

ИВО ПЕТРОВ



СЛАВЕЙКО ДЖАМБАЗОВ

**Лечение на умерена до тежка и тежка първична
или вторична митрална регургитация при пациенти,
неподходящи за хирургия на митралната клапа,
чрез системата за транскатетърно възстановяване
на митралната клапа MitraClip®**

- © Иво Петров, Славейко Джамбазов, автори, 2021
 - © Милена Трайкова, корица, 2021
 - © Издателство „Захарий Стоянов“, 2021
- ISBN 978-954-09-1565-4

ИВО ПЕТРОВ
◆
СЛАВЕЙКО ДЖАМБАЗОВ

**ЛЕЧЕНИЕ НА УМЕРЕНА ДО ТЕЖКА И ТЕЖКА
ПЪРВИЧНА ИЛИ ВТОРИЧНА МИТРАЛНА
РЕГУРГИТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ, НЕПОДХОДЯЩИ
ЗА ХИРУРГИЯ НА МИТРАЛНАТА КЛАПА
ЧРЕЗ СИСТЕМАТА ЗА ТРАНСКАТЕТЪРНО
ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ НА МИТРАЛНАТА КЛАПА
MITRAClip®**

Издателство „Захарий Стоянов“
София, 2021 г.

Посвещавам на моите учители проф. Юлия Джоргова, проф. Александър Чирков, проф. Уго Лондеро, проф. Рене Фавалоро с благодарност за това, че ме учиха на лекарско вдъхновение и житейско достойнство.

Иво Петров



Този съвместен иновативен научен труд е безспорно успешно приключване на дълъг процес, но неговото качество и посоката, която задава, го превръща в истинско постижение, което се надявам да служи за отправна точка за всички следващи инициативи в областта на въвеждане в клиничната практика на значими медицински изделия!

Слави Джамбазов

СЪДЪРЖАНИЕ

Рецензия – проф. Цветана Кътова	9
Рецензия – проф. д-р Петко Салчев, дм	15
Съкращения	18
Резюме	19
1. Въведение	20
2. Литературен обзор	22
2.1. Въведение	22
2.2. Анатомия на сърцето и митралната клапа	22
2.3. Регургитация на митралната клапа	23
2.4. Видове митрална регургитация	25
2.4.1. Дегенеративна/органична/първична митрална регургитация (DMR)	25
2.4.2. Функционална/вторична митрална регургитация (FMR)	34
2.5. Епидемиология	47
2.6. Клинична картина и диференциална диагноза	49
2.7. Препоръки за лечение на митрална регургитация	56
2.7.1. Първична митрална регургитация	56
2.7.2. Вторична митрална регургитация	64
2.7.3. Основни изводи	68
2.8. Алтернативни здравни технологии	69
2.9. Таргетна популация	69
2.10. Транскатетърно възстановяване на митралната клапа	70
2.10.1. Описание на здравната технология MitraClip	70
2.10.2. Характеристики на здравната технология MitraClip	70
2.10.3. Етапи на процедурата, включваща MitraClip	71
2.10.4. Изисквания за употреба	85
2.10.5. Необходими процедури за използване на технологията	86
2.10.6. Инвестиции и организация	86

2.10.7. Експлоатационен период и гаранция	87
2.10.8. Цел	87
3. Методология	88
3.1. Идентифициране и селекция на проучванията	88
3.2. Клинични проучвания – критерии за включване и изключване	88
3.3. Селекция и представяне на проучванията, включени в анализа (ефикасност, безопасност и ефективност на MitraClip)	88
3.4. Основни характеристики на проучванията	99
3.5. Методология на анализа на разходната ефективност	107
4. Резултати	108
4.1. Резултати, свързани с ефикасността	108
4.1.1. Клинично проучване EVEREST II	108
4.1.2. Клинично проучване COAPT	112
4.1.3. Клинично проучване MITRA-FR	116
4.1.4. Обобщен анализ на ефикасността	118
4.2. Резултати, свързани с безопасността	119
4.2.1. Клинично проучване EVEREST II	119
4.2.2. Клинично проучване MITRA-FR	122
4.2.3. Клинично проучване COAPT	123
4.3. Резултати, свързани с ефективността (данни от реалната клинична практика)	126
4.3.1. Клинично проучване ACCESS-EU (156)	126
4.3.2. Клинично проучване TRAMI (157)	137
4.3.3. Клинично проучване GRASP (56)	149
4.3.4. Клинично проучване FRENCH REGISTRY (57)	156
4.3.5. Клинично проучване MitraSwiss (160)	163
4.3.6. Клинично проучване EUROPEAN SENTINEL (59) ...	176
4.3.7. Клинично проучване MULTI-CENTER EXPERIENCE (60)	188
4.3.8. Клинично проучване EVEREST II HRS (61)	195
4.3.9. Клинично проучване REALISM (62)	208

4.3.10. Обобщение на резултатите, свързани с ефективността	209
4.3.11. Данни за ефективност	211
4.3.12. Данни за безопасност	213
4.3.13. Данни за качеството на живот	214
4.3.14. Описание на клиничен случай – първи пациент в България	214
4.3.15. Сравнителна ефикасност, ефективност и безопасност – метаанализи и индиректни сравнения	221
4.3.16. Силни страни и ограничения на анализа	222
4.4. Резултати, свързани с качеството на живот.	222
4.4.1. Клинично проучване EVEREST II.	222
4.4.2. Клинично проучване MITRA-FR.	223
4.4.3. Клинично проучване COAPT	223
4.5. Анализ на разходната ефективност	227
4.5.1. Описание на проведени икономически анализи с оценяваната здравна технология в други държави.	227
4.5.2. Интерпретация на резултатите от проведените оценки.	231
4.5.3. Цел на анализа.	231
4.5.4. Приложен анализ. Основания за избора на вида анализ	232
4.5.5. Сравнителни алтернативи и перспектива	232
4.5.6. Перспектива на анализа	233
4.5.7. Времеви хоризонт на анализа	233
4.5.8. Анализ на разходите	233
4.5.9. Дисконтиране.	234
4.5.10. Моделиране на разходната ефективност	234
4.5.11. Резултати от приложени аналитичен метод.	236
5. Дискусия.	237
6. Заключение и изводи	239
Научни приноси	241
Библиография	243

РЕЦЕНЗИЯ

За монографията

Лечение на умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация при пациенти, неподходящи за хирургия на митралната клапа, чрез системата за транскатетърно възстановяване на митралната клапа MitraClip®

**на проф. Иво Петров
и д-р Славейко Джамбазов**

Настоящата монография дава цялостен поглед върху резултатите от транскатетърна редукция на високостепенна митрална регургитация при болни с висок хирургичен риск, като може да се разглежда като основа, осигуряваща прагматичен модерен подход за развитието на MitraClip технологията в България.

Транскатетърното митрално клапно възстановяване е минимална инвазивна техника за лечение на подбрани пациенти със симптоматична хронична умерено тежка или тежка (3 до 4+) митрална регургитация. Докато хирургията остава главното средство за лечение при първична митрална регургитация, в рамките на последното десетилетие транскатетърната митрална клапна интервенция бързо намира достойно място в клиничната практика.

Митралната регургитация е много често срещана болест, която може да доведе до значителна заболеваемост и смъртност. Разбирането на множеството основни причини за това заболяване и съответните механизми на клапни нарушения е решаващо за вземане на решение за подходящото лечение.

Болестта на митралната клапа се причинява или от първична абнормност на митралния клапен апарат (вродени малформации, като клапен клефт, ревматизъм, инфекциозен ендокардит, травма, ануларна калцификация на митралната клапа, клапни тумори и дегенеративни заболявания), или от вторични причини поради сърдечните болести, които индиректно влияят върху митралната клапа (исхемична и неисхемична дилатативна кардиомиопатия, хипертрофична кардиомиопатия и миокардна инфилтрационна болест).

Исхемичната митрална регургитация е една от най-честите причини за развитие на функционална митрална регургитация, като е

патофизиологичен резултат от камерното ремоделиране и се среща при приблизително 20% до 25% от пациентите с инфаркт на миокарда дори и в ерата на реперфузията, като тези пациенти имат значително по-лоша еволюция. Обемното натоварване, причинено от митралната регургитация, влошава миокардния контрактилитет, което от своя страна влошава камерната дисфункция и води до сърдечна недостатъчност и смърт. Изследванията с триразмерна ехокардиография показва, че съществува широк спектър от геометрични деформации вторични на левокамерното ремоделиране, което води до този тип клапна дисфункция.

Ехокардиографията е основната модалност за оценка на пациенти с митрална регургитация, която включва оценка на тежестта, механизмите, възможността за възстановяване, прогнозата и хемодинамичните последици върху лявата камера и лявото предсърдие.

Настоящи терапевтични стратегии при функционалната митрална регургитация включват различни подходи и комбинацията им:

1. Медикаментозно лечение на левокамерната дисфункция с инхибитори на РААС (ACEi, ARB, MRA), ARNI, SGLT2, бета-блокери.

2. Сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT).

3. Хирургични техники: редуccionна анулопластика, Alfieri операция, хордална хирургия (неохорди), ЛК ремоделиране, екстензия на ЗМП, МК протезиране.

4. Транскатетърни техники (MitraClip)

В опит да даде отговор на въпроса: „Кой ще има полза от митрален клип“, авторът ни запознава подробно с проучванията, както и с данните от регистрите до този момент, съобщени в световната кардиологична литература. Професор Иво Петров прави изключително задълбочен и аналитичен разбор, както по отношение на характеристиките на пациентите, дизайна на проучването, получените резултати, усложненията, така и за причините за някои различия в крайните резултати. Неотдавнашните рандомизирани контролирани проучвания върху използването на MitraClip фокусираха вниманието върху оптимизирането на подбора на пациенти и времеразпределението относно интервенцията, за максимизиране на ползата от използването на такива перкутанни устройства. Не мога да не посоча някои от получените разнопосочни резултати.

Проучването EVEREST II (78 пациента)

На 12-ия месец 12 от 46 (26%) пациенти с функционална митрална регургитация и 7 от 32 (22%) пациенти с дегенеративна митрална регургитация са починали. 75% от болните имат подобрене във функционалния клас на края на първата година. Установява се редуциране на крайния диастолен обем и крайния систолен обем при пациентите с функционална митрална регургитация, както и намаляване на септално-латералния ануларен размер. Не се установява ремоделиране в края на първата година при дегенеративната митрална регургитация.

Проучването MITRA-FR (152 интервенирани и 152 контролна група)

След 12 месеца пациентите, които са били определени за възстановяване на митралната клапа, са били като тези в контролната група по отношение на риска от смърт или риска от хоспитализация за сърдечна недостатъчност. Използването на устройства не е редуцирало левокамерните обеми след една година проследяване.

Проучването COAPT (302 интервенирани болни и 312 контролна група)

След 2 години пациентите, които са били определени за възстановяване на митралната клапа, са имали по-нисък риск от смърт поради каквато и да е причина и по-нисък риск от хоспитализация за сърдечна недостатъчност. Обратно на резултатите от проучването MITRA-FR, възстановяването на митралната клапа е довело до значително редуциране на левокамерните обеми след една година проследяване.

Въпреки че с натрупването на опит поставянето на MitraClip все по-често постига остър процедурен успех, смъртността, макар и по-ниска спрямо тази при хирургична интервенция на митралната клапа при болни с висок хирургичен риск, остава висока.

Един изключително важен от практическа точка въпрос, който също има важно място в монографичния труд на проф. Иво Петров е: „Може ли ехокардиографската методика да помогне при предсказване на ползата от митралния клип?“.

Авторът разглежда макар и накратко новата класификация, дефинираща функционалната митрална регургитация като пропорционална и диспропорционална функционална митрална регургитация. Тази

концептуална рамка съгласува резултатите от проучванията MITRA-FR и COAPT.

Това, което знаем до момента, е, че пациентите с вторична митрална регургитация представляват хетерогенна група. Ефективната регургитационна площ на отвора (EROA) зависи от левокамерния теледиастолен обем (LVEDV). Съгласно хидравличното уравнение на Горлин за отвора се очаква пациентите със сърдечна недостатъчност и изтласна фракция <30%, LVEDV от 220 до 250 ml и регургитационна фракция от 50% да имат EROA от 0,3 до 0,4 cm², независимо от специфичните абнормности, възпрепятстващи платната на митралната клапа. Митралната регургитация при тези пациенти е пропорционална на степента на левокамерната дилатация и може да реагира на лекарства и устройства, които редуцират LVEDV. Обратно – пациенти с EROA от 0,3 до 0,4 cm², но с LVEDV само 160 до 200 ml показват степени на митрална регургитация, които са непропорционално по-високи от предсказваните от LVEDV. Изглежда, че тези пациенти преференциално имат полза от интервенции, насочени към митралната клапа.

В светлината на тези данни авторът посочва, че в проучването MITRA-FR пациентите са с голяма левокамерна дилатация, но относително умерени степени на митрална регургитация. Средният краен диастолен обем на лява камера (LVEDV) е бил 252 ml, а средната ефективна регургитационна площ на митралната клапа е била 31 mm². Тези отличителни белези съответстват на степента на митрална регургитация, която е тежка, но пропорционална на степента на левокамерната дилатация.

Данните от проучването COAPT показват, че пациентите са били основно с диспропорционално голяма митрална регургитация спрямо степента на разширението на левокамерната кухина. Средният LVEDV е бил 192 ml, а средната EROA е била 41 mm². Поради това, когато пациентите, записани за проучването COAPT, се сравняват с тези от MITRA-FR се установява, че EROA е била приблизително 30% по-висока, а техните левокамерни обеми са били приблизително 30% по-малки.

Проучването COAPT се фокусира главно върху пациенти с „диспропорционална“ митрална регургитация и тези пациенти са имали полза от възстановяването на митралната клапа. MITRA-FR се фокусира главно върху пациенти с „пропорционална“

митрална регургитация (която е била свързана с левокамерното разширение и ремоделиране) и тези пациенти не са имали полза от транскатетърното възстановяване на митралната клапа.

Така че на този етап може да се обобщи, че пациентите с хронична сърдечна недостатъчност реагират благоприятно на транскатетърното възстановяване на митралната клапа, ако имат степени на митрална регургитация, които са диспропорционално по-високи, отколкото би могло да се очаква поради степента на левокамерната дилатация.

И ако отново се върнем на въпроса дали ехокардиографската методика може да предскаже добрите респондери на MitraClip, то отговорът с голяма вероятност е „ДА“. Очакват се също и резултати от рандомизираното контролирано проучване RESHAPE-HF2 за потвърждаване или отхвърляне на споменати хипотези относно отговора на лечението MitraClip при тежка функционална митрална регургитация. Съотношението на EROA към левокамерния теледиастолен обем вероятно може да е полезно при взимане на индивидуално клинично решение. И докато пациентите с пропорционална митрална регургитация могат с голяма вероятност да реагират на оптимизирането на медицинска терапия, то тези с диспропорционална митрална регургитация биха имали ползата на фона на оптимална терапия от допълнително транскатетърно възстановяване на митралната клапна регургитация.

И този предварителен анализ е важен от гледна точка както на крайния резултат от интервенцията, така и по отношение на фармакоикономиката.

Въпреки че в България е реализирана само една интервенция, направена и описана в научния труд на професор Иво Петров, тя може да се приеме за рождената дата на MitraClip технологията в България.

Освен MitraClip идват и данни от по-малки опити, където основно има изобилие от перкутанни устройства, очакващи да се появят покрай осветляването на данните от по-широкомасщабни клинични проучвания.

Новите технологии, подобрените пред- и перипроцедурни ехокардиографски протоколи, обучението на екипа, реализиращ процедура-та, увеличават по-нататък нейната полезност, пригодност и точност. Еволюцията в образните технологии и сливането на 2D/3D ехокардиографското с флуороскопското изображение позволяват едновременно виждане и наслагване на различните техники, подобряват по-ната-

тък безопасността, по-ниските нива на компликации, и ще съкратят процедурното време, и ще оптимизират изпълнението на тези минимални инвазивни перкутанни процедури.

Екипът на проф. Иво Петров разширява полето на действие за микроинвазивна сърдечна клапна операция, като дава нови надежди на българските пациенти, отправяйки предизвикателство към настоящите стандарти.

В своята цялост монографичният научен труд на проф. Иво Петров представлява интерес не само за интервенционалните кардиолози, не само за работещите в ехокардиографските експертни лаборатории, които са неотделима част от мултидисциплинарния екип, но и за кардиолозите, които, следейки новостите, ще насочват пациенти за тези интервенции с точно прецизирани индикации.

Проф. Цветана Кътова

Национална кардиологична болница

РЕЦЕНЗИЯ

на монографията „Лечение на умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация при пациенти, неподходящи за хирургия на митралната клапа, чрез системата за транскатетърно възстановяване на митралната клапа MitraClip®“

**с автори проф. д-р Иво Петров, дм
и д-р Славейко Джамбазов, дм**

**от проф. д-р Петко Салчев, дм – Управител на НЗОК,
професор към Националния център за Обществено здраве**

Представеният за рецензиране труд „Лечение на умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация при пациенти, неподходящи за хирургия на митралната клапа, чрез системата за транскатетърно възстановяване на митралната клапа MitraClip®“ представлява напълно завършена колективна монография на авторите проф. д-р Иво Петров, дм и д-р Славейко Джамбазов, дм. Конкретната изследователска и преподавателска дейност на авторите естествено и закономерно води до поставянето и решаването на съществени проблеми на съвременната кардиология и здравен мениджмънт при анализирането и прилагането на модели, подходи и техники, прилагани успешно в световен мащаб. Актуалността на този научен труд е продиктувана от необходимостта да се запълни празнотата в специализираната научна литература от комплексна научна разработка за иновативната система за транскатетърно възстановяване на митралната клапа MitraClip.

Монографията представлява нов научно-теоретичен подход към една научна и научно-приложна област, която съществено променя подхода при популацията пациенти, неподходящи за хирургия на митралната клапа. Появата на подобен монографичен труд разширява теоретичните знания за терапевтичните възможности и фармакоикономиката в областта на приложение на изследваната здравна технология. Това дава достатъчно основание да се приеме, че избраната проблематика в монографията е актуална, важна и представлява ин-

терес за теорията и практиката в областта на кардиологията и здравната политика.

Избраната структура на монографията е стройна и логична, подчинена на систематичния подход. Методологията на изследването включва голям набор от използвани научни методи, на базата на които авторите формулират изводи и предложения с теоретичен и приложен характер. Проведен е задълбочен теоретичен анализ на множество литературни източници. Представени са добре формулирани изводи и хипотези. Проведеният анализ е задълбочен, актуален и с висока научна и практическа стойност. Налице е аргументираност на становищата и изводите по формулираните проблеми, като са открити новите моменти. Като съществен изследователски приложен принос може да бъде открит въвеждането в България на техниката за имплантиране на перкутанно устройство за апроксимация на ръбовете на митралната клапа като алтернативно радикално лечение на MR. Интерес представлява и разработеният анализ на разходната ефективност.

В Заключението са формулирани теоретичните и практико-приложните приноси на труда. Считаю целта на монографията за постигната. На основата на проведения анализ и оценката на съществуващата теория е извършена аргументирана оценка на клиничните ползи и рисковете и фармакоикономическия ефект от приложението на системата за транскатетърно възстановяване на митрална клапа MitraClip при пациенти с умерено тежка и тежка първична (дегенеративна) или вторична (функционална) митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и които остават симптомни, въпреки оптимално медикаментозно лечение. В Библиографията са посочени над 150 литературни източници, които са коректно цитирани в текста. Този факт илюстрира много добрата компетентност на авторите по тематиката.

Трудът може да послужи като научно обоснована база при вземането на правилни терапевтични и здравно-организационни решения. Колективният монографичен труд „Лечение на умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация при пациенти, неподходящи за хирургия на митралната клапа, чрез системата за транскатетърно възстановяване на митралната клапа MitraClip®“

с автори проф. д-р Иво Петров, дм и д-р Славейко Джембазов, дм е необходим и полезен за клинични специалисти в областта на вътрешните болести и кардиологията, както и за експерти, работещи в областта на здравеопазването. Като актуално научно проучване този труд притежава значимо теоретично и практическо приложение.

Проф. д-р Петко Салчев

Съкращения

ACE – angiotensin converting enzyme, ангиотензин-конвертиращ ензим
ACT – activated clothing time, активирано време на съсирване
AMI – acute myocardial infarction, остър миокарден инфаркт
BSA – body surface area, телесна повърхност
CAD – coronary artery disease, коронарна болест на сърцето
CABG – coronary artery bypass grafting, коронарна артериална байпас-хирургия
CRT – cardiac resynchronization therapy, сърдечна ресинхронизираща терапия
CW – continuous wave, непрекъснат Доплер
DMR – degenerative mitral regurgitation, дегенеративна митрална регургитация
EACTS – European association of cardio-thoracic surgery, Европейската асоциация по кардиоторакална хирургия
EROA – effective regurgitation orifice area, ефективна площ на регургитационния отвор
ESC – European society of cardiology, Европейското дружество по кардиология
FMR – functional mitral regurgitation, функционална митрална регургитация
HF – heart failure, сърдечна недостатъчност
LA – left atrium, ляво предсърдие
LV – left ventricle, лява камера
LVEF – left ventricle ejection fraction, левокамерна фракция на изтласкване
LVESD – left ventricular end-systolic dimension, левокамерен телесистолен диаметър
MR – mitral regurgitation, митрална регургитация
MVP – mitral valve prolapse, пролапс на митрална клапа
OMT – optimal medical therapy, оптимална медикаментозна терапия
PISA – Proximal Isovelocity hemispheric Surface Area, площ на проксималната изоскоростна повърхност
RA – right atrium, дясно предсърдие
RV – right ventricle, дясна камера
SGC – steerable guide catheter, катетър за позициониране и ориентиране на системата
SPAP – systolic pulmonary artery pressure, систолно пулмонално артериално налягане
TMVR – transcatheter mitral valve repair, транскатетърното възстановяване на митралната клапа
TEE – transesophageal echocardiography, трансезофагеална ехокардиография
TTE – transthoracic echocardiography, трансторакална ехокардиография

Резюме

В световен мащаб митралната регургитация или митралната инсуфициенция е вторият по честота клапен порок, налагащ оперативно лечение. При нея се наблюдава абнормно обратно връщане на кръв от лявата камера към лявото предсърдие по време на систола. Честотата на митралната регургитация расте в синхрон с удължаването на продължителността на живота и застаряването на световното население. Съществуват два основни типа митрална инсуфициенция според патоанатомията и механизъм на развитие – първична (дегенеративна) и вторична (функционална). При първия тип е налице органична увреда на клапата и/или клапния апарат, а при втория – вторична дисфункция на митралната клапа вследствие на увреда в структурата и/или функцията на лявата камера. Златният стандарт за лечение на митралната регургитация е хирургичната интервенция, като в последните години в клиничната практика навлизат и нови високотехнологични транскатетърни методи за лечение. Най-популярният и доказал се с времето метод за лечение при пациенти, неподлежащи на класическа кардиохирургия, е чрез системата за транскатетърна апроксимация edge-to-edge MitraClip.

Предмет на настоящия научен труд е анализ на проведените до момента клинични проучвания при системата MitraClip, нейната ефикасност, профил на безопасност, реални клинични данни, базирани на собствен опит, както и разходна ефективност. В настоящия анализ за първи път се прави задълбочен анализ на резултатите от приложението на MitraClip както при първична, така и при вторична митрална регургитация, а също така и за първи път се прави обстоен фармако-икономически анализ от приложението на методиката с устройството MitraClip и потенциалната му роля не само за подобряване на прогнозата и качеството на живот на пациентите с митрална инсуфициенция, но и ефекта на тази методика относно намаляване на системните разходи при групата пациенти със сърдечна недостатъчност и вторична митрална регургитация.

Ключови думи: митрална инсуфициенция, митрална регургитация, транскатетърно възстановяване, ендоваскуларно лечение, MitraClip, ефективност, безопасност, разходна ефективност.

1. Въведение

Митралната регургитация (MR) или митралната инсуфициенция е форма на клапно сърдечно заболяване, при която митралната клапа не се затваря правилно при изпомпването на кръв от сърцето. Регургитацията представлява необичайното изтичане на кръв от лявата камера (LV) през митралната клапа обратно в лявото предсърдие по време на систола. MR е най-честата форма на клапно сърдечно заболяване.

Понастоящем MR е преобладаваща сред всички заболявания на митралната клапа. Разпространението от 2% в общата популация се дължи най-вече на разпространението сред възрастните пациенти. Клинично значима MR (умерена или по-тежка) се наблюдава при <1% от пациентите на възраст под 50 години, но надвишава 10% при пациентите над 70 години. Епидемиологичните проучвания показват, че разпространението на заболяването нараства с възрастта. При поне 15 – 20% от пациентите със сърдечна недостатъчност и при 12% от пациентите на 30-ия ден след преживян остър миокарден инфаркт (AMI) е налице умерена до тежка MR.

Препоръките на Европейското дружество по кардиология и Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия ESC/EACTS за поведение при клапни сърдечни заболявания от 2017 г. („2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“) дават насоки за диагностиката и лечението на пациенти с митрална регургитация, като е включено и минимално инвазивното катетърбазирано възстановяване на митралната клапа. Транскаатетърното възстановяване на митралната клапа (TMVR) е минимално инвазивна техника за лечение на пациенти със симптоматична хронична умерено тежка или тежка MR. Докато хирургията остава основен метод (златен стандарт) за лечение на първична MR, няколко технологични постижения през последното десетилетие правят TMVR по-осъществима и безопасна в клиничната практика. Употребата на TMVR при пациенти с тежка MR успешно намалява симптомите, подобрява преживяемостта и качеството на живот.

Системата MitraClip е първата в своя клас минимално-инвазивна транскаатетърна терапевтична възможност за пациенти с умерено

но тежка и тежка дегенеративна митрална регургитация (DMR) или функционална митрална регургитация (FMR), които не се считат за подходящи кандидати за конвенционална хирургична операция на митралната клапа.

Здравната технология MitraClip разполага с най-много доказателства за транскатетърна терапия на митрална клапа и е имплантирана при повече от 100 000 пациенти по света.

Изследователската цел на настоящия научен труд е аргументирана оценка на клиничните ползи и рисковете и фармакоикономическия ефект от приложението на системата за транскатетърно възстановяване на митрална клапа MitraClip при пациенти с умерено тежка и тежка първична (дегенеративна) или вторична (функционална) митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и които остават симптомни, въпреки оптимално медикаментозно лечение.

Изследователските задачи включват:

- оценка на ефикасността и безопасността на здравната технология MitraClip в публикуваните клинични проучвания;
- оценка на ефективността в публикувани проучвания от реалната практика, както и обсъждане на собствен опит с технологията;
- анализ на разходната ефективност и оценка на икономическите показатели на здравната технология.

Обектът на изследването съвпада с индикацията за приложение на здравната технология MitraClip – пациенти с умерено тежка и тежка първична (дегенеративна) или вторична (функционална) митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и които остават симптомни, въпреки базирано на съвременните клинични ръководства оптимално медикаментозно лечение.

2. Литературен обзор

2.1. Въведение

Митралната регургитация (MR) или митралната инсуфициенция е форма на клапно сърдечно заболяване, при което митралната клапа не се затваря правилно при изпомпването на кръв от сърцето. Регургитацията представлява необичайното изтичане на кръв от лявата камера (LV) през митралната клапа обратно в лявото предсърдие по време на систола (1). MR е най-честата форма на клапно сърдечно заболяване (2).

2.2. Анатомия на сърцето и митралната клапа

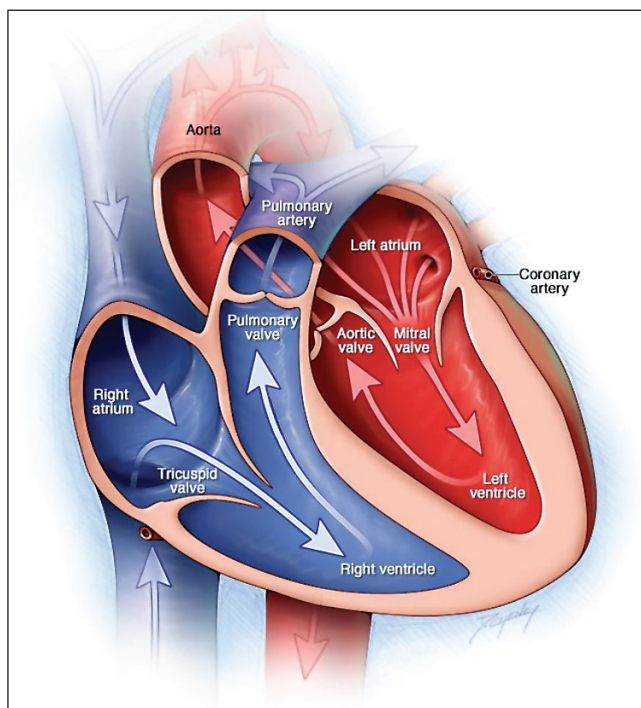
Митралната клапа (MV) е разположена между лявото предсърдие и лявата камера и поддържа кръвния поток само в една посока през сърцето (фиг. 2-2-1) (3). MV има едно по-голямо предно-медиално разположено платно (*cusps anterior*) и едно задно-латерално разположено (*cusps posterior*), което е по-малко. Всяко едно от платната има 3 сегмента (*scallops*) (латерални, средни и медиални) – означени като A1, A2, A3 за предното платно и P1, P2, P3 за задното платно. Чрез късите и здрави сухожилни нишки (хорди) всеки папиларен мускул се свързва със съседните части на двете клапни платна. Този подклапен апарат предотвратява пролабирането на платната в лявото предсърдие по време на систола и е от съществено значение за поддържане на формата на лявата камера и на нейния контрактилитет. Тези компоненти играят съществена роля за нормалната функция на клапата. Предното платно преминава от септалното си начало в стената на аортата. Освен тях митралната клапа притежава и две малки допълнителни платна *cuspides commissurales*, комисурални платна, които обаче не стигат до *anulus fibrosus*.

Във фазата на пълнене (камерна диастола), в която кръвта тече от предсърдията в камерите, ръбовете на платната се раздалечават и клапите са отворени. Във фазата на изтласкване (камерна систола) камерният миокард се контрахира и кръвният поток се изтласква в еферентния аортен път. При това сложният прикрепящ апарат възпрепятства проминирането на клапите в предсърдията. Анатомичните промени на всяка описана структура могат да потенцират клап-

на дисфункция, най-често необичайно затваряне (недозатваряне) на платната и регургитация на кръвта (4).

Липсата на пълна коаптация и адекватно симетрично разположение на двете митрални платна, както и фазовото им разминаване също води до различна степен на MR (4).

Идентифицирането на етиологията на MR може да помогне за разработването на подходяща стратегия за лечение на клапното сърдечно заболяване при всеки един пациент (4).



Фиг. 2-2-1. Анатомия на сърцето (по (5)).

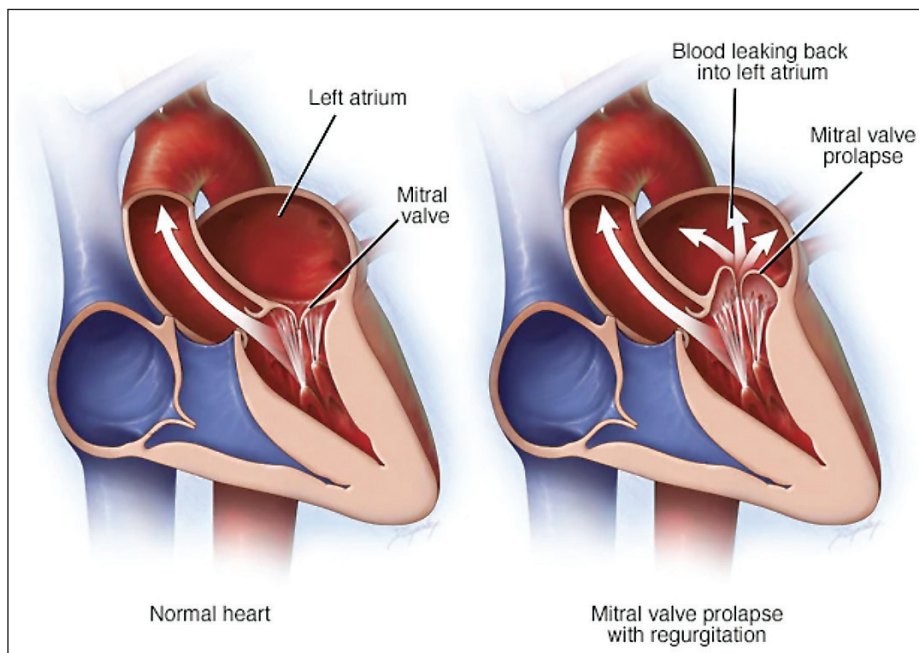
2.3. Регургитация на митралната клапа

Митралната клапа има предно и задно платно, които се отварят, за да позволят на кръвта да тече от лявото предсърдие към лявата камера, когато се релаксира (диастола). Когато камерата се контрахира (систола), платната се коаптират (затварят, прилепват), така че кръвта да не може да се върне назад през клапата в предсърдието, и гарантират, че цялото количество се изпомпва към тялото.

Митрална регургитация възниква, когато платната на митрална-

та клапа не успеят да се затворят правилно по време на камерната контракция, така че част от кръвта се връща обратно в лявото предсърдие, което води до неефективно изпомпване на кръв към тялото и увеличаване на налягането в белодробната част на кръвообращението (фиг. 2-3-1) (3,6).

В резултат на това при тежка MR пациентите изпитват симптоми като задух и отоци на долните крайници (3,7).



Фиг. 2-3-1. Регургитация на митрална клапа (по (5)).

MR е често срещано клапно разстройство, което увеличава разпространението си с напредване на възрастта (8). Докато пациентите с леко заболяване могат да бъдат безсимптомни, при пациентите с тежко заболяване могат да се наблюдават симптоми като задух, умора, замаяност и сърцебиене. MR може да окаже значително въздействие върху качеството на живота (5). Също така е налице пряка връзка между тежестта на FMR и смъртността, водеща до едногодишни нива на смъртност от 45 – 57% при пациенти с умерена към тежка и тежка MR (3+/4+).

Ако не се лекува, MR води до сърдечна недостатъчност, което респективно води до увеличен брой хоспитализации и значително на-

товарване на здравните системи (9,10). Приблизително 50% от пациентите, които се нуждаят от хирургическа интервенция при тежка митрална регургитация, не я получават поради други фактори (като възраст и съпътстващи заболявания), които ги поставят във висок хирургичен риск (11).

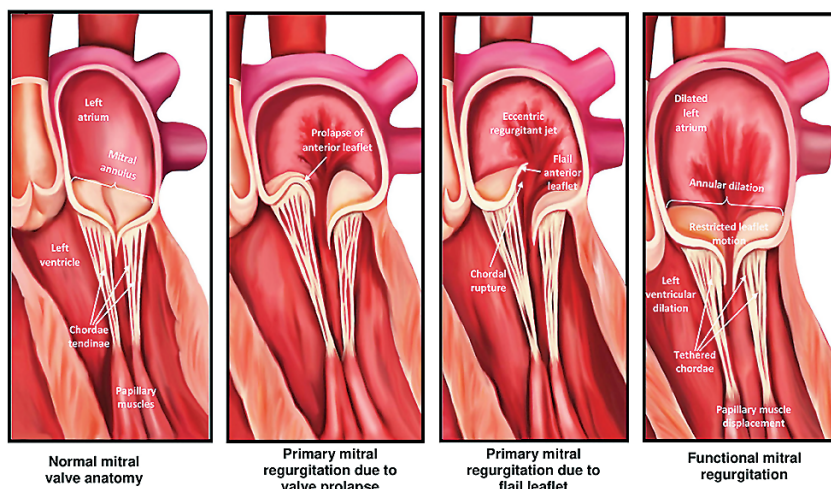
2.4. Видове митрална регургитация

2.4.1. Дегенеративна/органична/първична митрална регургитация (DMR)

2.4.1.1. Въведение

Митралната регургитация е най-честото клапно заболяване в общата популация. Тя се класифицира като първична, вследствие на аномалии на платната и вторична, вследствие промяна на апарата на митралната клапа поради ремоделиране на лява камера и/или ляво предсърдие (12,13). Първичната митрална регургитация е по-рядко срещана от вторичната митрална регургитация, а DMR е най-честата причина за първична митрална регургитация в развитите страни (14,15). Разпространението ѝ нараства с възрастта, достигайки близо 10% при тези над 75 години (16). Основното терапевтично поведение към момента е хирургична интервенция, а в последните години – перкутанни процедури.

Дегенеративната митрална регургитация (DMR) или първичната MR се причинява от аномалии в един или повече компоненти на клапната структура (платна, хорди или папиларни мускули) (фиг. 2-4-1-1-1). Такива отклонения могат да доведат до липса на коаптация на митралните платна поради пролапс или издуване на митралната клапа, вследствие на разкъсване на хорда или папиларен мускул.



Фиг. 2-4-1-1-1. Апарат на митрална клапа и етиологии на MR (по (4)).

2.4.1.2. Определение

Дегенеративните промени на митралната клапа се характеризират с прекомерно движение на платната, резултат от хордална или клапа-на дегенерация, водещо до изпъкването им, пролапс или камшичести промени. В сравнение с нормалната митрална клапа, митралният пръстен при DMR е разширен, равен и по-кръгъл (17). Описани са два различни морфологични фенотипа на дегенеративно заболяване (18): дифузна миксоматозна дегенерация (DMD), известна също като болест на Барлоу (Barlow), и фиброеластичен дефицит. Последните данни показват, че тези две определения всъщност могат да бъдат независими, а не в противоположните краища на DMR спектъра. DMD се характеризира с голяма пръстеновидна площ, което води до структурно припокриване (излишък на тъкан) на платната, често включващо много сегменти. Фиброеластичният дефицит от друга страна се характеризира с пролапс на платната, често изолиран при един сегмент, обикновено с една изразена хордална руптура или камшичесто платно. Този изолиран сегмент често е удебелен и излишен, докато останалата част от платната е тънка и полупрозрачна. Крехкият външен вид на останалите платна се дължи на недостига на колаген, еластин и протеоглигани. Пациентите с DMD, насочени за операция, обикайно са по-млади в сравнение с пациентите с фиброеластичен дефицит, а операцията често е по-сложна, особено когато са ангажирани множество сегменти. Налице са и разлики в размера на митралния пръс-

тен и клапната динамика между фиброеластичния дефицит и DMD (таблица 2-4-1-2-1). Нормалната динамика на митралната клапа се характеризира с намаляване на предно-задния диаметър на систола и апикално спускане на комисурите, което води до по-изразена седловидна форма на митралната клапа в края на систолата. Въпреки че проучванията предполагат почти нормална динамика на митралната клапа при фиброеластичен дефицит, при DMD са описани анормална ануларна динамика, включваща намалено предно-задно съкращение, увеличаване на диаметъра между комисурите, намалена контракция на ануларната площ и изглаждане на седловидната форма в края на систолата (18 – 20). Тези открития предполагат, че заболяването при DMD е разпространено до анулуса. Друга хипотеза, обясняваща нарушенията в ануларната динамика, наблюдавани при DMD, се основава на свръхфункциониращите базални сегменти на лявата камера, често наблюдавани при DMD. Тази хипотеза предполага, че клапната дисфункция при фиброеластичен дефицит може да бъде свързана в по-голяма степен с клапна недостатъчност, докато при DMD дисфункцията може да се дължи както на ануларни нарушения, така и на свръхфункциониране на левокамерните базални сегменти (21).

Таблица 2-4-1-2-1. Фенотипи при дегенеративна митралната регургитация.

