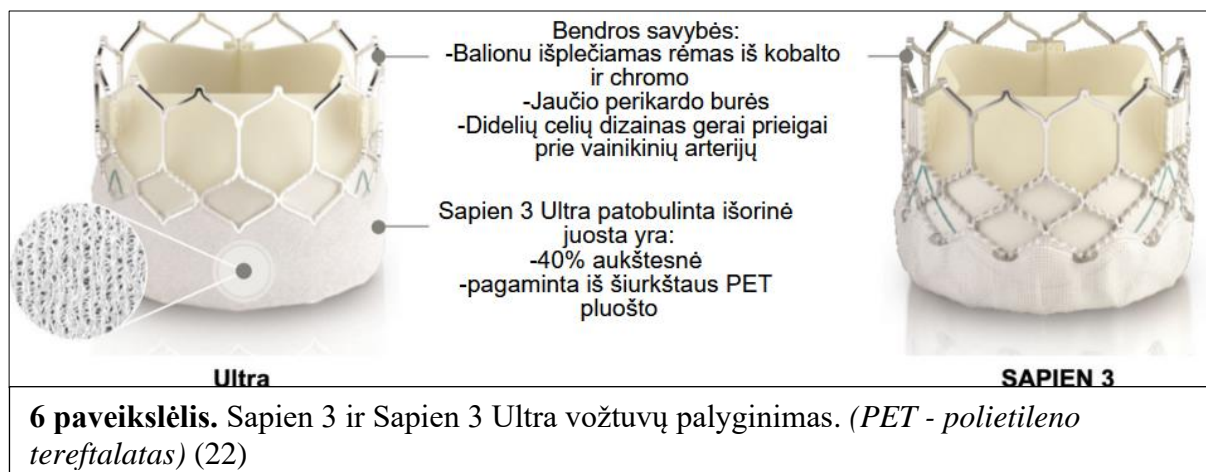
3 lentelė. Balionu išplečiamų vožtuvų charakteristikos

	Pozicijos AoV keitimas	Suskleidi- mo atgal galimybė	Stimulia- toriaus po TAVI implantavi- mo dažnis, %	Paravalvuli- nis tekėjimas po TAVI, %	Valskulinių kompliakcijų dažnis, %
 Sapien 3 Ultra	Ne	Ne	5,8	10,8-13,8% (lengvo laipsnio)	1,1%

				0-0,6% (vidutinio laipsnio)	
	Ne	Ne	8%	8% (vidutinio laipsnio)	4%
Myval					

(TAVI – perkaterinė aortos vožtuvo implantacija)

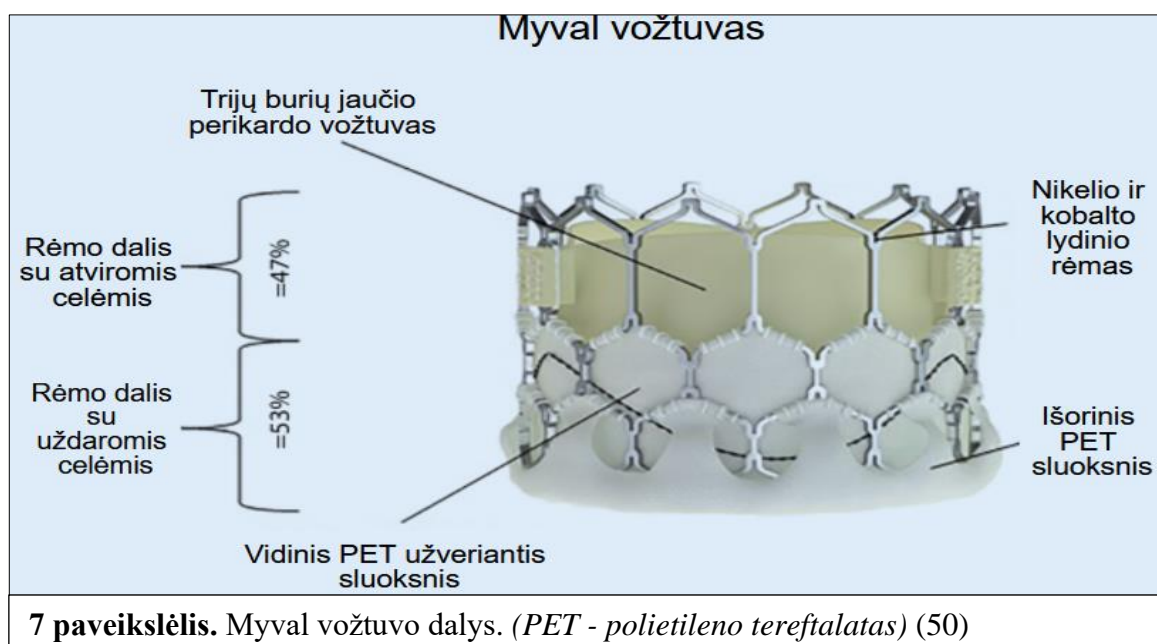
Sapien 3 Ultra (*Edwards Lifescience, JAV*) vožtuvas yra patobulinta **Sapien 3** versija, pradėta naudoti nuo 2019 metų bei turinti 40% aukštesnę šiurkštaus PET pluošto išorėje esančią uždarančiąją juostą. Abu šie vožtuvai pavaizduoti **6 paveikslėlyje**. *Sapien* vožtuvo rėmai gaminami iš kobalto ir chromo lydinio, jų viršutinė dalis turi plačias celes išsaugoti vainikinių



arterijų prieigą po išskleidimo. Šie bioprotezai negali būti repositionuojami implantacijos metu, taip pat jų negalima suskleisti atgal pradėjus išskleidimo procesą. Išskleidžiant *Sapien* vožtuvus naudojami balionai ir sukuriama didesnė radialinė jėga nei su savaimė išsiplečiančiais vožtuvais, todėl yra didesnė rizika plyšti aortos žiedui, ypač jeigu kairiojo skilvelio išstūmimo traktas (KSIT) yra reikšmingai kalcifikavęsis. Visgi, jeigu aortos vožtuvo burės itin pažeistos kalcifikacijos ir yra standžios, balionu išplečiami vožtuvai yra itin tinkami, kadangi vykstant vožtuvo išplėtimui didesnė radialinė jėga sėkmingiau prispaudžia natyvines bures prie vožtuvo žiedo sienelės ir bioprotezas gali geriau prisitaikyti savo forma prie įvairių anatominių aortos žiedo variantų (47). Tiriant šio vožtuvo efektyvumą Welle et al. bei Nazif et al. atskiruose tyrimuose vertino Sapien 3 Ultra modelio pranašumą prieš Sapien 3 PVT išsivystymo klausimu (22,48). Taip pat šiuo metu atliekamas randomizuotas kontroliuojamas SMART tyrimas,

kuriame lyginami Evolut Pro, Evolut Pro+, Sapien 3 bei Sapien 3 Ultra vožtuvai tačiau tarpinių rezultatų dar nėra publikuota (49). Welle et al. studijoje 260-čiai pacientų buvo atlikta TAVI su Sapien 3 arba Sapien 3 Ultra vožtuvu ir stebėta PVT atsiradimo dažnis praėjus 30-čiai dienų po procedūros. Nei vienam pacientui iš abiejų grupių neišsivystė sunkaus laipsnio PVT, vidutinio laipsnio nutekėjimas buvo stebimas 5,8% pacientų Sapien 3 grupėje. Lengvo laipsnio PVT registruotas 10,8% Sapien 3 Ultra grupėje, tuo tarpu Sapien 3 grupėje šis rodiklis siekė 36,5% (48). Nazif et al. tyrime buvo suporuota po 1324 pacientus kiekvieno vožtuvo grupėje, jiems taip pat vertinta PVT atsiradimo rizika, vaskulinių komplikacijų dažnis bei stimulatoriaus implantavimo poreikio dažnis praėjus 30-čiai dienų po TAVI. Šio tyrimo duomenimis, Sapien Ultra grupėje 0,6% pacientų turėjo vidutinio/ sunkaus laipsnio PVT, tuo tarpu Sapien 3 grupėje šis dažnis buvo 1,4%. Lengvo laipsnio nutekėjimas nustatytas atitinkamai 13,8% ir 21,6% atvejų. Kraujagyslinės komplikacijos registruotos 1,1% pacientų Sapien 3 Ultra grupėje palyginus su 1% Sapien 3 grupėje. Stimulatoriaus prireikė 5,8% ir 5,6% pacientų atitinkamai Sapien 3 Ultra ir Sapien 3 grupėse (22).