	DMD	Фиброеластичен дефицит
Хистология	Мукоидна инфилтрация	Изтъняване на тъканите
Възраст	По-млади	По-възрастни
Анамнеза за сърдечен шум	Дългогодишна	Липсва
Излишък на платната	↑↑↑↑	↑
Ануларен размер	↑↑↑↑	↑
Ануларна височина	По-изгладена	-
Предно-заден диаметър	↑	↑
Диаметър между комисурите	↑↑	↑
Площ на платната	↑↑↑	↑
Обем на пролапса	↑↑↑	↑
Динамика на анулуса	Патологична	Може да е нормална
Други	Аритмии	

2.4.1.3. Митрална клапа при дегенеративна митрална регургитация

Ехокардиографията остава основният метод за оценка на DMD. Описани са три основни лезии на платната: издуване, пролапс и камшичеста структура (камшичесто платно). Тези находки често са придружени от удължени или (както е в последния случай) разкъсани хорди. На 2D ехокардиография, поради седловидната форма на митралния пръстен, пролапсът може да бъде диагностициран с категоричност само при оценка по дългата ос, където той наподобява изпъкналост на тялото на платното на 2 mm извън митралния пръстен в края на систолата. На 3D TEE възможностите за диагностика са по-големи (22). Количественото определяне на DMR изисква мултипараметричен подход (12,13,23). 2D ефективният регургитационен отвор (ERO) по площта на проксималната изоскоростна повърхност (PISA), обемът и фракцията на регургитация са количествени параметри, които се използват за категоризиране на митралната регургитация, ако тя не може да бъде класифицирана като „лека“ или „тежка“, като се използва комбинация от ширината на vena contracta, плътността, формата на джета и размера на лява камера/ляво предсърдие.

Интересно е, че граничната стойност на тежката степен на ERO при 2D първоначално е разработена при популация от смесени пациенти с първична и вторична митрална регургитация, като се използват ангиографски данни (24). По-късно е установено, че тези гранични стойности, получени от Доплер, корелират с резултатите предимно при DMR популация (25). Понастоящем същите гранични точки се използват както за пациенти с първична, така и с вторична митрална регургитация.

DMR може да бъде средно към късно систолична или холосистолична. При първата, ERO, изчислен по PISA, има тенденция да надценява тежестта на митралната регургитация. При сравнение на пациенти с DMR и средно към късно систолична и холосистолична митрална регургитация с еднакъв ERO по PISA, тези със средно към късно систолична митрална регургитация имат по-малки обеми и регургитационни фракции и по-малка промяна в налягането в пулмоналната артерия, размера на лява камера и ляво предсърдие (26). В допълнение при тях са наблюдавани и по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и като цяло по-добри резултати.

Голямо внимание е насочено към употребата на 3D ехокардиогра-

фия за по-точна оценка на *vena contracta*, PISA, регургитационния обем и фракция. Възможността за извършване на тези измервания се увеличава с подобреното на 3D цветните доплерови методи. 3D образите на *vena contracta* при DMR често са кръгови, съобразени до голяма степен с кръговите анатомични регургитални отвори при тези пациенти. По същия начин 3D PISA при DMR имат форма на полукълбо. Това е в контраст с функционалната митрална регургитация, при която 3D площта на *vena contracta* има тенденция да придобива яйцевидна форма, а 3D PISA често е елипса. Доказано е, че 3D площта на *vena contracta* корелира добре с *in vitro* площта на отвора и с доплер-установената ERO площ *in vivo* (27). Методът е валидиран и спрямо сърдечно-съдовия ЯМР (CMR) (28). Площта на *vena contracta* е спомената в насоките за клапна регургитация от 2017 г. и има данни в подкрепа на гранична точка от 0,41 cm² за установяване на тежка митрална регургитация (29); няма обаче универсално валидни гранични стойности, които да са на разположение при лека или умерена митрална регургитация (30). Доказано е, че ERO, получена чрез 3D PISA, надценява обема на регургитацията при DMR в сравнение с 3D площта на *vena contracta*. Количествената оценка на митралната регургитация чрез пълен обем на лявата камера за изчисляване на ударния обем на лявата камера и 3D цветен доплер-поток през изходящ тракт на лявата камера за оценка на ударния обем на левия вентрикуларен канал на трансторакална ехокардиография показва по-добра корелация с CMR спрямо конвенционалните 2D методи, особено при multijet митрална регургитация и митрална регургитация с дилатирана лява камера (31).

2.4.1.4. Сърдечно-съдов ЯМР в оценката на дегенеративна митрална регургитация

Количественото определяне на митралната регургитация на CMR се основава на оценката на регургитационния обем и фракция (32,33) и се изчислява като разликата между ударния обем на лявата камера, измерен по метода на Симпсън между изображенията в крайна диастола и крайна систола по късата ос и антероградния ударен обем през аортната клапа, получени с помощта на кодирано по скорост изображение. Регургитационната фракция може да бъде получена чрез разделяне на регургитационния обем на ударния обем на лявата камера. Няколко проучвания показват несъответствие между CMR и ехокардиографската оценка на обема на регургитацията, като обикно-

вено CMR показва, че митралната регургитация е с по-ниска тежест спрямо ехокардиографията (34 – 36). В едно проучване изчисленията, базирани на CMR, корелират по-добре с обратното ремоделиране на лявата камера и възстановяването на обема на лявата камера (36), отколкото измерванията, базирани на ехокардиографията. Близко половината от пациентите в това проучване са имали DMR, въпреки че не е известно колко от тях са имали DMR в подгрупата с CMR след хирургична интервенция, при които е оценено ремоделирането на лявата камера. Едно от обясненията на това несъответствие в оценката на тежестта на митралната регургитация между тези две методики може да бъде свързано с динамичния характер на обема на митралната регургитация по време на систола (37). Оценките на CMR се основават на интегриране на потока през сърдечния цикъл, докато ехокардиографията се основава в по-голяма степен на измервания на потока, направени в определена точка от сърдечния цикъл.

2.4.1.5. Прогноза

Прогнозата на пациентите с DMR силно корелира с EF на лявата камера, тежестта на митралната регургитация (по площ на ERO), наличие на flail, размер на лявото предсърдие, предсърдно мъждене и възраст над 50 години (38 – 40). Доказано е, че 2D площта на ERO е силно свързана с дългосрочната преживяемост с раздалечаване на кривите на Kaplan–Meier спрямо общата популация при пациенти, диагностицирани с умерена или по-тежка митрална регургитация в зависимост от ERO (41). По-ново проучване, изследващо CMR оценката на тежестта на митралната регургитация при пациенти с първична митрална регургитация, предполага, че оценката чрез CMR може по-точно да установи пациенти с тежка първична митрална регургитация и по-лоша прогноза спрямо ехокардиографията (42). Въпреки че това е значим резултат, провеждането на CMR при всички пациенти с ехокардиографски установена тежка първична митрална регургитация не е нито възможно, нито разходно-ефективно. Желателно е допълнително прецизиране на прогнозата при тези пациенти и за тази цел са разработени редица оценки на риска. MIDA резултатът за смъртност (39) е базиран на регистър от 3666 пациенти с установена DMR, диагностицирана чрез ехокардиография. Резултатът прогнозира едногодишна смъртност както при медикаментозни, така и при хирургични подходи въз основа на натрупване на рискови фактори

(Таблица 2-4-1-5-1). По-високите резултати са свързани с по-голям риск от смърт само при медикаментозен подход.

Таблица 2-4-1-5-1. Изчисляване на MIDA риска за смърт при DMR.

	Points
Възраст >65	3
Симптоми	3
Предсърдно мъждене	1
Диаметър на ляво предсърдие >55 mm	1
Систолно налягане на регургитационния обем >50 mmHg	2
Краен систолен диаметър на лявата камера >40 mm	1
Фракция на изтласкване на лява камера <60%	1

2.4.1.6. Интервенции при дегенеративна митрална регургитация

Интервенциите на митралната клапа остават предпочитано лечение при пациенти с DMR, независимо дали заболяването е просто или сложно (43). Те се свързват с по-ниска периперативна болестност и смъртност, по-добра преживяемост и по-добро съхраняване на цялостната функция на лявата камера (44). Рецидивът на значима митрална регургитация е по-висок при пациенти със сложно заболяване (6% при просто срещу 11% при сложно заболяване) според едно проучване (45). Патофизиологията на DMR и категоризирането DMD спрямо фиброеластичен дефицит повлиява на терапевтичните решения за хирургична процедура и те трябва да бъдат взети предвид, за да се осигури устойчивост на резултатите. Резекцията на платно например може да бъде добра стратегия при DMD, но трябва да се прави внимателно при фиброеластичен дефицит.

Хирургичната интервенция е показание от клас I при симптоматични пациенти с фракция на изтласкване на лявата камера (EF) над 30% (12). При асимптоматични пациенти с тежка митрална регургитация, наличието на EF <60% или краен систоличен диаметър на лявата камера <40 mm също имат индикация от клас I за интервенция. В случай на асимптоматичен пациент с EF над 60% и краен систолен диаметър на лявата камера под 40 mm, може да се обсъди възстановяване, ако вероятността за успех е повече от 95%, а оперативната смъртност е по-малка от 1%. През 2017 г. насоките на АНА/АСС за лечение на пациенти с клапни сърдечни заболявания (12) актуализират тази последна препоръка с допълнение от клас IIa, уточняващо, че

операцията на митралната клапа е уместна при пациенти, при които серийните образни изследвания показват прогресивно увеличаване на размера на лявата камера или намаляване на EF на лявата камера. Два други клинични маркера, свързани с по-лоши резултати, особено при популацията от пациенти с DMR, включват наличието на предсърдно мъждене и пулмонална хипертония (сistolно налягане в пулмоналната артерия в покой >50 mmHg при ехокардиография). И в двата случая хирургическа интервенция трябва да се има предвид дори при асимптоматични пациенти.

Пролапсът на задното платно без калцификация и леко разширение на анулуса са най-лесните за възстановяване лезии (46). Предложена е система за точкуване, насочена към стратификация на сложността на възстановяването на митралната клапа, използвайки пациенти, подложени на операция за DMR (таблица 2-4-1-6-1) (47). Резултатите за оперативната сложност са класифицирани като прости: 1, междинни: 2 – 4 и сложни: 5 или повече. По-високи резултати корелират с увеличено време за кардио-пулмонален байпас, брой техники, използвани за възстановяване на клапата, и използване на сложни техники (като декалцификация, повторно възстановяване и подкрепа на хордата).

Таблица 2-4-1-6-1. Схема за определяне на устойчивостта на възстановяването на митралната клапа при дегенеративно заболяване на митралната клапа.

Променлива	Тежест ^a
P1	1
P2	1
P3	1
A1	2
A2	2
A3	2
Антеролатерален комисурален пролапс	2
Постеромедиален комисурален пролапс	2
Ограничение на платната	2
Калцификация на папиларен мускул или платно без ануларно засягане	2
Ануларна калцификация	3
Предходна хирургична интервенция на митрална клапа	3

a – 1 = проста; ≥ 5 – сложна.

2.4.1.7. Перкутанно лечение на дегенеративна митрална регургитация

Голяма част от пациентите с тежка симптоматична DMR не се насочват към операция поради висок оперативен риск. Въпреки множеството проучвания перкутанти митрални процедури, понастоящем MitraClip е най-широко възприетата интервенция в клиничната практика (48). Първото от проучванията EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study), в които са включени около 80% пациенти с DMR, съобщава, че процедурата MitraClip е свързана нулева процедурна смъртност, тъй като повечето пациенти са постигнали значимо намаление на митралната регургитация, а 75% от пациентите съобщават за подобрение на симптомите (49). EVEREST II е многоцентрово, рандомизирано контролирано проучване, предназначено да съпостави MitraClip с конвенционална хирургична процедура или смяна при пациенти с преобладаваща DMR (приблизително 70% във всяка група) (50). Перкутанното възстановяване е по-малко ефективно за намаляване на митралната регургитация спрямо конвенционалната хирургия, но процедурата е свързана с по-малко сериозни нежелани събития и сходни подобрения в ремоделирането на лявата камера и клиничните резултати след едногодишно проследяване. По-късно е направен анализ на високорисковите пациенти в EVEREST II с DMR, които са неподходящи за операция (51). Перкутанното транскатетърно възстановяване на митралната клапа постига намаляване на митралната регургитация до лека или по-ниска степен при по-голямата част от пациентите, с подобрение във функционалния клас по Нюйоркската кардиологична асоциация и качество на живот, намаляване на хоспитализациите, свързани със сърдечна недостатъчност, и обратно ремоделиране на лявата камера. Предпроцедурните ехокардиографски фактори при пациенти с DMR, които са свързани с повишена вероятност за успешна перкутанна процедура, включват пролапс, локализиран в областта A2–P2, липса на калцификация на платната, особено в областта на залавяне, площ на митралната клапа $> 4 \text{ cm}^2$, градиент на митралната клапа $< 4 \text{ mmHg}$, ширина на flail $< 15 \text{ mm}$ и flail gap $< 10 \text{ mm}$ (50).

С появата на нови възможности за перкутанно лечение, става все по-важно да се подобри патофизиологичното разбиране за функцията на митралната клапа при DMR, както и неинвазивната оценка на митралната клапа. За разлика от хирургичната зала, където е възможно

да се оцени митралната клапа интраоперативно, за да се оптимизира хирургичният подход, при перкутанните процедури интервенционистите разчитат почти изключително на ехокардиографска оценка. Освен това, като се има предвид сложността, свързана с възстановяването на DMR, в някои случаи цялостната предоперативна неинвазивна оценка може да помогне на кардиолога да вземе решение за най-добрите възможности за лечение, а също така да помогне на хирурга за избор на най-добра процедура.

2.4.2. Функционална/вторична митрална регургитация (FMR)

2.4.2.1. Въведение

Функционална митрална регургитация (FMR) или вторична MR възниква в резултат на дисфункция на лявата камера (LV), която обикновено се причинява от исхемична болест на сърцето или дилатативна кардиомиопатия.

Дилатацията на лявата камера поради дисфункция причинява изместване на папиларните мускули и разширяване на митралния пръстен, което ограничава сближаването на митралните платна, като по този начин предотвратява коаптацията. В случая митралната клапа обикновено е с нормална структура.

При умерената и тежка MR, първичната (дегенеративна) MR е по-често срещана от вторичната (функционална) MR (съответно 58,8% срещу 23,5%). Смесени форми на MR са класифицирани в трета група и описват 17,8% от случаите на пациенти с митрална регургитация (52).

В повечето случаи MR се влошава с времето и има относително хронична картина. По-рядко презентацията може да бъде остра, когато тежката MR е резултат от разкъсване на *chordae tendineae* или папиларен мускул и инфекциозен ендокардит. В развитите страни най-честата етиология на MR е вероятно дегенеративно заболяване на MV в резултат на високото разпространение на пролапса на MV (MVP) в общата популация от миксоматозна дегенерация и хордално разтягане (4).

2.4.2.2. Патогенетичен механизъм на възникване на FMR

Митралният апарат се състои от платна (листове), пръстени, *chordae tendineae*, папиларни мускули и поддържащ миокард на лява камера. Следователно интегритетът на митралната клапа (MV) раз-

чита на баланса между силите, които затварят клапата (LV контракция) и поддържащите сили, които предотвратяват пролапса на клапата към лявото предсърдие (53). Папиларните мускули обичайно са успоредни на дългата ос на LV и перпендикулярни на листовите и ефективно балансират силите, генерирани от вентрикуларния натиск върху повърхността им. Ишемия или HF може да измести миокардните сегменти, лежащи под папиларните мускули, във външна и/или апикална посока, ограничавайки затварянето на листовите при систола. Това най-често засяга задното платно на клапата (54).

2.4.2.3. Ишемична митрална регургитация

Ишемичната MR може да възникне остро в условията на остър миокарден инфаркт (MI) поради аномалия в движението на стената или разкъсване на папиларен мускул. Преодоляването на ишемията чрез перкутанна коронарна интервенция (PCI) може да намали или премахне острата ишемична MR (55,56). По-често терминът FMR се отнася за MR в условията на хронична ишемична болест на сърцето с LV дилатация и дисфункция. Механизмът на MR може да бъде различен при всяко от тези състояния. Патофизиологията на MR варира в зависимост от разпространението на коронарната артериална болест (ИБС). Дясната коронарна болест с долен инфаркт обичайно води до аномалия на движението на базалната стена, която е причина за MR със запазена EF. При тези условия аномалията на движението на долната стена предизвиква латерално изместване на папиларния мускул, което води до по-голямо разстояние от върха на папиларния мускул до митралния пръстен, напрежение върху платната и нарушена коаптация. При провеждане на ехокардиография, задният лист изглежда „ограничен“ (има намалена екскурзия към митралния анулус), докато предният лист се прехвърля над задния лист, без да се издига над равнината на анулуса (псевдопролапс) (57). За разлика от това, при преден MI, MR е резултат от сферично ремоделиране на LV с цялостно намаление на контрактилитета. Промените в геометрията на LV водят до изместване на позицията на папиларния мускул и по този начин в посоката на напрежение, упражнявано върху митралните платна. Папиларна мускулна дисфункция сама по себе си обичайно не е основна причина за FMR. *Kaul et al.* (58) показват, че намалението на перфузията на папиларната мускулатура не причинява MR. За разлика от това, глобалната хипоперфузия с дилатация на LV причинява FMR с непълно затваряне на платната, която показва пра-

вопропорционална корелация със степента на дисфункция на LV. В проучването VALIANT (59) при 610 пациенти след остър MI, зоната на притегляне, дълбочината на коаптацията, ануларната дилатация и размерът на лявото предсърдие са свързани със степента на изходната MR. За отбелязване е, че не всички пациенти с разширена LV развиват MR (60). Това отчасти се дължи на адаптивното увеличаване на площта на митралните платна, което се наблюдава при някои пациенти с LV дисфункция. Проучване на *Chaput et al.* (61) показва, че пациентите с исхемична MR имат по-малка площ на платната към зоната на затваряне спрямо тези без MR. Неадекватната експанзия на платната с цел компенсация на дилатацията на LV играе роля в механизма на исхемичната MR (62).

2.4.2.4. Функционална MR при липса на CAD

MR е често срещана при всички форми на неисхемична кардиомиопатия, включително дилатативна, хипертрофична и рестриктивна кардиомиопатия. При дилатативна кардиомиопатия митралният анулус е разширен, а папиларните мускули са необичайно изместени в резултат на сферичното ремоделиране на LV. Изместването на папиларния мускул причинява необичайно притегляне на митралните листове, така че точката на коаптация се намира в LV камера. Нещо повече, намаленият контрактилитет на LV намалява силите на затваряне, действащи върху апарата на MV, като по този начин допринася за дисфункцията на MV. Дилатацията на пръстена също допринася за степента на MR. При наличие на последната тя се свързва с придобиване на кръгова геометрия, а не с типичната ѝ „D“ форма. Дилатацията на пръстена може също да бъде асиметрична и да е по-изразена по задното платно (63). Вътрекамерната диссинхрония, както при исхемична, така и при неисхемична кардиомиопатия, може да допринесе за FMR чрез редица различни механизми, включително некоординирана контракция на папиларните мускули с промяна във времето на действие на притеглящите сили, упражнявани върху платната и намалени сили на затваряне на последните. По този начин намаляването на LV дисинхрония чрез сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) може да подобри тежестта на MR. При обструктивните форми на хипертрофична кардиомиопатия (HCM) MR е свързана с предно и вътрешно изместване на папиларните мускули, заедно с предно изместване на предния митрален лист. Удължаване и фиброза на листовите също могат да се появят при HCM. Не на последно мяс-

то, предсърдната функционална MR е подкатегория на вторична MR, която възниква вторично след предсърдно мъждене или рестриктивна кардиомиопатия (64). Тази форма на FMR се дължи на чисто ануларна дилатация като последица от предсърдна дилатация с нормално (Carpentier тип 1) движение на платната.

2.4.2.5. Оценка: Физикален преглед, образна диагностика (Ехокардиография/Doppler, ЯМР, КТ, сърдечна катетеризация)

Физикален преглед

FMR може да се подозира от клиничната анамнеза и физикалния преглед. Задухът или умората са основните симптоми, свързани с MR, но също така могат да се дължат на подлежаща LV дисфункция. Сърдечният шум често е тих и неговата интензивност не е свързана с тежестта на MR. Нерядко шумът може да бъде пропуснат, например когато налягането в ляво предсърдие (LA) е силно повишено, MR шумът е кратък, с продължителност до средата на систолата, като по този начин имитира шума на изтласкване (57,65). Когато MR струята е насочена назад (долен MI с рестрикция на задния лист), шумът може да ирадира към гърба и така да бъде пропуснат при рутинен преглед.

Ехокардиография

Трансторакалната ехокардиография е най-използваната образна методика за установяване и оценка на FMR. Целите на това изследване са: (1) установяване на типа на MR (първична или вторична MR); (2) определяне на механизма, водещ до FMR; (3) оценка на MR. Следователно цялостната оценка на MR трябва да започне от точна оценка на размера и функцията на LV, включително обемите на LV в края на диастолата и в края на систолата, индекса на сферичност, LVEF и аномалии в движението на стената. Количественото определяне на MR може да бъде предизвикателство, тъй като всички методи имат силни и слаби страни. Простото визуално определяне на MR с цветни джетове има склонност към грешки и трябва да бъде избягвано. Необходим е комплексен подход, съчетаващ количествени измерители на тежестта на MR, като EROA и регургитационния обем (RgV), с качествени параметри, включващи митрален модел на пълнене, плътност на MR сигнала на Doppler, размер на лявото предсърдие (LA) и налягането в пулмоналната артерия. $EROA \geq 0,4 \text{ cm}^2$, $RgV \geq 60 \text{ ml}$ и $RgF \geq 50\%$ са специфични за тежка MR (66). Въпреки това, по-ниски стойности мо-

гат да показват тежка MR, особено при малки LV обеми (67) и също са свързани с неблагоприятна прогноза (табл. 2-4-2-5-1) (23,68 – 70). Някои от качествените методи, макар и субективни, са силно специфични. Например, обръщането на систолния поток в пулмоналните вени е силно специфичен индикатор за тежка MR (23,68). Обратно, доминантният митрален приток на А-вълна на практика изключва тежка MR (23,68). Изчисляването на EROA обичайно се извършва по метода на PISA (proximal isovelocity surface area), който допуска, че потокът се приближава към кръгъл отвор в плоска повърхност при безкрайна серия от полукълба, всяко от които има еднаква скорост (23,68). Предположението за кръгъл отвор е основно ограничение на PISA метода при FMR, тъй като отворът обичайно е елипсовиден (71). В резултат на това PISA има тенденция да подценява EROA при FMR. Нещо повече, MR е максимална в началото на систолата, намалява в средата на систолата, когато регургитационният отвор е най-малък, и след това отново се увеличава в края на систолата (72). По този начин измерване на параметрите в един образ (PISA), може да не отразява динамичната EROA, която се променя през цялата систола при FMR. Тези недостатъци могат да обяснят отчасти факта, че предходни проучвания показват неблагоприятна прогноза дори при EROA >0,2 cm (66,73,74). По-нови проучвания показват, че 3D ехокардиографското измерване на EROA директно (без допускане на кръгова геометрия) води до по-високи и по-точни стойности при FMR. Друг фактор, влияещ върху точността на измерването на EROA, е наличието на множество джетове. Добавянето на множество EROA е възможно, но не е валидирано. Освен това измерването на EROA може да не е точно в случай на ранна систолна MR. EROA в този случай може да е голяма; RgV обаче няма да отразява наличието на тежка FMR. Друг важен недостатък в количественото определяне на MR е продиктуван от динамичния характер на това заболяване във времето, което може да доведе до значителна вариабилност на ехокардиографската оценка във времето. Препоръчва се оптимизация на терапията и дозите на диуретиците преди да се оцени тежестта на FMR, като се има предвид, че тежестта на FMR може да се променя във времето в отговор на терапията, екзацербациите на СН, подлежащата исхемия, хипертоничните епизоди и/или ежедневни вариации в пред- и следнатоварването (75).

Табл. 2-4-2-5-1. Оценка на FMR и прогностичното ѝ значение.

Проучване, година	N	Дизайн на проучването	Популация	Начин на изследване	MR степен	EROA (mm ²)	LVEF (%)	LVEDV/LVESV (ml)
SAVE, 1997	727	Рандомизирано	Остър MI	LV gram	Визуална оценка	–	31 ± 7	239 ± 84/148 ± 65
Grigioni et al., 2001	303	Съчетано	След MI	TTE	EROA, RVol, PISA	0.21 ± 0.1	34 ± 11	–
Trichon et al., 2003	2057	Регистър	Исхемична кардиомиопатия	LV gram	Визуална оценка	–	25 (20–33)	–
STICH, 2012	1212	Рандомизирано	Исхемична кардиомиопатия	TTE	Визуална оценка	–	25 (20–32)	–/89 (65–122)
Samad et al., 2015	1441	Съчетано	Исхемична/неисхемична кардиомиопатия	TTE	Визуална оценка	–	20	–
Fattouch et al., 2009	102	Рандомизирано	Исхемична кардиомиопатия	TTE	PISA	–	42.6 ± 9	–
BEST, 2005	336	Рандомизирано	Исхемична/неисхемична кардиомиопатия	TTE	EROA, VCW, Количествен Doppler	0.2 ± 0.1	25 ± 10	113 ± 35/85 ± 31
Cioffi et al., 2005	175	Регистър	Исхемична/неисхемична кардиомиопатия	TTE	Визуална оценка	–27 ± 6	27 ± 6	121 ± 44/–
Rossi et al., 2011	1256	Регистър	Исхемична/неисхемична кардиомиопатия	TTE	EROA, VCW, Количествен Doppler	≤ 0.2 29 ± 8	29 ± 8	–
Patel et al., 2004	558	Регистър	Систолна сърдечна недостатъчност	TTE	EROA, PISA, RVol	0.2	27	–
Koelling et al., 2002	1421	Регистър	LV систолна дисфункция	TTE	Визуална оценка	–	20 ± 5	–

Стрес ехокардиография

Тъй като FMR е динамично състояние, насоките на ЕАЕ подчертават потенциалната стойност на ехокардиографията при усилие за оценката на пациенти с исхемична FMR (68). Ехокардиографията при усилие е полезна при оценката на свързаните с натоварване промени в систолната функция на LV, EROA и налягането в пулмоналната артерия. Промените в EROA при усилие не са свързани с тежестта на MR в покой (72); повишаването на EROA (≥ 13 mm (66)) обаче при усилие при FMR е свързано със симптомите и влошена прогноза (76,77). Не на последно място, повишеното налягане в пулмоналната артерия при усилие (≥ 60 mmHg) се счита за клас IIa индикация за оперативно лечение при асимптоматична тежка MR (69,70). Pierard и Lancellotti (78) препоръчват извършване на стрес ехокардиография при усилие:

- (1) при пациенти с дисфункция на LV, които имат диспнея при усилие, пропорционална на тежестта на дисфункцията в покой или MR;
- (2) при пациенти, при които възниква остър белодробен оток без очевидна причина;
- (3) за установяване на пациенти с висок риск от смърт и СН;
- (4) преди хирургична реваскуларизация при пациенти с умерена MR.

Други методи на изобразяване

CMR е отличен метод за количествено определяне на тежестта на MR (32,35). CMR има потенциал за директно количествено определяне на RgV, RgF и EROA при пациенти с MR. Поради своята точност, възпроизводимост и прецизност при измерване на обеми на LV, CMR е полезен за оценка на ремоделирането на LV при MR (79). В допълнение, CMR може да идентифицира наличието на фиброза, като използва забавеното хиперусилване с гадолиниев контраст. Ограниченията на CMR включват сърдечни аритмии, пейсмейкър или имплантируем кардиовертер-дефибрилатор и клаустрофобия. CMR трябва да се използва, когато ехокардиографията е технически трудна за изпълнение или с двусмислени резултати. Неинвазивното изобразяване (стрес нуклеарна/позитронна емисионна томография, CMR или стрес ехокардиография), сърдечна компютър-томографска (КТ) ангиография или сърдечна катетеризация, включително коронарна артериография, са полезни за установяване на етиологията на хроничната FMR и/или за оценка на жизнеспособността на миокарда, което от своя страна

може да повлияе на клиничното поведение при функционална MR. Прогнозата е лоша както за исхемична, така и за неисхемична MR, но исхемичната MR се поддава на възможност за реваскуларизация с потенциално подобрене във функцията на LV при жизнеспособен миокард. КТ ангиографията обичайно е достатъчна, за да се изключи значима ИБС и по този начин да се изключи исхемична MR. При наличие на САД и области на жизнеспособност от неинвазивното изследване, се провежда коронарна артериография, за да се определи по-добре анатомията за потенциална реваскуларизация.

2.4.2.6. Лечение

Медикаментозна терапия

Хроничната FMR обичайно се развива в резултат на тежка дисфункция на LV. По този начин медикаментозната терапия според ръководствата (guideline-directed medical therapy, GDMT) за СН формира основата на терапията (клас I, ниво на доказателство A) (80). GDMT може да бъде насочена към намаляване на MR в краткосрочен план и индуциране на обратно ремоделиране на LV в дългосрочен план. Като цяло диуретиците, бета-блокери, ACE инхибиторите или ARB и алдостероновите антагонисти спомагат за подобряване на симптомите и/или удължаване на живота при СН и вероятно тяхната полза е налице дори при FMR. Доказано е, че употребата на carvedilol намалява тежестта на FMR и също е свързана с увеличаване на ударния обем (81). Неврохормоналните антагонисти трябва да се титрират до прицелната или най-високата поносима доза. Пациенти, които реагират на такава терапия с подобряване на функцията на LV, имат намаление на тежестта на MR. Медикаментите, които намаляват следнатоварването (като диуретици, нитрати, вазодилататори), имат ефект и по отношение намаляването на размера на LV, подобряват геометрията на папиларните мускули и намаляват притеглящите сили, като по този начин подобряват MR (82). Въпреки това, при липса на СН, LV дисфункция или симптоми, няма убедителни доказателства за ползата от вазодилататорите при лечение на MR.

Сърдечна ресинхронизираща терапия

Локалните двигателни аномалии на стената са често срещана причина за FMR и тяхното присъствие влошава състоянието. CRT може да подобри двигателни аномалии на стената, функцията на LV и по

този начин силата на затваряне на митралната клапа, което от своя страна води до намаляване на FMR в някои случаи. По този начин CRT трябва да се има предвид при симптоматични пациенти с FMR, които отговарят на показанията за терапия с устройства според насоките на ACC/AHA (клас I, ниво на доказателство A) (69). В голямо проучване на CRT-дефибрилатор (CRT-D) при пациенти с исхемична и неисхемична кардиомиопатия, тези с клинично значима FMR на изходно ниво имат клинична полза при 12-месечно проследяване по отношение на степента на MR: 67% имат подобрение на MR; 28% нямат промяна; 5% имат влошаване на степента на MR. При пациенти без MR на изходно ниво, развитието на MR при проследяване също е много рядко (5%) (83). Нещо повече, наличието на MR на изходно ниво самостоятелно не води до по-лош отговор при CRT; пациентите с тежка MR след CRT обаче показват по-лоша прогноза. Подобни открития са докладвани и от *Onishi et al.* (84). В тяхното проучване три ехокардиографски характеристики са свързани независимо с подобрена MR след CRT: радиална strain диссинхрония >200 ms на антеросептална към задна стена; липса на тежка дилатация на LV (краен систолен размер <29 mm/m²) и липса на ехокардиографски видим белег на мястото на залавяне на папиларния мускул. Заслужава да се отбележи, че честотата на отговор към CRT по отношение както на обратното ремоделиране, така и на редукцията на MR, е два до три пъти по-висока при неисхемична кардиомиопатия. Долният МІ със скарификация е честа причина за FMR, но CRT е с по-малка полза при тези пациенти (85). Подобни резултати са наблюдавани от *Di Biase et al.* (86), при които пациентите без исхемия имат значимо по-висок процент на отговор към CRT (т.е. обратно ремоделиране на LV) в сравнение с исхемичната група.

Реперфузия и перкутанна реваскуларизация

Пациентите с MR поради исхемична кардиомиопатия трябва да се подложат на подходяща реваскуларизация. В условията на остър долен или заден МІ е доказано, че реперфузията с тромболитична терапия и перкутанна коронарна интервенция (PCI) намалява MR непосредствено и след 30 дни (55,87). В проучването SHOCK (Should, we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic Shock), умерено тежка или тежка MR се наблюдава при 39% от пациентите. Наличието на умерена до тежка MR увеличава смъртността повече

от шест пъти. Авторите заключават, че MR е единственият ехокардиографски предиктор с изключение на LVEF, свързан със смъртността. Въпреки много по-високата си смъртност обаче, пациентите с умерена до тежка MR демонстрират полза по отношение на преживяемостта при ранна реваскуларизация. Този ефект може да се дължи както на самата процедура, така и отчасти на агресивната употреба на интрааортна балонна помпа при 86% от пациентите (88). В проучването STICH, което рандомизира 1212 пациенти със СН вследствие на исхемична кардиомиопатия към GDMT или GDMT + CABG, се наблюдава тенденция за подобрене на общата смъртност при CABG (HR 0,86, 95% CI 0,72–1,04, P = 0,12) (89). Вторичната крайна точка – сърдечно-съдова смъртност (HR 0,81, 95% CI 0,66–1,00, P = 0,05), е значимо подобрена при CABG, както и комбинираната крайна точка, включваща обща смъртност и хоспитализация по сърдечно-съдови причини (HR 0,74, 95% CI 0,64–0,85, P <0,001). Реваскуларизацията при исхемична кардиомиопатия може да доведе до подобряване на размера на LV и систолната функция, подобряване на симптомите на СН и намаляване на FMR. Kang *et al.* (90) провеждат нерандомизирано проучване при 185 пациента, подложени на коронарна реваскуларизация чрез PCI (n = 66) или CABG (n = 119). Сърдечно-съдовите събития са по-малко при CABG в сравнение с PCI (HR 0,499, 95% CI 0,25–0,99, P = 0,043). Няма проспективни рандомизирани проучвания, сравняващи CABG с PCI при пациенти с FMR, но това проучване предполага, че CABG вероятно е по-добра алтернатива. Тъй като обратното ремоделиране на LV след реваскуларизация не е непосредствено, обичайно е уместно да се изчака 3 месеца, за да се определи настъпването на значимо обратно ремоделиране и подобрене на FMR.

Интервенционална терапия за MR

Поведение спрямо MR по време на аорто-коронарен байпас

Насоките на АНА/ACC дефинират индикация от клас IIa за операция на митралната клапа при пациенти с хронична FMR, които са подложени на CABG или AVR (ниво на доказателство: C). За сравнение европейските насоки имат клас I (ниво на доказателство: C) за хирургична интервенция по време на CABG при пациенти с тежка MR и LVEF >30%. Хирургичната интервенция при FMR остава предизвикателство. Наличните доказателства сочат, че макар всяка степен на исхемична FMR да е свързана с неблагоприятна прогноза,

остава неясно дали хирургичната корекция на FMR подобрява преживяемостта. Остава противоречив и въпросът дали FMR е преди всичко маркер за по-лоша функция на LV (и преживяемост) или терапевтична цел.

При пациенти с исхемична FMR индикациите за предпочитаната хирургична процедура остават противоречиви, главно поради резистентността на MR и високата честота на рецидиви и липсата на доказателства за подобряване на преживяемостта след операция (91). Като цяло при пациентите с тежка исхемична MR, които се подлагат на CABG, е уместно да се проведе едновременно хирургична процедура за коригиране на MR, тъй като тежката исхемична MR обичайно не се подобрява само чрез реваскуларизация. Освен това наличието на остатъчна MR е свързана с повишена смъртност (92 – 96). Повечето проучвания обаче не успяват да демонстрират подобрен дългосрочен клиничен резултат (10 години) след хирургична корекция на FMR (97,98). При пациенти с умерена исхемична MR, добавянето на анулопластика на митралната клапа (MVA) към CABG не показва полза за преживяемостта (99). Това проучване обаче няма достатъчна статистическа мощ за анализ на преживяемостта, тъй като първичната му крайна точка е ремоделирането на LV. В подгрупа на проучването STICH (54) се наблюдава тенденция за полза от добавянето на MVA към CABG в сравнение с медикаментозна терапия. Пациентите с CABG + MVA имат по-ниска смъртност, но разликата не достига статистическа значимост. След корекция за изходни прогностични променливи, CABG в съчетание с митрална хирургия превъзхожда самостоятелното провеждане на CABG (HR 0,41, 95% CI, 0,22 – 0,77; P = 0,006). Трябва да се отбележи, че в това проучване решението за подхода по време на CABG не е рандомизирано, а зависи от преценката на хирурга.

Ретроспективен анализ от *Wu et al.* не успява да покаже полза от MVA спрямо медикаментозна терапия при неисхемичната кардиомиопатия по отношение на смъртността, имплантирането на LV помощно устройство или сърдечна трансплантация (98). Въпреки това в проучването ACORN, MVA със или без външно ограничаващо устройство на сърцето при пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA 3 – 4), LVEF $\leq$ 35% и LV дилатация, е свързана с прогресивно намаляване на масата на LV, повишена EF и индекс на сферичност, които съответстват на обратно ремоделиране (100). В проучването на

Braun et al., крайният диастолен размер на LV е най-добрият предиктор за степента на обратно ремоделиране, като пациентите с краен диастолен размер на LV ≤ 65 mm имат най-голяма полза (101). Това предполага, че по-ранната намеса може да бъде за предпочитане от изчаквателното поведение до развитие на тежка дилатация на LV.

Смяна на MV

Рестриктивната MVA в комбинация с CABG е най-често използваната техника за хирургично лечение на тежка исхемична MR от въвеждането ѝ през 1995 г. (102,103). Рандомизирано проучване не показва разлика по отношение на двугодишната смъртност и LV ремоделиране между смяна и хирургични техники без смяна и значително по-висока честота на рецидиви на умерена или по-висока MR в групата без смяна (104). Смяната на MV включва пълно запазване на подклапния апарат. MVA може да влоши притеглянето на постеромедиалния папиларен мускул, тъй като постеромедиалния анулус е изтласкан напред от пръстена, но позицията на самия папиларен мускул е непроменена (105 – 107). Хирургичното лечение на умерената исхемична MR е изследвано в рандомизирано проучване, сравняващо CABG срещу CABG + хирургична интервенция на MV. В това проучване MVA осигурява по-дълготрайна корекция на FMR, но не подобрява значимо преживяемостта, нежеланите събития или рехоспитализациите (99).

Перкутанни възможности

Разработени са различни перкутанни подходи за минимално инвазивно лечение на FMR, като целта е да се възстанови митралната функция без повишаване на периоперативния риск от традиционната хирургия (т.е. при работещо сърце без кардиопулмонален байпас или клампиране на аортата). Всяка перкутанна система е насочена към определен елемент от патофизиологията на MR. Тези устройства позволяват хирургично лечение на платна, смяна на хорда, промяна на пръстеновидната форма, промяна на геометрията на LV или дори пълна замяна на клапата. Въпреки че употребата на перкутанни подходи често е ограничена до пациенти с висок хирургичен риск, тяхната ефективност и полезност се увеличават с разработването на нови подобрения. Най-широко използваното от тях е MitraClip, което

представлява кобалтово-хромна скоба (клип), която свързва предното и задното платно по начин, аналогичен на шева на Alfieri.

MitraClip е използван при над 75 000 пациенти по целия свят и е с препоръка клас IIb за лечение на FMR в насоките на ACC/AHA и ESC за лечение на HF (70,108). MitraClip подобрява тежестта на MR, симптомите и води до обратно ремоделиране както при първична MR, така и при FMR (50,109 – 112). Резултатите показват намаление с 47% на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност (необходим брой за лечение 5.9, $P < 0.001$) и 38% намаление на общата смъртност на втората година (необходим брой за лечение 3.1, $P < 0.001$). MitraClip показва по-добри резултати при множество предварително уточнени вторични анализи, включително намаляване на тежестта на FMR, измерители за качество на живот и обратно ремоделиране на LV (113). Друго рандомизирано проучване, MITRAFR (Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation, NCT01920698) не показва подобрене в комбинираната крайна точка от смъртност или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност на първата година (114). Разликата между тези две проучвания може да се обясни с подбора на пациентите. Пациентите в COAPT имат по-голяма EROA (т.е. по-голяма степен на FMR) и по-малки LV обеми от пациентите в MITRAFR. Това означава, че пациентите с непропорционално по-тежка FMR спрямо обема на LV имат по-голяма полза от MitraClip спрямо тези с FMR с пропорционална тежест (115). Например в проучването BEST краен диастолен обем на LV ≥ 120 ml/m² е независим предиктор за смъртност. В COAPT индексът на крайния диастолен обем на LV е 101 ± 34 ml/m², което предполага, че увеличението на LV е леко и не е достатъчно, за да доведе до неблагоприятни резултати. В MITRAFR индексът на крайния диастолен обем на LV е 135 ± 35 ml/m², много над граничната точка за повишена смъртност. Повече от половината пациенти в MITRAFR имат EROA $< 0,3$ cm², което съответства на умерена MR. По този начин лечението на по-ниските степени MR при пациенти с много големи обеми на LV не води до клинична полза. Съвкупността от доказателства предполага, че пациентите с персистираща тежка симптоматична FMR, въпреки оптимизацията чрез GDMT, имат значителна полза от MitraClip, ако LV не е твърде голяма. Необходима е допълнителна оценка на тези две проучвания, за изясняване на групата пациенти, които биха имали полза.