Myval (*Meril Life Sciences, Gudžaratas, Indija*) yra antrasis rinkoje šiuo metu prieinamas balionu išplečiamas perkateterinis aortos vožtuvas, pavaizduotas **7 paveikslėlyje**. Jo rėmas pagamintas iš nikelio bei kobalto junginio, kuris užtikrina didelę radialinę jėgą išskleidimo metu, taip pat gerai matomas dėl savo rentgenokontrastiškumo. Rėmo dizainas primena bičių avilio struktūrą savo šešiakampėmis celėmis, kurių viena eilė, esanti vožtuvo viršuje, yra neuždengta PET sluoksniu, tuo tarpu žemiau esančios celių eilės uždengiamos. Taip daroma dėl to, kad implantavus *Myval* bioprotezą, viršuje per atviras celes būtų išsaugoma vainikinių arterijų angų prieiga, o apačioje uždaros rėmo angos lemia didesnę radialinę jėgą.



Akyüz et al. savo studijoje atlikto TAVI procedūrą naudojant šį vožtuvą 25-iems pacientams. Nei vienam nepasireiškė sunkaus laipsnio PVT, 8% nustatyta vidutinio laipsnio PVT, toks pat dažnis buvo ir lengvo laipsnio grupėje. Kraujagyslinės komplikacijos pasireiškė 1 pacientui (4%) o stimulatoriaus prirėikė 2 (8%) pacientams (50).

TAVI galima atlikti ir pacientams, turintiems dviburį AoV, kuris yra dažniausia įgimta širdies yda. Šios anomalijos paplitimas populiacijoje, skaičiuojama, yra apie 1-2% (51). Pacientams su tokiu AoV dėl pakitusios kraujo tėkmės per bures šios greičiau pradeda degeneruoti ir formuojasi kalcifikacijos, aortos žiedas bei šaknis dažniau būna išsiplėtę, taip pat AS išsivysto jaunesniame amžiuje negu pacientams, turintiems triburį vožtuvą (52,53). Perkateteriniu būdu implantuojant naują vožtuvą yra didesnė rizika, kad pasireišk vidutinio ar sunkaus laipsnio PVT, įvyks kraujagyslinės komplikacijos arba prirėiks stimulatoriaus implantacijos (54). Tačiau vis labiau tobulėjant vožtuvų technologijoms bei priešprocedūriniam vaizdiniam ištyrimui, publikuojama vis daugiau studijų, tiriančių TAVI saugumą ir išėitis dviburį vožtuvą turintiems pacientams. Halim et al. 2020 publikuotame tyrime lygintos pacientų, turinčių dviburį bei triburį AoV, išėitys TAVI metu naudojant dviejų kartų bioprotezų modelius 2011-2018 metų laikotarpiu. Šiame tyrime buvo lyginamos išėitys implantuojant tuo metu paskutinės kartos modeliais laikytus Sapien 3, Evolut R, bei senesnės kartos Sapien XT bei CoreValve modelius. Iš viso buvo išanalizuota 170959 pacientų duomenys, iš kurių 5412 turėjo dviburį AoV. Lyginant sėkmingą implantavimo dažnį, naudojant naujos kartos vožtuvus buvo pasiekiami geresni rezultatai – 96,3% procedūrų buvo sėkmingos, kuomet su senesnės kartos vožtuvais šis rodiklis buvo 93,5%. Lyginant PVT dažnį vėlesnės kartos prietaisų grupėje, kiek dažniau vidutinio arba sunkaus laipsnio nutekėjimas buvo stebimas dviburio vožtuvo grupėje (55). Kitoje studijoje, atliktoje Makkar et al., buvo parinkta 2691 TAVI procedūroje dalyvavusių pacientų, turinčių triburį ir dviburį aortos vožtuvus, pora. Įvertinus mirties riziką praėjus 30-čiai dienų po TAVI, nebuvo stebima reikšmingo skirtumo (2,5% triburio vožtuvo grupėje ir 2,6% dviburio vožtuvo grupėje), ta pati tendencija išliko ir praėjus metų tarpui (12% ir 10,5%), tačiau didesnė insulto rizika praėjus 30-čiai dienų buvo stebima dviburio vožtuvo pacientų grupėje (2,5%). Taip pat anomalaus AoV pacientų grupėje dažniau pasireiškė komplikacijos TAVI metu, dėl kurių prirėikė procedūrą užbaigti operaciniu būdu – daugiausiai tai buvo dėl plyšusio aortos žiedo. Reikšmingų sunkaus ar vidutinio laipsnio PVT dažnio skirtumų tarp šių dviejų grupių autoriai nestebėjo, tačiau dviburio vožtuvo grupėje dažniau prirėikė implantuoti stimulatorių dėl ritmo sutrikimų (56). Ueshima et al. atliktoje 13-kos studijų meta-analizėje buvo įtraukti 11032 pacientų duomenys ir lygintos atliktų TAVI normalią ir anomalią AoV anatomiją turinčių

pacientų išėitys. Praėjus 30-čiai dienų bei metams po procedūros nebuvo nustatyta reikšmingų pacientų mirtingumo skirtumų, taip pat buvo stebima ta pati dažnesnė tendencija dviburio vožtuvo grupėje TAVI metu pereiti į atvirą širdies operaciją. Visgi, skirtingai nuo Makkar et al., šioje studijoje nustatyta, jog anomalų AoV turintiems pacientams vidutinio ar sunkaus laipsnio PVT pasireiškė dažniau. Taip pat autoriai teigė, jog naudojant balionu išplečiamus vožtuvus rečiau, nei naudojant savaime išsiplečiančius, prireikdavo implantuoti antrą vožtuvą bei rečiau buvo stebimi ritmo sutrikimai, reikalaujantys stimulatoriaus, bet buvo didesnė aortos žiedo plyšimo rizika (57). Kitoje meta-analizėje, atliktoje Zhang et al., buvo analizuojami duomenys iš 10 studijų, apimančių 1294 pacientus ir tiriančių anomalią AoV anatomiją turinčių pacientų išėitis pasirinkus implantuoti balionu arba savaime išsiplečiančius vožtuvus. Ši studija apėmė šiuos balionu išplečiamus vožtuvus: Sapien, Sapien XT, Sapien 3; iš savaime išsiplečiančių vožtuvų buvo minimi Evolut R, Evolut PRO, CoreValve, Acurate Neo, Portico, Venus A-Valve, taip pat ir mechaniškai išplečiamas Lotus. Mirtingumas praėjus 30-čiai dienų bei metams abiejų tipų vožtuvų grupėse nebuvo skirtingas, kas buvo stebima ir prieš tai pristatytuose tyrimuose. Vertinant antro vožtuvo poreikį po TAVI, ši rizika buvo mažesnė pacientams, kuriems buvo implantuojami balionu išplečiami vožtuvai – tokius rezultatus pademonstravo ir aukščiau minėta Ueshima et al. studija. Visgi šios meta-analizės duomenimis, naujo stimulatoriaus implantavimo dažnis statistiškai reikšmingai skyrėsi tik senesnės kartos vožtuvų grupėje – čia pacientams, kuriems buvo implantuotas balionu išplečiamas vožtuvas, rečiau prireikdavo šios intervencijos. Naujos kartos vožtuvų grupėje tokio statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo. Vertinant sunkaus ir vidutinio laipsnio PVT dažnį, nustatyta statistiškai reikšmingas mažesnis jo dažnis naujos kartos vožtuvų grupėje, implantuojant balionu išplečiamus bioprotezus. Taip pat šioje studijoje, kaip ir minėtos aukščiau, nustatyta, kad naudojant balionu išplečiamus vožtuvus buvo stebima didesnė rizika plyšti aortos žiedui (58).

TAVI procedūrai vis tobulėjant ir kuriant naujus vožtuvus, Figulla et al. išskyrė 10 savybių, kurios apibūdina „tobulą“ AoV bioprotezą (**4 lentelė**) (59). Pastaraisiais metais buvo

4 lentelė. Idealaus vožtuvo, naudotino TAVI procedūrai, bruožai.

Nedidelė ir lanksti įvedimo sistema visoms TAVI procedūroms atlikti transfemoraliai.
Paprastas ir tikslus vožtuvo pozicionavimas aortos žiede.
Išskleidžiant vožtuvą aortos žiede nereikalingas širdies skilvelių stimuliavimas.
Po implantacijos nesukeliama AV blokada.

Nepadidėję slėgio gradientai per naująjį vožtuvą po implantacijos.
Nėra regurgituojančios (grįžtančios) srovės po implantacijos.
Neįvyksta insulto komplikacija.
Vožtuvai tinkami esant platiems natyviems AoV žiedams (>30mm).
TAVI išgydo aortos regurgitaciją.
Ilgalaikis (visam gyvenimui) vožtuvo patvarumas.

(AoV – aortos vožtuvas; AV – atrioventrikulinis; TAVI – transkateterinė aortos vožtuvo implantacija)

pristatyta kelios inovatyvios naujų širdies AoV dizainų idėjos, ateityje potencialiai galėsiančios sėkmingai eliminuoti chirurginio gydymo poreikį. Viena iš jų – **Colibri** vožtuvas, pasižymintis itin maža (14Fr) įvedimo sistema. Šio vožtuvo burės gaminamos iš kiaulės perikardo audinio, kuris išdžiovinamas šalčiu ir tuomet sulankstytas gali būti įvedamas į AoV žiedą (60). Kitas, **Valve Medical** vožtuvas, yra iš dviejų dalių - tai leidžia naudotis smulkesne įvedimo sistema: pirmiausia įvedamas savaime išsiplečiantis rėmas ir tada ant rėmo įstatoma likusi vožtuvo dalis (47). **DurAVR** yra vientiso jaučio perikardo audinio pluošto balionu išplečiamas vožtuvas, kuris gamybos proceso metu apdorojamas taip, kad iš vožtuvo būtų pašalinta DNR medžiaga bei neliktų vietų, prie kurių galėtų tvirtintis kalcio molekulės, taip siekiant išspręsti vožtuvų kalcifikacijos problemą (61). Taip pat tobulėjant nanotechnologijoms jos inkorporuojamos ir kardiologijoje – **UCL** vožtuvas šiuo metu laikomas pirmuoju, pagamintu ne iš jaučio ar kiaulės perikardo audinių, o iš specialaus nanodalelių polimero. Tokiu būdu tikimasi, kad vožtuvas nesikalcifikuos bei bus itin patvarus (47).

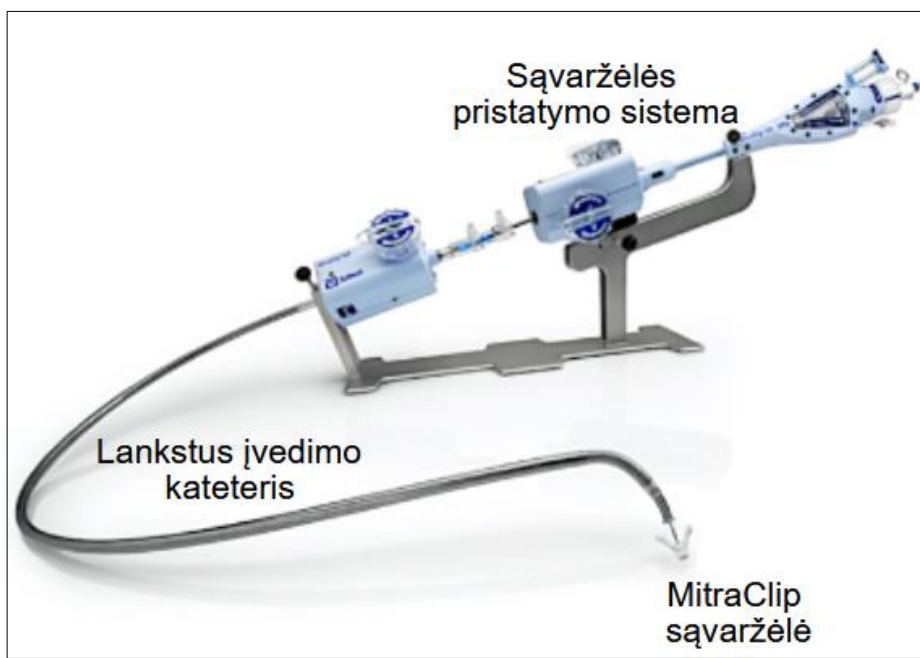
MITRALINIO VOŽTUVO REGURGITACIJA: PATOGENEZĖ, PERKATETERINIO GYDYMO GALIMYBĖS BEI NAUJOVĖS

Mitralinio vožtuvo (MV) regurgitacija ganėtinai dažnai sutinkama įgytų širdies vožtuvų ligų grupei priklausanti būklė. Jos paplitimas populiacijoje, skaičiuojama, yra apie 10% vyresnių nei 75 metų amžiaus pacientų tarpe (62). MV regurgitacija gali būti pirminė (taip pat vadinama degeneracine) arba antrinė (dar žinoma kaip funkcinė). Pirminė MV regurgitacija laikoma tuomet, kada hemodinamikos pokyčiai atsiranda dėl patologiškai pakitusių šį vožtuvą sudarančių struktūrų, pavyzdžiui, kalcifikavusis burėms/ vožtuvo žiedui ar plyšus speniniams raumenimis arba chordoms. Antrinė MV regurgitacija būna tuomet, kada MV struktūros nėra pažeistos, tačiau dėl lėtinio perkrovimo tūriu dilatavęs kairys skilvelis (KS) ar prieširdis (KP) ištempia MV žiedą ir neleidžia susitraukimo metu burėms pilnai užsidaryti, tai sukuria

echoskopijos metu stebimą regurgitacijos srovę (63). Šiuo metu gydant sunkaus laipsnio pirminę MV regurgitaciją auksinis standartas yra chirurginis vožtuvo keitimas arba korekcija. Tačiau šios operacijos atliekamos ne visiems pacientams – Mirabel et al. publikacijoje vyresnis amžius, diabetas, stazinis širdies nepakankamumas ar žemesnė išstūmimo frakcija (IF) buvo išskirti kaip veiksniai, kuriems esant kardiochirurgai rečiau nusprendavo atlikti chirurginę MV intervenciją. Šiame tyrime 49% pacientų buvo nuspręsta neoperuoti atsižvelgiant į šiuos rizikos veiksnius (64). Kaip parodė Goel et al. atlikta studija (65), negydant sunkaus laipsnio MV regurgitacijos pacientų mirtingumas gali siekti net iki 50%, todėl perkaterinės minimaliai invazyvios procedūros tampa vis labiau aktualios ieškant būdų, kaip padėti neoperabiliems pacientams.