Няколко устройства за анулопластика са разработени с помощта на различни подходи. Индиректната анулопластика през коронарния синус показва добри предварителни резултати (116), но е ограничена, тъй като коронарният синус надвишава лявата циркумфлексна коронарна артерия при значителен брой пациенти, често е на разстояние >1 cm от митралния анулус, особено при дилатация на LV и не позволява цялостна интервенция на пръстена. Устройствата за директна анулопластика позволяват достъп през лявото предсърдие чрез директни хирургични или транссептални техники. Такива устройства имат закрепващи системи за свързване към митралния пръстен и могат да бъдат затегнати чрез ТЕЕ водач, за да се постигне максимално намаляване на MR при работещо сърце. Недостатък на тези устройства е, че те не представляват цял пръстен. Като се има предвид 32% честота на рецидиви на значима MR в проучването CTSN с директна хирургична имплантация на ригидни цялостни пръстени, тези перкутанти анулопластични пръстени трябва да демонстрират устойчивост. Разработват се техники за възстановяване на хорда, но те са по-подходящи при първична дегенеративна MR, отколкото при FMR. Няколко устройства се разработват за транскатетърна смяна на митралната клапа (TMVR) чрез транспикален или транссептален подход. Подобно на TAVR, TMVR има потенциал за осигуряване на смяна на сърдечна клапа при високорискови пациенти и може да бъде особено подходяща при FMR. За разлика от TAVR, TMVR е по-трудна за разработка поради некръглата форма на митралния пръстен, наличието на потенциал за изтласкване на предното митрално платно в изходящия тракт на LV и трудностите при закрепването на устройството към предната част на митралния пръстен (аортомитрална завеса). Ползата и ефективността на тези устройства продължава да се проучва. Предвид резултатите от проучването COAPT, TMVR устройствата трябва да бъдат с трансфеморален достъп с подобен профил на безопасност на MitraClip.

2.5. Епидемиология

Митралната регургитация е преобладаваща сред всички заболявания на митралната клапа (117). Разпространението от 2% в общата популация е най-често сред възрастните пациенти (118).

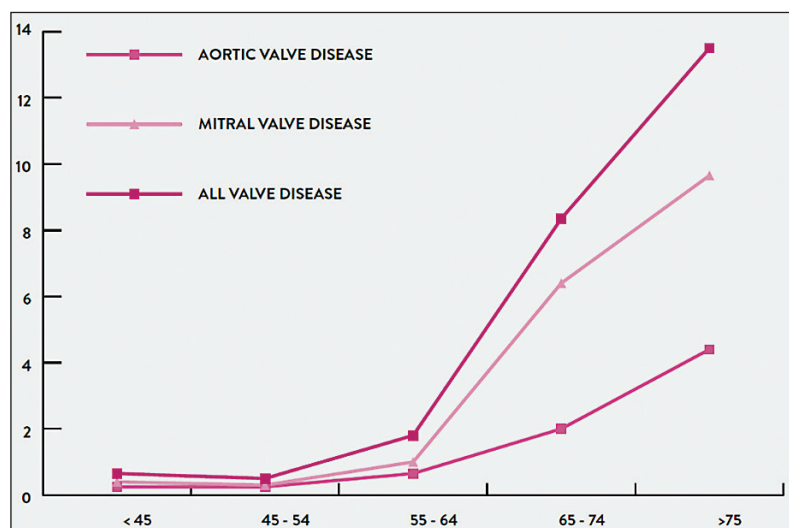
Клинично значима MR (умерена или по-тежка) се наблюдава при

<1% от пациентите на възраст под 50 години, но надвишава 10% при пациентите над 70 години (фиг. 2-5-1) (8).

MR е силно разпространена не само сред по-възрастните пациенти, но се среща по-често и при пациенти с определени заболявания:

- Сърдечна недостатъчност (HF): до 80% от хоспитализираните пациенти със сърдечна недостатъчност имат лека до тежка форма на (F) MR (119,120).

- Левокамерна систолна дисфункция: до 56,2% от пациентите с LV дисфункция имат лека до тежка форма на MR (121).



Фигура 2-5-1. Заболяемост от клапни сърдечни заболявания по възраст – честота в популационни проучвания (122).

В развитите страни митралната регургитация се нарежда на второ място (след аортната стеноза) сред клапните заболявания и засяга 9,3% от населението на възраст над 75 години (123).

Епидемиологичните проучвания показват, че разпространението на умерена или тежка MR нараства с възрастта (над 2,5 милиона пациенти в САЩ през 2000 г.) и се очаква да се удвои до 2030 г. поради увеличаването на продължителността на живота. Разпространението на клапните заболявания в САЩ нараства от 0,7% при пациенти на възраст между 18 и 44 години до 13,3% при пациенти над 75-годишна възраст. В Европа ситуацията е подобна, с преобладаваща митрал-

на регургитация, която се увеличава, въпреки намалената честота на ревматичните заболявания (123).

При поне 15 – 20% от пациентите със сърдечна недостатъчност и при 12% от пациентите на 30-ия ден от преживян остър миокарден инфаркт (AMI) е налице умерена до тежка MR. MR от всяка степен е налице при 25 – 50% от пациентите след AMI, независимо дали инфарктът е без или със елевация на ST сегмента (NSTEMI/STEMI). При пациенти с хронична и стабилна исхемична болест на сърцето, свързана с левокамерна дисфункция, исхемичната MR надхвърля 50% (123).

Следователно, въпреки че клапните сърдечни заболявания имат по-ниска честота в сравнение с AMI или HF, връзката между тези състояния, особено между коронарната болест и функционалната MR, подчертава необходимостта от фокус върху заболяванията на митралната клапа, като се имат предвид тяхната честота, необходимостта от лечение и последните терапевтични постижения (123).

2.6. Клинична картина и диференциална диагноза

Клинично представяне

Клиничните етапи на първичната хронична дегенеративна MR показват прогресиращ характер на заболяването (Таблица 2-6-1).

Таблица 2-6-1. Стадии на хронична първична митрална регургитация (MR) (по (69)).

Стадий	Определение	Анатомия на клапата	Хемодинамика на клапата*	Хемодинамични последици	Симптоми
A	В риск за MR	Лек MVP с нормална коаптация Леко удебеляване на клапата и ограничаване на платната	Няма MR джет или малка централна площ на джета <20% LA на Doppler Малка vena contracta <0.3 cm	Няма	Няма
B	Прогресивна MR	Тежка MVP с нормална коаптация Ревматични промени в клапата с ограничаване на платната и загуба на централна коаптация Предходен IE	Централен джет на MR 20 – 40% LA или късен систолен ексцентричен джет MR Vena contracta <0.7 cm RVol <60 mL RF <50% ERO <0.40 cm ² Ангиографска степен 1 – 2+	Леко разширяване на LA Без уголемяване на LV Нормално пулмонално налягане	Няма
C	Асимптомна тежка MR	Тежка MVP със загуба на коаптация или flail платно Ревматични промени в клапата с ограничаване на платната и загуба на централна коаптация Предходен IE Задебеляване на платната	Централен джет на MR >40% LA или холосистолен ексцентричен джет MR Vena contracta ≥0.7 cm RVol ≥60 mL RF ≥50% ERO ≥0.40 cm ² Ангиографска степен 3 – 4+	Умерено тежко или тежко LA уголемяване LV уголемяване Наличие на пулмонална хипертония в покой или при усилие C1: LVEF >60% и LVESD <40 mm C2: LVEF ≤60% и LVESD ≥40 mm	Няма

Стадий	Определение	Анатомия на клапата	Хемодинамика на клапата*	Хемодинамични последици	Симптоми
D	Симптоматична тежка MR	Тежка MVP със загуба на коаптация или flail платно Ревматични промени в клапата с ограничение на платната и загуба на централна коаптация Предходен IE Задебеляване на платната	Централен джет на MR >40% LA или холосистолен джет MR Vena contracta ≥ 0.7 cm RVol ≥ 60 mL RF $\geq 50\%$ ERO ≥ 0.40 cm ² Ангиографска степен 3 – 4+	Умерено или голямо увеличение на LA Увеличение на LV Налична пулмонална хипертония	Намален физически капацитет Задых при усилие

* Представени са няколко хемодинамични критерия за оценка на тежестта на MR, но не всички критерии за всяка категория пристъпват при всеки пациент. Класифицирането на тежестта на MR като лека, умерена или тежка зависи от качеството на данните и интегрирането на тези параметри заедно с други клинични доказателства.

ERO, Ефективен регургитационен отвор; IE, инфекциозен ендокардит; LA, ляво предсърдие; LVEF, фракция на изтласкване на лявата камера; LVESD, краен систолен размер на лявата камера; MVP, пролапс на митралната клапа; RF, регургитационна фракция; RVol, регургитационен обем.

Симптоми

Естеството и тежестта на симптомите при пациенти с хронична MR са функция на комбинация от взаимосвързани фактори, включително тежестта на MR; скоростта на нейното развитие; ниво на LA, пулмонално венозно и пулмонално артериално налягане; наличие на епизодични или хронични предсърдни тахиаритмии и наличие на свързана с това клапна, миокардна или коронарна артериална болест. Освен това може да се наблюдават симптоми, свързани с основната патогенна причина за MR (напр. ендокардит, SLE, синдром на Марфан). Много пациенти с тежка MR остават напълно безсимптомни, въпреки че внимателната анамнеза на пациента или семейството може да разкрие постепенно намаляване на функционалния капацитет. Симптомите могат да се появят при запазена контрактилна функция на LV при пациенти с хронична MR, които имат силно повишено пулмонално венозно налягане или AF. При други пациенти симптомите предшестват декомпенсацията на LV. При пациенти с ревматична MR времето между първоначалния пристъп на ревматична треска и развитието на симптоми обикновено е по-дълго, отколкото при тези с MS, често повече от две десетилетия. Хемоптизата и системната емболизация са по-рядко срещани при пациенти с изолирана или преобладаваща MR, отколкото при тези с MS. развитието на предсърдно мъждене влияе неблагоприятно върху хода, но не в такава степен, както при MS. И обратно, хроничната слабост и умора, последица от ниския сърдечен дебит, са по-важните характеристики при MR.

При пациенти с тежка хронична MR, които имат силно увеличено ляво предсърдие и относително лека LA хипертония (пациенти с увеличен LA кърмплайънс), PVR обичайно не се повишава значително. Вместо това основните симптоми, умора и изтощение, са свързани с намален сърдечен дебит. Десностранината СН, характеризираща се със застойна хепатомегалия, оток и асцит, може да бъде подчертана при пациенти с остра MR, повишен PVR и пулмонална хипертония. Ангина пекторис е рядко срещана, освен ако няма и налична CAD.

По-голямата част от пациентите с миксоматозна дегенерация и MVP са асимптоматични и остават такива през целия живот. Въпреки че по-ранни проучвания насочват вниманието към MVP синдром, включващ характерен систолен неизтласкващ клик и различни неспецифични симптоми като умора, сърцебиене, постурална ортостаза, тревожност и други невропсихиатрични симптоми, както и симптоми

на вегетативна дисфункция, тези асоциации не са потвърдени в контролирани проучвания (124). Как и дали тези симптоми са свързани с наличието на MVP не е ясно. Пациентите могат да се оплакват от синкоп, пресинкоп, палпитации, дискомфорт в гърдите, а когато MR е тежка, симптоми на диспнея при усилие и намален сърдечен резерв. Дискомфортът в гърдите може да е типичен както при ангина пекторис, но по-често е атипичен, тъй като е продължителен, не е ясно свързан с усилие и се прекъсва с кратки пристъпи на силна пронизваща апикална болка. Дискомфортът може да е вторичен от необичайно напрежение на папиларните мускули. При пациенти с MVP и тежка MR, симптомите (умора, диспнея и ограничение на физическата активност) обикновено преобладават. Пациентите с MVP също могат да развият симптоматични аритмии.

Физикален преглед

Палпацията на артериалния пулс е важна при разграничаването на аортната стеноза (AS) от MR, като и двете могат да предизвикат силен систолен шум в основата на сърцето и върха. Каротидният артериален пулс е рязък при тежка MR и забавен при AS; обемът на пулса може да бъде нормален или намален в присъствието на СН. Сърдечният импулс, както и артериалния пулс, е бърз и хипердинамичен. Той е изместен наляво и при слаби пациенти често се палпира вълна на LV пълнене.

Аускултация

Когато хроничната тежка MR е причинена от дефектни платна, S1, произлизащ от затварянето на митралната клапа, обичайно намалява. Широкото разделяне на S2 е често срещано и е резултат от съкращаването на LV, а по-ранния A2 – поради намалената резистентност при съкращение на LV. При пациенти с тежка пулмонална хипертония P2 е по-силен от A2. Увеличаване на скоростта на потока през митралния отвор по време на фазата на бързо пълнене често се свързва с трети сърдечен тон (S3), който не трябва да се тълкува като характеристика на СН при тези пациенти и това може да бъде придружено от кратък диастолен шум.

Систоличният шум е най-забележимата физикална находка и трябва да се отдиференцира от систоличния шум при AS, трикуспидална регургитация (TR) и дефект на междукамерната преграда (VSD). При по-

вечето пациенти с тежка MR систоличният шум започва веднага след нежен S1 и продължава след и дори може да се насложи с A2 поради постоянната разлика в налягането между LV-LA след затваряне на аортната клапа. Холосистоличният шум при хроничната MR обичайно е с постоянна интензивност, висок и е най-силен на върха, с честа ирадиация към лявата аксила и лявата инфраскапуларна област, особено ако джетът е насочен назад. Ирадиация към гръдната кост или аортната област обаче може да възникне при нарушения на задното платно и е особено често при пациенти с MVP и flail, засягащо това платно. Шумът показва малка промяна, дори при наличието на големи вариации на ударния обем на LV, както при AF. Това контрастира с повечето средно систолични (изтласкващи) шумове, като например при AS, които се различават значително по интензивност с ударния обем и следователно с продължителността на диастолата. Установена е ниска корелация между интензивността на систоличния шум и тежестта на MR. При пациенти с тежка MR, причинена от дилатация на LV, остър миокарден инфаркт или парапротезна клапа регургитация, или при пациенти, които имат изразени емфизем, затлъстяване, деформация на гръдния кош или протезна сърдечна клапа, систоличният шум може да бъде едва доловим или дори да липсва – т.нар. тиха MR.

Шумът при MR може да бъде холосистоличен, късен систоличен или ранен систоличен. Когато шумът е ограничен в късната систола, регургитацията обичайно е вторична по отношение на MVP, може да следват един или повече средно систолични клика и обикновено не е тежка. Такава късна систолна MR често се свързва с нормален S1, тъй като първоначалното затваряне на платната на митралната клапа може да бъде нарушено. Понякога може да се отбележи късен систоличен шум на дисфункция на папиларните мускули, който става по-силен или холосистоличен по време на остра миокардна исхемия и може да изчезне при облекчаване на исхемията. Средно систоличен клик, предшестваш среден до късен систоличен шум и реакцията на този шум към редица маневри, помага да се установи диагнозата MVP. Ранните систолични шумове са типични за острата MR. Когато v-вълната на LA е силно повишена при остра MR, шумът може да намалее или да изчезне в късната систола, тъй като градиентът на обратното налягане намалява. Нисък диастолен шум след S3 може да се чуе при пациенти с тежка MR дори без придружаваща MS.

Динамична аускултация

Аускултацията по време на позиционни промени или Валсалва може да бъде много полезна при характеризирането на шума при MR. Когато шумът при MR е холосистоличен, той обикновено се променя малко по време на дишане. Внезапното изправяне обаче обичайно намалява шума, докато клякането го увеличава. Късният систолен шум при MVP има обратни характеристики – намалява при клякане и се увеличава при стоене. По същия начин при Валсалва MVP клик може да се появи по-рано в систола с удължаване на шума. Холосистолният MR шум често е по-нежен при Валсалва и показва отговор наляво (т.е. преходно повишаване, което се случва шест до осем удара след преустановяване на прийома). Шумът при MR обичайно се усилва при изометрични физически усилия, като се диференцира от систолните шумове на клапна AS и обструктивна HCM, като и при двете намалява. Шумът при MR, причинен от LV дилатация, намалява интензивността и продължителността след ефективна терапия със сърдечни гликозиди, диуретици, почивка и особено вазодилататори.

Диагностика и оценка

Диференциална диагноза

Холосистоличният шум на MR прилича на този, произведен от VSD, но последният обикновено е най-силен на стерналната граница и често е придружен от трил в парастерналната област. Шумът при MR може също да бъде сбъркан с този при TR, но последният обичайно е с по-ниска височина и се чува най-добре по лявата стернална граница, с увеличаване по време на вдишване и подчертана v-вълна и u-затихване в JVP.

Когато *chordae tendineae* към задното платно на митралната клапа се разкъса, регургитационната струя често е насочена напред, така че попада върху атриалния септум, съседен на аортния корен и причинява силен систолен шум в основата на сърцето, който може да се сбърка с този на AS. От друга страна, когато се разкъса предното платно, струята обикновено е насочена към задната стена на лявото предсърдие, а шумът пропагира към аксилата и може да се предаде към гръбначния стълб или дори в горната част на главата.

Пациентите с ревматично заболяване на митралната клапа показват спектър от аномалии, вариращи от чиста MS до чиста MR. Наличието на S3, бърза вълна на пълнене на LV и подчертан LV импулс

при палпация и нежен S1 насочват към преобладаваща MR. За разлика от това, акцентуиран S1, подчертан OS с кратък интервал A2-OS и нежен, къс систоличен шум насочват към преобладаваща MS. Изясняването на преобладаващата клапна лезия може да бъде усложнено от наличието на холосистоличен шум на TR при пациенти с чиста MS и белодробна хипертония; този шум понякога може да се чуе на върха, когато дясната камера е силно увеличена и следователно може да се обърка с шума при MR.

2.7. Препоръки за лечение на митрална регургитация

Препоръките на Европейското дружество по кардиология и Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия ESC/EACTS за поведение при клапни сърдечни заболявания от 2017 г. („2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“) (13,125) дават насоки за диагностиката и лечението на пациенти с митрална регургитация.

Митралната регургитация е второто по честота показание за клапна хирургия в Европа. Важно е да се направи разграничение между първичната и вторичната митрална регургитация, особено по отношение на хирургичното и транскатетърното терапевтично поведение (13,125).

2.7.1. Първична митрална регургитация

При първичната митрална регургитация един или няколко от компонентите на митралния клапен апарат са пряко засегнати. Най-често срещаната етиология е дегенеративната (пролапс, халтаво платно). Ендокардитът като една от причините за първична митрална регургитация се обсъжда в специфични препоръки на ESC (13,125).

2.7.1.1. Оценка

Ехокардиографията е основното изследване за оценка на тежестта и механизма на митралната регургитация, последствията ѝ за LV функция и ремоделиране, налягането и размерите на лявото предсърдие (LA) и пулмоналната циркулация, както и възможностите за извършване на пластика (13,125).

Количествената ехокардиографска оценка трябва да се направи по интегрален начин, включващ качествени, полуколичествени и коли-

чествени параметри. Критериите за дефиниране на тежка първична митрална регургитация са обобщени в табл. 2-7-1-1-1 (13,125).

Табл. 2-7-1-1-1. Ехокардиографски критерии за дефиниране на тежка клапна регургитация: интегриран мултипараметричен подход според съвременните клинични ръководства на European society of cardiology (ESC) (13,125).

Критерии	Митрална регургитация	
Качествени		
Клапна морфология	Патологично подвижно платно/руптура на папиларен мускул/голям коаптационен дефект	
Цветен регургитационен джет на кръвотока	Много голям централен джет или пристенен завихрен ексцентричен джет, достигащ задната стена на LA	
CW сигнал на регургитационния джет	Плътен/триъгълен	
Други	Голяма зона на смесване ^a	
Полуколичествени		
Ширина на вена контракта (mm)	≥7 (>8 при двукухинен) ^b	
Обратен венозен кръвоток ^c	Обратен систолен кръвоток в пулмоналните вени	
Вливане	Е-вълна доминантна ≥1.5 m/s ^d	
Други	Митрален TVI/аортен TVI >1.4	
Количествени		
	Първична	Вторична ^h
(EROA (mm2))	≥40	≥20
Регургитационен обем (mL/удар)	≥60	≥30
+ дилатация на сърдечни кухини/съдове	LV, LA	

Използвани означения: CW = непрекъснат Доплер; EDV = теледиастолна скорост; EROA = ефективна площ на регургитационния отвор; LA = ляво предсърдие/левопредсърден (а,о,и); LV = лява камера/левокамерен (а,о,и); PISA = Proximal Isovelocity hemispheric Surface Area, площ на проксималната изоскоростна повърхност; RA = дясно предсърдие/деснопредсърден (а,о,и); RV = дясна камера/деснокамерен (а,о,и); TR = трикуспидална регургитация; TVI = интеграл време – скорост.

а – При граница на Nyquist 50 – 60 cm/s.

б – Средна стойност от апикалните четири- и двукухинни проекции.

с – В отсъствие на други причини за систолно отслабване (предсърдно мъждене, повишено предсърдно налягане).

d – При липса на други причини за повишено LA налягане и за митрална стеноза.

e – При липса на други причини за повишено RA налягане.

f – Полувермето на налягане се скъсява с повишаване на LV диастолно налягане, терапия с вазодилататори и при пациенти с дилатирана аорта с повишен комплайанс, а се удължава при хронична аортна регургитация.

g – Базална промяна на границата на Nyquist с 28 cm/s.

h – При вторична митрална регургитация се използват различни прагове, при което EROA >20 mm² и регургитационен обем >30 mL идентифицират подгрупа пациенти с повишен риск от сърдечни усложнения.

При ехокардиографска оценка на MR трябва да се направи прецизно анатомично описание на лезиите при използване на сегментната и функционална анатомия, съгласно класификацията на Carpentier, с цел оценка на възможностите за пластика (хирургична или катетърна). С трансторакална ехокардиография (ТТЕ) се прави оценка на размера на митралния пръстен и на наличието на калциноза (13,125).

В повечето случаи диагнозата се поставя с ТТЕ, но се препоръчва и трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ), особено при субоптимално качество на образа и задължително за оценка пригодността за имплантиране на MitraClip. Триизмерната ехокардиография предоставя допълнителна информация за целите на избора на подходяща стратегия за корекция (13,125).

Последиствията от митралната регургитация върху камерната функция се установяват чрез измерване на LV размери и LV фракцията на изтласкване. LA размери и обеми, систолното пулмонално артериално налягане, трикуспидалната регургитация и размер на пръстена и RV функция са важни допълнителни параметри (13,125).

Определянето на функционалния капацитет и симптоматиката чрез кардио-пулмонален тест с натоварване може да бъде полезно при безсимптомни пациенти. Ехокардиографията при усилие (стрес-ехокардиография) е полезна за количествена оценка на провокираните при физическо натоварване промени относно митралната регургитация, систолното белодробно артериално налягане и LV функция. Тя може да бъде особено полезна при пациенти със симптоми и несигурна тежест на митралната регургитация въз основа на измерванията, извършени в покой. При безсимптомни пациенти значимото увеличение на пулмоналното артериално налягане при натоварване (>60 mmHg) се смята за признак с прогностична стойност. Оценката на

глобалния надлъжен стрейн би могла да има потенциално значение за откриване на субклинична LV дисфункция, но е ограничена от нееднакъвия алгоритъм използван в различни ехокардиографски звена (13,125).

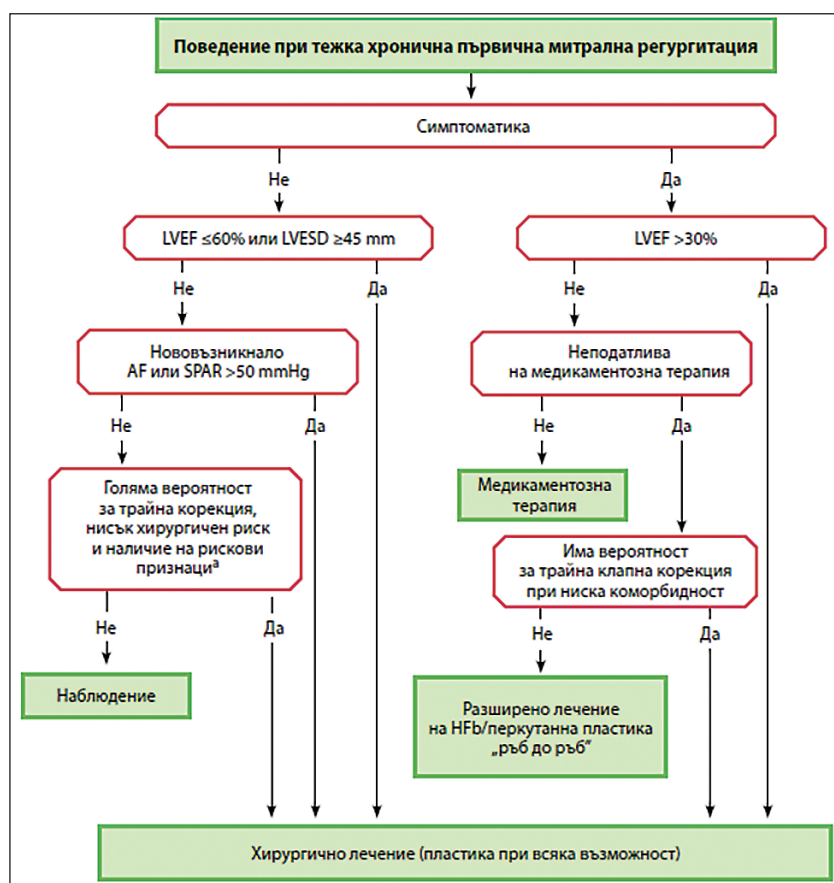
При митрална регургитация се наблюдава неврохормонална активация, което извежда на преден план потенциалното значение на повишените нива на BNP и на промяната в BNP като предиктори за клиничен изход (особено за поява на симптоматика). Ниските стойности на плазмения BNP имат висока негативна предсказваща стойност и могат да помогнат при проследяване на безсимптомни пациенти (13,125).

Тъй като ехокардиографските измервания на пулмоналното налягане могат да се разминават с инвазивните измервания, данните трябва да бъдат потвърдени инвазивно чрез деснокамерна сърдечна катетеризация, когато то се счита за съществено показание за хирургия от страна на сърдечния екип (13,125).

2.7.1.2. Показания за радикална намеса

Неотложна хирургия е показана при пациенти с остра тежка митрална регургитация. В случай на папиларно-мускулна руптура най-често е необходимо клапно протезиране (13,125).

Показанията за хирургия при тежка хронична първична митрална регургитация са показани в табл. 2-7-1-2-1 (показания за намеса при тежка първична митрална регургитация) и на фиг. 2-7-1-2-1 (13,125).



Фиг. 2-7-1-2-1. Поведение при тежка хронична първична митрална регургитация (13,125).

Използвани означения: AF = предсърдно мъждене; BSA = площ на телесната повърхност; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; HF = сърдечна недостатъчност; LA = левопредсърден; LVEF = левокамерна фракция на изтласкване; LVESD = левокамерен телесистолен диаметър; SPAP = систолно пулмонално артериално налягане.

а – Когато има голяма вероятност за трайна нискорискова клапна корекция, трябва да се има предвид пластика на клапата (IIa C) при пациенти с LVESD ≥ 40 mm и наличие на една от следните характеристики: халтаво платно или LA обем ≥ 60 mL/m² BSA при синусов ритъм.

б – Разширеното лечение на HF включва: CRT; устройства за камерна поддръжка, устройства за камерно ограничаване; сърдечна трансплантация.

Таблица 2-7-1-2-1. Показания за намеса при тежка първична митрална регургитация (13,125).

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Пластиката на митралната клапа трябва да бъде предпочитан метод, когато се очакват трайни резултати.	I	C
Хирургия е показана при симптомни пациенти с LVEF >30%.	I	B
Хирургия е показана при безсимптомни пациенти с LV дисфункция (LVESD $\geq$ 45mm ^c и/или LVEF $\leq$ 60%).	I	B
Хирургия трябва да се има предвид при безсимптомни пациенти със запазена LV функция (LVESD <45 mm и LVEF >60%) и предсърдно мъждене, дължащо се на митралната регургитация или пулмоналната хипертония ^d (систолично пулмонално налягане в покой >50 mmHg).	IIa	B
Хирургия трябва да се има предвид при безсимптомни пациенти със запазена LVEF (>60%) и LVESD 40 – 44 mm ^c , ако има голяма вероятност за пластика с траен резултат, хирургичният риск е нисък, корекцията се извършва в сърдечен клапен център и при наличие на най-малко една от следните характеристики: • халтаво (flail) платно; • наличие на значима LA дилатация (обемен индекс $\geq$ 60 mL/m2 BSA) при синусов ритъм.	IIa	C
Пластика на митралната клапа трябва да се има предвид при симптомни пациенти с тежка LV дисфункция (LVEF <30% и/или LVESD >55 mm), рефрактерни на медикаментозна терапия, когато вероятността за успешна корекция е голяма, а коморбидността е ниска.	IIa	C
Митрално клапно протезиране може да се има предвид при симптомни пациенти с тежка LV дисфункция (LVEF <30% и/или LVESD >55 mm), рефрактерни на медикаментозна терапия, когато вероятността за успешна пластика е малка, а коморбидността е ниска.	IIb	C
Перкутанна edge-to-edge процедура може да се обсъжда при пациенти със симптоматична тежка първична митрална регургитация, които покриват съответните ехокардиографски критерии за извършването ѝ и се преценяват като иноперабилни или с висок хирургичен риск, с цел избягване на безполезна намеса.	IIb	C

Използвани означения: BSA = площ на телесната повърхност; LA = левопредсърдна; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна фракция на изтласкване; LVESD = левокамерен телесистолен диаметър; SPAP = систолно пулмонално артериално налягане.

a – Клас на препоръките.

b – Ниво на доказателственост.

c – Посочените граници се отнасят за възрастни със средни размери, а при необичайно дребни или едри пациенти може да се наложи корекция.

d – Ако повишеното SPAP е единственото показание за хирургия, стойностите трябва да бъдат потвърдени с инвазивно изследване.

- Клас на препоръките I – Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).

- Клас на препоръките IIa – Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.

- Клас на препоръките IIb – Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.

- Ниво на доказателственост B – Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.

- Ниво на доказателственост C – Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

Хирургичното лечение е категорично показано при всички симптомни пациенти с тежка първична митрална регургитация, докато $LVEF \leq 60\%$ или $LVEDS \geq 45$ mm, предсърдно мъждене и систолно пулмонално налягане ≥ 50 mmHg са лош прогностичен белег, независимо от симптомния статус и по тази причина са показание за хирургия при безсимптомни пациенти. При пациенти с пролапс на митралната клапа (халтаво платно) като основен механизъм за възникване на MR има съобщения, че $LVEDS$ 40 – 44 mm предсказва по-лош клиничен изход в сравнение с $LVEDS < 40$ mm. Установено е, че и значимата LA дилатация при синусов ритъм е предиктор за неблагоприятен клиничен изход. При наличие на двата последни признака трябва да се има предвид извършване на хирургия само в сърдечни клапни центрове и при нисък хирургичен риск. Нарастването на систолното пулмонално налягане > 60 mmHg при ехокардиография при усилие се предлага също като критерий за рискова стратификация. Все пак последните критерии, които биха могли да се използват за насочване към хирургия, не са достатъчно добре дефинирани, за да бъдат включени в настоящите клинични препоръки (13,125).

Внимателното изчакване е безопасна стратегия при безсимптомни пациенти с тежка първична митрална регургитация, при които няма нито едно от гореспоменатите инструментални показания за хирургия, а в идеалния случай те се проследяват в сърдечен клапен център. (13,125).

Въпреки отсъствието на рандомизирано сравнение между резултатите от клапно протезиране и от пластика, широко е възприето, че ако е осъществима, клапната пластика е предпочитано лечение. Ос-

новно значение има постигането на клапна пластика с дълготраен ефект. Дегенеративната митрална регургитация, дължаща се на сегментен клапен пролапс, може да бъде коригирана при нисък риск от рецидив на митралната регургитация и от реоперация. Пластичната коригируемост на ревматичните лезии, обширният клапен пролапс и в още по-голяма степен на митралната регургитация с калциноза на платната или обширна ануларна калциноза е още по-голямо предизвикателство. Пациенти с очаквана сложна корекция трябва да бъдат подложени на хирургия в центрове с натрупан опит по отношение на пластиките и голям обем на клапни корекции, ниска оперативна смъртност и документиран трайни резултати. При липса на възможности за клапна корекция се предпочита митрално клапно протезиране със съхраняване на подклапния апарат. Допълнителна пластика на трикуспидалната клапа трябва да се извърши при показания за трикуспидална клапна хирургия (13,125).

През последните години бяха разработени различни транскатетърни митрални клапни интервенции, целящи корекция при първична митрална регургитация чрез транссептален или трансапикален достъп. Сред транскатетърните процедури понастоящем единствено митралната корекция edge-to-edge (апроксимация ръб-до-ръб) е широко възприета. Опитът с транскатетърната анулопластика, трансапикалната хордална имплантация или трансапикалното клапно протезиране е ограничен и все още не могат да бъдат дадени общи препоръки. Транскатетърното митрално клапно лечение трябва да бъде обсъдено при симптомни пациенти, които са с висок хирургичен риск или са неоперабилни. Перкутанната пластика edge-to-edge като цяло е безопасна и може да доведе до облекчаване на симптоматиката и да осигури обратно LV ремоделиране. Въпреки набирането на сериозен опит с пластиката edge-to-edge (най-вече със системата MitraClip), трябва да се има предвид, че честотата на остатъчната митрална регургитация за срок от 5 години е по-висока, отколкото при хирургична корекция (13,125).

2.7.1.3. Лекарствена терапия

При остра митрална инсуфициенция се прилагат нитрати и диуретици с цел понижаване на наляганията на пълнене. Натриевият нитропрусид понижава следнатоварването и регургитационната фрак-

ция. Инотропните средства и интрааортната балонна помпа са от полза при хипотония и хемодинамична нестабилност (13,125).

При хронична митрална регургитация с добра камерна функция липсват доказателства в подкрепа на профилактичната употреба на вазодилататори, включително ACE инхибитори. Все пак при развитие на сърдечна недостатъчност при пациенти, които не са подходящи за хирургия, или когато симптоматиката персистира след операция, трябва да се имат предвид ACE инхибитори. При тази група пациенти е подходящо и употребата на бета-блокери и блокери на минералкортикоидните рецептори (спиронолактон или еплеренон) (13,125).

2.7.1.4. Периодично изследване

Безсимптомните пациенти с тежка митрална регургитация и LVEF >60% трябва да се контролират клинично и ехокардиографски на всеки 6 месеца, в идеалния случай в структури на кардиологичен клапен център. По-стриктен клиничен и ехокардиографски контрол е необходим, когато липсва предшестваща оценка и когато измерените параметри показват значими динамични промени или близки до граничните стойности. При достигане на посочените в препоръките показания за хирургия, ранната хирургия (в рамките на 2 месеца от момента на установяване на посочените параметри) е свързана с по-добър клиничен изход. Безсимптомни пациенти с умерена митрална регургитация и запазена LV функция могат да бъдат контролирани веднъж годишно, а ехокардиография трябва да се провежда веднъж на 1 – 2 години (13,125).

2.7.2. Вторична митрална регургитация

При вторична митрална регургитация („функционална митрална регургитация“, FMR) клапните платна и хорди са структурно нормални, а митралната регургитация произтича от нарушение на баланса между силите, водещи до затваряне и фиксиране на клапата, в резултат на промени в LV геометрия, както и раздалечаване на платната при увеличаване на LV размери. Тези механизми за възникване на MR се наблюдават най-често при дилатативна или исхемична кардиомиопатия. Подлежащият механизъм може да бъде и ануларна дилатация при пациенти с хронично предсърдно мъждене и увеличени LA размери (13,125).

2.7.2.1. Оценка

Ехокардиографията има основно значение за поставяне на диагнозата вторична митрална регургитация. При вторичната митрална регургитация са предложени по-ниски граници за дефиниране на тежка митрална регургитация в сравнение с първичната митрална регургитация (20 mm^2 за ефективната площ на регургитационния отвор (EROA) и 30 mL за регургитационния обем), поради отношението им към прогнозата. Не е ясно обаче дали прогнозата се повлиява по независим начин от митралната регургитация в сравнение с LV дисфункция. Досега не е доказано подобряване на преживяемостта при намаляване на вторичната митрална регургитация (13,125).

По отношение на митралното клапно лечение (хирургия или перкутанна пластика edge-to-edge) при вторична митрална регургитация, границите на тежестта на митралната регургитация, налагаща намеса, все още се нуждаят от потвърждаване в клинични изпитвания. Тежестта на вторичната митрална регургитация трябва да бъде оценявана повторно след оптимизирано медикаментозно лечение. Тежестта на трикуспидалната регургитация и RV размери и функция също трябва да бъдат определени (13,125).

Вторичната митрална регургитация е динамично състояние; ехокардиографското измерване на митралната регургитация по време на натоварване може да осигури прогностична информация относно динамично променящите се показатели. Изследванията за миокарден виталитет могат да бъдат полезни при пациенти с вторична исхемична митрална регургитация, за да се определи дали са потенциални кандидати за комбинирана хирургия, включваща коронарна реваскуларизация и митрална клапна корекция (13,125).

2.7.2.2. Показания за радикална терапевтична намеса

Наличието на хронична вторична митрална регургитация е свързано с влошена прогноза. За разлика от ситуацията при първична митрална регургитация обаче, до момента няма доказателства, че намаляването на вторичната митрална регургитация води до подобряване на преживяемостта. Ограничените данни по отношение на вторичната митрална регургитация водят след себе си до по-слаба доказателственост на препоръките за лечение (табл. 2-7-2-2-1) и подчертават значението на лекуващия екип за вземане на решение. Според клиничните ръководства в този мултидисциплинарен сърдечен екип

трябва да бъдат включени и специалисти по сърдечна недостатъчност и по електрофизиология (13,125).

При пациенти с CAD, подложени на реваскуларизация, оценката и решението за намеса (или ненамеса) върху исхемичната митрална регургитация трябва да се вземе преди операцията, тъй като общата анестезия може да доведе до значително намаление на тежестта на регургитацията. Когато оценката на митралната регургитация се прави интраоперативно, приложението на остра обемна провокация и повишаването на следнатоварването може да бъде от полза (13,125).

Табл. 2-7-2-2-1. Показания за митрална клапна радикална корекция при хронична вторична митрална регургитация ^c (13,125).

Препоръки	Клас а	Ниво b
Хирургия е показана при пациенти с тежка вторична митрална регургитация, подложени на CABG и LVEF >30%.	I	C
Хирургия трябва да се има предвид при симптомни пациенти с тежка вторична митрална регургитация, LVEF <30%, но с възможности за реваскуларизация и данни за миокарден виталитет.	IIa	C
Когато не е показана реваскуларизация, хирургия може да се има предвид при пациенти с тежка вторична митрална регургитация и LVEF >30%, които остават симптомни, въпреки оптималното медикаментозно лечение (включително при показания и CRT) и са с нисък хирургичен риск.	IIb	C
Когато не е показана реваскуларизация, а хирургичният риск не е нисък, може да се вземе предвид перкутанна edge-to-edge процедура при пациенти с тежка вторична митрална регургитация и LVEF >30%, които остават симптомни, въпреки оптималното медикаментозно лечение (включително при показания и CRT) и които имат ехокардиографски данни за подходяща клапна морфология, с цел избягване на безполезна намеса.	IIb	C
При пациенти с тежка вторична митрална регургитация и LVEF <30%, които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение (включително при показания и CRT) и които нямат нужда от реваскуларизация, може да се обсъди перкутанна edge-to-edge процедура или клапна хирургия след внимателна преценка за показания за устройство за камерно подпомагане или сърдечна трансплантация, в зависимост от индивидуалните характеристики на пациента.	IIb	C

Използвани означения: CABG = коронарна артериална байпас-хирургия; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция.

a – Клас на препоръките.

b – Ниво на доказателственост.

c – Справка с количествена оценка на вторичната митрална регургитация, която трябва винаги да се прави в условията на оптимално лечение.