Šiuo metu dažnai taikoma alternatyva chirurginiam gydymui yra perkaterinis MV burių kraštų sujungimas (angl. *transcatheter edge-to-edge, TEER*) specialiais klipais (66). Tiek Europos kardiologų draugijos, tiek Amerikos kardiologijos koledžo paskutinėse širdies vožtuvų ligų gydymo rekomendacijose TEER atlikimas rekomenduojamas pacientams, kuriems pakeisti MV operuojant yra per didelė rizika (67,68). Pirmąkart atlikta Alfieri et al. 2004-taisiais, šios procedūros metu priekinės ir užpakalinės MV burių viduriniai segmentai sukabinami tarpusavyje taip sukuriant dviejų angų mitralinį vožtuvą (69). Šį gydymo būdą galima taikyti tiek pirminei, tiek antrinei MV regurgitacijai gydyti.

MitraClip (*Abbott Medical, Santa Clara, JAV*) sistema yra dažniausiai naudojama technologija TEER procedūrai atlikti tiek Europoje, tiek JAV, sėkmingai pritaikyta jau virš



8 paveikslėlis. MitraClip sistema. *Ją sudarančios dalys* (71)

100 000 nesandarių dviburių vožtuvų gydyti (70). Ji susideda iš lankstaus įvedimo kateterio bei kliperio pristatymo sistemos, kurios gale būna pati sąvaržėlė – ja sukabinus abiejų burių kraštus ji paliekama mitraliniame vožtuve. **8 paveikslėlyje** pa-

vaizduoti šie du komponentai. Lankstus įvedimo kateteris per apatinę tuščiąją veną yra įstumiamas į dešinį prieširdį ir per tarpširdinę pertvarą patenkama į kairįjį prieširdį, kur vykdomi tolimesni spaustuko/klipo pasukimo tinkamu kampu ir išskleidimo manevrai. Šiuo metu naudojamas ketvirtos kartos *MitraClip G4* modelis, turintis kelis atnaujinimus. Patobulinta sugriebimo funkcija leidžia valdyti šios sąvaržėlės pečius nepriklausomai – nors vienu metu galima sugriebti abiejų MV burių kraštus, tačiau tais atvejais, kada pavyksta pagriebti tik vieną iš burių, šios nepaleidus galima toliau tęsti procedūrą valdant tik likusią *MitraClip* dalį ir bandant sugriebti likusiąją laisvą burę. Šios kartos kliperis prieinamas 4 dydžių: NT, XT, NTW, XTW, taip užtikrinant itin individualizuoto gydymo parinkimo



9 paveikslėlis. *MitraClip 4G* dydžių palyginimas. *XT/NT* modeliai tarpusavyje skiriasi kliperio ilgiu bei pečių ilgiu, tuo tarpu *W* modeliai (*NTW, XTW*) pasižymi didesniu kliperio pločiu. (71)

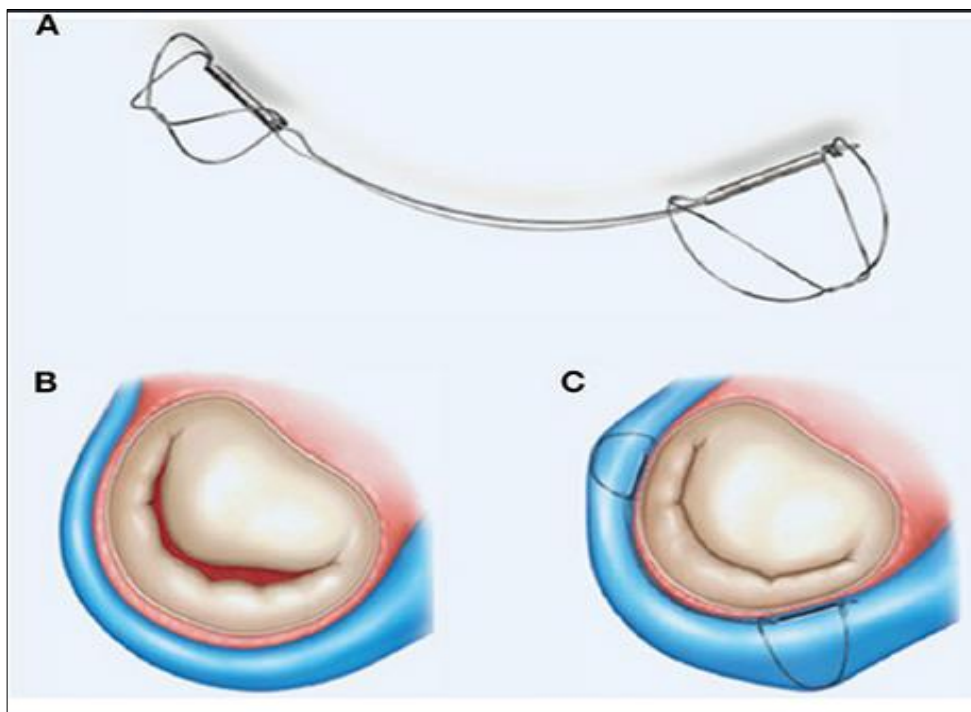
galimybę kiekvienam pacientui. **9 paveikslėlyje** pavaizduoti šie 4 dydžiai ir jų tarpusavio skirtumai – *XT/XTW* klipai ilgesni, išskleidus juos, dėka ilgesnių pečių, didesniu paviršiaus plotu galima kontaktuoti su MV burėmis, o *NTW/XTW* modelių didesnis suskleistos sąvaržėlės plotis užtikrina šio įtaiso efektyvumą pacientams, kurių regurgituojančio vožtuvo tarpas tarp burių yra didesnis. Dar viena ketvirtos kartos *MitraClip* naujovė – integruota spaudimo kairiajame skilvelyje monitoravimo sistema, dėka kurios galima realiu laiku vertinti