- Клас на препоръките I – Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).

- Клас на препоръките IIa – Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.

- Клас на препоръките IIb – Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.

- Ниво на доказателственост C – Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

Оптималният хирургичен подход остава спорен. Макар че предпочитаният метод е митрална клапна пластика с пълен ринг с по-малък размер, целяща възстановяване на коаптацията на платната и ликвидиране на инсуфициенцията, при пациенти с наличие на ехокардиографски рискови фактори за остатъчна или рекурентна митрална регургитация трябва да се има предвид клапно протезиране (13,125).

Показанията за хирургия при вторична митрална регургитация са особено рестриктивни, когато няма показания за едноетапна реваскуларизация, поради значимата оперативна смъртност, по-високата честота на рецидивираща митрална регургитация и отсъствието на доказана полза за преживяемостта (13,125).

Перкутанната пластика edge-to-edge при вторична митрална регургитация е нискорисков вариант, но ефикасността ѝ да намали митралната регургитация остава по-малка, отколкото при хирургия. Тя може да облекчи симптоматиката, функционалния капацитет и качеството на живота и може да доведе до обратно LV ремоделиране. Според настоящите клинични препоръки, подобно на хирургията, все още не е доказана полза по отношение на преживяемостта в сравнение с оптимална медикаментозна терапия (13,125).

При пациенти със значително понижена LV функция (фракция на изтласкване $\leq 30\%$) и без възможности за реваскуларизация, които остават симптомни въпреки оптималното лечение за сърдечна недостатъчност (включително сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) при наличие на показания), изборът между палиативно лечение на митралната регургитация (катетърно или хирургично устройство за камерна поддръжка, сърдечна трансплантация) и продължаваща консервативна терапия трябва да бъде направен след внимателна индивидуална оценка на пациента. Клапната намеса в повечето случаи не

е решение, когато фракцията на изтласкване е <15%. Няма консенсус относно поведението при умерена исхемична митрална регургитация при пациенти, подлежащи на CABG. Рандомизирано контролирано проучване не установява полза от едноетапна клапна хирургия. Ако бъдат установени данни за миокарден виталитет и ако коморбидността е ниска, по-логично е да се има предвид комбинирана коронарна и клапна хирургия. При пациенти с възможности за извършване на тест с натоварване, когато се установи диспнея при усилие и голямо нарастване на тежестта на митралната регургитация и систолното пулмонално артериално налягане, решението е в полза на комбинирана хирургия (13,125).

2.7.2.3. Лекарствена терапия

Оптимална медикаментозна терапия в съответствие с препоръките за поведение при сърдечна недостатъчност трябва да бъде първата стъпка при всички пациенти с вторична митрална регургитация. Необходима е допълнителна преценка на показанията за устройство за CRT в съответствие с препоръките за ресинхронизираща терапия. При персистиране на симптоматиката след оптимизиране на конвенционалната терапия за сърдечна недостатъчност, е необходима преценка на възможностите за радикална митрална клапна намеса (13,125).

2.7.3. Основни изводи

- Ехокардиографията има основно значение за оценка на етиологията на митралната регургитация, както и на клапната анатомия и функция. За оценка на тежестта на митралната регургитация е нужен интегрален подход.

- Показанията за радикална намеса при първична митрална регургитация се определят от симптоматиката и рисковата стратификация, която включва определяне на камерната функция и размери, наличието на предсърдно мъждене, систолно пулмонално налягане и LA размери.

- При вторична митрална регургитация няма окончателни доказателства за полза по отношение на преживяемостта след митрална клапна интервенция. При пациенти с показания за CABG се препоръчва едноетапна митрална хирургия, която може да се има предвид, когато липсват показания за реваскуларизация при пациенти,

оставащи симптомни, въпреки оптималната медикаментозна терапия (включваща CRT при съответни показания), или които са с нисък хирургичен риск.

- При хирургия, митралната клапапластика е предпочитаният метод, но при пациенти с неблагоприятни морфологични особености трябва да се има предвид митрално клапно протезиране.

- Клиничния изход от митралната клапапластика зависи от опита на хирурга и обема на извършените намеси в съответния център.

- При пациенти с висок хирургичен риск може да се обсъжда перкутанна пластика edge-to-edge при избягване на безполезни намеси, особено при пациенти с LVEF<15% (13,125).

2.8. Алтернативни здравни технологии

Съобразно терапевтичната си индикация и имплантирането на MitraClip при пациенти с умерено тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и които остават симптомни, въпреки оптимално медикаментозно лечение, медицинското изделие е безалтернативен подход за контрол на заболяването.

2.9. Таргетна популация

Значителни клинични ползи са отчетени след процедурата с MitraClip при следните групи пациенти:

- Пациенти с дегенеративна MR, които не са подходящи кандидати за хирургия (126);

- Пациенти с тежка дисфункция на LV, неподатливи на медикаментозна терапия (127,128);

- Пациенти с тежка HF, въпреки оптимална медикаментозна терапия (129);

- Пациенти, които имат MR, но не реагират на сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) (112);

- Пациенти с двуклапна болест, която включва както тежка аортна стеноза, така и тежка MR (130).

2.10. Транскатетърно възстановяване на митралната клапа

2.10.1. Описание на здравната технология MitraClip

Медицинското изделие MitraClip за реконструкция при тежка митрална клапна регургитация чрез тъканна апроксимация ръб-до-ръб е имплантирано за първи път на човек през 2003 г., получава първоначално одобрение за употреба в Европа (СЕ марка) през 2008 г. и одобрение от FDA през 2013 г. първо за употреба при първична MR, а след това през 2019 г. и при пациенти с функционална MR (4).

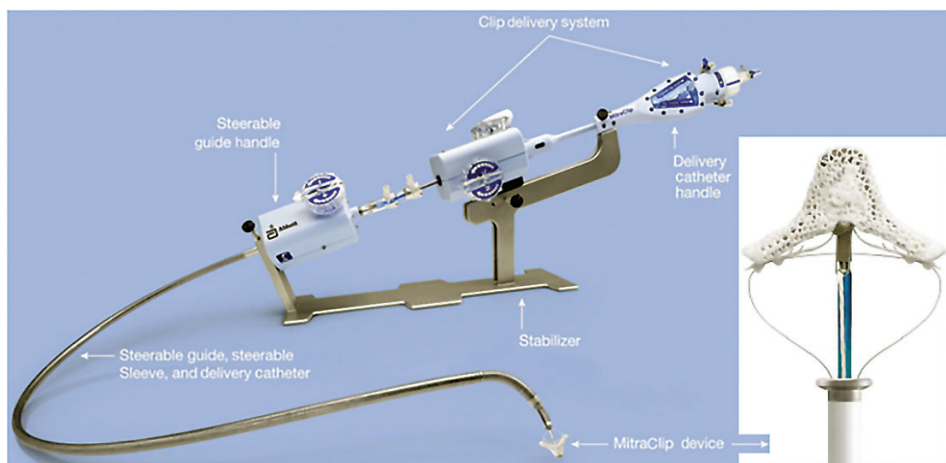
2.10.2. Характеристики на здравната технология MitraClip

Системата MitraClip е първата в своя клас минимално-инвазивна транскатетърна терапевтична възможност, залегнала като индикация в клиничните ръководства, за пациенти с умерено тежка и тежка дегенеративна митрална регургитация (DMR) или функционална митрална регургитация (FMR), които не се считат за подходящи кандидати за конвенционална хирургична операция на митралната клапа (131).

MitraClip е транскатетърна технология, базирана на техниката за хирургично възстановяване по Alfieri: edge-to-edge (132).

Първата в световен мащаб имплантация на MitraClip е извършена през 2003 година от Jose Condado в Каракас, Венецуела при 55-годишна пациентка с 4+ степен митрална регургитация и забранително висок оперативен риск. Заслужава да се отбележи, че пациентката е жива и днес, 18 години след имплантацията.

Системата MitraClip се състои от катетър за позициониране и ориентиране на системата (Steerable Guide Catheter, SGC) с 2 бутонa, чрез които операторът фиксира катетъра и поставя клипа по контролиран начин. Устройството MitraClip има 2 рамена, покрити с полиестерна тъкан и работи чрез захващане и приближаване на ръбовете на предното и задното митрално платно при пациенти с тежка форма на MR. Предпазна мрежеста тъкан прикрепва клипа към системата, за да предотврати неочаквано и нежелано емболизиране (фиг. 2-10-2-1) (4).



Фигура 2-10-2-1. Компоненти на системата MitraClip

2.10.3. Етапи на процедурата, включваща MitraClip

- Докато пациентът е под обща анестезия се извършва трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) и се визуализират платната на митралната клапа. Посредством трансфеморален венозен достъп се прави трансептална пункция в интератриалната ямка (*fossa ovale*), за да се постави катетър за позициониране и ориентиране на системата в лявото предсърдие (Фигура 2-10-3-1А). Позовавайки се на резултатите от ТЕЕ, гранични стойности от 0,20 cm² и 1 cm, съответно на площта и дължината на v. *Contracta*, може да са предиктори, че пациентът се нуждае от повече от едно изделие MitraClip за лечение на MR (133).

- Водещият катетър е 24F (френча) проксимално и се стеснява до 22F в точката, в която се преминава през междупредсърдната преграда. Клипсът е покрит с дакрон и има две рамена – щипки, които се отварят и затварят от контролния механизъм на CDS. На вътрешната част на щипката са разположени 2 захващащи елемента (шипчета). Всяко захващане съвпада с всяко рамо и спомага за стабилизиране на платната на клапата, тъй като те се улавят по време на затварянето върху рамената на клипса. Рамената на клипса са покрити със специална полиестерна тъкан, допълнително стимулираща растежа на тъканите.

Протокол на имплантиране

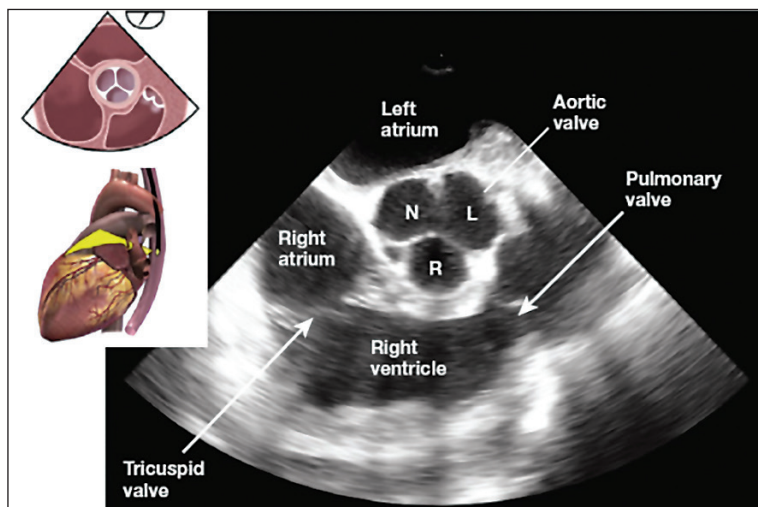
Процедурата по имплантиране на MitraClip се осъществява в катетеризационна лаборатория под обща анестезия чрез използване на

флуороскопия и задължителна трансезофагеална ехокардиография с 3D в реално време с цел навигация и прецизиране на имплантацията. Четири са основните стъпки за провеждане на процедурата: 1) осигуряване на съдов достъп, трансептална пункция и позициониране на управляемия катетър в лявото предсърдие; 2) управление на водещия катетър и системата за имплантация на клипове (CDS) в лявата камера и перпендикулярно ориентиране на системата спрямо митралната клапа в две плоскости; 3) захващане на платната и затваряне на щипките; 4) освобождаване на клипа и отстраняване на системата за доставяне. Трансезофагеалната ехокардиография (ТЕЕ) в реално време с 3D реконструкция е най-важното средство за изобразяване, което води до прецизност на процедурата по имплантиране и намалява риска от усложнения. Интегрирането на 3D ТЕЕ в обичайна практика драстично съкращава времето за процедурата и повишава ефективността ѝ. Многопластовата визуализация на 3D ТЕЕ позволява да се покажат едновременно две ортогонални равнини, което позволява прецизно манипулиране на катетрите по време на процедурата. Трансепталната пункция е ключова ранна стъпка в процедурата. Добрата трансептална пункция улеснява принципно сложната процедура, докато субоптималната пункция би удължила процедурата ненужно. Оптималното изобразяване е от основно значение за целта. Трансепталната пункция е прецизна манипулация, която трябва да се осъществи в зоната на fossa ovalis на 3.5 – 4.0 cm над линията на коаптацията на митралните клапни платна. Такава точна локализация на трансепталната пункция може да се постигне единствено чрез акуратното водене от ТЕЕ.

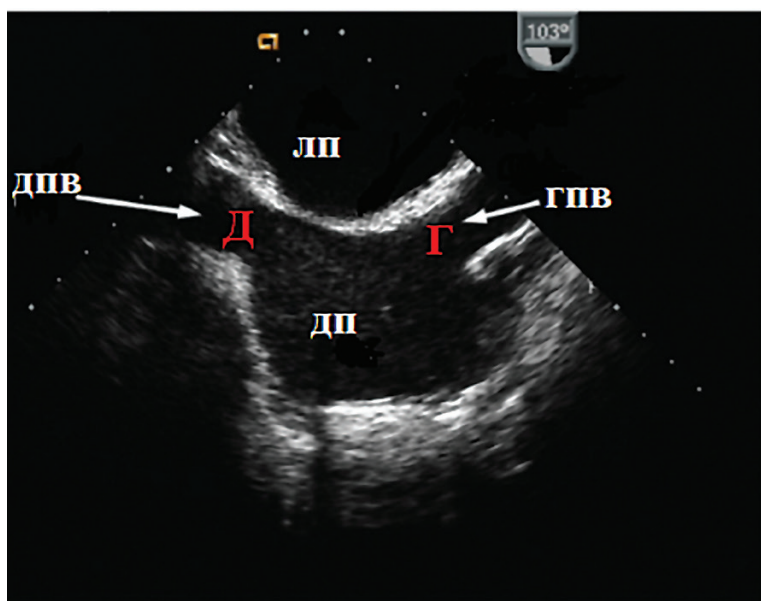
**Протокол за водене на имплантацията на MitraClip
чрез трансезофагеална ехокардиография
(д-р Я. Гецов, д-р А. Чернева)**

Решението за имплантиране на митраклип се взема след сериозна предпроцедурна дискусия и изчерпателна диагностика на механизма на митралната инсуфициенция (МИ). Непосредствената предпроцедурна ТЕЕ потвърждава диагнозата. Локализира се лезията и се визуализира джетът на МИ. На този етап се използват ME commissural view и ортогоналните срезове през митралната клапа със и без насложен CFD. Абсолютно необходимо е наличието на ехограф с възможност за едновременното изобразяване на две ортогонални равнини –

X plane, или B-plane mode, както и 3D модалности. Real time (RT) три-размерна (3D) TEE и особено 3D – zoom се използват във финалните етапи на имплантацията за директна верификация на позицията на клипа преди освобождаването му или в случаите, когато е необходим втори клип. При навигацията за ориентир се използва аортната клапа, която е отпред (ME AV SAX) (фиг. 1) и празните вени (Bicaval view) за посока нагоре и надолу (фиг. 2).



Фиг. 1. 2D TEE – Midesophageal aortic valve short-axis view. AV – трикуспидна аортна клапа – N – некоронарно, L – ляво коронарно, R – дясно коронарно платно; LA – ляво предсърдие; RA – дясно предсърдие; RV – дясна камера; PV – пулмонална клапа. Източник: Albert C. Perrino, JR., MD et. al. 'A Practical Approach to Transesophageal Echocardiography – Fourth Edition', 2020; p. 36, Fig. 2.11.



Фиг. 2. 2D TEE – бикавален срез. Д – ориентир за посока надолу; Г – ориентир за посока нагоре; ДПВ – долна празна вена; ГПВ – горна празна вена; ЛП – ляво предсърдие; ДП – дясно предсърдие.

1. Транссептална пункция

Мястото на транссепталната пункция се определя с ТЕЕ. То е на около 4 см над митралния анулус и зависи от подлежащата митрална патология. Класическата пункция под флуороскопски контрол не може да определи прецизно пункционното място.

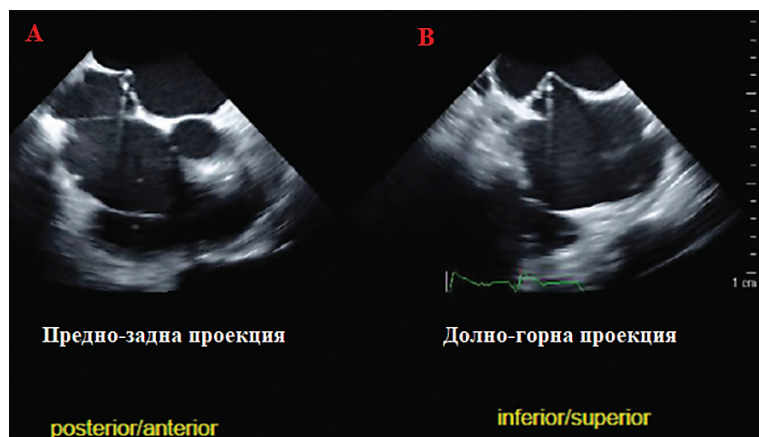
Обикновено след пункцията на феморалната артерия ехографистът изчаква появяването на металния водач в ДП през ДПВ. Образът, който се използва е бикавалният срез (фиг. 2). Следва преминаване към ME AV SAX (фиг. 1) и ортогоналният срез преминаващ през фосата – т.е. модифициран бикавален срез.

Следващият етап е извършването на самата септална пункция. Поради по-високата разделителна способност и по високата темпорална резолюция 2D техниките са предпочитани и напълно достатъчни на този етап.

Етиологията на МИ определя мястото на формиране на необходимата предсърдна комуникация. При наличие на флейл или пролапс на митрално платно тя се осъществява по-високо и назад. Обратно при МИ в резултат на тетъринг на платната, пункцията трябва да бъде

по-надолу в септума, за да могат да се достигнат придръпнатите в ЛК митрални платна. Височината на пункцията се измерва спрямо митралния анулус в частта му до аортната клапа в ME 5Ch view. Идеалната височина трябва да бъде 3,5 – 4 см, за да се осигури достатъчно пространство за маневриране, отваряне на клипа и ретракция по време на захващане на платната.

В двата среза – ME AV SAX и ортогоналният му, – изобразени едновременно на екрана, пункционният катетър се авансира и със скрита още игла се притиска към МПС. Формира се характерен изглед на т.нар. палатка. На този етап се обръща особено внимание катетърът да не е насочен към аортата за избягване на потенциално животозастрашаващи усложнения (фиг. 3). При задоволителна позиция на катетъра, иглата се освобождава и пункцията се извършва.



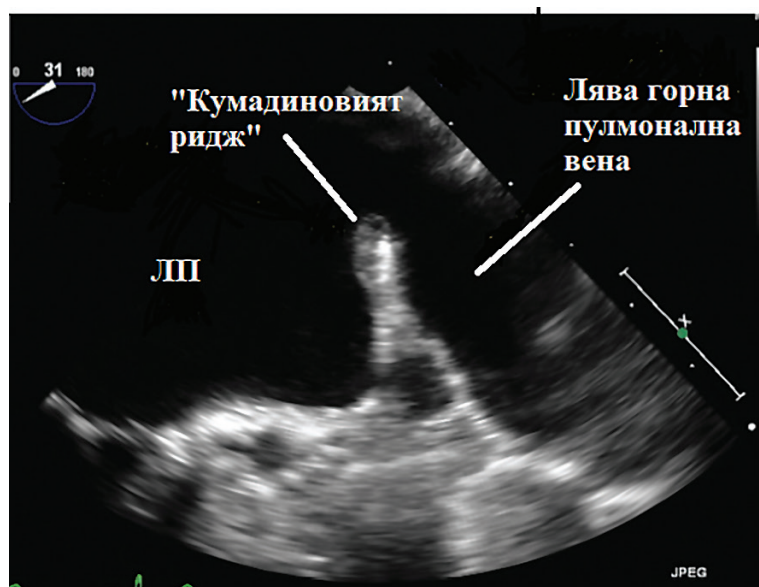
Фиг. 3. Тентинг на междупредсърдния септум в 2D TEE – ME AV SAX View (A) и ортогоналният на него – модифициран бикавален срез (B).

2. Позициониране на водача и катетъра в ляво предсърдие

Следва позициониране на водач в ЛГПВ. Този водач служи като опора за преминаването на дебелия 22 F интродюсер за системата.

Преминава се към ME 5Ch view и се намира лява горна празна вена (ЛГПВ), най-често между 0° и 60°. На този етап е абсолютно необходимо верифицирането на водача guidewire – а в ЛГПВ, а не в ухото на ЛП. Попадането му в ухото и следващият натиск с дебелия интродюсер може да доведе до разкъсване на предсърдието (фиг. 4).

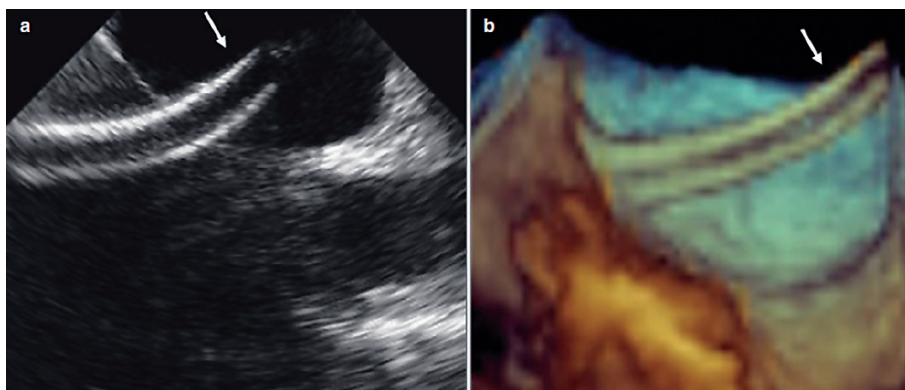
На този етап с 3D zoom техника може да се изобрази ЛП, за да се добие представа за пространствените отношения на системата и митралната клапа.



Фиг. 4. 2D TEE – Midesophageal left pulmonary vein view. ЛП – ляво предсърдие.

Следва пласиране на управляем водещ катетър и дилататор по водача през междупредсърдния септум в лявото предсърдие. Дилататорът се вижда на 3D TEE благодарение на ехогенната намотка на върха му; рентгеноконтрастни пръстени на върха на водача на катетъра се използват за флуороскопско и ехокардиографско разпознаване на върха на катетъра.

След като водещият катетър е в ляво предсърдие, водачът се издърпва. Важно е, по време на тази маневра, върхът на водещия катетър да се държи на 1 – 2 см през междупредсърдния септум. На 2D образите, водещият катетър се визуализира като две успоредни линии (фиг. 5).



Фиг. 5. Визуализиране на водещия катетър (обозначен със стрелка) на 2D – (a) и RT 3D TEE (b) изобразяване. Източник: Francesco Fulvio Faletra et. al. “Real – Time 3D Interventional Echocardiography”, London, 2014; p. 63, Fig. 3.26.

3. Позициониране и аксиално подравняване на системата за доставяне на клипа в ляво предсърдие

След като водещият катетър се стабилизира в лявото предсърдие, през него се въвежда системата за пласиране на клипа. През цялото време върхът на водещия катетър трябва да се вижда сигурно трасиращ септума и позициониран в ЛП. 3D RT TEE обективизира с един образ и водещият катетър, и неговото взаимоотношение с междупредсърдния септум. Чрез флуороскопията се виждат ясно върхът на водещия катетър и върхът на системата за пласиране на клипа – clip delivery system, но не и тяхното положение спрямо междупредсърдния септум. Чрез 3D RT TEE се обективизират ясно както двата елемента, така и тяхното положение в ЛП и спрямо митралната клапа.

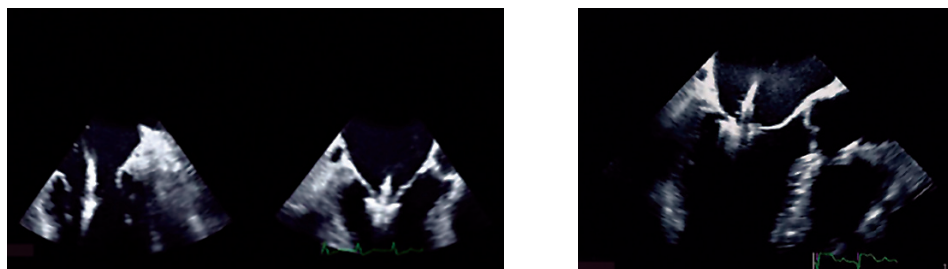
След като пласиращата система се въведе в лявото предсърдие, през цялото време до позициониране на клипа е необходимо последният да се държи далеч от стените на ЛП. Тук е моментът да се отбележи, че става въпрос за отстояния от около 2 см и всяка невнимателна манипулация може да доведе до аритмии или значително по-сериозни усложнения. Най-лесно контролът на позицията на комплекса от върха на въвеждащия катетър и клипа се осъществява от ME commissural view и съответните ортогонални срезове – ME LAX, и в зависимост от положението на сечащата равнина срезове през медиалната и латералната комисура. Обикновено се налага кратко преминаване към 3D RT за бърза ориентация в левопредсърдното пространство.

„Кумадиновият ридж“ между ухото на ляво предсърдие и лявата горна пулмонална вена (ЛГПВ) може да представлява пречка за управлението на системата, доставяща клипа към митралната клапа. В такъв случай дивайсът трябва да бъде изтеглен. 3D TEE перспективата, в която както системата на MitraClip, така и водачът на катетъра са видими по отношение на междупредсърдната преграда, улеснява безопасното изтегляне на системата, като същевременно се гарантира, че водещият катетър остава в лявопредсърдната кухина.

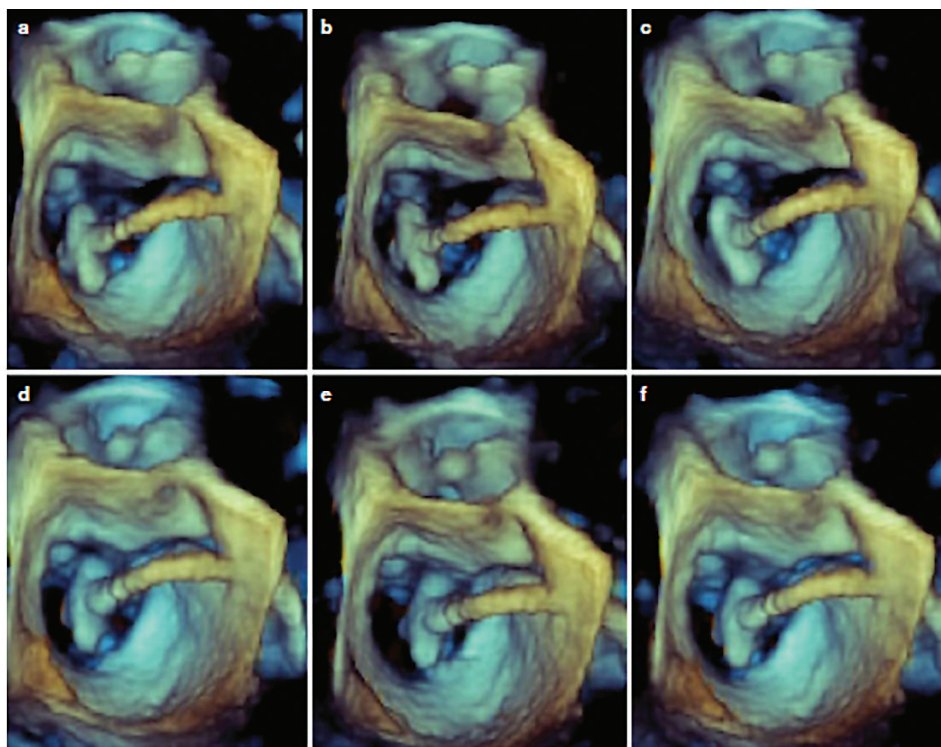
Следва насочване на системата надолу към митралната клапа – върхът на катетъра заедно с клипа буквално надвисват над МК откъм предсърдието. Използват се отново ME commissural и ортогоналните образи – ME MV LAX и кратко преминаване към 3D zoom на ЛП.

4. Подравняване раменете на клипа перпендикулярно на линията на коаптация

След като системата за доставяне на клипа е правилно подравнена ортогонално с равнината на митралния клапен пръстен, следващата стъпка се състои в отваряне и позициониране раменете на клипа перпендикулярно на коаптационната линия. Коаптационната линия има сърповидна форма и е необходимо клипът да бъде ориентиран перпендикулярно на двете коаптиращи повърхности. Най-лесно това се осъществява при джетове, произхождащи в областта на A2 – P2. Използване отново ME commissural view и ортогоналните срезове. В комисуралния срез клипът следва да се вижда като чертичка, а в съответния ортогонален срез да се визуализира характерният напречен срез на клипа с всяко от рамената му ориентирано като продължение на съответното митрално платно (фиг. 6). На този етап 3D RT-TEE осигурява ясно изобразяване на пласиращата система, като може да се види отварянето на захващите щипки и граспинга на двете платна (фиг. 7).



Фиг. 6. 2D TEE изобразяване на имплантацията на клипа в ME commissural view и ортогоналните му срезове.



Фиг. 7. Позициониране раменете на клипа спрямо коаптационна линия при 3D RT-TEE изобразяване. Източник: Francesco Fulvio Faletra et. al. “Real – Time 3D Interventional Echocardiography”, London, 2014; p. 69, Fig. 3.36.

При 2D TEE изобразяването са необходими най-малко два ортогонални mid-esophageal образа (по дългата ос и бикомисурален срез) за правилното изобразяване по време на подравняване на системата с непрекъснати кръстосани проверки (cross-checking), т.к. манипулацията, направена в една от проекциите, оказва влияние върху позицията на системата в другата, ортогонална на нея, проекция (фиг. 6). Триизмерната TEE е особено ценна в тази фаза от имплантацията на MitraClip, тъй като анатомичният 3D изглед отгоре позволява цялата маневра да бъде направлявана само с една перспектива (фиг. 7). 3D TEE образите от тази проекция са лесно разбираеми и визуализацията на съотношението на клипа и коаптационния дефект се постига само чрез ротиране образа от ехографиста, без да се налага движение на трансдюсера. По този начин, инвазивния кардиолог може да се ре-

позиционира системата респ. клипа под директен 3D TEE контрол, докато се постигне перфектна ориентация на раменете на клипа перпендикулярно на коаптационната линия. В тази стъпка от имплантацията, триизмерната RT TEE е от изключителна необходимост за правилното манипулиране от инвазивния кардиолог.

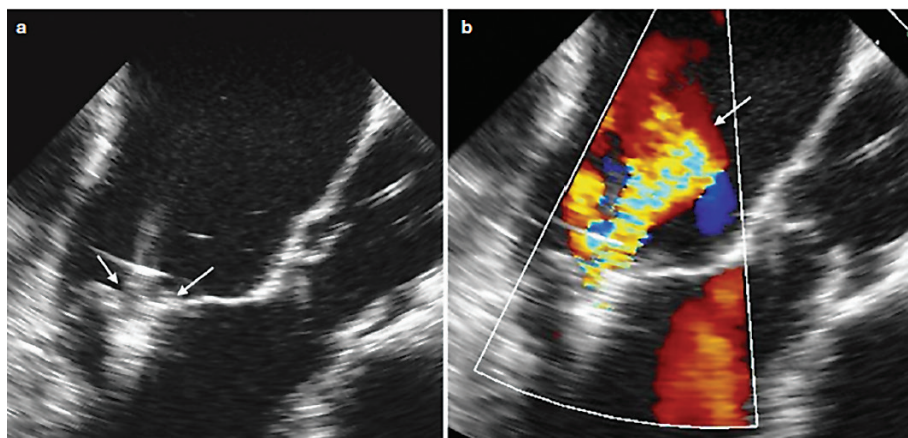
Клипът трябва да бъде позициониран централно, точно над регургитационния джет. Макар че е възможно анатомичното визуализиране на таргетната, регургитационно свързана, лезия с 3D TEE, тази техника все още не позволява извършване на RT 3D – изобразяване с цветен доплер с подходяща темпорална резолюция. Поради това, за направляване на интервенционалния кардиолог в тази стъпка, се използват 2D TEE образи с цветен доплер. Използването на 2D TEE ортогонално изобразяване с цветен доплер значително улеснява локализацията и изобразяването произхода на регургитационния джет.

5. Направление на системата, доставяща клипа и захващане на платната

След като се постигне задоволително позициониране на раменете на клипа, се извършва авансиране на клипа в кухината на лява камера, така че раменете му да застанат точно под ръба на платната на митралната клапа. Свободното движение на ръбовете на платната гарантира, че раменете се намират достатъчно далеч под тях. Трябва да се поддържа перпендикулярната ориентация на системата доставяща клипа и да бъде изключено каквото и да е било отклонение на клипа спрямо платната на митралната клапа, което би могло да се появи по време на авансирането. Тази маневра може лесно да бъде направлявана чрез 3D zoom техника в реално време с приложение на кропинг (периферно изрязване), така че да се получи перспектива, подобна на тази при 2D TEE изобразяване по дългата ос. Особено ценно обаче е изобразяването от страната на лявата камера. Този образ може да се получи чрез zoom, който да включва само клипа и митралната клапа. По този начин се визуализират отворените рамене на клипа и тяхната ориентация спрямо коаптационната линия на платната на митралната клапа.

В тази стъпка от имплантацията, на захващане на платната и вмъкването на раменете на клипа, 2D TEE превъзхожда 3D TEE поради по-високата му темпорална резолюция, по-добра аксиална разделителна способност и наличието на цветен доплер в реално време. От-

ворените рамене в позиция на захващане (на 120°) се визуализират най-добре като Т-образна лента с 2D TEE по дългата ос. Следва изтегляне назад на клипа, докато платната на митралната клапа не „легнат“ върху раменете на клипа. След това, постепенно, клипът се затваря под 2D TEE направление. При достигане на 60° затваряне на клипа, с добро захващане на платната, трябва да се оцени с цветен доплер наличието и степента на резидуална митрална регургитация, както и диастолните градиенти през клапата, с помощта на непрекъснат доплер (CW-Doppler) при непълно затворен още клип (фиг. 8). Наличието на значителна митрална регургитация или среден трансклапен градиент над 5mmHg, налагат отваряне на клипа и репозициониране до достигане на добър резултат. Обичайно, в тази стъпка, се използват 2D ортогонални срезове с насложен цвят или 3D CFD, ако темпоралната резолюция позволява.



Фиг. 8. 2D TEE AV LAX view при не напълно затворен клип (на 60°) – захващане на платната (а) и оценка с цветен доплер степента на резидуална митрална регургитация (b). Източник: Francesco Fulvio Faletra et. al. “Real – Time 3D Interventional Echocardiography”, London, 2014; p. 70, Fig. 3.38.

Едно от най-големи предизвикателства в тази стъпка от имплантацията на MitraClip е оценката на количеството тъкан от платната, която се захваща. Това количество обикновено се установява чрез 2D TEE изобразяване – прилага се увеличение в зоната на граспинга (зуум) в различни срезове (по дългата ос, двукухинен и четири-

кухинен срез), както и забавен анализ на кадрите (slow-motion frame analysis). Ако платната изглеждат добре вмъкнати и стабилни в началните точки от клипа, във всяка една от проекциите, се приема, че е захванато достатъчно количество от тъканта. Циркумферентната, периферно захваната тъкан, не може да бъде точно оценена, поради това, че 2D TEE показва само една 2D равнина в даден момент. Например, ако само малко количество тъкан от платното е захванато, 2D TEE може да покаже една достатъчно захваната тъкан, ако срезът преминава през тази част от тъканта, която е захваната, или да покаже недостатъчно захващане на тъканта от платното, когато равнината пресича съседната на нея зона, в която тъканта не е захваната от клипа. 3D TEE може да предостави допълнителна информация, тъй като захванатото количество тъкан може добре да се визуализира от перспективата на лявата камера.

При централно позициониране на клипа (осъществяващо захващане на A2-P2 сегментите на двете платна) се получава класическият вид на „figure of eight“ на митралният отвор. Обратно, при поставяне на клип в областта на някоя от комисурите, образът е на асиметричен double orifice или дори само един отвор. Визуализацията с 3D техники е добра и дава представа за доброто позициониране на клипа спрямо коаптационната линия, както от предсърдната, така и от камерната страна на митралната клапа.

Когато се постигне правилно вмъкване на клипа, последният се затваря напълно до пълното захващане на платната и максимално редуциране степента на митрална регургитация. Класически ехографски критерии за постигната добра редукция на митралната регургитация е появата на спонтанен ехоконтраст в дилатираното ляво предсърдие от забавянето на кръвотока в него. След всяко захващане се оценява градиентът през клапата, за да се отхвърли предизвикване на ятрогенна митрална стеноза, преди да се освободи захванатият клип от системата. До тази стъпка все още е възможно отваряне на клипа и репозициониране. Тази проверка е особено важна при необходимост от имплантиране на втори и следващ клип, тъй като всеки следващ клип увеличава риска от предизвикване на митрална стеноза.

6. Освобождаване на клипа

Финалната стъпка представлява освобождаване на клипа от системата за доставяне под флуороскопско и 2D TEE-направление. Внима-

телно и бавно се прибира по водещия катетър системата за доставяне на клипа. След като последната се прибере, водещият катетър се изтегля в дясно предсърдие. Процедурата се следи с 3D TEE.

Полученият интрапроцедурно дефект в МПС обикновено не е хемодинамично значим и има тенденция да намалява като размер с течение на времето, до пълно затваряне. На 2D TEE образите междупредсърдният дефект изглежда, че има циркулярна форма, но с 3D се виждат най-често овални дефекти.

7. Въвеждане на втори или трети клип

При част от пациентите коаптационните дефекти са прекалено големи, за да бъдат затворени с един клип и се налага въвеждане-то на второ, а в някои случаи и на трето устройство. Освен големи коаптационни дефекти, причина за нужда от втори клип може да е неоптимално позициониране на първия или недостатъчно захващане или дори изпускане на едното платно, захващане само на хорди и т.н. Друга причина може да е промяна в геометрията на клапата от първия клип и поява на нов джет в друга област. Всички тези причини се визуализират с всички общоприети срезове за изследване на митралната клапа, вкл. и 3D ехо и се обсъждат с лекаря, извършващ имплантацията, като се взема решение за по-нататъшно поведение.

В случаите на дегенеративно заболяване на митралната клапа, когато линията на коаптация е на или над равнината на митралния ринг, транссепталната пункция трябва да е по задната стена и малко по-високо от обичайното. Обратно, в случаите на функционално заболяване на митралната клапа, когато линията на коаптация е под равнината на митралния пръстен, транссепталната пункция трябва да се осъществи по предната стена и по-ниско. След успешна транссептална пункция се прилага интравенозен хепарин и се следи активираното време на съсирване (ACT) по време на процедурата, като се поддържа средно ниво от около 250 s. След това транссепталният катетър се отстранява и се замества с водещия катетър, използвайки опората на твърд водач, който е позициониран в лява горна пулмонална вена (най-често Amplatz Super Stiff или Lunderquist). Водачът се отстранява, след като върхът на водещия катетър се позиционира в лявото предсърдие над митралната клапа. MitraClip, прикрепен

към CDS, преминава през водещия катетър в лявото предсърдие. С помощта на TEE MitraClip се ориентира подходящо над митралната клапа, клипът се отваря и рамената се позиционират перпендикулярно на платната с помощта на 3D проекция на TEE. Веднъж правилно ориентиран, клипът се отваря между 45° и 60°, бавно се придвижва към лявата камера, като пресича линията на митралната клапа, а след това чрез CDS се връща краниално и платната се захващат, ако се убедим, че лежат стабилно върху повърхността на клипа. След TEE потвърждаване на адекватно хващане на двете платна, рамената на клипа се затварят и се оценява намаляването на MR. Ако няма значителна промяна в MR, клипът се отваря и се репозиционира отново в друга коаптационна точка през водещия катетър, който все още е в лявото предсърдие, докато не се убедим в постигането на оптимален резултат. Ако намалението на MR е адекватно, клипът се освобождава от CDS. В случаите на остатъчна MR след освобождаване на клипа може да се имплантира втори клип. В допълнение към оценката на MR, градиентите на митралната клапа се проверяват периодически по време на процедурата, за да се гарантира, че не се формира ятрогенна митрална стеноза. Хемостазата на пункционните места се постига чрез ръчно компресиране, след като активираното време на съсирване е намалено до необходимото ниво. Могат да се използват и затварящи съдовия достъп устройства (closure devices): Perclose/ProGlide, Manta.