regurgitacijos laipsnį (71). Chakravarty et al. atliktoje studijoje 59 pacientams buvo atlikta TEER procedūra naudojant *MitraClip G4* ir stebėtos jų išeitys praėjus po procedūros iki mėnesio laikotarpiui. Pirminės apžiūros metu 48 pacientams (81,4%) iš 59 buvo stebima 4 laipsnio regurgitacija, likusiems – 3 laipsnio, taip pat 26 pacientai turėjo pirminę MV regurgitaciją, 33 – antrinę. Praėjus 30-čiai dienų po TEER pacientams buvo atliekama transtorakalinė echokardiografija, kuri parodė sumažėjusią MV regurgitaciją iki pirmo arba antro laipsnio 57 iš 59 (96,6%) atvejų. Vieno paciento atveju buvo stebima 4 laipsnio regurgitacija, kuri išliko ir po mėnesio, šis pacientas buvo nukreiptas chirurginiam gydymui. Autoriai pastebėjo, kad dažniausiai naudoti *MitraClip* modeliai buvo platesnieji NTW/XTW: XTW dažniausiai pirminę MV regurgitacija turintiems pacientams, o NTW – antrinę. Renkantis kliperio plotį svarbu atsižvelgti į natyvinių vožtuvo burių ilgį, pačio vožtuvo plotą, regurgitacinės srovės plotį, regurgitaciją sukėlusią priežastį bei MV slėgio gradientus. Autorių teigimu, platesnis spaustukas buvo renkamas tais atvejais, kada būdavo registruojama platesnė regurgitacinė srovė (72). Kitoje, randomizuotoje kontroliuojamoje COAP studijoje, lygintos pacientų su išsivysčiusia antrine MV regurgitacija dėl širdies nepakankamumo (ŠN) gydymo išeitys skiriant tik gairėse rekomenduojamą medikamentinį gydymą, arba gydymui panaudojant *MitraClip* kartu su medikamentais. Buvo stebima, ar statistiškai reikšmingai skiriasi mirtingumas bei pakartotinių hospitalizacijų skaičius šių pacientų grupėse. Praėjus trims metams ir paskaičiavus metinį hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo pablogėjimo dažnį, jis buvo didesnis grupėje, gavusioje tik medikamentinį gydymą - 68,8% pacientų prireikė hospitalizacijos palyginus su 35,5% *MitraClip* pacientų grupėje. Pacientams, kartu su medikamentiniu gydymu taikius TEER procedūrą, taip pat stebėtas MV regurgitacijos laipsnio sumažėjimas bei pagerėjusi gyvenimo kokybė. Daliai pacientų, buvusių medikamentinio gydymo grupėje ir kuriems tyrimo eigoje buvo taikytas gydymas *MitraClip*, stebėtas sumažėjęs tiek mirtingumo, tiek pakartotinių hospitalizacijų dažnis lyginant su pacientais, likusiais vien medikamentinio gydymo grupėje, tad šio tyrimo rezultatai parodė teigiamą *MitraClip* taikymo efektą (73). Visgi šios studijos rezultatus reikėtų vertinti nevienpusiškai, kadangi kita randomizuota kontroliuojama studija, MITRA-FR, kurioje taip pat buvo lyginama mirtingumas bei papildomu hospitalizacijų dažnis gydant pacientus tik medikamentais arba medikamentais kartu su *MitraClip* intervencija, nustatė priešingus radinius. Pagal šios studijos rezultatus, praėjus dvejiems metams nebuvo stebima jokie reikšmingai mažesnio mirtingumo ar pakartotinių hospitalizacijų dažnio (74). Tokius priešingus rezultatus Grayburn et al. paaiškino tuo, kad šiose dvejose studijose dalyvavo skirtingi pacientai: COAPT buvo įtraukti pacientai, turintys mažiau išsiplėtusį KS ir didesnio laipsnio MV regurgitaciją – tokį reiškinį autoriai

pavadino neproporcinga MV regurgitacija, tuo tarpu MITRA-FR studijos dalyviai turėjo pagal KS išsiplėtimą atitinkamą regurgitacijos laipsnį, kurį Grayburn su kolegomis apibrėžė kaip proporcingą MV regurgitaciją (75).

Nors TEER šiuo metu populiariausias ir sėkmingiausiai kliniškai pritaikytas perkaterinis MV regurgitacijos gydymo metodas, ieškoma naujų būdų, kaip minimaliai invazyviai būtų galima gydyti patį vožtuvo žiedą atliekant dviburio vožtuvo anuloplasatiką. Šiuo metu tiriama ir tobulinama tiesioginės ir netiesioginės perkaterinės MV anuloplastikos metodikos.

Vienas iš netiesioginės anuloplastikos pavyzdžių yra **CARILLON Mitral Contour** sistema, indikuotina pacientams, turintiems funkcinę MV regurgitaciją su išliekančiais simptomais kuriems paskirtas medikamentinis gydymas neduoda efekto. Netiesioginiu šis prietaisas vadinamas dėl implantavimui ir MV žiedo susiaurinimui naudojamos širdies veninės kraujagyslių sistemos, esančios aplink mitralinį vožtuvą. *Carillon* sistema sudaryta iš trijų dalių: matavimo kateterio, įvedimo sistemos ir *Carillon* implanto. Matavimo kateteris naudojamas išmatuoti koronarinio sinuso diametru. Tuomet parenkamas atitinkamo dydžio implantas ir per įvedimo sistemą *Carillon XE2* implanto du inkarai (proksimalinis bei distalinis) išskleidžiami atitinkamai koronariniame sinuse ir gydytojo atrinktame taške,

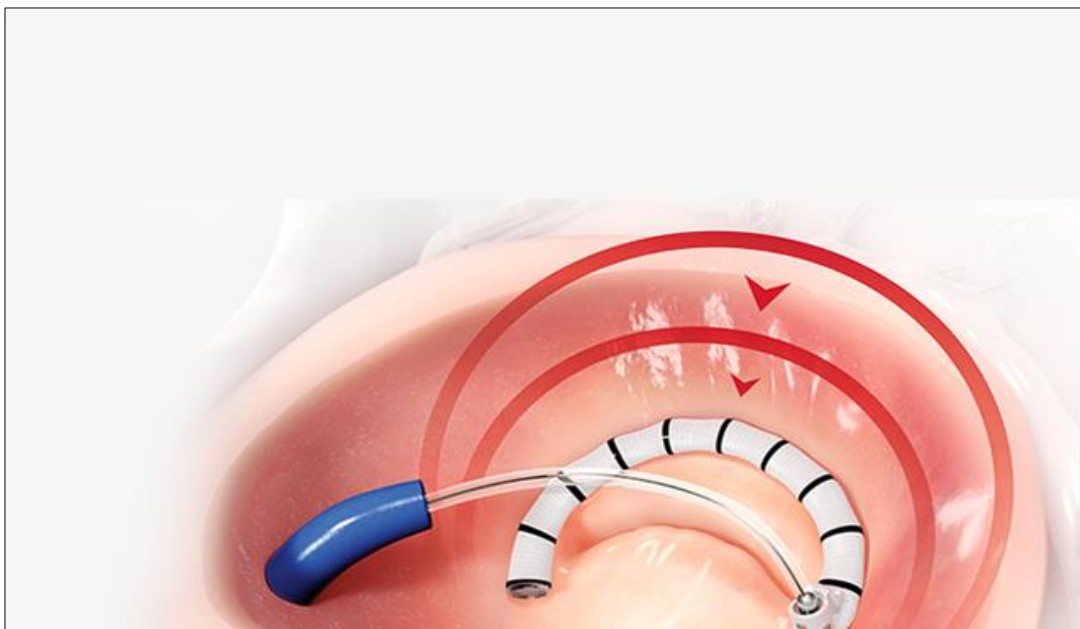


10 paveikslėlis. *Carillon Mitral Contour* sistema. (A) *Carillon* viela su dviem „inkarais“ (proksimaliniu ir distaliniu). (B) Mitralinis vožtuvas ir susidaręs tarpas tarp burių. (C) Mitralinio vožtuvo burės po *Carillon* vielos įtempimo. (76)