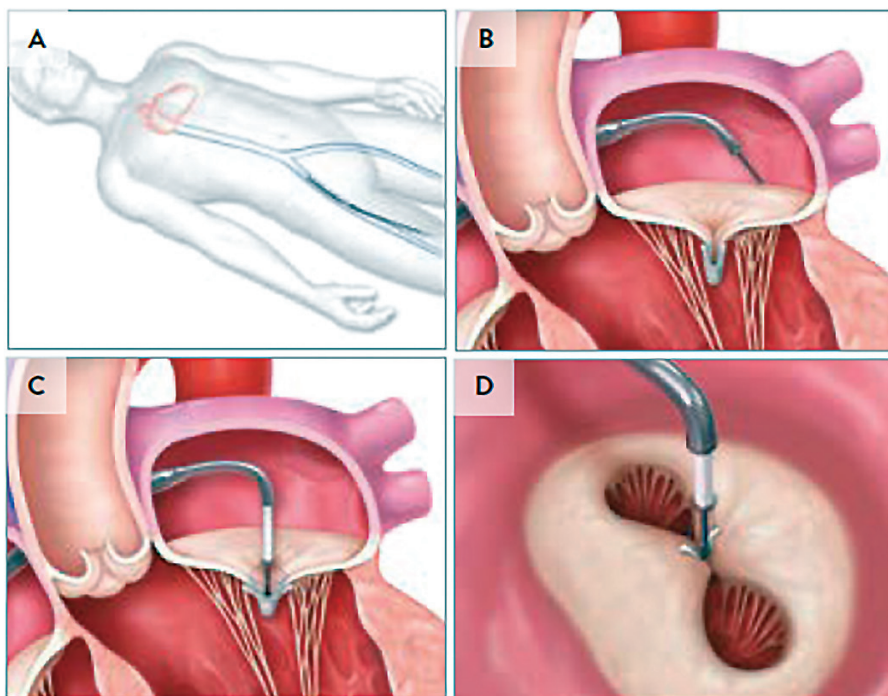
- Системата се въвежда чрез SGC, така че да ориентира клипа перпендикулярно на линията на коаптация на митралната клапа (Фигура 2-10-3-1B).

- Прихващането на митралните платна става посредством рамената и устройствата за захващане на MitraClip. Захващането е приспособление, което помага за намаляване на MR, коаптация на платната и оформяне на двуотворна клапа, образно казано формираща в диастола фигура с два отвора сходна на цифрата „8“ (figure of eight) (Фигура 2-10-3-1C).

- Митралната регургитация се оценява по време на цялата процедура, като се използва трансезофагеална ехокардиография в реално време (2D и/или 3D), за да се потвърди оптималното разположение и достатъчно намаляване на MR. MitraClip се позиционира в центъра на максималния джет. Когато е напълно затворен, MitraClip захваща както предното, така и задното митрално платно (Фигура 2-10-3-1D).

- Процедурата не изисква спиране на сърдечната дейност или кардиопулмонален байпас, като по този начин позволява оценка в реално време на въздействието на имплантацията на MitraClip върху MR.

- Стандартните хирургически възможности се запазват при пациенти след транскатетърно възстановяване на митралната клапа (TMVR) с MitraClip – успешната хирургична корекция е осъществима при повечето пациенти след MitraClip, както при остра, така и при хронична MR (134).



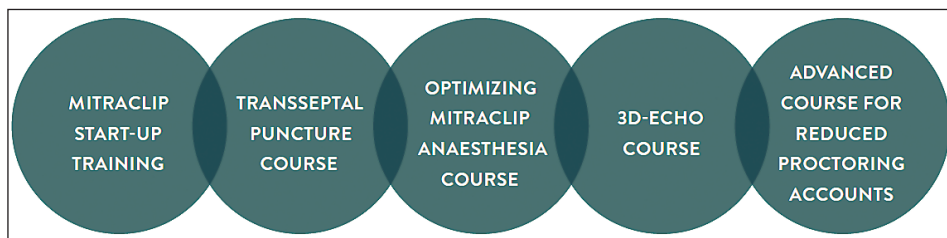
Фиг. 2-10-3-1. Етапи на процедурата, включваща MitraClip.

2.10.4. Изисквания за употреба

Здравната технология MitraClip трябва да се прилага от специалисти, част от сертифициран мултидисциплинарен екип за имплантиране на медицински изделия за перкутанна корекция на митралната клапа.

Обучението на специалистите се предоставя от производителя. Двудневен курс, последван от присъствие на помощен екип на място и споделяне на опит от центрове за върхови постижения, се предлага

на екипа по имплантация преди началото на програмата в съответната институция (фиг. 2-10-4-1) (135).



Фигура 2-10-4-1. Етапи в програмата за обучение на екипа по MitraClip имплантация.

MitraClip System включва елементи за транскатетърно възстановяване на митрална клапа при MR: MitraClip устройство и катетър за позициониране и ориентиране на системата (SGC, Steerable Guide Catheter).

Допълнителните изследвания и проследяване, които следва да бъдат направени, са според действащия протокол за добра медицинска практика.

2.10.5. Необходими процедури за използване на технологията

Процедурата при системата за транскатетърно възстановяване на митрална клапа при MR MitraClip е сходна с други процедури за перкутанна имплантация, но трябва да следва препоръките на производителя. Ролите на специалистите са определени от стандартите за „добра медицинска практика“ и инструкциите за употреба.

2.10.6. Инвестиции и организация

Решението за пристъпването към MitraClip транскатетърна корекция на митрална клапа се взема от мултидисциплинарен екип (Heart Team), включващ интервенционален кардиолог, кардиохирург, ехографист, анестезиолог и медицинска сестра.

В Република България има обучен и сертифициран екип за имплантиране на медицинското устройство за перкутанна корекция на митрална клапа MitraClip. Първата имплантация в България е проведена в УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник – Сърдечно-съдов център“ София през месец октомври 2018 г. при пациент с високостепенна

митрална инсуфициенция и сърдечна недостатъчност III – IV функционален клас по NYHA със забранително висок оперативен риск. Данните показват, че пациентът се е повлиял благоприятно от процедурата, включваща имплантация на MitraClip, с отличен интрапроцедурен и двегодишен резултат както от гледна точка на значително намаляване на MR при ЕхоКГ проследяване, така и от гледна точка на съществена редукция на симптомите на сърдечна недостатъчност, с нито една рехоспитализация за СН в рамките на две години след имплантацията (136).

2.10.7. Експлоатационен период и гаранция

Периодът на експлоатация на перкутанните импланти за лечение на митрална недостатъчност зависи от множество фактори като особености в анатомията и активността на пациента, техника на имплантиране, специфика и продължителна употреба на съществуващите импланти. Няма данни за увреда на технологията във времето.

2.10.8. Цел

Настоящият научен труд има за цел оценка на ползите и рисковете на здравната технология MitraClip при пациенти с умерено тежка и тежка първична (дегенеративна) или вторична (функционална) митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и които остават симптомни, въпреки оптимално медикаментозно лечение.

3. Методология

3.1. Идентифициране и селекция на проучванията

Използваната стратегия за търсене на клинични проучвания е с цел да обхване всички рандомизирани клинични изпитвания. Наме-рените клинични проучвания са анализирани спрямо предварително зададените критерии за включване и изключване.

3.2. Клинични проучвания – критерии за включване и изключване

Търсенето цели да намери клинични проучвания, отговарящи на следните критерии:

- Проучванията да разглеждат употребата на здравната техноло-гия;
- Проучвания, проведени с пациенти със съответната индикация;
- Проучванията да са рандомизирани, контролирани изпитвания;
- Проучванията да имат публикувани резултати;
- Проучванията да са с публикации в пълен текст;
- Проучванията да са многоцентрови.

Изключени са проучвания, които:

- Предоставят данни за заболявания извън обхвата на терапевтич-ните показания на оценяваната технология;
- Не са рандомизирани контролирани изпитвания.

3.3. Селекция и представяне на проучванията, включени в анализа (ефикасност, безопасност и ефективност на MitraClip)

Ефикасността и безопасността на MitraClip (транскатетърна тера-пия за корекция на митралната клапа) е оценена в три завършени ран-домизирани изпитвания (RCT): EVEREST II, COAPT и MITRA-FR (табл. 3-3-1, фиг. 3-3-1).

Таблица 3-3-1. Бази данни, използвани за идентифициране на изпитванията на оценяваната здравна технология.

База данни	Зададен период на търсенето	Резултати от търсенето
PubMed	от 2010 до 2020	Ключови думи: mitral regurgitation, percutaneous repair Брой резултати: 927
ClinicalTrials.gov	От 2010 до 2020	Ключови думи: mitral regurgitation, percutaneous repair Брой резултати: 43



Фигура 3-3-1. Селекция на проучванията, включени в анализа.

Към момента се провеждат още 4 рандомизирани проучвания (RESHAPE-HF2, MATTERHORN, MITRA CRT и MITRA-HR), но резултати от тях все още не са публикувани.

На таблица 3-3-2 са представени трите завършени клинични проучвания.

Таблица 3-3-2. RCT за MitraClip.

Проучване, референции, NCT идентификатор	Държави на провеждане	Участници (брой, демографски характеристики)	Дизайн, продължителност	Интервенция	Компаратор
EVEREST II (137-146) (NCT00209274)	Съединените американски щати	Брой пациенти: N = 279 Интервенционална група: 184 Компаратор: 95 Средна възраст (години $\pm$ стандартно отклонение): Интервенционална група: 67,3$\pm$12,8 Компаратор: 65,7$\pm$12,9 Пол (мъжк): Интервенционална група: 55 (30%) Компаратор: 26 (27%) LVEF (% $\pm$ SD): Интервенционална група: 60,0$\pm$10,1 Компаратор: 60,6$\pm$11,0	Рандомизирано контролирано изпитване; Незаслепен дизайн; Период на проследяване: приблизително 4 години (има данни от 5-годишно проследяване)	Перкутанна корекция на митралната клапа чрез MitraClip имплант	Корекция на митралната клапа чрез хирургия или заместителна хирургия

Проучване, референции, NC-T идентификатор	Държави на провеждане	Участници (брой, демографски характеристики)	Дизайн, продължителност	Интервенция	Компаратор
		<u>NUHA функционален клас:</u> Интервенционална група: I – 17 (9%) II – 73 (40%) III – 82 (45%) IV – 12 (7%) Компаратор: I – 19 (20%) II – 31 (33%) III – 41 (43%) IV – 4 (4%) <u>Тежест на MR</u> Интервенционална група I+: 0 (0%) 2+: 8 (4%) 3+: 130 (71%) 4+: 46 (25%) Компаратор: 1+: 1 (1%) 2+: 6 (6%) 3+: 67 (71%) 4+: 21 (22%)			

Проучване, референции, NCT идентификатор	Държави на провеждане	Участници (брой, демографски характеристики)	Дизайн, продължителност	Интервенция	Компаратор
		Обем на регургитацията в ml/удар: Интервенционална група: 42,0±23,3 Компаратор: 45,2±26,6 Площ на регургитацията от-вор в cm²: Интервенционална група: 0,56±0,38 Компаратор: 0,59±0,35 Вид митрална регургитация: Интервенционална група: Функционална: 49 (27%) Дегенеративна: 135 (73%) Компаратор: Функционална: 26 (27%) Дегенеративна: 69 (73%)			

Проучване, референции, NCT идентификатор	Държава на провеждане	Участници (брой, демографски характеристики)	Дизайн, продължителност	Интервенция	Компаратор
COAPT (147-150) (NCT01626079)	Канада, Съединените американски щати (78 центъра)	Брой пациенти: N = 614 Интервенционална група: 302 Компаратор: 312 Средна възраст (години $\pm$ стандартно отклонение): Интервенционална група: 71,7$\pm$11,8 Компаратор: 72,8$\pm$10,5 Пол (мъжки): Интервенционална група: 201 (66,6%) Компаратор: 192 (61,5%) <u>NYHA функционален клас:</u> Интервенционална група: I – 1 (0,3%) II – 129 (42,7%) III – 154 (51,0%) IVa – 18 (6,0%) Компаратор: I – 0 (0,0%) II – 110 (35,3%) III – 168 (53,8%) IVa – 33 (10,6%)	Перспективно, рандомизирано, контролирано изпитване; Незаслепен дизайн; Период на проследяване: до 5 години	Перкутанна корекция на митралната клапа чрез MitraClip имплант + оптимално медикаментозно лечение (OMT)	OMT

Проучване, референции, NCT идентификатор	Държава на провеждане	Участници (брой, демографски характеристики)	Дизайн, продължителност	Интервенция	Компаратор
		Тежест на MR Интервенционална група 3+: 148 (49,0%) 4+: 154 (51,0%) Компаратор: 3+: 172 (55,3%) 4+: 139 (44,7%) Вид митрална регургитация: Всички пациенти имат функционална MR			
MITRA-FR (114,151) (NCT01920698)	Франция, 40 центъра	Брой пациенти: N = 304 Интервенция: 152 Компаратор: 152 Средна възраст (години ± стандартно отклонение): Интервенция: 70,1±10,1 Компаратор: 70,6±9,9 Пол (мъжки): Интервенция: 120 (78,9%) Компаратор: 107 (70,4%) LVEF %: Интервенция: 33,3±6,5 Компаратор: 32,9±6,7	Рандомизирано, контролирано изпитване; Незаслепен дизайн Период на проследяване: до 2 години	Перкутанна корекция на митралната клапа чрез MitraClip имплант + ОМТ	ОМТ

Проучване, референции, NC-T идентификатор	Държава на провеждане	Участници (брой, демографски характеристики)	Дизайн, продължителност	Интервенция	Компаратор
		NYHA функционален клас: Интервенция: I – 0 (0%) II – 56 (36,8%) III – 82 (53,9%) IVa – 14 (9,2%) Компаратор: I – 0 (0%) II – 44 (28,9%) III – 96 (63,2%) IVa – 12 (7,9%) Вид митрална регургитация: Всички пациенти имат функционална MR			

Съкращения: LVEF – левокамерна фракция на изтласкване; MR – митрална регургитация; NYHA – Нюйоркска кардиологична асоциация; OMT – оптимално медикаментозно лечение, SD – стандартно отклонение.

За рандомизирани контролни изпитвания (RCT), отговарящи на критериите за включване, са идентифицирани следните публикации:

Клинично проучване EVEREST II

Резултатите са представени в 10 публикации:

1. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1395-1406. doi:10.1056/NEJMoa1009355 (137).

2. Glower D, Ailawadi G, Argenziano M, et al. EVEREST II randomized clinical trial: Predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(4):S60-S63. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.01.047 (138).

3. Herrmann HC, Gertz ZM, Silvestry FE, et al. Effects of Atrial Fibrillation on Treatment of Mitral Regurgitation in the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(14):1312-1319. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.023 (139).

4. Armstrong EJ, Rogers JH, Swan CH, et al. Echocardiographic predictors of single versus dual MitraClip device implantation and long-term reduction of mitral regurgitation after percutaneous repair. *Catheter Cardiovasc Interv.* March 2013;n/a-n/a. doi:10.1002/ccd.24645 (140).

5. Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-Year Results of a Randomized Controlled Trial of Percutaneous Repair Versus Surgery for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):317-328. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.030 (141).

6. Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, et al. Improved Functional Status and Quality of Life in Prohibitive Surgical Risk Patients With Degenerative Mitral Regurgitation After Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(2):182-192. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.021 (142).

7. Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(2):172-181. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.062 (143).

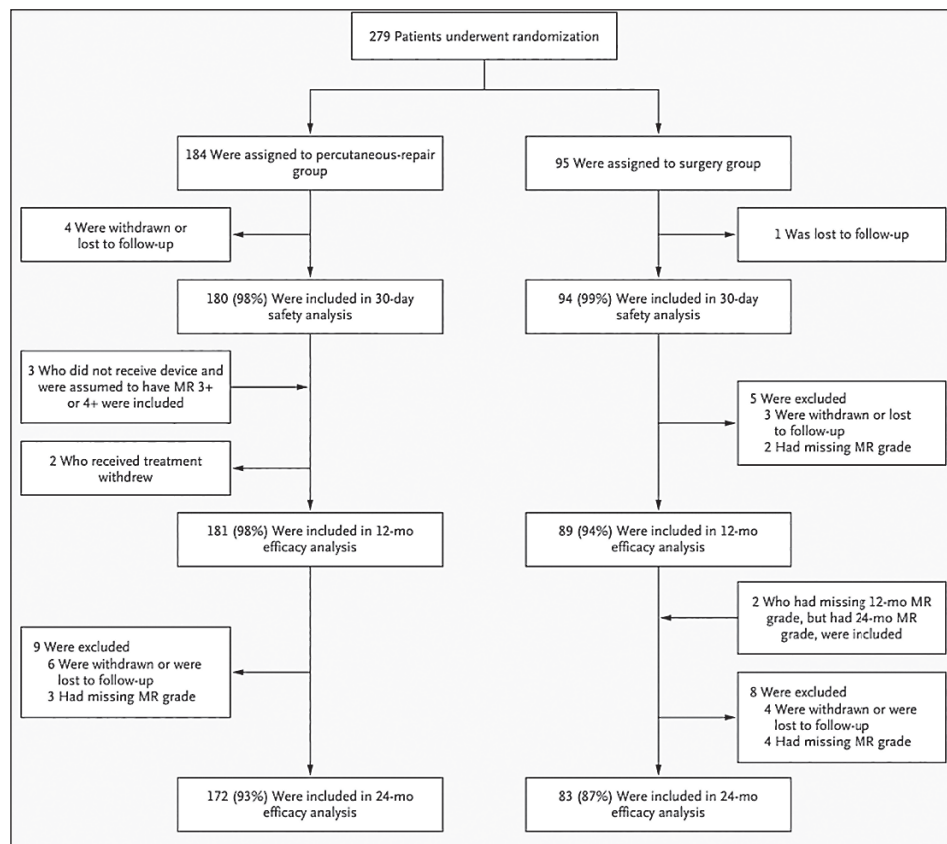
8. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(25):2844-2854. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.018 (144).

9. Ailawadi G, Lim DS, Mack MJ, et al. One-Year Outcomes After MitraClip for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation.* 2019;139(1):37-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031733 (145).

10. Kar S, Feldman T, Qasim A, et al. Five-year outcomes of transcatheter reduction of significant mitral regurgitation in high-surgical-risk patients. *Heart*. 2019;105(21):1622-1628. doi:10.1136/heartjnl-2017-312605 (146)

Дизайн на проучването EVEREST II

На фиг. 3-3-2 е представен дизайнът на проучването EVEREST II (137).



Фигура 3-3-2. Дизайн на клиничното проучване EVEREST II.

Клинично проучване СОАРТ

Резултатите са представени в 4 публикации:

1. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-2318. doi:10.1056/NEJMoal806640 (147).

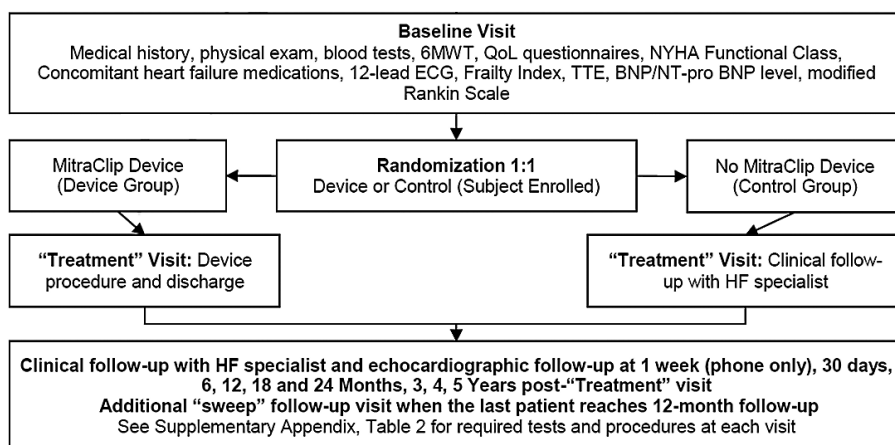
2. Arnold S V., Chinnakondepalli KM, Spertus JA, et al. Health Status After Transcatheter Mitral-Valve Repair in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2123-2132. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.010 (148).

3. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, et al. Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(24):2969-2979. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.017 (149).

4. Arnold S V., Stone GW, Mack MJ, et al. Health Status Changes and Outcomes in Patients With Heart Failure and Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(17):2099-2106. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.002 (150).

Дизайн на проучването СОАРТ

На фиг. 3-3-3 е представен дизайнът на проучването СОАРТ (152).



Фигура 3-3-3. Дизайн на клиничното проучване СОАРТ.

Клинично проучване MITRA-FR

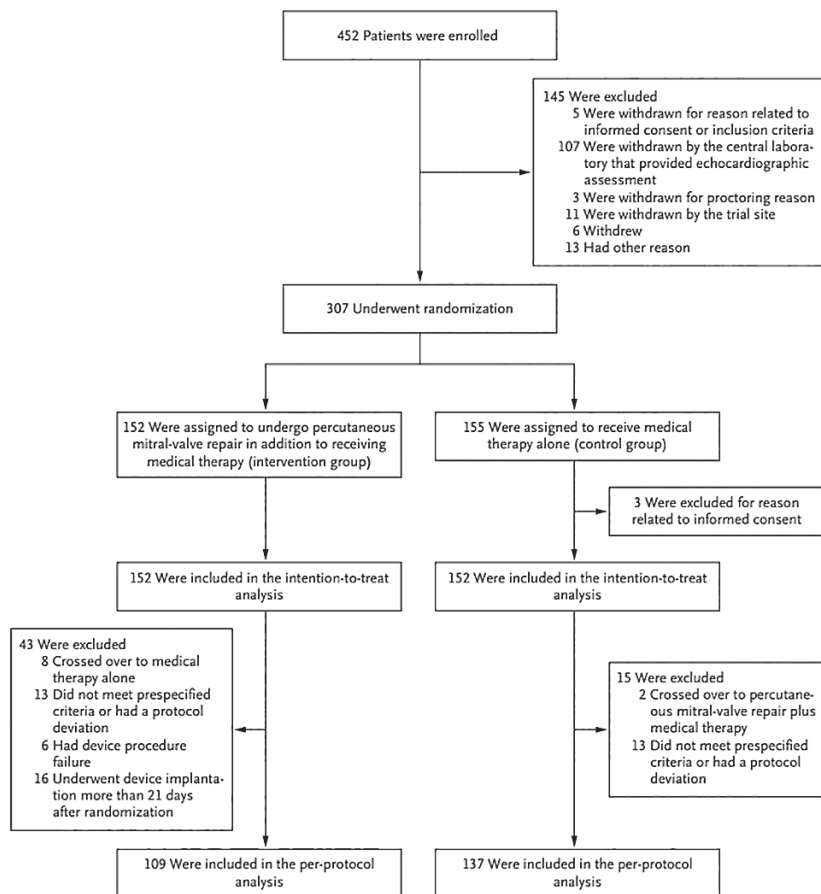
Резултатите са представени в 2 публикации:

1. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-2306. doi:10.1056/NEJMoa1805374 (114).

2. Jung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1619-1627. doi:10.1002/ejhf.1616 (151).

Дизайн на проучването MITRA-FR

На фиг. 3-3-4 е представен дизайнът на проучването MITRA-FR (114).



Фигура 3-3-4. Дизайн на MITRA-FR

3.4. Основни характеристики на проучванията

Основните характеристики на RCTs, изследващи MitraClip, са представени на таблица 3-4-1.

Таблица 3-4-1. Основни характеристики на рандомизираните проучвания за MitraClip.

Крайни точки	Критерии за включване	Критерии за изключване
Клинично проучване EVEREST II (137 – 146) (NCT00209274)		
Първични крайни точки: Брой пациенти със сериозни нежелани събития (безопасност) Брой пациенти, при които не се налага хирургия поради смърт, клапна дисфункция и тежка (3+/4+) MR (ефикасност) Вторични крайни точки: Левокамерен краен диастолен обем (LVEDV) Левокамерен краен диастолен диаметър (LVEDD) Левокамерен краен систолен обем (LVESV) Левокамерен краен систолен диаметър (LVESD) Левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) NYHA функционален клас	MR степен 3 или 4 (на базата на критериите на Американското дружество по ехокардиография) ≥18 години Симптоматични пациенти (при асимптоматични пациенти трябва да е наблюдавано новонастъпило предсърдно мъждене, пулмонална хипертония или левокамерна дисфункция) Кандидати за хирургия на митралната клапа Кандидати за транссептална катетеризация Основен регургитационен джет вследствие на малкоаптация на A2 и P2 сегменти на клапното платно на митралната клапа Подходяща за поставянето на MitraClip анатомия на клапата Липса на нужда от друга сърдечна или спешна хирургия Площ на отвора на митралната клапа $\geq 4 \text{ cm}^2$	Миокарден инфаркт в последните 12 седмици или ендоваскуларна процедура в последните 30 дни Бъбречна недостатъчност Ехокардиографски данни за интракардиална маса, тромб или вегетация

Крайни точки	Критерии за включване	Критерии за изключване
Клинично проучване COAPT (147 – 150) (NCT01626079)		
Първични крайни точки: Дял пациенти с избегнати усложнения, свързани с медицинското устройство, на 12-тия месец (безопасност) Повтарящи се хоспитализации, свързани със сърдечна недостатъчност (HFH) в рамките на 24 месеца (ефикасност)	Симптоматична функционална MR ($\geq 3+$) Адекватно лечение към момента, включително при наличие на заболяване на коронарна артерия, левокамерна дисфункция, MR и сърдечна недостатъчност NYHA клас II, III или IVa	Хронична обструктивна белодробна болест
Вторични крайни точки: Смъртност MR степен $\leq 2+$ NYHA функционален клас Левокамерен краен диастолен диаметър (LVEDD) Честота на процедурен успех	Поне една хоспитализация поради сърдечна недостатъчност в рамките на последните 12 месеца и/или „коригиран“ мозъчен BNP ≥ 300 pg/ml или „коригиран“ NT-proBNP ≥ 1500 pg/ml в рамките на 90 дни преди започване на клиничното проучване („коригиран“ означава 4% намаляване на границата за BNP или NT-pro-BNP за всеки 1 kg/m² в индекса на телесната маса при референтна стойност на индекса над 20 kg/m²) LVEF $\geq 20\%$ и $\leq 50\%$ през последните 90 дни преди започване на клиничното проучване Лечим регургитационен джет Липса на вторичен джет или клинично незначителен джет	Нелекувано заболяване на коронарна артерия, изискващо реваскуларизация или имплантиране на байпас на коронарната артерия през последните 30 дни преди започване на клиничното проучване Перкутанна коронарна интервенция през последните 30 дни преди започване на клиничното проучване Заболяване на трикуспидалната клапа, изискващо хирургическа намеса или транскатетърна интервенция Заболяване на аортната клапа, изискващо хирургическа намеса Мозъчно-съдово събитие в рамките на 30 дни преди започване на клиничното проучване Тежка симптоматична каротидна стеноза ($>70\%$ при ехографска оценка)

Крайни точки	Критерии за включване	Критерии за изключване
	Възможност за транссептална катетеризация и достъп до феморалната вена Възраст ≥ 18 години Подписано съгласие от пациентите в рамото с компаратора, че няма да се подлагат на лечение с MitraClip или хирургическа намеса LVEDD ≤ 70 mm, изследвано чрез трансторакална ехокардиография, извършена през последните 90 дни преди започване на клиничното проучване	Каротидна хирургия или стентирание в рамките на 30 дни преди започване на клиничното проучване Стадий D сърдечна недостатъчност по критериите на ACC/AHA Наличие на повишено систолно налягане на пулмоналната артерия, структурни сърдечни заболявания (с изключение на дилатативна кардиомиопатия) и/или хемодинамична нестабилност, изискваща инотропна или механична подкрепа Данни за десностранна застойна сърдечна недостатъчност Имплант за сърдечна ресинхронизираща терапия или кардиовертер-дефибрилатор в рамките на последните 30 дни преди започване на клиничното проучване Отвор на митралната клапа $\leq 4,0$ cm² Неподходяща анатомия на митралните платна за поставяне на MitraClip

Крайни точки	Критерии за включване	Критерии за изключване
		Хемодинамична нестабилност, дефинирана като систолно налягане ≤ 90 mmHg Нужда от спешна хирургия или планирана сърдечна хирургия в следващите 12 месеца Очаквана продължителност на живота < 12 месеца поради заболявания, различни от сърдечните Инвалидност по модифицираната скала на Rankin ≥ 4 Статус 1 сърдечна трансплантация или предходна ортотопична сърдечна трансплантация Предходна хирургия на митралните платна или наличие на протезна митрална клапа (или предходна транскатетърна процедура на митралната клапа) Ехокардиографски данни за интракардиална маса, тромб или вегетация

Крайни точки	Критерии за включване	Критерии за изключване
		Активен ендокардит или активно ревматично заболяване на сърцето, или увредени платна поради ревматично заболяване Активни инфекции, изискващи лечение с антибиотици Противопоказия за трансезофагеална ехокардиография Чувствителност към/противопоказания за медикаментите, използвани в процедурата Бременност или планирана бременност за следващите 12 месеца (жените в детеродна възраст трябва да използват подходящи противозачатъчни) Текущо участие в проучване, изследващо медикамент или медицинско устройство Принадлежност към уязвима обществена група или наличие на заболяване, което би попречило на предоставянето на информирано съгласие и спазване на процедурните изисквания

Крайни точки	Критерии за включване	Критерии за изключване
Клинично проучване MITRA-FR (114,151) (NCT01920698)		
Първични крайни точки Композитен индекс, включващ смърт по всяка причина и непланирани HFH за 1 година Вторични крайни точки Едногодишна и двугодишна обща смъртност/преживяемост Непланирани хоспитализации за 1 или 2 години Сериозни нежелани събития	Възраст ≥ 18 години Тежка вторична MR с обем на регургитация >30 ml/удар или регургитационен отвор >20 mm² NYHA клас $\geq$ II LVEF между 15% и 40% Поне 1 хоспитализация поради сърдечна недостатъчност в последните 12 месеца преди рандомизация Оптимално според изследователя стандартно лечение за сърдечна недостатъчност Неподходящ за митрална хирургия Желание за участие в проучването и подписано информирано съгласие Участие в здравноосигурителна система или подобна система	Кандидат за митрална хирургия Първична MR Миокарден инфаркт или коронарен байпас в рамките на 3 месеца преди рандомизацията Сърдечна ресинхронизираща терапия в рамките на 3 месеца преди рандомизацията Кардиоверзио в рамките на 3 месеца преди рандомизацията Транскатетърен имплант на аортната клапа в рамките на 3 месеца преди рандомизацията Нужда от сърдечно-съдова хирургия (включително участие в списък за сърдечна трансплантация) Коронарна ангиопластика в рамките на месец преди рандомизация Предходна хирургична корекция на митралната клапа Бъбречна заместителна терапия

Крайни точки	Критерии за включване	Критерии за изключване
		Активна инфекция, изискваща лечение с антибиотици Тежка чернодробна недостатъчност Инсулт в рамките на 3 месеца преди рандомизацията Съпътстващо заболяване, водещо до очаквана продължителност на живота <12 месеца Неконтролирана артериална хипертония Свръхчувствителност към nitinol Участие в друго клинично изпитване Бременност Липса на здравно осигуряване

Съкращения: BNP – мозъчен натриуретичен пептид; HFH – хоспитализации, свързани със сърдечна недостатъчност; LVEDD – левокамерен краен диастолен диаметър; LVEDV – левокамерен краен диастолен обем; LVEF – левокамерна фракция на изтласкване; LVESD – левокамерен краен систолен диаметър; LVESV – левокамерен краен систолен обем; MR – митрална регургитация; NT-proBNP – N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; NYHA – Нюйоркската кардиологична асоциация; OMT – оптимално медикаментозно лечение.

Стойностите, обозначени със знак $\pm$, представляват стандартното отклонение (SD).

3.5. Методология на анализа на разходната ефективност

За целите на анализа е извършен систематичен преглед на публикуваните данни от икономически оценки на медицинското изделие MitraClip за лечение на пациенти с умерено тежка и тежка първична (дегенеративна) или вторична (функционална) митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа.

Използвани са следните бази данни: PubMed, CEA, Cochrane. Литературното търсене обхваща периода 2010 – 2020 и е извършено по следните ключови думи: cost-effectiveness AND MitraClip.

Критериите за включване на публикуваните изследвания в настоящия анализ са:

- Да включват медицинското изделие, обект на настоящата оценка, а също и по възможност алтернативни медицински изделия;
- Приложението на медицинското изделие да бъде за оценяваната пациентска популация;
- Перспективата да отговаря на разглежданата в настоящата оценка;
- Оценката на медицинското изделие да включва проведен анализ на разходната ефективност: разход-ефективност (CEA), разход-ползност (CUA), разход-минимум (CMA), разход-полза (CBA);
- Резултатите от оценките да представят анализ на разходите и здравните ползи, както и тяхното инкрементално съотношение (ICER);
- Качеството на докладваните резултати да съответства на общоприетите стандарти (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, CHEERS).

Исключващи критерии:

- Публикации с медицински изделия, различни от оценяваното;
- Публикации с медицински изделия, прилагани при популации, различни от оценяваните;
- Икономически оценки, които не са в пълен текст и чиито абстракти не са достатъчно информативни (включително публикации, в които няма представен ICER).

4. Резултати

4.1. Резултати, свързани с ефикасността

4.1.1. Клинично проучване EVEREST II

Смъртност

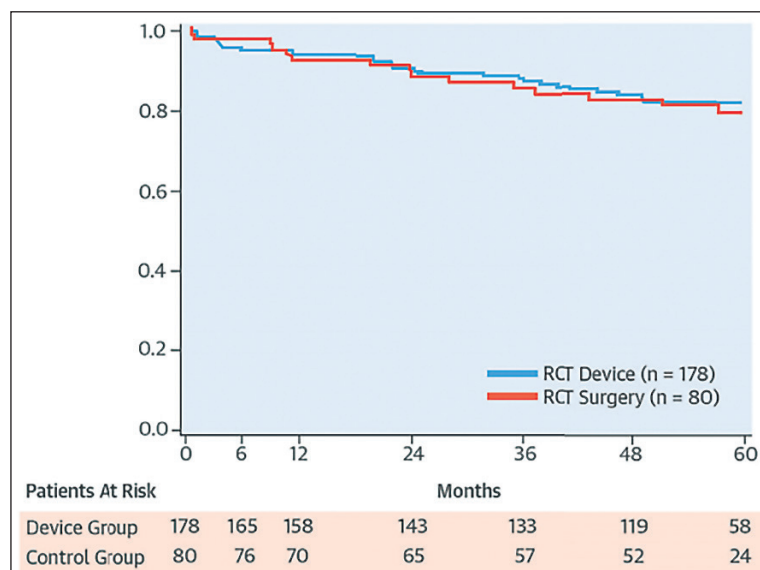
Постпроцедурната смъртност при дегенеративна митрална регургитация (DMR) и функционална митрална регургитация (FMR) при приложението на MitraClip е 1%, а смъртността след 1 година е 6,3% (фиг. 4-1-1-1).

В рамките на 30 дни от извършването на процедурата при двама пациенти (1%) в групата на MitraClip и двама пациенти (2%) в групата с конвенционална хирургия настъпва смърт. Едногодишната преживяемост е 94% в групата с MitraClip и 93% в групата с конвенционална хирургия, а петгодишната – съответно 81% и 79%. Честотата на хирургичните операции поради дисфункция на митралната клапа е 20% в групата с MitraClip в сравнение с 2,2% за повторна операция на митралната клапа в хирургичната група. Таблица 4-1-1-1 обобщава първичните крайни точки за ефикасност в проучването EVEREST II при едногодишно проследяване.

Таблица 4-1-1-1. Първични крайни точки за ефикасност в проучването EVEREST II при едногодишно проследяване.

Събитие	Интервенционална група	Хирургична група	Р-стойност
	n (%)		
Първична крайна точка за ефикасност			
Липса на смърт, операция поради дисфункция на митрална клапа и митрална регургитация степен 3+ или 4+	100 (55)	65 (73)	0.007
Смърт	11 (6)	5 (6)	1.00
Операция поради дисфункция на митрална клапа	37 (20)	2 (2)	<0.001
Митрална регургитация степен 3+ или 4+	38 (21)	18 (20)	1.00

82,6% (133 от 161) от пациентите в интервенционалната група и 82,2% (60 от 73) от пациентите в хирургичната група са живи при 4-годишно проследяване.



Фигура 4-1-1-1. Преживяемост при петгодишно проследяване.

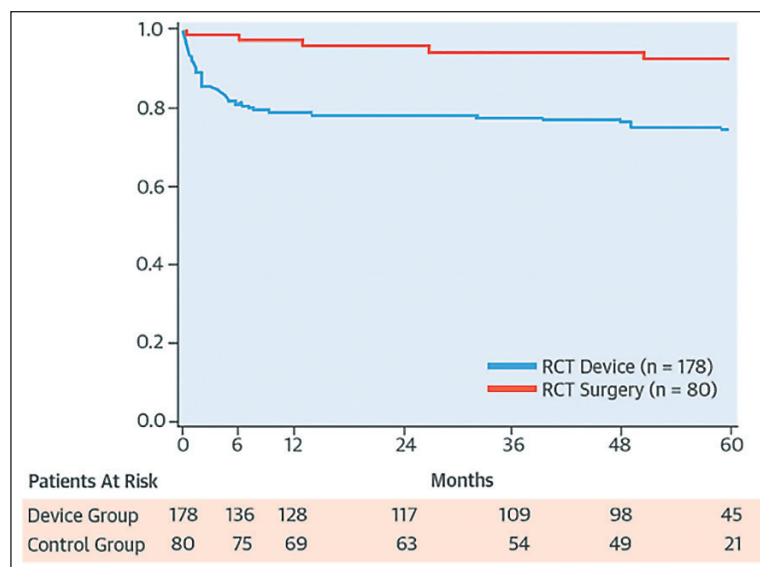
Липсата на смърт, хирургична интервенция за дисфункция на MV и MR 3+ и 4+ на 5-ата година се установява при 44,2% от пациентите с MitraClip и при 64,3% в хирургичната група ($p = 0,01$) (Таблица 2). Няма значима разлика в смъртността между групите на 5-ата година (20,8% срещу 26,8%; $p = 0,36$); въпреки това, наличието на хирургична интервенция или повторната операция са по-чести при MitraClip (27,9% срещу 8,9%; $p = 0,003$), както и MR 3+ или 4+ (12,3% срещу 1,8%; $p = 0,02$).

Продължителност на подобрението на митралната регургитация

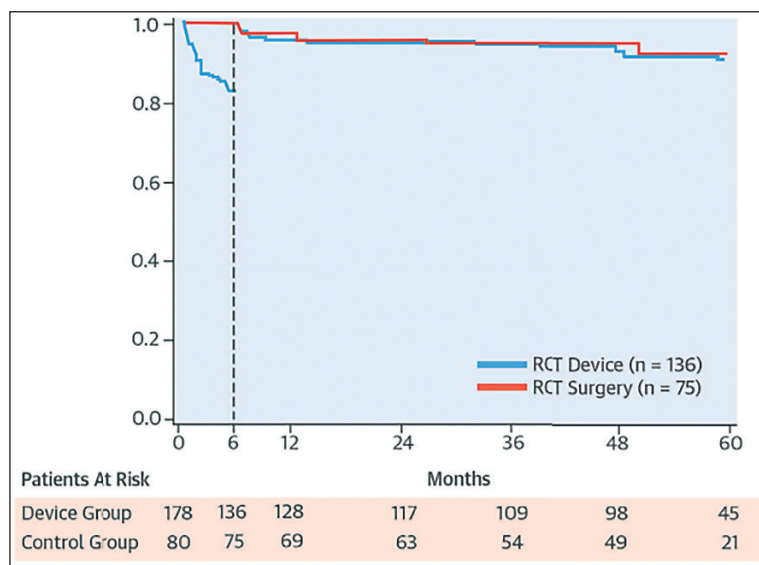
Пациентите, лекувани с MitraClip, имат статистически значимо намаляване на тежестта на митралната регургитация (MR) спрямо изходното ниво. При изходното ниво едва 2% от пациентите в интервенционалната група имат степен на MR $\leq 2+$, докато 1 година след процедурата този дял нараства до 82% (в групата с конвенционална хирургия този процент е 100%). Подобрението на MR при лечение с MitraClip е дългосрочно, тъй като при 5-годишното проследяване

81% от пациентите, лекувани с MitraClip, имат степен на MR $\leq 2+$ ($p = 0,01$). Близко 97% от пациентите, подложени на конвенционална хирургия, постигат степен на MR $\leq 2+$ ($p = 0,01$).