esančiame kuo arčiau lateralinės dviburio vožtuvo žiedo dalies. Tuomet šiuos du galus jungianti viela įtempinama ir aplink MV žiedo jungiamąjį audinį susidariusios tempimo jėgos susiaurina ir sumažina žiedo diametru ir

funkcinę regurgitaciją (**10 paveikslėlis**). Tačiau yra keli šios anulopastikos trūkumai: pirmiausia, atstumas tarp koronarinio sinuso ir dviburio vožtuvo žiedo gali riboti šio gydymo metodo efektyvumą nepakankamai susiaurinant vožtuvo žiedą. Antra, implantuojant *Carillon* implanto distalinį inkarą išlieka rizika užspausti kairiąją juosiančiąją vainikinę arteriją. Taip pat šio prietaiso naudojimas nerekomenduotinas pacientams, turintiems ritmo vedlio laidų, implantuotų koronariniame sinuse (71,76). Tiriant šio metodo efektyvumą atliktoje randomizuotoje REDUCE-FMR studijoje buvo įtraukta 120 pacientų. Iš jų atsitiktinai atrinktiems 87 buvo atlikta netiesioginė MV anuloplastika *Carillon* prietaisu, likusiems 33 taikytas tik medikamentinis gydymas. Iš šių 87 pacientų 12-kai nepavyko implantuoti įrenginio dėl įvairių priežasčių: sutrukdė anatomicinės kairės juosiančiosios arterijos ypatybės; įvyko disekacija koronariniame sinuse; buvo stebimas įrenginio inkarų prastas prisitvirtinimas. Praėjus metams implantą gavusių pacientų grupėje stebėtas regurgituojančios srovės tūrio ženklus sumažėjimas, tuo tarpu tik medikamentais gydytiems pacientams buvo stebimas regurgituojančio tūrio padidėjimas. Taip pat taikius anuloplastinį gydymą pacientams po metų registruoti kairiojo skilvelio remodeliaciją atspindintys rodikliai: sumažėję kairiojo skilvelio diastolinis ir sistolinis tūriai (77).

Perkateteriniu būdu atlikti MV siaurinimą taip pat galima ir tiesiogiai veikiant vožtuvo žiedą, ne vien tik pasitelkiant aplinkines struktūras kaip *Carillon* atveju. Vienas iš tokių



11 paveikslėlis. *Cardioband Mitral* Sistema. Paveikslėlyje pavaizduota tiesiogiai mitralinį vožtuvą susiaurinti sistema *Cardioband Mitral* implantavus visus baltos spalvos markerius. Keičiant vielos, ateinančios iš mėlyno įvedimo kateterio, įtempimą, kontroliuojamas mitralinio vožtuvo diametras, pavaizduotas raudonomis linijomis. (78)

prietaisų yra **Cardioband Mitral** sistema, kuria naudojantis susiaurinamas MV žiedas taip pagerinant vožtuvo burių koaptaciją. **11 paveikslėlyje** pavaizduota, kaip atrodo MV po šio prietaiso implantacijos. Naudojantis apatine tuščiąja vena įvedamas specialus kateteris į dešinią prieširdį, iš jo per tarpširdinę pertvarą patenkama į kairią skilvelį, kur atliekama pati intervencija. *Cardioband* implantą sudaro rentgenokontrastiškų markerių, išdėstytų 8mm atstumu vienas nuo kito, juostelė, kurią dengia speciali iš poliesterio pagaminta „rankovė“. Kiekvienas markeris turi atskirą pritvirtinimui prie vožtuvo žiedo skirtą specialų įsukamą sriegį ir ypač svarbu teisingai parinkti pirmojo sriegio implantacijos vietą. Tuo tikslu pasitelkiama transezofaginė echokardiografija (TEE) patvirtinti, ar parinkta teisinga lokacija. Pirmasis sriegis implantuojamas vožtuvo žiedo lateralinėje ir kaip įmanoma labiau priekinėje dalyje, tuomet atliekama vainikinių arterijų angiografija įvertinti, ar nebuvo pažeista juosiančioji vainikinė arterija. Po šio žingsnio palei vožtuvo žiedo užpakalinį kraštą medialine kryptimi vienas po kito implantuojami kiti likę sriegiai. Kuomet visi markeriai būna savo vietose, prie specialios rankenos prijungiama viela, einanti per visus šiuos markerius. Su šia rankena galima keisti vielos įtempimo intensyvumą ir taip reguliuoti MV žiedo diametrą, kuris keičiasi pagal tai, kokių tempimų veikiami implantuoti markeriai. Regurgitacijos intensyvumas po šios procedūros vertinamas atliekant TEE (71,78). *Cardioband* efektyvumui ir išėjimui įvertinti Messika-Zeitoun et al. atliko prospektyvinį daugiacentrį tyrimą, kuriame buvo įtraukta ir stebėta 60 pacientų vienerių metų laikotarpyje. Pirmoje tyrimo pusėje 10-čiai pacientų buvo stebima sriegių neprisitvirtinimas, iš jų penkiems šis prietaisas nefunkcionavo taip, kaip turėtų. Autoriai paminėjo, jog dėl šio įvykio tyrimo viduryje *Cardioband* sistema buvo tobulinama. Praėjus metų laikotarpiui ir įvertinus bendrą pacientų išgyvenamumą, išgyvenamumą be pakartotinių hospitalizacijų dėl pablogėjusio ŠN bei išgyvenamumą be pakartotinės intervencijos, dažniai atitinkamai buvo 87%, 66% ir 78%. Vertinant MV regurgitacijos laipsnį, praėjus metams po procedūros 95% pacientų turėjo vidutinio ar lengvo laipsnio regurgitaciją (79).

IŠVADOS

Įgaunant daugiau klinikinės patirties ir tobulėjant technologijoms, širdies vožtuvų ligų gydymas minimaliai invazyviomis procedūromis pasirenkamas vis dažniau vietoje gydymo chirurginiu būdu.

Perkateterinė aortos vožtuvo implantacija, kuri pradžioje buvo tik kaip alternatyvus gydymo metodas chirurginiam vožtuvo keitimui didelės operacinės rizikos pacientams, pagal pastarųjų metų tyrimų duomenis ir gairių rekomendacijas palaipsniui artėja prie tapimo pirmo

pasirinkimo gydymo metodu, tinkamu net ir mažos operacinės rizikos pacientams. Dėka intravaskulinės litotripsijos kalcifikuotos kraujagyslės vis rečiau tampa kliūtimi šiai intervencijai atlikti, o tobulėjančios vožtuvų technologijos sėkmingai mažina tokių komplikacijų, kaip paravalvulinis tekėjimas, laidumo sutrikimai ar kraujagyslių pažeidimai, dažnį. Visgi perkaterinių vožtuvų vienas iš trūkumų išlieka – tai jų patvarumo ribotumas. Šią problemą bandoma išspręsti jaučio bei kiaulės perikardą apdorojant specialiais būdais kad kuo ilgiau nesikalcifikuotų, taip pat bus bandomos kurti iš nanoplūšto polimerų.

Mitralinio vožtuvo regurgitacijos perkaterinis gydymas ženkliai sudėtingesnis už perkaterinę aortos vožtuvo implantaciją dėl itin komplikotos šio vožtuvo anatomijos. Nors populiariausia ir sėkmingiausia šiuo metu yra perkaterinio mitralinio vožtuvo burių kraštų sujungimo procedūra, tačiau kuriami ir bandomi įvairūs prietaisai minimaliai invazyviai gydyti ir kitas šio vožtuvo struktūras.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sudhakar BGK. Structural heart disease interventions. 2021; Available from: www.auctoresonline.org
2. Steinberg DH, Staubach S, Franke J, Sievert H. Defining structural heart disease in the adult patient: current scope, inherent challenges and future directions. *Eur Hear J Suppl* [Internet]. 2010 Sep 1;12(suppl_E):E2–9. Available from: https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/12/suppl_E/E2/452925
3. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. *Can J Cardiol*. 2014 Sep 1;30(9):962–70.
4. Stuge O, Liddicoat J. Emerging opportunities for cardiac surgeons within structural heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2006 Dec 1;132(6):1258–61. Available from: <http://www.jtcvs.org/article/S0022522306016059/fulltext>
5. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jul 1;24(13):1231–43. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/24/13/1231/397045>
6. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* [Internet]. 2009 Feb 24;119(7):1034–48. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886>
7. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The Epidemiology of Valvular Heart Disease: a Growing Public Health Problem. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2006 Oct 1;2(4):379–93. Available from: <http://www.heartfailure.theclinics.com/article/S155171360600078X/fulltext>
8. Tabata N, Sinning JM, Kaikita K, Tsujita K, Nickenig G, Werner N. Current status and future perspective of structural heart disease intervention. *J Cardiol*. 2019 Jul

- 1;74(1):1–12.
9. Henning RJ. Tricuspid valve regurgitation: current diagnosis and treatment. *Am J Cardiovasc Dis* [Internet]. 2022;12(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC8918740/](#)
 10. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, Niepmann ST, Zietzer A, Adam M, et al. Aortic Valve Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020;40:885–900. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.119.313067>
 11. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, Lereun CM, et al. 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* [Internet]. 2013 Sep 10;62(11):1002–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727214/>
 12. D’Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Dec 1;37(47):3515. Available from: [/pmc/articles/PMC5216199/](#)
 13. Yutzey KE, Demer LL, Body SC, Huggins GS, Towler DA, Giachelli CM, et al. Calcific aortic valve disease: A consensus summary from the alliance of investigators on calcific aortic valve disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2014 Nov 1;34(11):2387–93. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.114.302523>
 14. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016 Mar 3;2:16006. Available from: [/pmc/articles/PMC5127286/](#)
 15. Goswami R, Tran P, Hieu NL, Nanjundappa A, Kleiman N. Aortic Stenosis. *Manag Complex Cardiovasc Probl* [Internet]. 2021 Dec 26;289–328. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557628/>
 16. Otto CM. Informed Shared Decisions for Patients with Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May 2;380(18):1769–70. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1903316>
 17. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* [Internet]. 2002 Dec 10;106(24):3006–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12473543/>
 18. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 9;77(9):1149–61.
 19. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706–15.
 20. Bekerredjian R, Szabo G, Balaban Ü, Bleiziffer S, Bauer T, Ensminger S, et al. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: In-hospital data and 1-year

- results from the German Aortic Valve Registry (GARY). *Eur Heart J*. 2019;40(17):1323–30.
21. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321–31.
 22. Nazif TM, Cahill TJ, Daniels D, McCabe JM, Reisman M, Chakravarty T, et al. Real-World Experience with the SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Heart Valve: A Propensity-Matched Analysis from the United States. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2021;14:948–57. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010543>
 23. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Oct 7;40(38):3143–53. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/38/3143/5477387>
 24. Blackstone EH, Suri RM, Rajeswaran J, Babaliaros V, Douglas PS, Fearon WF, et al. Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER)-I trial substudy. *Circulation* [Internet]. 2015 Jun 2;131(22):1989–99. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012525>
 25. Kurra V, Schoenhagen P, Roselli EE, Kapadia SR, Tuzcu EM, Greenberg R, et al. Prevalence of significant peripheral artery disease in patients evaluated for percutaneous aortic valve insertion: Preprocedural assessment with multidetector computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2009 May 1;137(5):1258–64. Available from: <http://www.jtcvs.org/article/S0022522308022502/fulltext>
 26. Ciardetti N, Ciatti F, Nardi G, Di Muro FM, Demola P, Sottili E, et al. Advancements in transcatheter aortic valve implantation: A focused update. *Med*. 2021 Jul 1;57(7).
 27. Di Mario C, Chiriatti N, Stolcova M, Meucci F, Squillantini G. Lithotripsy-assisted transfemoral aortic valve implantation. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Jul 21;39(28):2655–2655. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/28/2655/4840698>
 28. Dini CS, Tomberli B, Mattesini A, Ristalli F, Valente S, Stolcova M, et al. Intravascular lithotripsy for calcific coronary and peripheral artery stenoses. *EuroIntervention*. 2019 Oct 1;15(8):714–21.
 29. Hill JM, Kereiakes DJ, Shlofmitz RA, Klein AJ, Riley RF, Price MJ, et al. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 1;76(22):2635–46.
 30. Adams G, Shammam N, Mangalmurti S, Bernardo NL, Miller WE, Soukas PA, et al. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Calcified Lower Extremity Arterial Stenosis: Initial Analysis of the Disrupt PAD III Study. *J Endovasc Ther* [Internet]. 2020 Jun 1;27(3):473–80. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1526602820914598>

31. Kereiakes DJ, Virmani R, Hokama JY, Illindala U, Mena-Hurtado C, Holden A, et al. Principles of Intravascular Lithotripsy for Calcific Plaque Modification. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 Jun 28;14(12):1275–92.
32. Peripheral Matters | Intravascular Lithotripsy: A New Atherectomy Option - American College of Cardiology [Internet]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/11/02/24/42/peripheral-matters-intravascular-lithotripsy-a-new-atherectomy-option>
33. Ali ZA, Brinton TJ, Hill JM, Maehara A, Matsumura M, Karimi Galoughi K, et al. Optical Coherence Tomography Characterization of Coronary Lithoplasty for Treatment of Calcified Lesions: First Description. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Aug 1;10(8):897–906.
34. Cahill TJ, Chen M, Hayashida K, Latib A, Modine T, Piazza N, et al. Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Jul 21;39(28):2625–34. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/28/2625/4989284>
35. Santangelo G, Ielasi A, Pellicano M, Latib A, Tespili M, Donatelli F. An Update on New Generation Transcatheter Aortic Valves and Delivery Systems. *J Clin Med.* 2022 Feb 1;11(3).
36. Mahtta D, Elgandy IY, Bavry AA. From CoreValve to Evolut PRO: Reviewing the Journey of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves. *Cardiol Ther* [Internet]. 2017 Dec 1;6(2):183–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40119-017-0100-z>
37. Wyler von Ballmoos MC, Reardon MJ, Williams MR, Mangi AA, Kleiman NS, Yakubov SJ, et al. Three-Year Outcomes With a Contemporary Self-Expanding Transcatheter Valve From the Evolut PRO US Clinical Study. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2021 May 1;26:12–6.
38. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, Khabbaz K, Reardon MJ, Kleiman NS, et al. Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Jan 22;11(2):160–8.
39. Kalogeris K, Ruparelina N, Kabir T, Jabbour R, Naganuma T, Vavuranakis M, et al. Comparison of the self-expanding Evolut-PRO transcatheter aortic valve to its predecessor Evolut-R in the real world multicenter ATLAS registry. *Int J Cardiol.* 2020 Jul 1;310:120–5.
40. Möllmann H, Holzhey DM, Hilker M, Toggweiler S, Schäfer U, Treede H, et al. The ACURATE neo2 valve system for transcatheter aortic valve implantation: 30-day and 1-year outcomes. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2021 Dec 1;110(12):1912. Available from: [/pmc/articles/PMC8639565/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3639565/)
41. Acurate neo2 TAVR Valve Demonstrate Reduced Paravalvular Leak and Low Permanent Pacemaker Rates | DAIC [Internet]. Available from: <https://www.dicardiology.com/article/acurate-neo2-tavr-valve-demonstrate-reduced-paravalvular-leak-and-low-permanent-pacemaker>
42. Navitor TAVI Systems | Abbott [Internet]. Available from: <https://www.cardiovascular.abbott/int/en/hcp/products/structural-heart/transcatheter-valve-solutions/navitor-tavi-systems.html>