Пациентите, лекувани с MitraClip, по-често се нуждаят от хирургична процедура на митралната клапа или повторна операция (фиг. 4-1-1-2). Важно е да се отбележи, че митралната хирургия или повторна операция се налага по-често в първите 6 месеца след извършване на процедурата. Честотата на хирургична намеса при пациентите в рамото с MitraClip и пациентите в рамото с конвенционална хирургия след 1-годишен период е сходна (фиг. 4-1-1-3).



Фигура 4-1-1-2. Избегната митрална хирургия или повторна операция.



Фигура 4-1-1-3. Landmark analysis на избегнатата хирургия или повторна операция на митралната клапа след 6-ия месец след интервенцията.

Продължителност на подобрението на функционалния клас по NYHA

Една година след приложението на MitraClip 99% от пациентите са с клас I или II по критериите на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA). За сравнение, 92% от групата с конвенционална хирургия постигат NYHA I или II ($p = 0,03$). Подобренията във функционалния клас по NYHA са дългосрочни. След 5 години 91% от пациентите, получили MitraClip, са с NYHA функционален клас I или II, докато в групата с конвенционална хирургия 97% от пациентите са с NYHA функционален клас I или II, но разликата не е статистически значима ($p = 0,19$).

Дългосрочно левокамерно ремоделиране

В двете рамена са наблюдавани подобрения в левокамерното ремоделиране. При едногодишно проследяване на пациентите в групата с MitraClip се наблюдава значимо намаление на левокамерния краен диастолен обем (LVEDV) и диаметър (LVEDD), левокамерния краен систолен обем (LVESV) и левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) ($p < 0,001$ за всички). Налице е тенденция към понижен лево-

камерен краен систолен диаметър (LVESD), но разликата не е статистически значима ($p = 0,06$). Сходни резултати са наблюдавани в рамото с компаратора ($p = 0,19$), като намалението на LVEDV, LVEDD и LVEF е по-голямо спрямо рамото с MitraClip.

Заклучение

При петгодишно проследяване имплантирането на MitraClip осигурява идентична преживяемост и намаляване на функционалния клас сърдечна недостатъчност, както конвенционалната хирургия. Конвенционалната хирургия е свързана със значимо по-добра ефикасност по отношение на превенция на умерена към тежка и тежка MR, както и по-ниска честота на наложителна повторна операция по повод умерена към тежка и тежка MR спрямо имплантирането на MitraClip до 6-ия месец от проследяването. След 6-ия месец от проследяването няма разлика по този показател между двете изследвани групи.

4.1.2. Клинично проучване COAPT

Включващи критерии:

- Ишемична или неischemична кардиомиопатия с фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF) 20 – 50% и LV краен систоличен размер (LVESD) ≤ 70 mm;

- Умерена към тежка (3+) или тежка (4+) вторична MR, потвърдена от независима ехокардиографска лаборатория преди включване в проучването (според критерии на Американското дружество по ехокардиография);

- Клинична изява на СН функционален клас II – IVa (амбулаторна оценка) по NYHA, въпреки стабилен максимално поносим режим на ОМТ и сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) (ако е показана, според клиничните ръководства);

- ≥ 1 HF хоспитализация в рамките на 12 месеца и/или лабораторни стойности на В-тип натриуретичен пептид (BNP) ≥ 300 pg/ml или NT-proBNP ≥ 1500 pg/ml;

- Пациентът не е подходящ за операция на митралната клапа според оценка на локалния сърдечен екип;

- мнение на експерт интервенционален кардиолог, че вторичната MR може да бъде успешно лекувана с имплантиране на устройство MitraClip;

Исключващи критерии:

- Тежка актуална хемодинамична нестабилност или кардиогенен шок;
- Тежка неразрешена коронарна болест на сърцето;
- Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), изискваща непрекъсната домашна кислородотерапия или хронична перорална употреба на стероиди;
- Тежка фиксирана белодробна хипертония или умерена или тежка дисфункция на дясна камера;
- Некоригирана болест на аортната или трикуспидалната клапа, изискваща операция или транскатетърна намеса;
- Отвор на митралната клапа $<4.0 \text{ cm}^2$, оценен от експертна независима ТТЕхоКГ;
- Очаквана продължителност на живота <12 месеца поради несърдечни заболявания.

Резултати

В рамото с MitraClip е наблюдавана по-ниска честота на хоспитализации поради сърдечна недостатъчност (HFH) (табл. 4-1-2-1). Рискът от хоспитализация е намален с 47% при двегодишно проследяване ($p<0,001$).

Табл. 4-1-2-1. Първични и вторични крайни точки.

Крайна точка	MitraClip (N=302)	Контролна група (N=312)	Отношение на риско- вете (95% CI)	P стойност
Първични крайни точки				
Ефективност: всички хоспитализации поради сърдечна недостатъчност на 24-ти месец – брой събития/общ брой пациен-то години	160/446.5 (35.8)	283/416.8 (67.9)	0.53 (0.40 до 0.70)	<0.001
Безопасност: липса на усложнения, свързани с устройството, представени като непосредствен резултат (и на 12-и месец)	96.6 (94.8)	–	–	<0.001 при сравнение със стойност 88.0%

Вторични крайни точки				
Митрална регургитация степен 2+ или по-ниска на 12-и месец – брой/общ брой (%)	199/210 (94.8)	82/175 (46.9)	–	<0.001
Обща смъртност на 12-и месец – брой събития	57 (19.1)	70 (23.2)	0.81 (0.57 до 1.15)	<0.001 за нонинфериорност
Смърт или хоспитализация до 24-ти месец	–	–	–	<0.001
Промяна в резултата на КССQ от началото до 12-и месец – точки	12.5±1.8	–3.6±1.9	16.1 (11.0 до 21.2)	<0.001
Промяна в разстоянието на 6-минутния тест с ходене от началото до 12-и месец – метра	–2.2±9.1	–60.2±9.0	57.9 (32.7 до 83.1)	<0.001
Хоспитализации по всички причини на 24-ти месец – брой събития/общ брой пациентогодини	474/446.5 (106.2)	610/416.8 (146.4)	0.76 (0.60 до 0.96)	0.02
NYHA функционален клас I или II на 12-и месец – брой/общ брой (%)	171/237 (72.2)	115/232 (49.6)	–	<0.001
Промяна в LVEDD от началото до 12-и месец – ml	–3.7±5.1	17.1±5.1	–20.8 (–34.9 до –6.6)	0.004
Обща смъртност до 24-ти месец – брой събития	80 (29.1)	121 (46.1)	0.62 (0.46 до 0.82)	<0.001
Липса на смърт, инсулт, миокарден инфаркт и не-ефективна сърдечно-съдова хирургия за свързани с устройството усложнения на 30-ия ден – % (долна граница на 95% доверителен интервал)	96.9 (94.7)	–	–	<0.001 за сравнение със стойност 80.0%

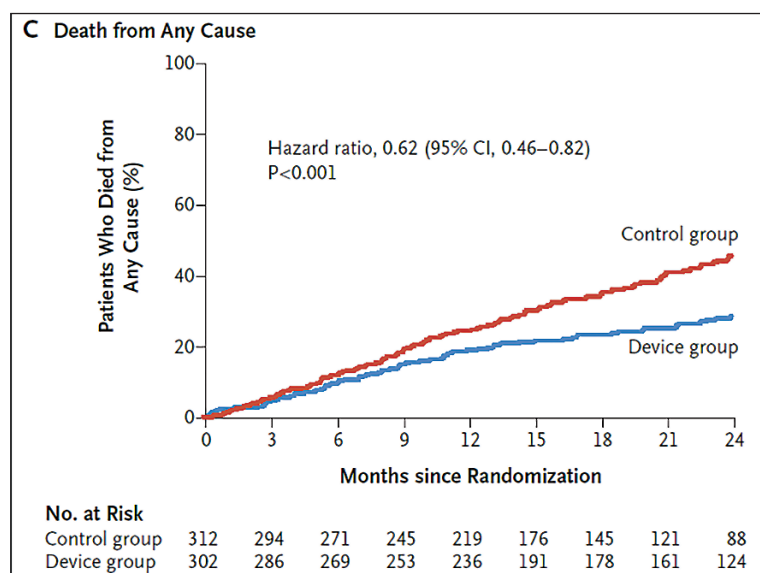
Честота на остър процедурен успех

Острият процедурен успех (дефиниран като намаляване на степента на MR до <2+ веднага след приложението на MitraClip) е много

често срещан в групата с MitraClip. Честотата на острия процедурен успех е 95%.

Смъртност

Общата смъртност в рамките на 24-те месеца проследяване е по-ниска при MitraClip (фиг. 4-1-2-1). Постпроцедурната смъртност (в рамките на 30 дни след процедурата) е 2,3%. При едногодишно проследяване смъртността е 19,1%. Смъртността в рамото с MitraClip е 29,1% при двегодишно проследяване, докато в рамото с оптимална медицинска терапия (ОМТ) тя е 46,1% ($p < 0,001$). Броят на пациентите, които трябва да бъдат лекувани, за да се наблюдава клинична полза при един от тях (NNT), е 5,9 (95% CI, 3,9 – 11,7).



Фиг. 4-1-2-1. Обща смъртност при двегодишно проследяване в проучването COAPT.

Продължителност на подобрението на митралната регургитация

На 12-ия месец делът пациенти с MR степен $\leq 2+$ е значимо по-висок в рамото с MitraClip спрямо рамото с ОМТ (94,8% спрямо 46,8%, $p < 0,001$).

Продължителност на подобрението за функционален клас по NYHA

В рамото на MitraClip 72% от пациентите са с I или II функционален клас по NYHA на 12-ия месец. За сравнение, едва 50% от пациентите в рамото с компаратора постигат NYHA клас I или II на 12-ия месец ($p < 0,001$).

Дългосрочно левокамерно ремоделиране

Наблюдавана е тенденция за обратно левокамерно ремоделиране на 12-ия месец, докато в групата с OMT е наблюдавано увеличение на LV размери. Промяната в LVEDV е $-3,7$ ml в рамото с MitraClip спрямо $+17,1$ ml в рамото с OMT ($p < 0,001$).

Заклучение

Имплантирането на MitraClip почти винаги постига остър процедурен успех (дефиниран като намаляване на степента на MR до $< 2+$ веднага след приложението на MitraClip). При двегодишно проследяване MitraClip (спрямо OMT) понижава честотата на HFH, общата смъртност, NYHA функционалния клас и тежестта на MR и подобрява левокамерното ремоделиране.

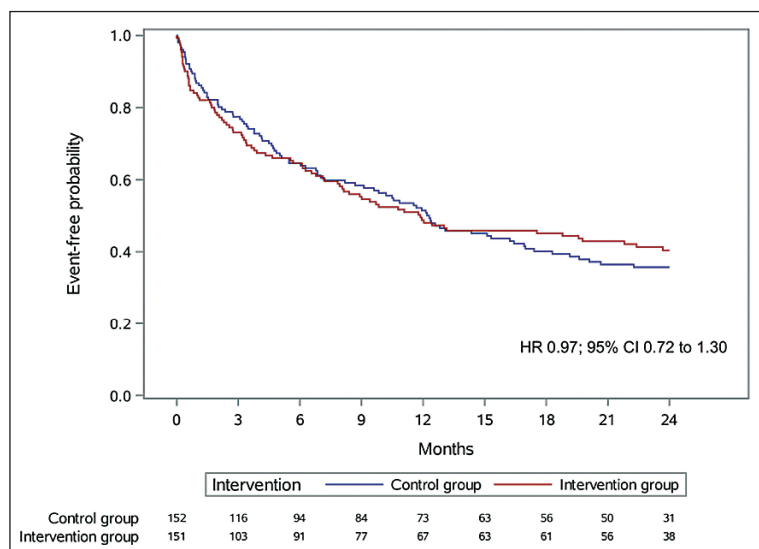
4.1.3. Клинично проучване MITRA-FR

Пациентите в MITRA-FR са с по-тежко заболяване и по-напреднала сърдечна недостатъчност. Медикаментозната терапия на пациентите в MITRA-FR може да се коригира по време на проучването.

Общата смъртност или непланираните HFH не се различават със статистическа значимост до края на първата година след приложението на MitraClip (MitraClip срещу OMT: 54,6% срещу 51,3%; $p = 0,53$) (табл. 4-1-3-1). Непланираните HFH са сходни по честота (48,7% при MitraClip спрямо 47,4% при OMT). Липса на разлика в първичната крайна точка е наблюдавана и при двегодишно проследяване спрямо контролната (медикаментозната) група (фиг. 4-1-3-1). В ИТТ популацията композитната крайна точка, включваща обща смъртност или непланирана хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, на 24-тия месец възниква при 97 пациенти (63,8%) в интервенционната група и 102 пациенти (67,1%) в контролната група (HR 1,01, 95% CI 0,77 – 1,34).

Табл. 4-1-3-1. Първична крайна точка и вторични крайни точки за ефикасност при 12-месечно проследяване (ITT популация).

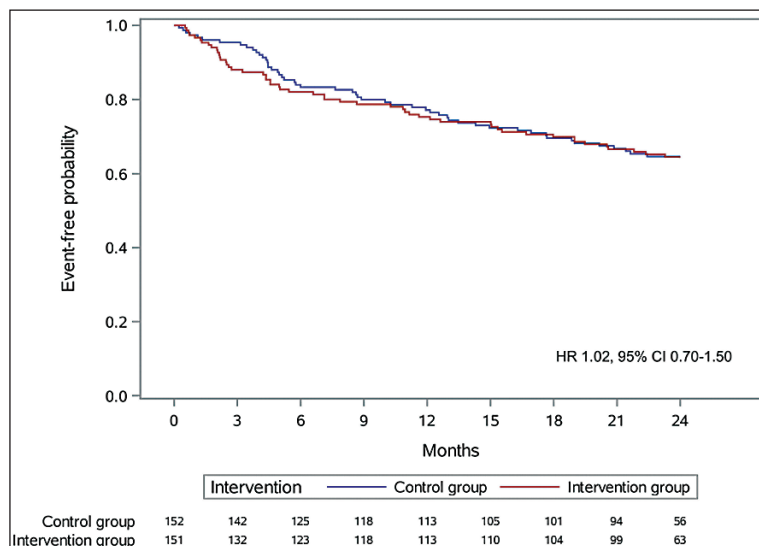
Крайна точка	Интервенционална група (N = 152)	Контролна група (N = 152)	HR или OR (95% CI)	P стойност
Композитна първична крайна точка: обща смъртност или непланирана хоспитализация поради сърдечна недостатъчност на 12-и месец – брой (%)	83 (54.6)	78 (51.3)	1.16 (0.73–1.84)	0.53
Вторични крайни точки				
Обща смъртност	37 (24.3)	34 (22.4)	1.11 (0.69 – 1.77)	
Сърдечно-съдова смъртност	33 (21.7)	31 (20.4)	1.09 (0.67 – 1.78)	
Непланирана хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	74 (48.7)	72 (47.4)	1.13 (0.81 – 1.56)	



Фигура 4-1-3-1. Kaplan-Meier анализ на хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност.

Смъртност

Общата смъртност не се различава в двете рамена на проучването (MitraClip срещу ОМТ; 24,3% срещу 22,4%; $p = 0,53$). Не е наблюдавана разлика и при двегодишно проследяване (34,9% срещу 34,2%, HR = 1.02, 95% CI 0.70 – 1.50) (фиг. 4-1-3-2).



Фигура 4-1-3-2. Kaplan-Meier анализ на общата смъртност.

Хоспитализации

При двегодишно проследяване 85 (55,9%) от пациентите в интервенционалната група са имали поне една непланирана хоспитализация поради сърдечна недостатъчност в сравнение с 94 (61,8%) в контролната група (HR 0.97, 95% CI 0.72 – 1.30) (Таблица 1 и Фигура 2Б).

Заклучение

MitraClip и ОМТ имат сходна терапевтична ефикасност.

4.1.4. Обобщен анализ на ефикасността

Проведен е и обобщен анализ на клиничната ефикасност на MitraClip въз основа на трите рандомизирани клинични проучвания. Резултатите са представени на табл. 4-1-4-1. Едногодишната смъртност след процедурата е 16,5%, непланирана хоспитализация на първата година са имали 32,4%, а процедурен успех (митрална регургитация)

тация степен 2+ или по-ниска) на първата година са имали 88,5% от пациентите.

Табл. 4-1-4-1. Обобщен анализ на клиничната ефикасност на MitraClip при едногодишно проследяване в трите рандомизирани проучвания

Показател	EVEREST II	COAPT	MITRA-FR	Общо
Обща смъртност, 1-ва година	6.1% (11/181)	18.9% (57/302)	24.3% (37/152)	16.5% (105/635)
Митрална регургитация степен 2+ или по-ниска на 12-и месец	79.0% (143/181)	94.8% (199/210)	91.9% (113/123)	88.5% (455/514)
Непланирана хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, 1-ва година	NA	15.3% (24/157)	50% (76/152)	32.4% (100/309)

4.2. Резултати, свързани с безопасността

Резултати, свързани с безопасността, са докладвани в клиничните проучвания EVEREST II, MITRA-FR и COAPT. Клиничните проучвания RESHAPE-HF2, MATTERHORN, MITRA CRT и MITRA-HR са текущи и нямат публикувани резултати.

4.2.1. Клинично проучване EVEREST II

На 30-ия ден след процедурата са наблюдавани сериозни нежелани събития при 15% от пациентите, лекувани с MitraClip, и 48% от лекуваните със стандартна хирургия. Наблюдавана е абсолютна разлика от -33% с горна граница на 97,5% доверителния интервал от -21%, което е значително по-ниско от -2% разлика, определяща подобрена безопасност ($p < 0,001$).

Благоприятният профил на безопасност на MitraClip се дължи на намалената нужда от кръвопреливане (13% от пациентите с MitraClip срещу 45% от пациентите, подложени на конвенционална хирургия, се нуждаят от кръвопреливане; $p < 0,001$). Разликата между групите в честотата на сериозните нежелани събития не е статистически значима (5% спрямо 10%; $p = 0,23$).

Резултатите за безопасността са представени на таблица 4-2-1-1.

Таблица 4-2-1-1. Сериозни нежелани събития до 30-ия ден (по (153)).

Събитие	MitraClip (n = 184)	Конвенционална хирургия (n = 95)	P стойност
	n (%)		
Всяко нежелано събитие	27 (15)	45 (48)	<0,001
Всяко нежелано събитие без кръвопреливане	9 (5)	9 (10)	0,23
Смърт	2 (1)	2 (2)	0,89
Миокарден инфаркт	0	0	–
Повторна операция при неуспешна хирургическа корекция или заместителна хирургия	0	1 (1)	0,74
Спешна сърдечносъдова хирургия поради нежелано събитие	4 (2)	4 (4)	0,57
Тежък инсулт	2 (1)	2 (2)	0,89
Бъбречна недостатъчност	1 (<1)	0	1,00
Инфекция на дълбока рана	0	0	–
Механична вентилация за >48 часа	0	4 (4)	0,02
Стомашно-чревни усложнения, налагащи хирургическа намеса	2 (1)	0	0,78
Новонастъпило перманентно предсърдно мъждене	2 (1)	0	0,78
Сепсис	0	0	–
Кръвопреливане на ≥ 2 единици кръв	24 (13)	42 (45)	<0,001

30-дневните и 1-годишните резултати за безопасността във вторичната MR кохорта, стратифицирани по риск, са отчетени в таблица 4-2-1-2. 11 пациенти (1,8%) са починали преди дехоспитализацията (вътреболнична смъртност), докато 22 пациенти (3,6%) са починали в рамките на 30 дни след процедурата за поставяне на MitraClip. 30-дневните сериозни нежелани събития, в т.ч. инсулт и бъбречна недостатъчност, са в съответствие с очакваното за тази група пациенти с изразена коморбидност, подложени на транскатетърна процедура. Най-честото сериозно нежелано събитие е преливане на най-малко 2 единици кръв, което се наблюдава при 12,2% от пациентите, като по-голямата част е във връзка с кървене, свързано с достъпа по време на процедурата.

Таблица 4-2-1-2. Крайни точки за безопасност на 30-и ден и 12-и месец (по (154)).

Описание на събитието	Всички FMR (n = 616), % (n/N)		HR FMR (n = 482), % (n/N)		He-HR FMR (n = 134), % (n/N)	
	На 30-и ден	На 12-и месец	На 30-и ден	На 12-и месец	На 30-и ден	На 12-и месец
СЕС-оценени сериозни нежелани събития						
Смърт	3.6 (22/616)	22.4 (138/616)	4.1 (20/482)	24.9 (120/482)	1.5 (2/134)	13.4 (18/134)
Миокарден инфаркт	0.6 (4/616)	2.6 (16/616)	0.8 (4/482)	2.9 (14/482)	0.0 (0/134)	1.5 (2/134)
Неселективна сърдечно-съдова хирургия поради нежелани събития	1.6 (10/616)	2.1 (13/616)	1.2 (6/482)	1.2 (6/482)	3.0 (4/134)	5.2 (7/134)
Инеулт	2.3 (14/616)	3.6 (22/616)	2.3 (11/482)	3.1 (15/482)	2.2 (3/134)	5.2 (7/134)
Бъбречна недостатъчност	1.5 (9/616)	4.7 (29/616)	1.5 (7/482)	5.4 (26/482)	1.5 (2/134)	2.2 (3/134)
Вентилация >48 ч	3.6 (22/616)	6.8 (42/616)	3.5 (17/482)	6.2 (30/482)	3.7 (5/134)	9.0 (12/134)
Трансфузия на ≥ единични кръв	12.2 (75/616)	21.8 (134/616)	12.7 (61/482)	21.6 (104/482)	10.4 (14/134)	22.4 (30/134)
Усложнения, свързани с устройството/процедурата						
MV хирургия	2.1 (13/616)	4.5 (28/616)	2.1 (10/482)	3.5 (17/482)	2.2 (3/134)	8.2 (11/134)
Втора MitraClip процедура	0.3 (2/616)	2.6 (16/616)	0.2 (1/482)	2.9 (14/482)	0.7 (1/134)	1.5 (2/134)
Приставка към устройството	1.2 (7/594)	3.0 (18/594)	1.3 (6/464)	3.2 (15/464)	0.8 (1/130)	2.3 (3/130)
MitraClip еMBOLИЗАЦИЯ	0.0 (0/616)	0.0 (0/616)	0.0 (0/482)	0.0 (0/482)	0.0 (0/134)	0.0 (0/134)
MV стеноза	0.5 (3/616)	0.8 (5/616)	0.2 (1/482)	0.4 (2/482)	1.5 (2/134)	2.2 (3/134)

Съкращения: FMR – функционална митрална регургитация; HR – висок риск, MV – митрална клапа; СЕС – комитет за оценка на клиничните крайни точки.

Заклучение

MitraClip има по-благоприятен профил на безопасност от конвенционалната хирургическа намеса.

4.2.2. Клинично проучване MITRA-FR

Перипроцедурни усложнения при имплантирането на MitraClip са наблюдавани при 21 пациенти (14,6%), като при 6 (4,2%) има имплантационен неуспех, при 5 (3,5%) – кръвоизлив, изискващ кръвопреливане, или съдово усложнение, изискващо хирургическа намеса, при 4 (2,8%) – лезия на предсърдния септум или предсърден септален дефект, при 4 (2,8%) – кардиогенен шок, водещ до интравенозна инотропна терапия, при 2 (1,4%) – сърдечен емболизъм и при 2 (1,4%) – тампонада.

Сериозните нежелани събития в рамената са представени на таблица 4-2-2-1. Общият брой сериозни нежелани събития е сходен и в двете рамена, но исхемичен или хеморагичен инсулт, бъбречната заместителна терапия и тежка хеморагия са по-чести в рамото с MitraClip. Броят на сериозните нежелани събития е сходен и при двегодишно проследяване.

Таблица 4-2-2-1. Сериозни нежелани събития при едногодишно проследяване (по (155)).

Събитие	MitraClip (n = 152)	Оптимална медикаментозна терапия (n = 152)
Всички сериозни нежелани събития	125 (82,2%)	121 (79,6%)
Сърдечна трансплантация или механична сърдечна подкрепа	6 (3,9%)	9 (5,9%)
Исхемичен или хеморагичен инсулт	7 (4,6%)	1 (0,7%)
Миокарден инфаркт	0	2 (1,3%)
Нужда от бъбречна заместителна терапия	5 (3,3%)	1 (0,7%)
Тежка хеморагия	11 (7,2%)	6 (3,9%)
Инфекции	28 (18,4%)	27 (17,8%)

Заклучение

MitraClip има сходен профил на безопасност спрямо ОМТ, но някои сериозни нежелани събития се наблюдават по-често при MitraClip.

4.2.3. Клинично проучване COAPT

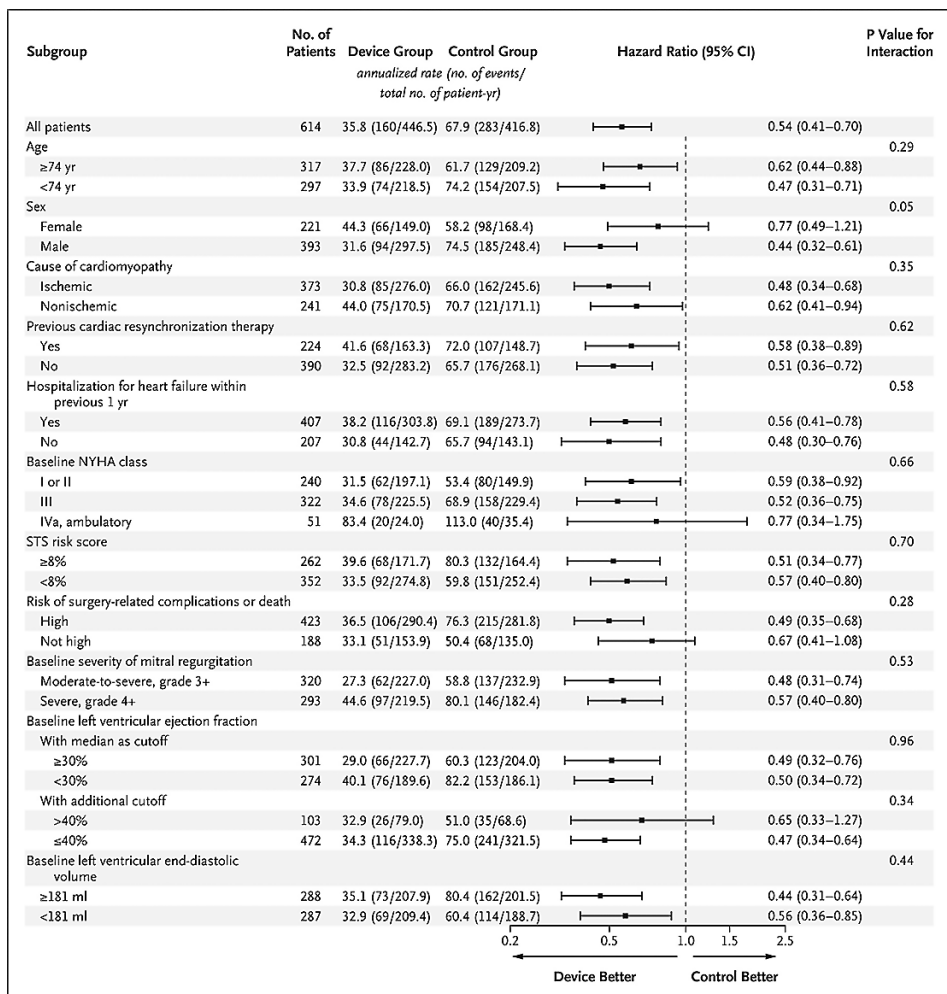
Данните за нежеланите събития са показани на таблица 4-2-3-1. 24-месечният композитен риск от обща смъртност или хоспитализация от сърдечна недостатъчност, както и 24-месечният риск от хоспитализация по каквато и да е причина, са значимо по-ниски в групата с устройството, отколкото в контролната група. По-ниската честота на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност в групата с устройството се запазва и след приравняване по групи медикаменти, използвани за сърдечна недостатъчност на изходно ниво (HR 0,55; 95% CI, 0,42 до 0,73; $P < 0,001$). Смъртността също е по-ниска (HR 0,65; 95% CI, 0,49 до 0,86; $P = 0,003$). Честотата на имплантиране на устройство за подпомагане на лява камера (LVAD) или сърдечната трансплантация по време на проследяването е по-ниска в групата с MitraClip, отколкото в контролната група. По-ниските нива на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, смърт и композитния индекс, включващ смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност в групата с устройството, са сходни във всички изследвани подгрупи (фиг. 4-2-3-1). Не са наблюдавани значими взаимодействия между изследваната група и тези събития в зависимост от възрастта, пола, тежестта на митралната регургитация, функцията или обема на лявата камера, причината за кардиомиопатия или риска от оперативно-свързани усложнения или смърт на изходно ниво.

Таблица 4-2-3-1. Нежелани събития в рамките на 24 месеца в ИТТ популацията (по (113)).

	MitraClip (N=302)	Контролна група (N=312)	HR (95% CI)	P стойност
Събитие	Брой пациенти със събитие (оценка по Kaplan–Meier)			
Смърт от всички причини	80 (29.1)	121 (46.1)	0.62 (0.46 – 0.82)	<0.001
Сърдечно-съдова причина	61 (23.5)	97 (38.2)	0.59 (0.43 – 0.81)	0.001

– Сърдечна недостатъчност	28 (12.0)	61 (25.9)	0.43 (0.27 – 0.67)	<0.001
– Друга сърдечно-съдова причина	33 (13.1)	36 (16.6)	0.86 (0.54 – 1.38)	0.53
Несърдечно-съдова причина	19 (7.3)	24 (12.7)	0.73 (0.40 – 1.34)	0.31
Хоспитализация по всички причини	194 (69.6)	228 (81.8)	0.77 (0.64 – 0.93)	0.01
Сърдечно-съдова причина	138 (51.9)	180 (66.5)	0.68 (0.54 – 0.85)	<0.001
Сърдечна недостатъчност	92 (35.7)	151 (56.7)	0.52 (0.40 – 0.67)	<0.001
– Друга сърдечно-съдова причина	72 (29.4)	72 (31.0)	0.98 (0.71 – 1.36)	0.92
Несърдечно-съдова причина	124 (48.2)	128 (52.9)	0.91 (0.71 – 1.17)	0.47
Смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	129 (45.7)	191 (67.9)	0.57 (0.45 – 0.71)	<0.001
Смърт поради сърдечно-съдова причина или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	117 (42.7)	177 (63.6)	0.56 (0.44 – 0.70)	<0.001
Непланирана интервенция на митрална клапа	10 (4.0)	15 (9.0)	0.61 (0.27 – 1.36)	0.23
Имплантация на MitraClip	9 (3.7)	8 (6.6)	0.99 (0.38 – 2.58)	0.99
Хирургична интервенция на митрална клапа	1 (0.4)	7 (2.5)	0.14 (0.02 – 1.17)	0.07
PCI или CABG	7 (2.8)	13 (4.3)	0.62 (0.24 – 1.60)	0.32
PCI	7 (2.8)	11 (3.6)	0.75 (0.28 – 2.02)	0.57
CABG	0	2 (0.7)	–	–
Инсулт	11 (4.4)	11 (5.1)	0.96 (0.42 – 2.22)	0.93
Миокарден инфаркт	12 (4.7)	14 (6.5)	0.82 (0.38 – 1.78)	0.62
Нова CRT	7 (2.9)	8 (3.3)	0.85 (0.31 – 2.34)	0.75
Имплантация на LVAD или сърдечна трансплантация	9 (4.4)	22 (9.5)	0.37 (0.17 – 0.81)	0.01

Имплантация на LVAD	6 (3.0)	16 (7.1)	0.34 (0.13 – 0.87)	0.02
Сърдечна трансплантация	3 (1.4)	8 (3.6)	0.35 (0.09 – 1.32)	0.12



Фигура 4-2-3-1. Подгрупови анализи на хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност при 24-месечно проследяване (по (113)).

Заклучение

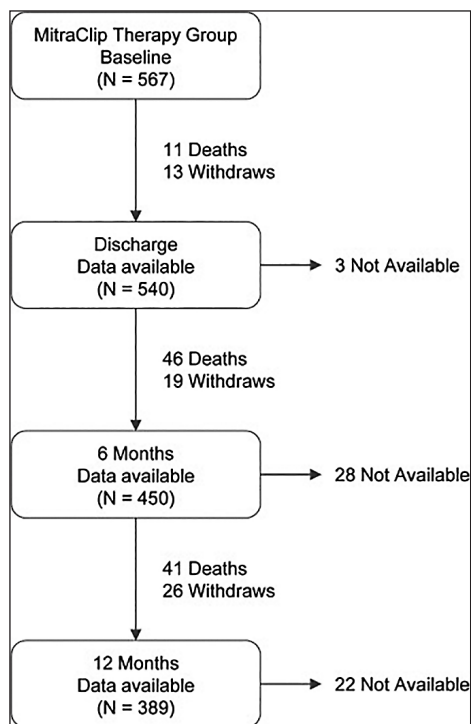
MitraClip има по-благоприятен профил на безопасност от медикаментозна терапия.

4.3. Резултати, свързани с ефективността (данни от реалната клинична практика)

Съществуват данни от реалната клинична практика (RWD) от 7 многоцентрови регистъра (един регистър, спонсориран от Abbott Vascular [ACCESS EU], и 6 регистъра, спонсирани от независими изследователи [TRAMI, GRASP, MITRA SWISS, FRENCH REGISTRY, EUROPEAN SENTINEL, MULTI-CENTER EXPERIENCE 2015]) и две проучвания с едно рамо (EVEREST II HIGH RISK STUDY [HRS] и REALISM) (156 – 164).

4.3.1. Клинично проучване ACCESS-EU (156)

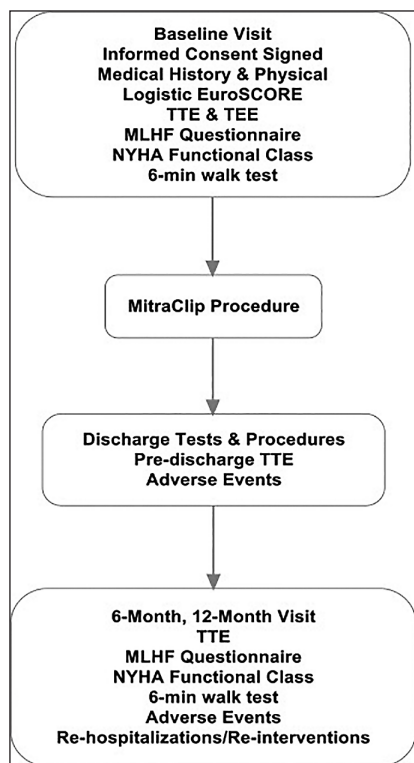
Проучването ACCESS-EU е фаза I и започва през април 2009 г. в Европа. Включването в ACCESS-EU фаза I приключва на 13 април 2011 г. Резултатите обхващат клиничните данни от началото до 12-и месец (към 15 юни 2012 година). Фиг. 4-3-1-1 представя потока на пациентите през тези 12 месеца. 58 пациенти са се оттеглили от проучването и са наблюдавани 98 смъртни случая за 12-месечния период.



Фиг. 4-3-1-1. Поток на пациентите в проучването ACCESS-EU.

Скрининг, включване, лечение и проследяване на пациентите

Индикацията за терапията с MitraClip е в съответствие с локалната практика на участващите лечебни заведения, като се вземат предвид текущите указания, одобрени със CE маркировка и инструкциите за употреба на системата MitraClip. Включени са пациенти със симптоматична MR или асимптоматична умерена към тежка (3+) или тежка (4+) MR. Изходно са проведени трансторакална и трансезофагеална ехокардиография, за да се оценят индикациите и анатомичната пригодност на пациентите. Всички пациенти са предоставили писмено информирано съгласие преди включването си в проучването (фиг. 4-3-1-2). Пациентите са оценени на изходно ниво и в периода на 12-месечното проследяване. Въпросникът на Минесота за качество на живот при сърдечна недостатъчност (MLHFQ) и 6-минутният тест с ходене (6MWT) са проведени в началото, на 6-и и на 12-и месец.



Фигура 4-3-1-2. Процедури в проучването ACCESS-EU при скрининг, включване, лечение и проследяване на пациентите.

Пациентите, подписали формуляра за информирано съгласие, при които е на-

правен опит за поставяне на устройството MitraClip (Abbott Vascular, Inc., Санта Клара, Калифорния), са считани за включени в проучването ACCESS-EU. Всички включени пациенти са оценени на изходно ниво, при дехоспитализацията, на 6-и месец и на 12-и месец. MLHF = въпросник на Минесота за сърдечна недостатъчност; NYHA = Нюйоркска кардиологична асоциация; TEE = трансезофагеална ехокардиография; TTE = трансторакална ехокардиография.

Резултати

Общо 567 пациенти са включени в 14 европейски центъра. Началните характеристики, включително отчетените в локалните центрове тежест и етиология на MR, са обобщени в таблица 4-3-1-1 (показващи и данни от високорисковите проучвания EVEREST II и EVEREST за сравнение). Средният резултат от EuroSCORE на изходно ниво е $23,0 \pm 18,3$, като 44,6% от пациентите имат изходен логистичен EuroSCORE $\geq 20\%$. Пациентите с FMR са с тенденция за наличие на повече съпътстващи заболявания и по-висок логистичен EuroSCORE. Повечето пациенти в ACCESS-EU фаза I имат симптоми на сърдечна недостатъчност на изходно ниво, като 69,9% са в III функционален клас на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA), а 14,9% – в IV клас. Много пациенти имат някаква степен на дисфункция на лява камера, като голяма част (52,7%) имат фракция на изтласкване на лявата камера (EF) $\leq 40\%$, а 11% имат EF $\leq 20\%$. Интересно е да се отбележи, че 27 пациенти (4,9%) са били в кардиогенен шок по време на процедурата, резултатите при които са един от мотивите впоследствие да бъде проведено проучване с имплантиране на MitraClip при пациенти в кардиогенен шок и значима MR.

Табл. 4-3-1-1. Начални характеристики.