43. Sondergaard L. 30-day outcomes from a next generation TAVI device with an active sealing cuff.
44. Hydra THV | SMT [Internet]. Available from: <https://smtpl.com/hydra-thv>
45. Chandra P, Jose J, Mattummal S, Mahajan AU, Govindan SC, Makhale CN, et al. Clinical evaluation of the Hydra self-expanding transcatheter aortic valve: 6 month results from the GENESIS trial. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2021 Aug 1;98(2):371–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccd.29733>
46. Zhou D, Pan W, Wang J, Wu Y, Chen M, Modine T, et al. VitaFlow™ transcatheter valve system in the treatment of severe aortic stenosis: One-year results of a multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020 Feb 1;95(2):332–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccd.28226>
47. Eikelboom R, Moran RM, Yan W, Yamashita M, Patel A, Reardon M, et al. Current and future transcatheter aortic valve replacement valves. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2022 Mar 1;37(2):173–9. Available from: https://journals.lww.com/co-cardiology/Fulltext/2022/03000/Current_and_future_transcatheter_aortic_valve.6.aspx
48. Welle GA, El-Sabawi B, Thaden JJ, Greason KL, Klarich KW, Nkomo VT, et al. Effect of a fourth-generation transcatheter valve enhanced skirt on paravalvular leak. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2021 Apr 1;97(5):895–902. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccd.29317>
49. SMART Trial | Medtronic [Internet]. Available from: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/therapies-procedures/cardiovascular/transcatheter-aortic-valve-replacement/clinical-evidence/smart-trial.html>
50. Akyüz AR, Konuş AH, Çırakoğlu ÖF, Şahin S, Kul S, Korkmaz L. First experiences with a new balloon-expandable Myval transcatheter aortic valve: a preliminary study. *Herz* [Internet]. 2021 Oct 13;1–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00059-021-05069-4>
51. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve–related aortopathy: Full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018 Aug 1;156(2):e41. Available from: [/pmc/articles/PMC6413866/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
52. Masri A, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. *Heart* [Internet]. 2017 Sep 1;103(17):1323–30. Available from: <https://heart.bmj.com/content/103/17/1323>
53. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Jun 22;55(25):2789–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20579534/>
54. Yoon SH, Bleiziffer S, De Backer O, Delgado V, Arai T, Ziegelmueller J, et al. Outcomes in Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid Versus Tricuspid Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 30;69(21):2579–89.
55. Halim SA, Edwards FH, Dai D, Li Z, Mack MJ, Holmes DR, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: A report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology

- Transcatheter valve Therapy registry. *Circulation* [Internet]. 2020 Mar 31;1071–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040333>
56. Makkar RR, Yoon SH, Leon MB, Chakravarty T, Rinaldi M, Shah PB, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid vs Tricuspid Aortic Stenosis and Mortality or Stroke. *JAMA* [Internet]. 2019 Jun 11;321(22):2193. Available from: [/pmc/articles/PMC6563564/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
 57. Ueshima D, Fovino LN, Brener SJ, Fabris T, Scotti A, Barioli A, et al. Transcatheter aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with first- and new-generation bioprostheses: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2020 Jan 1;298:76–82. Available from: <http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S016752731933116X/fulltext>
 58. Zhang Y, Xiong T-Y, Li Y-M, Yao Y-J, He J-J, Yang H-R, et al. Patients With Bicuspid Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 16;0:392.
 59. Figulla HR, Webb JG, Lauten A, Feldman T. The transcatheter valve technology pipeline for treatment of adult valvular heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jul 21;37(28):2226–39. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/28/2226/1749010>
 60. Fish RD, Paniagua D, Ureña P, Chevalier B. The Colibri heart valve: Theory and practice in the achievement of a low-profile, pre-mounted, pre-packaged TAVI valve. *EuroIntervention*. 2013;9:S111–4.
 61. Anteristech - DurAVR™ [Internet]. Available from: <https://anteristech.com/product-technology/better-design>
 62. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2006 Sep 16;368(9540):1005–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16980116/>
 63. Natarajan N, Patel P, Bartel T, Kapadia S, Navia J, Stewart W, et al. Peri-procedural imaging for transcatheter mitral valve replacement. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2016;6(2):144. Available from: [/pmc/articles/PMC4805764/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111111/)
 64. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Jun 1;28(11):1358–65. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/28/11/1358/2887373>
 65. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, et al. Prevalence and Outcomes of Unoperated Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation and Heart Failure: Comprehensive Analysis to Determine the Potential Role of MitraClip for This Unmet Need. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan 21;63(2):185–6.
 66. Sorajja P, Ukaigwe AC. Edge-to-edge repair: past challenge, current case selection and future advances. *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2021 Jan 1;10(1):43. Available from: [/pmc/articles/PMC7867425/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111111/)
 67. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020

- ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2021 Feb 2;E72–227. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000923>
68. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Feb 12;43(7):561–632. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/7/561/6358470>
 69. Alfieri O, De Bonis M, Lapenna E, Regesta T, Maisano F, Torracca L, et al. “Edge-to-edge” repair for anterior mitral leaflet prolapse. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2004 Jun 1;16(2):182–7. Available from: <http://www.semthorcardiovascsurg.com/article/S1043067904000140/fulltext>
 70. MitraClip G4 | Healthy Heart | Newsroom [Internet]. Available from: <https://www.abbott.com/corpnewsroom/healthy-heart/mitraclip-g4-tailored-optimized-proven-heres-whats-new.html>
 71. De Backer O, Wong I, Taramasso M, Maisano F, Franzen O, Søndergaard L. Review: Transcatheter mitral valve repair: an overview of current and future devices. *Open Hear* [Internet]. 2021 Apr 28;8(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8094333/](https://pmc/articles/PMC8094333/)
 72. Chakravarty T, Makar M, Patel D, Oakley L, Yoon SH, Stegic J, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With the MitraClip G4 System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Oct 26;13(20):2402–14.
 73. Mack MJ, Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. 3-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 2;77(8):1029–40.
 74. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2019 Dec 1;21(12):1619–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1616>
 75. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Feb 1;12(2):353–62.
 76. Krishnaswamy A, Kapadia SR. Indirect Mitral Annuloplasty Using the Carillon Device. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Nov 20;7:257.
 77. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, et al. The REDUCE FMR Trial: A Randomized Sham-Controlled Study of Percutaneous Mitral Annuloplasty in Functional Mitral Regurgitation. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2019 Nov 1;7(11):945–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31521683/>
 78. Cardioband mitral system | Edwards Lifesciences [Internet]. Available from: <https://www.edwards.com/gb/devices/transcatheter-valve-repair/cardiobandmitralsystem>

79. Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A, Kuck KH, Baldus S, Schueler R, et al. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Feb 1;40(5):466–72. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/5/466/5073985>