Характеристика*	ACCESS-EU фаза I			EVEREST II рандомизи- рано проуч- ване	EVEREST II високориско- во проучване
	Всички пациенти (N = 567)	FMR пациенти (n = 393)	DMR пациенти (n = 117)	MitraClip пациенти (n = 184)	MitraClip пациенти (n = 78)
Възраст, години	73.7 ± 9.6 (567)	73.0 ± 8.9 (393)	75.6 ± 12.1 (117)	67.3.0 ± 12.8 (184)	76.7 ± 9.8 (78)
Пациенти >75 години	45.1% (256/567)	40.7% (160/393)	61.5% (72/117)	29.9% (55/184)	61.5% (48/78)
Пол					
Жени	36.2% (205/567)	32.1% (126/393)	49.6% (58/117)	37.5% (69/184)	37.2% (29/78)
Мъже	63.8% (362/567)	67.9% (267/393)	50.4% (59/117)	62.5% (115/184)	62.8% (49/78)
Коморбидности					
Застойна сърдечна недостатъчност	70.1% (397/566)	70.7% (277/392)	62.4% (73/117)	90.8% (167/184)	100.0% (78/78)
Коронарна болест	62.7% (354/565)	68.2% (267/391)	41.0% (48/117)	47.0% (86/183)	84.2% (64/76)
Миокарден инфаркт	32.0% (175/547)	35.0% (132/377)	21.6% (25/116)	21.9% (40/183)	55.8% (43/77)
Предсърдно мъждене	67.7% (356/526)	69.3% (248/358)	58.8% (67/114)	33.9% (59/174)	61.6% (45/73)
Цереброваскуларно заболяване	12.9% (73/566)	13.8% (54/392)	10.3% (12/117)	7.6% (14/184)	17.9% (14/78)
Кардиомиопатия	46.2% (259/561)	54.4% (212/390)	22.6% (26/115)	17.9% (33/184)	51.3% (40/78)
Хипертония	76.1% (429/564)	76.2% (298/391)	75.0% (87/116)	72.3% (133/184)	89.7% (70/78)
Диабет	29.6% (168/567)	34.1% (134/393)	14.5% (17/117)	7.6% (14/184)	41.0% (32/78)
Бъбречно заболяване	41.6% (236/567)	48.1% (189/393)	25.6% (30/117)	3.3% (6/184)	23.1% (18/78)
Пептична язва	5.1% (29/565)	6.6% (26/391)	2.6% (3/117)	6.0% (11/183)	9.1% (7/77)
Кардиогенен шок	4.9% (27/554)	5.4% (21/386)	2.6% (3/116)	—	—
Хронично белодроб- но заболяване	19.0% (107/562)	20.3% (79/389)	14.7% (17/116)	14.8% (27/183)	34.7% (27/78)

Предходен CABG	28.9% (164/567)	33.3% (131/393)	17.1% (20/117)	20.7% (38/184)	55.1% (43/78)
Предходна перкутан- на интервенция	38.2% (213/558)	40.4% (156/386)	27.6% (32/116)	24.0% (44/183)	38.5% (30/78)
Имплант на устройство за сърдечен ритъм					
CRT	10.7% (59/552)	12.8% (49/382)	1.7% (2/115)	N/A	N/A
ICD	16.7% (92/552)	20.2% (77/382)	3.5% (4/115)	7.2% (13/181)	13.0% (10/77)
Пейсмейкър	12.7% (70/552)	13.1% (50/382)	12.2% (14/115)	4.4% (8/181)	22.1% (17/77)
Логистичен EuroSCORE резултат	23.0 ± 18.3 (567)	24.8 ± 18.9 (393)	15.5 ± 13.3 (117)	–	–
Логистичен EuroSCORE резултат ≥20%	44.6% (253/567)	48.4% (190/393)	28.2% (33/117)	–	–
STS риск за смърт- ност	–	–	–	5.0 ± 4.0 (184)	14.2 ± 8.2 (78)
STS риск за смърт- ност ≥12%	–	–	–	6.0% (11)	61.5% (48)
LVEF					
10% – 20%	11.0% (62/562)	13.4% (52/388)	3.4% (4/117)	–	–
20% – 30%	23.3% (131/562)	30.9% (120/388)	0.9% (1/117)	–	–
30% – 40%	18.3% (103/562)	21.9% (85/388)	5.1% (6/117)	–	–
>40%	47.3% (266/562)	33.8% (131/388)	90.6% (106/117)	–	–
Средна стойност ± SD (n)	–			60.0 ± 10.1 (182)	54.4 ± 13.7 (78)
NYHA					
I	1.3% (7/549)	0.3% (1/379)	5.2% (6/115)	9.2% (17/184)	0.0% (0/78)
II	13.8% (76/549)	12.4% (47/379)	20.9% (24/115)	39.7% (73/184)	10.3% (8/78)
III	70.0% (384/549)	70.7% (268/379)	67.0% (77/115)	44.6% (82/184)	60.3% (47/78)
IV	14.9% (82/549)	16.6% (63/379)	7.0% (8/115)	6.5% (12/184)	29.5% (23/78)
MR					

2+: умерена	2.3% (13/567)	1.5% (6/393)	3.4% (4/117)	4.3% (8/184)	1.3% (1/78)
3+: умерена към тежка	40.6% (230/567)	39.5% (155/393)	37.6% (44/117)	70.7% (130/184)	76.9% (60/78)
4+: тежка	57.1% (324/567)	59.0% (232/393)	59.0% (69/117)	25.0% (46/184)	21.8% (17/78)
Вътрешни размери на LV, систола (cm)	4.6 ± 1.5 (322)	5.1 ± 1.4 (208)	3.5 ± 0.9 (94)	3.7 ± 0.9 (181)	3.9 ± 1.1 (78)
Етиология на MR					
Функционална	77.1% (393/510)	100% (393)	–	26.6% (49/184)	59.0% (46/78)
Дегенеративна	22.9% (117/510)	–	100% (117)	73.4% (135/184)	41.0% (32/78)

Данните са представени като средна стойност ± SD (n) или % (n/N).

CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; EuroSCORE = Европейска система за оценка на кардиологичния оперативен риск; LV = лява камера; LVEF = фракция на изтласкване на лява камера; MR = регургитация на митралната клапа; N/A = не е налично; NYHA = функционален клас по Нюйоркската кардиологична асоциация.

* Размер на извадката по-малък от 567, 393 (функционална регургитация на митралната клапа [FMR]) или 117 (дегенеративна регургитация на митралната клапа [DMR]) в проучването ACCESS-EU фаза I, 184 за проучването EVEREST II RCT или 78 за високорисковото проучване EVEREST II показва липсващи данни.

Честотата на успешно имплантиране на устройството MitraClip е 99,6%, като само при 2 пациенти не е имплантирано успешно. Един пациент е имал персистиращ foramen ovale и силно дилатирано ляво предсърдие с мобилен септум и е развил голям междупредсърден дефект като последица от манипулациите с водещия катетър и имплантиращата система. Екипът е стигнал до заключение, че дефектът е твърде голям за лечение с катетърна техника. Пациентът е подложен на успешна хирургична подмяна на митралната клапа и възстановяване на предсърдния септум. Вторият пациент не е получил устройството MitraClip поради невъзможност за адекватно намаляване на MR. Този пациент също е претърпял успешна операция на митралната клапа. При останалите пациенти 60,1% са получили 1 устройство MitraClip, 36,7% са получили 2 устройства, а много малка част (<3%) са получили 3 или повече устройства. Процедурните резултати, включително времето на процедурата, обемът на контраста и продължителността на флуороскопията, са обобщени в таблица 4-3-1-2.

Таблица 4-3-1-2. Време на процедурата, обем на контраста и продължителност на флуороскопията.

	ACCESS-EU фаза I		
	Всички пациенти (N = 567)	FMR пациенти (n = 393)	DMR пациенти (n = 117)
Време на процедурата*	100.0 (15.0, 390.0)	93.0 (20.0, 342.0)	100.0 (15.0, 390.0)
Обем на контраста (ml)	0.0 (0.0, 308.0)	0.0 (0.0, 308.0)	0.0 (0.0, 280.0)
Продължителност на флуороскопията	25.0 (0.0, 152.0)	26.0 (0.0, 152.0)	22.0 (5.0, 83.0)

Стойностите са представени като средна стойност (минимум, максимум).

Съкращенията са както на таблица 4-3-1-1.

* Времето на процедурата е определено като времето от началото на транссепталната процедура до момента на отстраняване на водещия катетър.

Безопасност

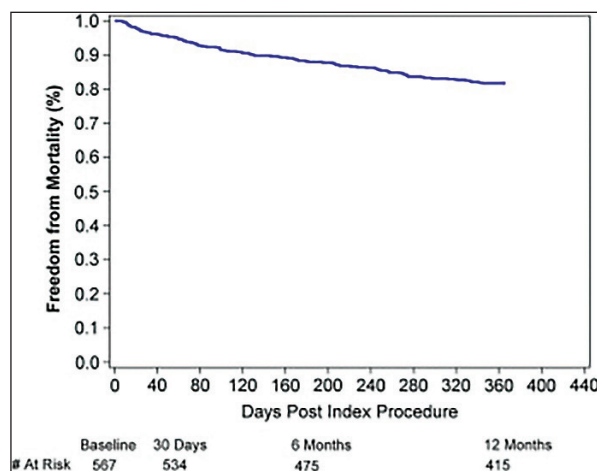
Не са наблюдавани смъртни случаи, инсулт или дихателна недостатъчност по време на процедурата и в непосредствения следоперативен период след процедурата при поставяне на MitraClip. Миокарден инфаркт е докладван при 1 пациент, а малка част от пациентите са имали сърдечна тампонада (0,9%) или необходимост от реанимация (1,1%). Резултатите за безопасност, докладвани от изследователските центрове на 30-ия ден, са представени на табл. 4-3-1-3. Общо 19 пациенти (3,4%) са починали в рамките на 30 дни след процедурата MitraClip. Съобщените от центровете причини за смърт за тези пациенти са: кардиологични (42%, 8 от 19); многоорганна недостатъчност (16%, 3 от 19); сепсис (11%, 2 от 19); пневмония (5%, 1 от 19); дихателна недостатъчност (5%, 1 от 19); белодробна емболия (5%, 1 от 19); церебрална причина (5%, 1 от 19); и неизвестни причини (11%, 2 от 19). Фиг. 4-3-1-3 показва преживяемостта по Kaplan-Meier на 12-и месец след процедурата. Оценката по Kaplan-Meier за преживяемост на 6-и и 12-и месец е съответно 88,2% (95% доверителен интервал [CI]: 85,1% до 90,6%) и 81,8% (95% CI: 78,1% до 84,8%). Общо 98 (17,3%) смъртни случая са докладвани в рамките на 12 месеца от процедурата MitraClip.

Таблица 4-3-1-3. Докадвани от центрoвете резултати за безопасност на 30-и ден и 12-и месец

Крайни точки за безопасност	ACCESS-EU фаза I					
	30 дни			12 месеца		
	Всички пациенти (N = 567)	FMR пациенти (n = 393)	DMR пациенти (n = 117)	Всички пациенти (N = 567)	FMR пациенти (n = 393)	DMR пациенти (n = 117)
Смърт	3.4% (19/567)	2.8% (11/393)	6.0% (7/117)	17.3% (98/567)	17.0% (67/393)	17.1% (20/117)
Инсулт	0.7% (4/567)	0.5% (2/393)	0.9% (1/117)	1.1% (6/567)	1.0% (4/393)	0.9% (1/117)
Миокарден инфаркт	0.7% (4/567)	0.8% (3/393)	0.9% (1/117)	1.4% (8/567)	1.8% (7/393)	0.9% (1/117)
Бъбречна недостатъчност	4.8% (27/567)	5.1% (20/393)	2.6% (3/117)	8.6% (49/567)	9.4% (37/393)	6.0% (7/117)
Дихателна недостатъчност	0.7% (4/567)	1.0% (4/393)	0% (0/117)	0.9% (5/567)	1.0% (4/393)	0.0% (0/117)
Необходимост от реанимационни мероприятия	1.8% (10/567)	2.3% (9/393)	0.9% (1/117)	2.1% (12/567)	2.8% (11/393)	0.9% (1/117)
Сърдечна тампонада	1.1% (6/567)	1.0% (4/393)	0.9% (1/117)	1.2% (7/567)	1.0% (4/393)	0.9% (1/117)
Кървене	3.9% (22/567)	3.8% (15/393)	3.4% (4/117)	4.8% (27/567)	4.6% (18/393)	3.4% (4/117)

Стойностите са представени като % (n/N).

Съкращенията са както тези на таблица 1.



Фигура 4-3-1-3. Обща преживяемост по Kaplan-Meier на 12-и месец.

Съобщени са общо 98 (17%) смъртни случая в рамките на 12 месеца от процедурата MitraClip. Оценката по Kaplan-Meier за обща преживяемост на 12-и месец е 81,8% (95% доверителен интервал 78,1% до 84,8%).

Средната продължителност на престоя на пациентите в интензивно отделение след процедурата MitraClip е $2,5 \pm 6,5$ дни с медиана 1,0 ден. Пациентите са дехоспитализирани средно след $7,7 \pm 8,2$ дни с медиана 6,0 дни след процедурата MitraClip. По-голямата част от пациентите (79,2%) са изписани без необходимост от домашно здравно обслужване, докато 17,1% са изписани и насочени към друго здравно заведение.

Установено е прикрепяне на устройството MitraClip само към едно от платната (Single leaflet device attachment, SLDA) на митралната клапа при 27 пациенти (4,8%). Всички случаи на SLDA с изключение на 1 са диагностицирани в рамките на 6 месеца от първата процедура. От 27 пациенти, които са имали SLDA, 10 са подложени на втора процедура MitraClip, не са предприети действия при 11 пациенти, а 6 пациенти са претърпели операция на митралната клапа. На 1 пациент са имплантирани допълнителни устройства MitraClip по време на първоначалната процедура. Няма съобщения за емболизация на устройството MitraClip в проучването ACCESS-EU.

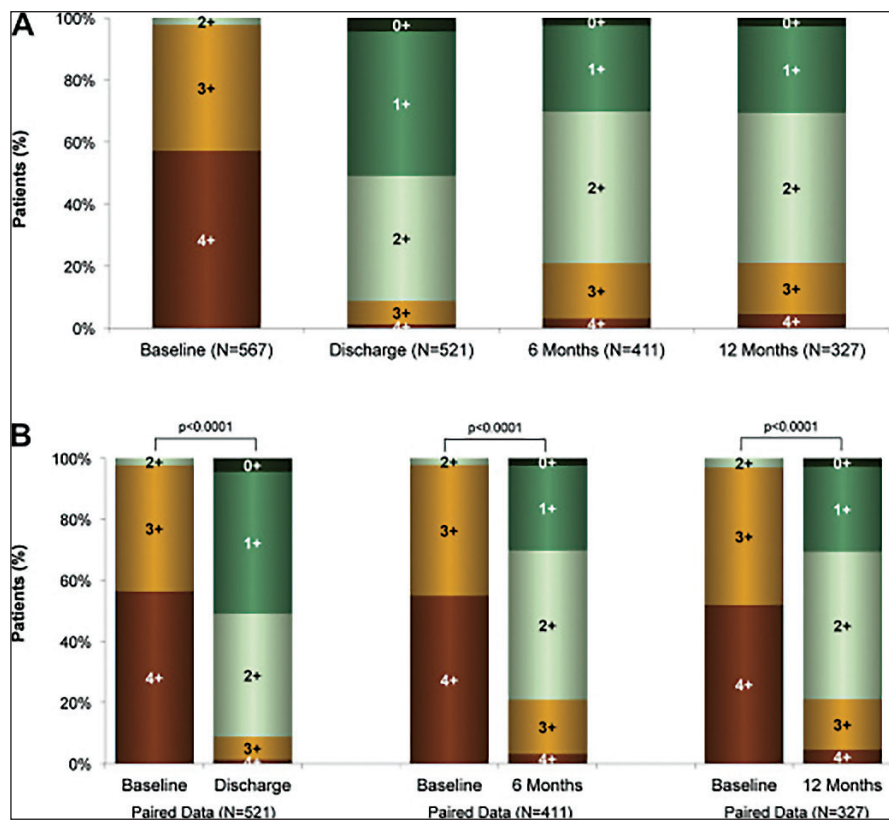
36 участника (6,3%) са претърпели операция на митралната клапа в рамките на 12 месеца след процедурата за имплантиране на MitraClip. 19 пациенти (3,4%) са подложени на втора интервенция за поставяне на допълнително устройство MitraClip за намаляване на MR. От 19 случая с втора намеса за поставяне на устройство MitraClip за допълнително намаляване на MR, 14 (74%) са успешни.

Ефикасност

Повечето пациенти (91,2%) постигат намаление на MR до 2+ или по-ниска при дехоспитализация, а 50,9% имат степен на MR 1+ или по-ниска. Налице е подобрене в тежестта на MR след 12 месеца в сравнение с изходното ниво ($p < 0,0001$), като 79,8% (313 от 392) от пациентите са с MR 2+ или по-ниска на 6-и месец (фиг. 4-3-1-4, табл. 4-3-1-4). На първата година от процедурата 78,9% (258 от 327) от пациентите са с MR 2+ или по-ниска ($p < 0,0001$). Преобладаваща част от пациентите (88%) са имали подобрене поне с една степен на MR от изходното ниво до 12-и месец, 53% са имали подобрене с 2 или

повече степени, а 16% от пациентите са имали подобрение с 3 или повече степени.

При селектирана подгрупа от пациенти са извършени интрапроцедурни хемодинамични измервания, получени преди процедурата MitraClip и най-малко 10 минути след поставяне на устройството. В тази група изследвани пациенти, след процедурата по имплантиране на MitraClip средният сърдечен дебит се е увеличил с 0,7 l/min, от $3,7 \pm 1,5$ l/min на $4,4 \pm 1,9$ l/min. PCWP V-вълната намалява с 3,5 mmHg, от $23,0 \pm 10,8$ mmHg до $19,5 \pm 9,1$ mmHg. Всички други хемодинамични параметри остават стабилни след имплантацията.



Фигура 4-3-1-4. Тежест на митралната регургитация на изходно ниво, при дехоспитализацията, на 6-и месец и на 12-и месец.

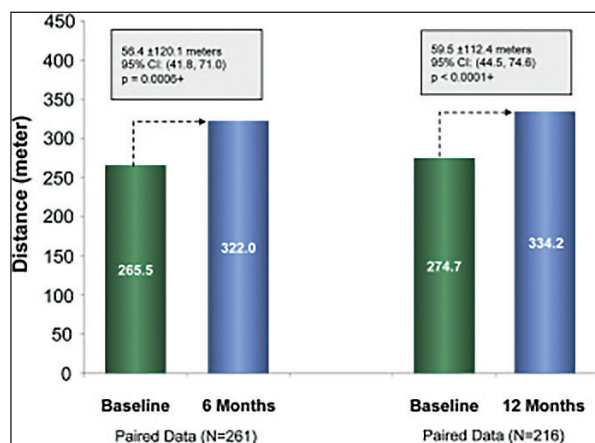
(А) Тежест на митралната регургитация на изходно ниво, при изписване, на 6-и месец и 12-и месец (несдвоени данни). (В) Промяна в тежестта на митралната регургитация от изходно ниво до дехоспитализацията, от изходно ниво до 6-и месец и от изходно ниво до 12-и месец (сдвоени данни).

Таблица 4-3-1-4. Тежест на МР на изходно ниво, при дехоспитализацията, на 6-и месец и на 12-и месец.

Тежест на МР	ACCESS-EU фаза I										
	Всички пациенти (N = 567)				FMR пациенти (n = 393)				DMR пациенти (n = 117)		
	Начало	Дехоспитализация	6 месеца	12 месеца	Начало	Дехоспитализация	6 месеца	12 месеца	Начало	Дехоспитализация	12 месеца
0	–	4.4% (23/521)	2.4% (10/411)	2.8% (9/327)	–	5.0% (18/361)	2.6% (7/271)	1.4% (3/219)	–	3.8% (4/106)	3.2% (3/94)
1+	–	46.4% (242/521)	27.7% (114/411)	27.8% (91/327)	–	47.9% (173/361)	27.3% (74/271)	30.6% (67/219)	–	52.8% (56/106)	35.1% (33/94)
2+	2.3% (13/567)	40.3% (210/521)	48.9% (201/411)	48.3% (158/327)	1.5% (6/393)	38.8% (140/361)	48.7% (132/271)	46.6% (102/219)	3.4% (4/117)	32.1% (34/106)	39.4% (37/94)
3+	40.6% (230/567)	7.5% (39/521)	17.8% (73/411)	16.5% (54/327)	39.4% (155/393)	7.8% (28/361)	19.6% (53/271)	18.3% (40/219)	37.6% (44/117)	7.5% (8/106)	13.8% (13/94)
4+	57.1% (324/567)	1.3% (7/521)	3.2% (13/411)	4.6% (15/327)	59.0% (232/393)	0.6% (2/361)	1.8% (5/271)	3.2% (7/219)	59.0% (69/117)	3.8% (4/106)	8.5% (8/94)

Стойностите са представени като % (n/N). Несъчетани данни. Размер на извадката по-малък от 567, 393 или 117 отразяват липсващи данни. Съкращенията са както тези на таблица 4-3-1-1.

На 12-и месец 71,4% (245 от 343) от пациентите имат NYHA функционален клас II или I. 6MWT (съчетани данни за 261 пациенти) (фиг. 4-3-1-5) се подобрява с $56,4 \pm 120,1$ m (95% CI: 41,8 до 71,0, $p = 0,0006$) за 6 месеца ($322,0 \pm 124,8$ m) в сравнение с изходното ниво ($265,5 \pm 120,0$ m). След 12 месеца (налични са съчетани данни за 216 пациенти) подобрението при 6MWT е $59,5 \pm 112,4$ m (95% CI: 44,5 до 74,6, $p < 0,0001$) от $274,7 \pm 118,7$ m в началото до $334,2 \pm 127,9$ m на 12-и месец. Има голямо статистически значимо подобрение в изминатото разстояние на 6MWT между 6-и и 12-и месец.



Фиг. 4-3-1-5. Промяна в изминатото разстояние на 6-минутния тест с ходене на 6-и и 12-и месец спрямо изходното ниво.

MLHFQ се понижава от $41,2 \pm 19,1$ на изходно ниво до $28,9 \pm 20,7$ на 6-и месец ($n = 311$), което представлява подобрение от $12,3 \pm 20,9$ точки (95% CI: 14,6 до 10,0, $p < 0,0001$). MLHFQ резултатът се подобрява с $13,5 \pm 20,5$ точки (95% CI: 11,0 – 16,0, $p < 0,0001$) от изходно ниво ($41,6 \pm 18,9$) до 12-и месец ($28,1 \pm 20,1$) при 264 пациенти със съдвоени данни. MLHFQ резултатът се подобрява с $0,4 \pm 16,2$ точки между 6-и и 12-и месец ($p = 0,0002$).

4.3.2. Клинично проучване TRAMI (157)

Регистър на транскатетърните интервенции на митрална клапа

Нерандомизираният регистър TRAMI (наричан още „немски регистър за митрална клапа“) е създаден през 2010 г. с цел оценка на безопасността и ефикасността на катетърни интервенционални тех-

ники на митралната клапа (както за стеноза, така и за регургитация) и е предоставен на всички центрове в Германия, извършващи такива терапии. По-голямата част от пациентите, включени в TRAMI, са подложени успешно на имплантиране на MitraClip®. Регистърът е организиран в проспективен и ретроспективен раздел. Включването на потенциални пациенти започва през август 2010 г. и приключва през юли 2013 г. Проследяването на проспективната секция се извършва централизирано от „Institut für Herzinfarktforschung (IHF)“ в кардиологичният център Ludwigshafen на 30-и ден и на 1-ва, 3-та и 5-а година. Едногодишни последващи данни са събрани до юли 2014 г. чрез стандартизирано телефонно интервю. Участващите центрове са могли да включат ретроспективно и всички пациенти, лекувани с MitraClip, между януари 2009 г. и юли 2010 г. и да извършват последващи посещения в съответствие с институционалната практика. Тези пациенти не са включени в проучването поради липса на стандартизирано проследяване и по-ниско качество на данните. Последващите анализи разчитат изключително на пациенти, които са били проспективно включени в TRAMI и които са били на разположение за 1-годишното проследяване. Всички пациенти са предоставили писмено информирано съгласие. Данните са събрани чрез уеб базирани електронни формуляри от IHF Ludwigshafen. Важно е да се отбележи, че регистърът TRAMI е независим от фармацевтичната индустрия.

Оценка на митралната регургитация, устройството и процедурата

Тежестта на MR е класифицирана в три степени като I (лека), II (умерена) и III (тежка) въз основа на текущите препоръки и е оценена във всеки отделен център. Системата MitraClip, покрито с полиестер кобалт-хром V-образно устройство с две подвижни рамена, получава разрешение за употреба в страните членки на Европейския съюз (CE марка) през 2008 г. Процедурата по имплантиране е извършвана съгласно указанията в инструкцията за употреба.

Определения

В регистъра TRAMI процедурният неуспех е дефиниран като тежка остатъчна MR, прекратяване на процедурата MitraClip, преминаване към отворена операция или неуспех, оценен от интервенционалния екип – в допълнение към съществуващите критерии,

операторът може да класифицира интервенцията като неуспешна поради субективни причини (например незначимо намаляване на MR, въпреки имплантацията на устройството). Значимите нежелани сърдечни и мозъчно-съдови събития (Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE) включват обща смъртност, инсулт и инфаркт на миокарда.

Качество на живот

За оценка на качеството на живот, свързано със здравето, е използван EQ-5D-3L – един от най-често използваните за тази цел общи въпросници. По същество той се състои от два раздела. Описателната система за оценка на качеството на живот EQ-5D се състои от пет измерения (мобилност/движение, самообслужване, обичайни дейности, болка/дискомфорт и тревожност/депресия), всяко от които може да приема един от трите възможни отговора, отчитащи три нива на тежест (без проблеми; леки или умерено-тежки проблеми; екстремни проблеми). Визуално-аналоговата скала EQ (EQ VAS) отразява самооценката на здравето на участника по вертикална скала, където крайните точки са обозначени като „Най-доброто състояние на здравето, 100“ и „Най-лошото състояние на здравето, 0“. Тази информация може да се използва като количествена мярка за здравния резултат според оценката на отделните участници.

Начални характеристики

Между август 2010 г. и юли 2013 г. 828 пациенти са включени проспективно в регистъра TRAMI в 21 германски центъра. Едногодишно проследяване е извършено при 749 пациенти (90,5%) при медиана от 386 дни след имплантиране на MitraClip. При следващите анализи са разгледани само пациенти с налично едногодишно проследяване (с изключение на регресионния модел по Cox). По отношение на отпадналите при проследяване лица, 16/79 са оттеглили съгласието си, а 63/79 са загубени при проследяване.

Началните характеристики на останалите 749 участници са показани на табл. 4-3-2-1. Пациентите, включени в TRAMI, са предимно мъже (61,4%) и се характеризират с напреднала възраст (медиана 76,0 години), висок изчислен хирургичен риск (медиана на логаритмичния EuroSCORE 20,0%, медиана на STS резултата 6,0%) и висока тежест на съпътстващи заболявания (коронарна болест 78,1%, бъб-

речна недостатъчност 65,5%, силно намалена LVEF 33,7%). Освен това пациентите са в напреднал стадий на сърдечна недостатъчност (NYHA клас III при 70,5%, NYHA клас IV при 18,5%). Функционалният капацитет е намален (средно разстояние от 6-минутния тест с ходене 200,0 [IQR: 120,0 – 320,0] m), а нивата на NT-pro BNP и BNP са повишени (медиана NT-pro BNP 3497,0 [IQR: 1559,0 – 6880,5] pg/ml; медиана на BNP 692,0 [IQR: 244,0 – 1380,0] pg/ml). Преобладаващата клапна патогенеза е вторична MR (71,3%).

Таблица 4-3-2-1. Начални характеристики на пациентите, подложени на имплантация на MitraClip в различните регистри и проучвания.

	EVEREST II (n = 184)	ACCESS-EU (n = 567)	Transcatheter Valve Treatment Sentinel пилотен регистър (n = 628)	TRAMI (проспективна кохорта) (n = 749)
Възраст (години)	67.3 ± 12.8 ^a	73.7 ± 9.6	74.2 ± 9.7	76.0 [71.0–81.0] ^b
Женски пол, n (%)	69/184 (37.5%)	205/567 (36.2%)	232/628 (36.9%)	289/749 (38.6%)
NYHA функционален клас III/IV, n (%)	94/184 (51.1%)	466/549 (84.9%)	537/628 (85.5%)	646/726 (89.0%)
Фракция на изтласкване на лява камера (LVEF)				
LVEF (%)	60.0 ± 10.1 ^a	NA	42.6 ± 15.9	NA
LVEF <30%, n (%)	NA	193/562 (34.3%)	206/628 (32.8%)	236/700 (33.7%)
LVEF 30–50%, n (%)	NA	NA	NA	247/700 (35.3%)
LVEF >50%, n (%)	NA	NA	NA	217/700 (31.0%)
Етиология на MR, n (%)				
Вторична	49/184 (26.6%)	393/510 (77.1%)	452/628 (72.0%)	478/670 (71.3%) ^c
Първична	135/184 (73.4%)	117/510 (22.9%)	176/628 (28.0%)	172/618 (27.8%) ^c
Тежест на MR, n (%)				
3+/4+ (1+, 2+, 3+, 4+)	176/184 (95.7%)	554/567 (97.7%)	NA	NA
Тежест (лека, умерено тежка, тежка)	NA	NA	541/368 (86.1%)	660/704 (93.8%)
Коморбидности, n (%)				
Коронарна болест	86/183 (47.0%)	354/565 (62.7%)	194/628 (30.9%)	424/543 (78.1%)

Предшестващ миокарден инфаркт	40/183 (21.9%)	175/547 (32.0%)	196/628 (31.2%)	201/721 (27.9%)
Предшестващ инсулт	NA	73/566 (12.9%)	90/628 (14.4%)	76/718 (10.6%)
Предсърдно мъждене	59/175 (33.7%)	356/526 (67.7%)	199/628 (31.7%)	319/724 (44.1%)
Захарен диабет	14/184 (7.6%)	168/567 (29.6%)	175/628 (27.9%)	226/719 (31.4%)
ХОББ	27/183 (14.8%)	107/562 (19.0%)	121/628 (19.3%)	160/718 (22.3%)
Бъбречна недостатъчност	6/184 (3.3%)	236/567 (41.6%)	192/628 (30.5%)	468/714 (65.5%)
Предходен CABG	38/184 (20.7%)	164/567 (28.9%)	203/628 (32.3%)	186/724 (25.7%)
Предходна AVR или TAVR	NA	NA	NA	66/724 (9.1%)
Предходна MV хирургия или интервенция	0	NA	NA	14/726 (1.9%)
Предходна клапна хирургия	NA	NA	65/628 (10.4%)	NA
Изчислен хирургичен риск				
Логистичен EuroSCORE (%)	NA	23.0 ± 18.3	20.4 ± 16.7	20.0 [12.0 – 31.0]
STS резултат (%)	5.0 ± 4.0	NA	NA	6.0 [4.0 – 11.0]

a – Средна стойност ± SD;

b – медиана, интерквартилен обхват;

c – сборът не е 100% поради неопределена етиология.

В сравнение с кохортата от проучването, 79-те пациенти, които са изключени поради липса на едногодишно проследяване, показват малко по-висок изчислен хирургичен риск на изходно ниво, изразяващ се в значимо по-високи стойности на логистичния EuroSCORE (медиана 22,5 срещу 20%, $P = 0,03$) и систолно налягане в белодробната артерия ($P < 0,01$), както и тенденция за по-висока възраст ($P = 0,06$) и по-висока честота на ХОББ ($P = 0,07$).

Разпределение на пациентите

Решението за разпределение на пациентите за перкутанна терапия е оставено на преценката на участващите центрове и е взето от кардиологичен екип (heart team) в 60,9%, само от кардиолог в 37,8% и само

от кардиохирург в 1,3% от пациентите. Най-честата причина за отказ от хирургическа намеса е изчислен оперативен високорисков статус (58,0% от случаите, логаритмичен EuroSCORE $\geq 20\%$ при 50% от пациентите), последван от възраст (48,3%), предпочитания на пациента (25,0%), общо състояние (21,2%), неблагоприятна прогноза поради различна от кардиологичната (най-вече злокачествено заболяване), значима друга коморбидност (22,3%) и неоперабилност (11,4%) (възможно е да има повече от една причина).

Вътреболнични и 30-дневни крайни точки

В TRAMI имплантирането на MitraClip е успешно в повечето случаи. Средното процедурно време е $102,8 \pm 54,1$ минути, времето на облъчване – $28,8 \pm 57,9$ минути, а броят на имплантираните клипове е $1,4 \pm 0,6$ клипа. Процедурният неуспех (дефиниран като тежка остатъчна MR, прекратяване на процедурата MitraClip, преминаване към отворена сърдечна операция или неуспех, оценен от интервенционалния екип) е наблюдаван само при 3,2% от пациентите. Също така интервенцията е безопасна – смърт по време на процедурата настъпва само при един пациент (0,1%), вътреболничната смъртност е 2,4% ($n = 18$), а честотата на MACCE е 3,1% ($n = 6$ случая на инсулт, $n = 0$ за миокарден инфаркт).

Специфичните процедурни усложнения са показани на табл. 4-3-2-2. Най-честите нежелани събития са дихателна недостатъчност с последваща инвазивна или неинвазивна вентилация (6,5%) и тежко кървене, налагащо кръвопреливане (7,0%). Не е регистриран случай на емболизация на клипса, но при пет случая (0,7%) се наблюдава прикрепване на клипа само към едното платно, или single leaflet clip attachment (SLCA). Като последица това е наложило допълнителна процедура на митралната клапа по време на първоначалната хоспитализацията при 11 пациенти (операция при шест и перкутанна интервенция при пет случая). Средната продължителност на болничния престой е 9 дни [IQR 6.0 – 15.0]. По-голямата част от пациентите (89,3%) са изписани по план в нормалната си социална среда, 6,3% в кардиологични рехабилитационни заведения, а останалите са насочени към други здравни заведения. Ехокардиографията по време на дехоспитализацията показва наличието на тежка MR само в 2,3% от случаите, докато 85,2% нямат никаква или имат лека MR. На 30-я ден кумулативната смъртност е 4,5%.

Табл. 4-3-2-2. Вътреболнични/30-дневни резултати след имплантиране на MitraClip в различните регистри и проучвания.

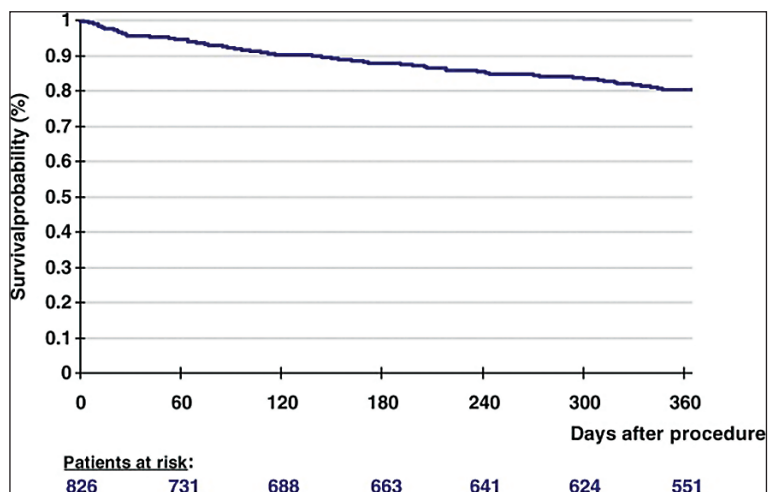
	EVEREST II (n = 184)	ACCESS-EU (n = 567)	Transcatheter Valve Treatment Sentinel пилотен регистър (n = 628)	TRAMI (проспективна кохорта) (n = 749)
Болничен престой (дни)	NA	7.7 ± 8.2 (ме- диана: 6.0)	5.0 [3.0 – 7.0]	9.0 [6.0 – 15.0]
Процедурен успех				
(имплантиран клип + MR ≤2+/нетечка)	137/178 (77.0%)	516/567 (91.0%)	599/628 (95.4%)	719/741 (97.0%)
Митрална регургитация при дехоспитализацията, n (%)				
Липсва/лека	NA	NA	268/368 (72.8%)	631/741 (85.2%)
Умерена	NA	NA	93/368 (25.3%)	93/741 (12.6%)
Тежка	NA	NA	7/368 (1.9%)	17/741 (2.3%)
0 – 1+	NA	50.9%	NA	NA
2+	NA	40.3%	NA	NA
3+/4+	41/178 (23%)	8.8%	NA	NA
Нежелани събития	Всички събития до 30-тия ден	Всички съ- бития до 30- тия ден	Вътреболнични събития	Вътреболнични събития
MACCE (смърт, МИ и инсулт)	NA	NA	NA	22/712 (3.1%)
Вътреболнична смърт- ност	NA	11/563 (2.0%)	18/628 (2.9%)	18/749 (2.4%)
30-дневна смъртност	2/184 (1%)	19/567 (3.4%)	NA	34/749 (4.5%)
Миокарден инфаркт	0/184 (0%)	4/567 (0.7%)	0/628 (0%)	0/711 (0.0%)
Инсулт	2/184 (1%)	4/567 (0.7%)	1/628 (0.2%)	6/712 (0.8%)
Различни от MACCE				
TIA	NA	NA	NA	6/712 (0.8%)
Дихателна недостатъч- ност (реинтубация)	NA	4/567 (0.7%)	NA	16/711 (2.3%)
Тежко кървене, тран- сфузия	24/184 (13%)	22/567 (3.9%)	70/628 (11.2%)	50/711 (7.0%)
Нисък сърдечен дебит	NA	NA	NA	9/710 (1.3%)
Перикардна тампонада	3/184 (1.6%)	6/567 (1.1%)	7/628 (1.1%)	12/710 (1.7%)
Емболизация на клипа	0/184 (0%)	0/567 (0%)	4/628 (0.7%)	0/710 (0.0%)

Частично разкачване на клипа	9/184 (4.9%)	27/567 (4.8%)	NA	5/749 (0.7%)
Допълнителна MV процедура, <i>n</i> (%)	28/184 (15.2%)	16/567 (2.8%)	NA	11/710 (1.5%)
Хирургична	28/184 (15.2%)	6/567 (1.1%)	NA	6/710 (0.8%)
Перкутанна	0	10/567 (1.7%)	NA	5/710 (0.7%)

В сравнение с кохортата в проучването, 79-те пациенти, които са изключени поради липса на едногодишно проследяване, са имали значимо по-нисък процент на процедурен успех (92,2 срещу 96,8%, $P = 0,03$) и следователно по-висок процент на допълнителни процедури на митралната клапа на 30-ия ден ($P = 0,02$). Въпреки това, вътреболничната смъртност в тази група е (по определение) 0%, а честотата на всички други усложнения не се различава.

Едногодишни резултати: безопасност, ефикасност, сърдечна недостатъчност и качество на живот

Нежеланите събития и измерителите за ефикасност на лечението на 12-и месец са изброени в таблица 4-3-2-3. Кумулативната смъртност на първата година е 20,3% (152/749 пациенти) (фиг. 4-3-2-1). Причините за смърт са: внезапна сърдечна смърт в 23/152 случая (15,1%), други сърдечно-съдови причини при 56/152 пациенти (36,8%), различни от сърдечно-съдовите причини в 19/152 случая (12,5%) и неизвестни/неуточнени причини при 54/152 пациенти (35,5%). Честотите на ТИА, инсулт и инфаркт на миокарда на първата година са съответно 3,8%, 2,1% и 0,9%. През първата година на проследяване 14,1% от пациентите са повторно хоспитализирани поради сърдечна декомпенсация, а 17,8% – поради други сърдечно-съдови причини. Допълнителна процедура на митралната клапа е необходима при 8,5% от пациентите (операция при 2,3% и второ имплантиране на MitraClip при 5,2%).



Фиг. 4-3-2-1. Крива на Kaplan–Meier, показваща общата преживяемост след имплантиране на MitraClip при пациентите, взели участие в регистъра.

Табл. 4-3-2-3. Едногодишни резултати след имплантиране на MitraClip в различните регистри и проучвания.

	EVEREST II (n = 184)	ACCESS-EU (n = 567)	Transcatheter Valve Treatment Sentinel Pilot Registry European Sentinel пилотен регистър (n = 552/628)	TRAMI (проспективна кохорта) (n = 749)
Митрална регургитация на първата година, n (%)				
Липсва/лека	NA	NA	216/368 (58.6%)	NA
Умерено тежка	NA	NA	130/368 (35.4%)	NA
Тежка	NA	NA	22/368 (6.0%)	NA
0+/1+	84/153 (54.9%)	100/327 (30.6%)	NA	NA
2+	41/153 (26.8%)	158/327 (48.3%)	NA	NA
3+/4+	28/153 (18.3%)	69/327 (21.1%)	NA	NA
NYHA клас на първата година, n (%)				
I – II	180/184 (97.8%)	245/343 (71.4%)	265/357 (74.2%)	305/482 (63.3%)

III – IV	4/184 (2.2%)	98/343 (28.6%)	92/357 (25.8%)	177/482 (36.7%)
Качество на живот				
EQ-5D-3L (в сравнение с началото)	NA	NA	NA	
Мобилност/движение	NA	NA	NA	0.58
Самообслужване	NA	NA	NA	<0.001
Обичайни дейности	NA	NA	NA	0.89
Болка/дискомфорт	NA	NA	NA	0.21
Тревожност/депресия	NA	NA	NA	<0.0001
EQ VAS (в сравнение с началото)	NA	NA	NA	60.0 [50–70] срещу 50.0 [40–60]; $P < 0.0001$
36-компонентен кратък здравен въпросник (в сравнение с началото)	подобрение ($P < 0.001$)	NA	NA	NA
MLHFQ (в сравнение с началото)	NA	Подобрение от 13.5 ± 20.5 точки ($P < 0.0001$)	NA	NA
6MWT (в сравнение с началото)	NA	Подобрение от 59.5 ± 112.4 m ($P < 0.0001$)	NA	NA
Нежелани събития				
MACCE (смърт, МИ и инсулт)				
Смърт	11/181 (6.1%)	98/567 (17.3%)	15.3% (Kaplan–Meier curve)	152/749 (20.3%)
Миокарден инфаркт	1/184 (0.5%)	8/567 (1.4%)	NA	4/425 (0.9%)
Инсулт	2/184 (1.1%)	6/567 (1.1%)	NA	9/423 (2.1%)
Различни от MACCE				
TIA	1/184 (0.5%)	NA	NA	16/426 (3.8%)
Кървене	5/184 (2.7%)	27/567 (4.8%)	NA	56/443 (12.6%)
Необходимост от реанимационни мероприятия	2/184 (1.1%)	12/567 (2.1%)	NA	9/426 (2.1%)
Рехоспитализация, n (%)	NA	NA	NA	364/566 (64.3%)

Сърдечна декомпенсация	NA	NA	22.8% (Kaplan–Meier крива)	80/566 (14.1%)
Други сърдечни причини	NA	NA	NA	101/566 (17.8%)
Некардиологични причини	NA	NA	NA	146/566 (25.8%)
Допълнителна MV процедура, <i>n</i> (%)	37/181 (21%)	55/567 (9.7%)	17/444 (3.8%)	37/436 (8.5%)
Хирургична	37/181 (21%)	36/ 567 (6.3%)	4/444 (0.9%)	10/436 (2.3%)
Перкутанна	0/181 (0%)	19/567 (3.4%)	13/444 (2.9%)	23/436 (5.2%)

На първата година 63,3% от пациентите нямат или имат минимални симптоми на сърдечна недостатъчност и се причисляват към функционални класове I или II по NYHA (сравнени с 11,0% в началото на проучването). Качеството на живот, свързано със здравето, се измерва чрез описателната система EQ-5 и от EQ VAS. В сравнение с изходното ниво, значимо повече пациенти са напълно независими по отношение на критерия „самообслужване“ (74,0 срещу 58,6%, $P = 0,005$), а значимо повече пациенти съобщават, че нямат проблеми по отношение на критерия „тревожност/депресия“ (66,7 срещу 48,9%, $P < 0,0001$). По отношение на критериите „мобилност“, „обичайни дейности“ и „болка/дискомфорт“ не се наблюдават значими промени. Самооценката на здравния статус на пациентите чрез EQ VAS обаче се подобрява значимо от 50,0 [IQR 40,0 – 60,0] на изходно ниво до 60,0 [IQR 50,0 – 70,0] на първата година ($P < 0,0001$).

Предиктори за едногодишна смъртност

За да се идентифицират рисковите фактори за дългосрочна смъртност (кумулятивна болнична и следболнична смъртност), началните и процедурните характеристики са сравнени между живите и починалите пациенти на първата година. Ефектите, които са статистически значими при еднопроменлив анализ, са допълнително оценени в многопроменлив регресионен анализ по Кокс, както и ковариатите „пол“ и „възраст >75 години“. Поради големия брой липсващи стойности, ковариатите „общо време на процедурата“, „време на флуороскопията“ и „РАР sys >45 mmHg“ не са използвани в регресионния модел по Кокс. Поради повторения, резултатите от хирургичния риск (които са предиктори за смъртността при еднопроменлив анализ) не са

включени в модела. И накрая, ковариатите „синусов ритъм, предходен инсулт, брой имплантирани клипове ≥ 2 “, „ХОББ“ и „предшестваща сърдечна декомпенсация“ са изключени от процедурата по избор (таблица 4-3-2-4).

Таблица 4-3-2-4. Предиктори за едногодишна смъртност.

	Регресионен модел по Кокс	
	HR (95% CI)	P
Възраст >75 години	1.29 (0.90 – 1.87)	0.16
Женски пол	1.13 (0.78 – 1.64)	0.53
NYHA IV функционален клас	1.62 (1.10 – 2.40)	0.02
Анемия	2.44 (1.16 – 5.12)	0.02
Предходна интервенция на аортна клапа	2.12 (1.32 – 3.41)	0.002
Креатинин ≥ 1.5 mg/dL (≥ 133 mmol/l)	1.77 (1.24 – 2.54)	0.002
Заболяване на периферните артерии	2.12 (1.41 – 3.20)	0.0003
LVEF <30%	1.58 (1.10 – 2.31)	0.01
Тежка трикуспидална регургитация	1.84 (1.23 – 2.77)	0.003
Процедурен неуспех ^а	4.36 (2.37 – 8.02)	<0.0001

а – съобщен от оператора неуспех, преминаване към операция, преустановяване на процедурата или тежка остатъчна митрална регургитация.

Според мултивариатния анализ значими предиктори за едногодишна смъртност са NYHA клас IV (HR 1,62, P = 0,02), анемия (HR 2,44, P = 0,02), предходна интервенция на аортната клапа (HR 2,12, P = 0,002), серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dL (≥ 133 mmol/l) (HR 1,77, P = 0,002), заболяване на периферните артерии (HR 2,12, P = 0,0003), фракция на изтласкване на лявата камера <30% (HR 1,59, P = 0,01), тежка трикуспидална регургитация (HR 1,84, P = 0,003) и процедурен неуспех (HR 4,36, P <0,0001).

За да се тества прогностичната стойност на разработения рисков модел, е изчислена площта под кривата (AUC). Качеството на регресионния модел се характеризира с висока с-стойност (0,75). Освен това моделът има вътрешна валидност, като се използва петкратна кръстосана валидация. При нея изследваната популация се разделя на случаен принцип на пет равни групи. За всеки от случаите AUC се изчислява в тренировъчната група и след това се прилага за тестовата

група. Комбинирайки всичките пет тестови групи, средната AUC е 0,685, което показва валидността на модела.

4.3.3. Клинично проучване GRASP (56)

Между август 2008 г. и октомври 2012 г. при пациенти с умерено тежка (3+) или тежка (4+) MR, за които е установено, че са изложени на висок хирургичен риск от съвместна оценка между сърдечно-съдови хирурзи и кардиолози, е проведена перкутанна процедура на митралната клапа в болница Ферарото (Катания, Италия) като част от текущия проспективен регистър GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation). След като получават пълно устно и писмено разяснение на процедурата, всички пациенти, включени в проучването, са подписали писмено информирано съгласие.

Оценката на MR през целия период на изследване се определя серийно, както е препоръчано от Американското общество по ехокардиография, въз основа на утвърден интегративен метод и консенсус на двама експертни наблюдатели. В случай на несъгласие е получено становището на трети наблюдател и окончателното решение е взето с консенсус.

Острият успех от устройството се определя като остатъчна MR $\leq 2+$ след имплантиране на клип. Основната крайна точка за безопасност е честотата на значимите нежелани събития (MAE) на 30-ия ден, определена като композитна точка, включваща смърт, инфаркт на миокарда, повторна операция поради неуспешна хирургия на митралната клапа, неелективна сърдечно-съдова хирургия поради нежелани събития, инсулт, бъбречна недостатъчност, дълбока ранева инфекция, механична вентилация за >48 часа, стомашно-чревно усложнение, изискващо операция, новопоявило се перманентно предсърдно мъждене, септицемия и преливане на ≥ 2 U кръв. Първичната крайна точка за ефикасност е липса на смърт, операция поради дисфункция на митралната клапа или MR степен ≥ 3 на 30-ия ден и 1-вата година след имплантиране на клип.

Непрекъснатите променливи са анализирани за нормално разпределение с помощта на теста на Шапиро-Уилк. Непрекъснатите променливи с нормално разпределение са представени като средна стойност $\pm$ SD и са сравнени с помощта на несдвоен t-тест. Променливите, които не следват нормално разпределение, са показани като медиана

(интерквартилен обхват [IQR]) и се сравняват, като се използва теста на Ман-Уитни. Категорийните променливи са представени като брой и проценти. Кривите на преживяемост са генерирани с помощта на метода на Kaplan-Meier и са използвани log-rank тестове за оценка на разликите между групите.

Честотата на първичните събития е изчислена по метода на Kaplan-Meier. Пациентите, загубени при проследяване, се считат за изложени на риск до датата на последния контакт, след което са цензурирани.

Резултати

Включени са 117 пациенти (средна възраст 72 ± 10 години, 67% мъже). Демографските и клиничните характеристики са изброени в табл. 4-3-3-1. Средният логистичен рейтинг на Европейската система за кардиологичен оперативен риск е $12 \pm 14\%$. 89 пациенти (76%) имат функционална MR, а 28 пациенти (24%) – органична MR. Пациентите с функционална MR се представят по-често със захарен диабет, хипертония, анамнеза за коронарна артериална болест, предходна перкутанна коронарна интервенция и ниска фракция на изтласкване на лявата камера, отколкото тези с дегенеративна MR (табл. 4-3-3-1). Анатомичните критерии на EVEREST (т.е. дълбочина на коаптация <11 mm, дължина на коаптация >2 mm) са изпълнени при 63% от пациентите.

Табл. 4-3-3-1. Изходни демографски и клинични характеристики.

Променлива	Общо (n = 117)	Дегенеративна (n = 28)	Функционална (n = 89)	Р стойност
Възраст (години)	72 ± 10	73 ± 9	72 ± 11	0.50
Мъже	78 (67%)	19 (68%)	59 (66%)	0.88
NYHA клас $\geq$ III	93 (80%)	23 (82%)	70 (79%)	0.69
NYHA функционален статус	2.9 ± 0.6	3.0 ± 0.6	2.0 ± 0.6	0.39
Захарен диабет	40 (34%)	5 (18%)	25 (39%)	0.04
Хипертония	92 (79%)	18 (64%)	74 (83%)	0.03
Хронично бъбречно заболяване*	44 (38%)	8 (29%)	36 (40%)	0.33
Коронарна артериална болест**	57 (49%)	7 (25%)	50 (56%)	0.004
Предходен байпас на коронарна артерия	22 (19%)	2 (7%)	20 (23%)	0.07

Предходна перкутанна коронарна интервенция	38 (33%)	3 (11%)	35 (39%)	0.005
Предходен инфаркт на миокарда	33 (28%)	1 (4%)	32 (36%)	0.001
Предходен инсулт	8 (7%)	2 (7%)	6 (7%)	1.00
Хронична обструктивна белодробна болест	24 (21%)	3 (11%)	21 (24%)	0.26
Предсърдно мъждене	47 (40%)	11 (39%)	36 (40%)	0.91
Фракция на изтласкване на лява камера (%)	38 ± 13	55 ± 7	33 ± 10	<0.00
Логистичен EuroSCORE (%)	12 ± 14	11 ± 16	13 ± 13	0.46

Данните са показани като средна стойност ± SD или като брой (процент).

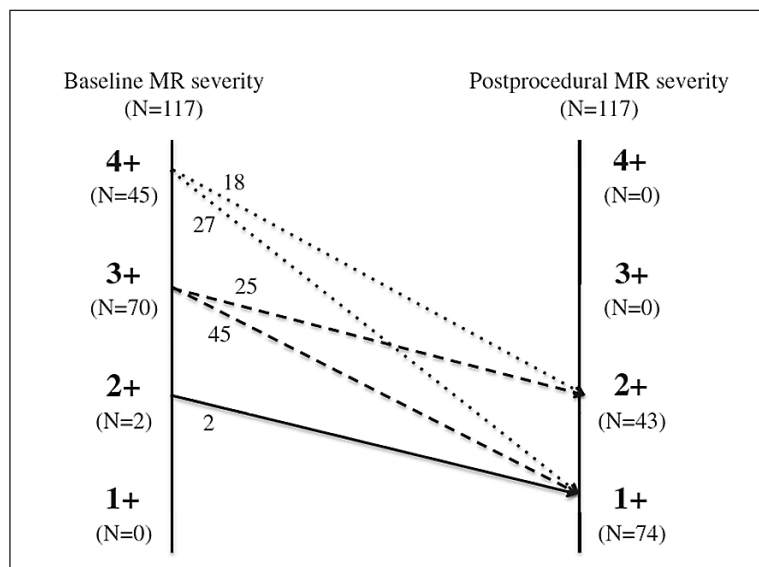
EuroSCORE – Европейска система за оценка на кардиологичния оперативен риск; NYHA = Нюйоркска кардиологична асоциация.

* Приблизителна скорост на гломерулна филтрация <60 ml/min/1,73 m².

** Стеноза >50% диаметър в ≥1 основен коронарен артериален сегмент.

Обща анестезия е използвана при всички пациенти, с изключение на 1, който е лекуван под дълбока седация в съзнание поради противопоказания за анестетични медикаменти. Остър успех от устройството е наблюдаван при всички пациенти (фиг. 4-3-3-1). Намалването на MR до 1+ и 2+ е постигнато при 61% и 39% от пациентите с дегенеративна MR и съответно 64% и 36% от пациентите с функционална MR ($p = 0,75$). Един клип е имплантиран при 69 пациенти (59%), 2 клипа при 47 пациенти (40,2%) и 3 клипа при 1 пациент (0,8%). Най-малко 2 клипа са по-често необходими, когато причината за MR е дегенеративна (64% срещу 34%, $p = 0,005$). Времето за имплантиране на устройството, определено като времето от поставянето на водача до премахването на системата за доставяне на клип, значимо намалява с предходния опит. Като цяло средното време за имплантиране на устройството е 64 минути (IQR 50 до 90, обхват 21 до 170). Процедурите, проведени през първата 1/3 от периода на проучването ($n = 39$), са имали средно време за имплантиране на устройство от 71 минути (IQR 50 до 110), тези, проведени през втората трета, са имали средно време за имплантиране на устройство от 65 минути (IQR 49 до 90), а тези, извършени в последната 1/3, са имали средно време за имплантиране на устройство от 58 минути (IQR 41 до 71) ($p = 0,012$). Средното време за имплантиране на устройство варира значимо между пациентите с 1 срещу ≥2 клипа (съответно 55 минути [IQR 40 до 69]

и 90 минути [IQR 65 до 115], $p < 0,001$) и между тези с функционална и дегенеративна MR (съответно 60 минути [IQR 44 до 82] срещу 90 минути [IQR 65 до 115], $p < 0,001$). Не е регистрирана смъртност по време на процедурата.



Фиг. 4-3-3-1. Промяна в тежестта на MR след имплантирането на MitraClip от изходното ниво.

МАЕ са настъпили при 4 пациенти до 30-ия ден (4,3%; табл. 4-3-3-2). Един пациент – 76-годишен мъж с тромбоцитопения и бъбречна недостатъчност на хемодиализа умира 2 седмици след процедурата от стомашно-чревно кървене. Нито един пациент не е претърпял спешна сърдечна операция поради неуспешна имплантация на клип. Всички МАЕ са регистрирани при пациенти с функционална MR.

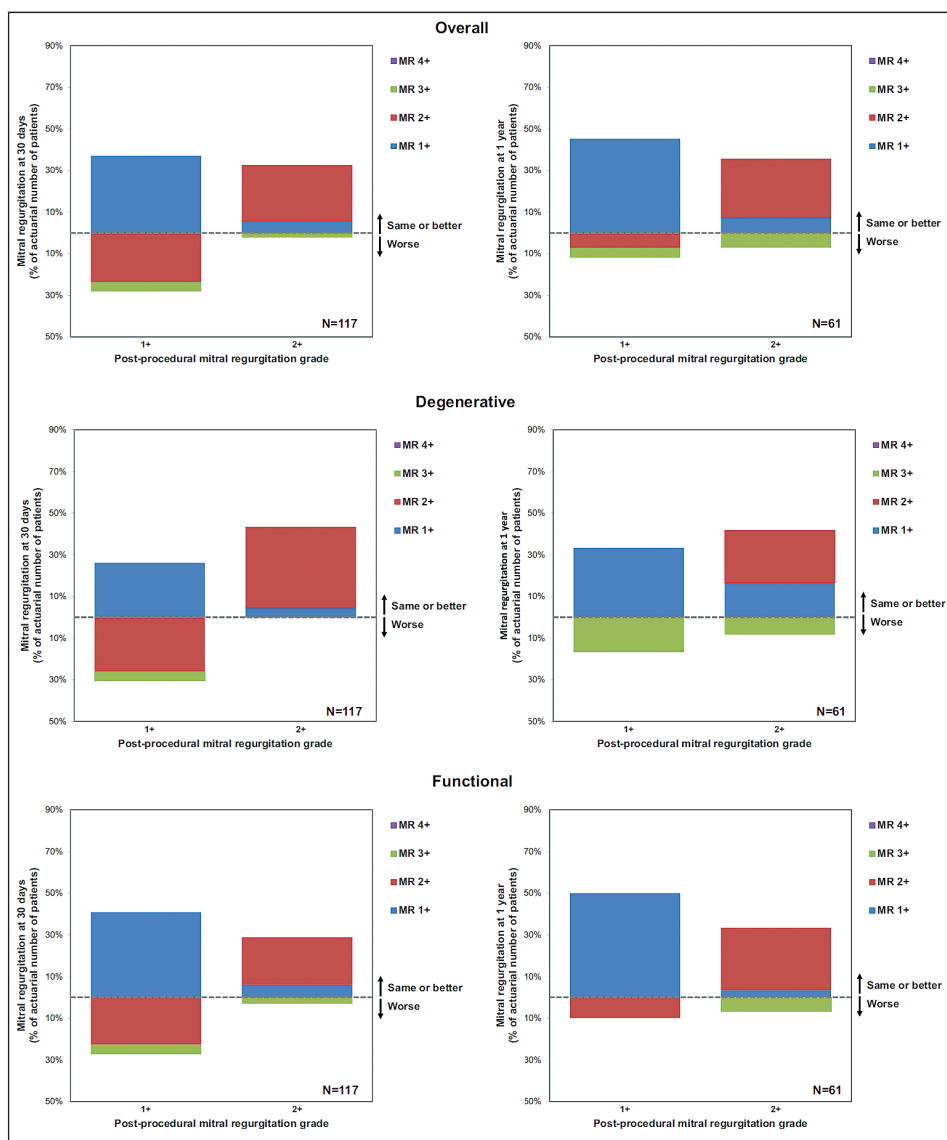
Табл. 4-3-3-2. Значими нежелани събития до 30-ия ден.

Крайна точка	Общо (n = 117)	Дегенеративна (n = 28)	Функционална (n = 89)
Всяко МАЕ	4 (3.4%)	0	4 (4.5%)
Смърт	1 (0.9%)	0	1 (1.1%)
Миокарден инфаркт	0	0	0
Реоперация поради хирургичен неуспех	0	0	0

Неотложна или спешна сърдечно-съдова хирургия поради нежелано събитие	0	0	0
Значим инсулт	(0.9%)	0	1 (1.1%)
Бъбречна недостатъчност	0	0	0
Дълбока ранева инфекция	0	0	0
Механична вентилация за >48 часа	0	0	0
Стомашно-чревни усложнения, изискващи операция	0	0	0
Нововъзникнално перманентно предсърдно мъждене	1 (0.9%)	0	1 (1.1%)
Септицемия	0	0	0
Трансфузия на ≥ 2 U кръв	1 (0.9%)	0	1 (1.1%)

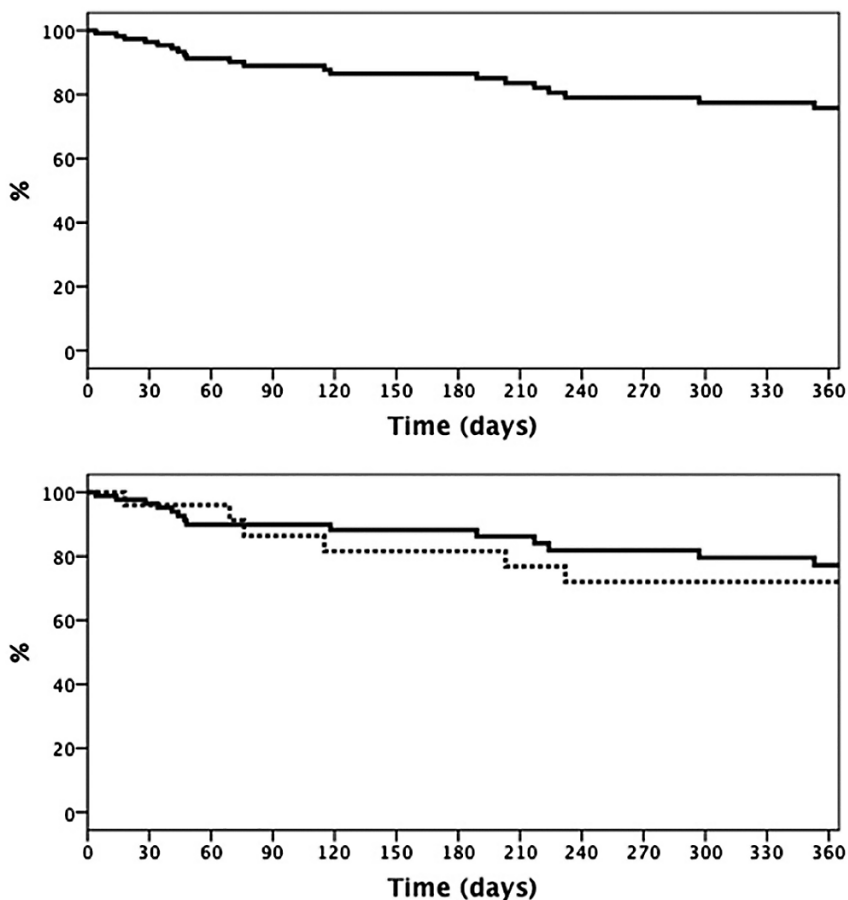
Клинично проследяване е налично при всички пациенти, със средна продължителност 410 ± 414 дни (медиана 217, IQR 53 до 728). Общо 19 пациенти (16,2%) са починали по време на периода на проследяване при медиана от 353 дни (IQR 69 до 669). Общата смъртност е 14,4 на 100 пациентогодини наблюдение. Смъртта е настъпила рано (в рамките на 30 дни) при 1 пациент и късно (през първата година) при 10 пациенти. Други 8 пациенти са починали между 1-вата и 3-тата година. Кумулативната честота на ранна смъртност до 30-ия ден е 0,9%. Късната смъртност е настъпила при кумулативна честота от 14,0% на 1-вата година. Сърдечно-съдовите причини представляват 5 от 11 смъртни случая (45%), настъпили в рамките на 1 година.

Други причини за смърт са некардиални, включително пневмония (2 пациенти), чернодробна недостатъчност (2 пациенти), остра левкемия (1 пациент) и стомашно-чревно кървене (1 пациент). Не е била необходима операция поради дисфункция на митралната клапа през първата година след имплантирането на клип. Не са наблюдавани случаи на отлепяне или емболизация на клипа. Промените в MR след 30 дни и 1 година са отчетени на фиг. 4-3-3-2. При пациентите с проследяване поне 30 дни, влошаване на MR $\geq 3+$ е регистрирано при 4% от тези с дегенеративна MR и 8% от тези с функционална MR. При пациенти с проследяване поне 1 година, влошаване на MR $\geq 3+$ е регистрирано при 25% от тези с дегенеративна MR и 7% от тези с функционална MR. Функционалният клас по Нюйоркската кардиологична асоциация се е подобрил при 77% от пациентите със сдвоени данни на изходно ниво и 30-ия ден и 74% от тези със сдвоени данни на изходно ниво и 1-вата година.



Фиг. 4-3-3-2. MR при проследяване на пациентите, подложени на успешна имплантация на MitraClip, преди и след стратификация по механизъм на MR. Показани са данните за пациенти с 30-дневно и 1-годишно проследяване. Графиките показват промяната в MR след 30 дни (вляво) и 1 година (вдясно). За да се сравнят промените при пациентите с различни постпроцедурни степени на MR, се представят данни според степента на MR непосредствено след имплантирането на MitraClip и се посочва дали степента се е подобрила или влошила.

Кумулативната оценка по Kaplan-Meier за липса на смърт, операция поради дисфункция на митралната клапа или степен 3+ или 4+ MR (първична крайна точка за ефикасност) са съответно 96,4% и 75,8% на 30-ия ден и 1-вата година. Не са забелязани значими разлики в първичната крайна точка за ефикасност между пациенти с дегенеративна MR и тези с функционална MR (фиг. 4-3-3-3).



Фиг. 4-3-3-3. Оценка по Kaplan-Meier за липса на смърт, операция поради дисфункция на митралната клапа или $MR \geq 3$ в общата кохорта (горе) и при стратификация по механизъм (долу) (плътна линия = функционална, пунктирна линия = дегенеративна). Р стойност за функционална спрямо дегенеративна = 0,78.

4.3.4. Клинично проучване FRENCH REGISTRY (57)

Дизайн на проучването и подбор на пациентите

В това многоцентрово кохортно проучване са включени всички пациенти, които са подложени на процедурата MitraClip във Франция от декември 2010 г. до септември 2012 г.

Всички пациенти са оценени като неоперабилни или с висок хирургичен риск от сърдечен екип, включващ интервенционален кардиолог, кардиохирург, ехокардиографист и анестезиолог. Резултатите от процедурата за всички пациенти от седем френски центъра (Лион, Монпелие, Нант, Париж-Биша, Париж-Маси, Рен и Тулуза) са въведени в база данни. Всички центрове са имали дългогодишен опит в транссепталната катетеризация и са получили разрешение да извършват TAVI съгласно френското законодателство. Данните са събрани анонимно от медицинските карти във всеки център, като се използва специфичен формуляр за докладване на случаи и са въведени в регистър. Отделните центрове докладват за събития и промени във функцията на лявата камера и митралната регургитация (MR).

Описание на процедурата

Всички имплантации са извършвани в лаборатория за катетеризация или хибридни помещения под обща анестезия. Медицинският екип включва двама интервенционални кардиолози или един интервенционален кардиолог плюс един сърдечен хирург, един ехокардиографист, обучен за процедурата, и един анестезиолог. През цялата процедура са използвани флуороскопия и триизмерна трансезофагеална ехокардиография.

Крайни точки

Процедурата MitraClip е оценена по честотата на успешните имплантации на клип. Отчетени са и броя на имплантираните клипове на пациент, както и средната продължителност на процедурата, съответстваща на продължителността от венозната пункция до пълната аблация на имплантационния материал. Безопасността е оценена и описана чрез вътреболничните смъртни случаи, вътреболничните хирургични манипулации на митралната клапа (MVR) и други нефатални нежелани събития, както и от честотата на кръвопреливанията по време на процедурата. Вътреболничните събития съответстват на

събитията, настъпили по време на болничния престой за процедурата MitraClip. Изчислена е и 6-месечната честота на преживяемост.

Ефикасността е оценена от честотата на имплантираните пациенти с остатъчна MR ≤ 2 степен при изписване и на 6-и месец, както и от разпределението на пациентите според класа по Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) преди процедурата и на 6-и месец. Освен това е оценено въздействието на MitraClip върху ехокардиографските променливи, като се вземат предвид систолното налягане в пулмоналната артерия (PAPs), крайният диастолен диаметър на лявата камера, крайният систолен диаметър на лявата камера, фракцията на изтласкване, средният митрален градиент, VTI LVOT и VTI митрален приток. Тежестта на MR е количествено определена, съгласно насоките на Американското дружество по ехокардиография. Интерпретацията на ехокардиографските изследвания на всеки пациент в регистъра не е централизирана.

Характеристики на пациентите

От декември 2010 г. до септември 2012 г. 62 пациенти (71,7% мъже; 73,8% с вторична MR) са претърпели перкутанна MVR с помощта на устройството MitraClip. Техните демографски характеристики са представени на табл. 4-3-4-1.

Табл. 4-3-4-1. Характеристики на пациентите на изходно ниво (n = 62).

Променлива	Стойност
Възраст (години)	72.7 $\pm$ 11.4
Възраст >65 години	79
Мъже	71.7
Постоянен пейсмейкър или имплантируем автоматичен дефибрилатор	41.9
Предходна сърдечно-съдова хирургия	30.6
Предходна перкутанна коронарна интервенция	27.4
Анамнеза за коронарна болест	57.4
Брой хоспитализации за застойна сърдечна недостатъчност (<12 месеца)	2.5 $\pm$ 2.6
Логистичен Euroscore (%)	18.7 $\pm$ 13.1
NYHA клас III или IV	81.0
MR в покой ≥ 3 степен	93.3

Етиология на MR	
Първична	23.0
Вторична	73.8
Смесена	3.2

Данните са представени като средна стойност $\pm$ SD или %. CHF: застойна сърдечна недостатъчност; MR: митрална регургитация; NYHA: Нюйоркска кардиологична асоциация.

Броят на процедурите MitraClip, извършени във всеки център, варира между 2 и 18 (Париж-Биша: $n = 18$; Лион: $n = 13$; Нант: $n = 9$; Тулуза: $n = 9$; Париж-Маси: $n = 7$; Монпелие: $n = 4$; Рен: $n = 2$). Средният логистичен Euroscore е $18,7 \pm 13,1\%$. Средният брой хоспитализации поради застойна сърдечна недостатъчност през 12-те месеца преди процедурата е $2,5 \pm 2,6$ на пациент (обхват 0 – 12), въпреки оптималното медикаментозно лечение.

Характеристики на процедурата

Имплантацията започва с венозен феморален достъп и транссептална пункция под флуороскопия и дву- и триизмерна трансезофагеална ехокардиография. След това системата за подаване на клипа се въвежда в лявото предсърдие и клипът се позиционира в средата на регургитационната струя, където се захваща за двата листа. След оценка на редуцията на регургитацията се взема решение за позициониране или преместване на клипа. Възможна е втора имплантация на клип в случай на незадоволителен контрол на регургитацията.

Успешна имплантация на клип е регистрирана в 95,2% от случаите (95,5% за вторична MR; 92,8% за първична MR). Един клип е имплантиран в 83,1% от случаите, а два клипа в 16,9% от случаите. Етиологията на MR при пациентите, на които са имплантирани два клипа, е предимно функционална (90% вторична MR спрямо 10% първична MR). Трите неуспешни имплантации на клип, които настъпват при двама пациенти с първична MR (67%) и един с вторична MR (33%), се обясняват с анатомични особености.

Средната продължителност на процедурата е 192 ± 87 минути (обхват 72 – 510 минути). По време на процедурата са използвани инотропни агенти в 28,6% от случаите.

Постимплантационната тромбопрофилактика включва клопидогрел за 3 – 6 месеца и ниска доза аспирин за неопределено време. При необходимост от витамин К антагонисти (главно поради съпътстващо

предсърдно мъждене), антикоагулационният режим комбинира витамин К антагонист с аспирин.

Средната продължителност на болничния престой е $10,9 \pm 8,8$ дни (обхват 4 – 43 дни; медиана 8 дни).

Променливи за безопасност

Летален изход по време на болничния престой настъпва при двама пациенти с вторична MR (3,2%): един на 11-ия ден вследствие на усложнение на хранопровода и един на 4-тия ден при пациент с необходимост от хирургия поради силно повишена MR вследствие на многократните опити за захващане по време на процедурата MitraClip.

След процедурата MitraClip в два случая са били необходими хирургични MVR (пациенти с вторична MR): един с частично отлепване на клипа и един на 11-ия ден поради вторично разкъсване на митралната клапа до клипа. При тези двама пациенти не са настъпили допълнителни усложнения.

Други нефатални нежелани събития са наблюдавани при седем пациенти (11,3%). Един клип е имплантиран в грешна позиция на подклапния апарат, където е заклещен по време на интравентрикуларната навигация. Не е имплантиран допълнителен клип, като този пациент не е имал проблеми при проследяването, въпреки наличието на немодифицирана MR. Други вътреболнични събития са: 1 – дълбока венозна тромбоза; 1 – кървене на мястото на пункцията; 1 – новопоявила се предсърдна аритмия; 1 – остро фебрилно респираторно заболяване; 1 – фалшива аневризма на мястото на венозната пункция; 1 – тампонада на 6-ия ден, лекувана чрез перкутанен дренаж.

Кръвопреливане по време на процедурата е било необходимо при петима пациенти (8,1%); в тези случаи средният брой единици еритроцитна маса, получени за пациент, е $3,0 \pm 2,2$. Не са докладвани случаи на инсулт или инфаркт на миокарда.

Променливи за ефикасност при дехоспитализация и при 6-месечно проследяване

При дехоспитализацията честотата на имплантираните пациенти с остатъчна MR ≤ 2 степен е 88,2%. Ехокардиографските данни показват, че тежестта на MR, PAPs и крайният диастолен диаметър на лявата камера са намалени преди и след имплантирането на клип (табл. 4-3-4-2). Митралните VTI и градиент са увеличени преди и след процедурата. Няма значима промяна в крайния систолен диаметър на ля-

вата камера. Като последица, фракцията на изтласкване намалява от $39,9 \pm 14,8\%$ на $36,2 \pm 14,3\%$ ($P = 0,0004$).

Табл. 4-3-4-2. Трансторакални ехокардиографски променливи преди процедурата и при дехоспитализация.

Ехокардиографски променливи	Средна стойност $\pm$ стандартно отклонение		Случаи със съчетани данни (n)	P
	В началото	При дехоспитализация		
Степен на MR	3.5 ± 0.5	1.6 ± 0.8	53	1.10^{-9}
VTI LVOT (cm)	15.1 ± 4.1	16.8 ± 7.1	25	0.13
VTI митрален поток (cm)	23.8 ± 6.2	31.2 ± 13.3	23	0.024
Среден градиент (mmHg)	2.1 ± 1.3	3.1 ± 1.7	26	0.002
EF (%)	39.9 ± 14.8	36.2 ± 14.3	49	0.0004
LVEDD (mm)	63.8 ± 10.6	61.4 ± 12.3	45	0.014
LVESD (mm)	47.8 ± 13.7	48.2 ± 14.2	40	0.68
PAPs (mmHg)	52.1 ± 13.9	44.7 ± 10.9	40	0.0001
LA диаметър (mm)	50.8 ± 9.5	50.1 ± 6.8	16	0.6

EF: фракция на изтласкване; LA: ляво предсърдие; LVEDD: краен диастолен диаметър на лявата камера; LVESD: краен систолен диаметър на лявата камера; MR: митрална регургитация; PAPs: систолно налягане в пулмоналната артерия; VTI LVOT: скорост във времето, изходен тракт на лявата камера.

Краткосрочните резултати за безопасност и ефикасност в зависимост от етиологията на MR са обобщени в табл. 4-3-4-3.

Табл. 4-3-4-3. Краткосрочни резултати за безопасност и ефикасност в зависимост от етиологията на митралната регургитация^a.

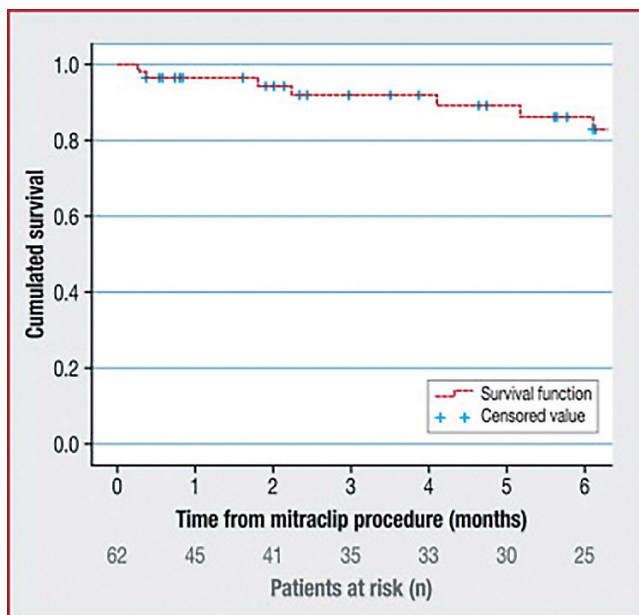
Променлива	Първична MR (n = 14)	Вторична MR (n = 45)
Средна възраст (години)	82.4 ± 5.7	69.8 ± 11.5
Анамнеза за коронарна болест	17	67
Логистичен Euroscore (%)	16.3 ± 10.2	19.4 ± 14.2
NYHA клас III или IV	79	84
Успешна имплантация на клип	92.8	95.5
Вътреболнична смъртност	0	4.4
Митрална хирургия след процедурата MitraClip	7.1	2.2

Нефатални вътреболнични нежелани събития	7.1	13.3
MR в началото (≤ 2 степен/ $>$ степен 2)	9/91	0/100
MR при дехоспитализация ($\leq$ степен 2/ $>$ степен 2)	75/25	91/9

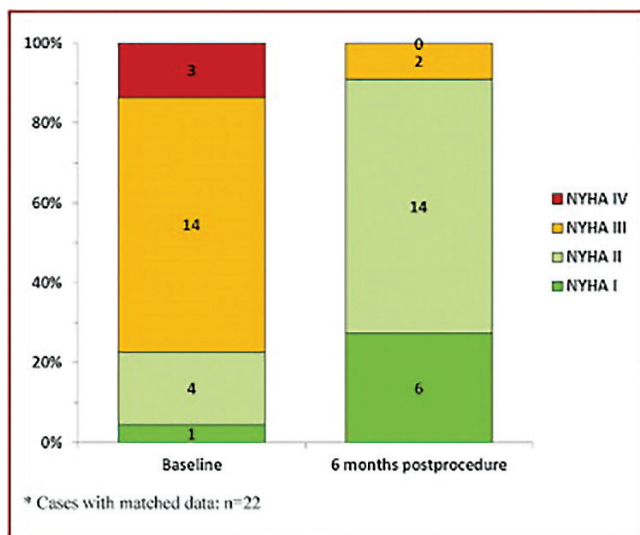
Данните са представени като средна стойност $\pm$ стандартно отклонение или %.
 NYHA: Нюйоркската кардиологична асоциация; MR: митрална регургитация.
 а – Смесената етиология не е представена в таблицата.

Средната продължителност и медианата на проследяване са съответно 195 и 141 дни (обхват 8 – 706 дни).

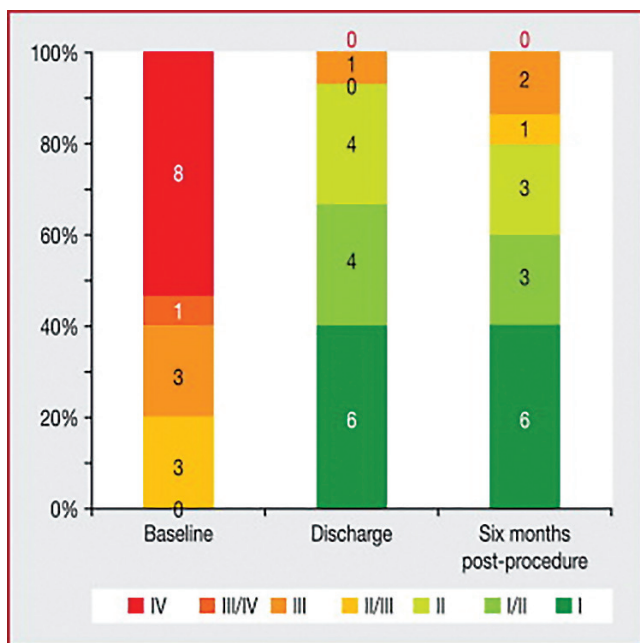
Кривата на преживяемост по Kaplan-Meier е показана на фиг. 4-3-4-1. При 6-месечно проследяване изчислената преживяемост е 83,1%, като 90,9% от пациентите са в клас I или II по NYHA срещу 22,7% преди имплантацията на MitraClip (фиг. 4-3-4-2). Корекцията на MR се запазва във времето, като 12/15 пациенти (80%) са с остатъчна MR ≤ 2 степен (фиг. 4-3-4-3). Интересно е, че PAPs значително намалява от $57,1 \pm 19,2$ mmHg на $45,8 \pm 9,5$ mmHg. При другите променливи не се наблюдава промяна, тъй като броят на наблюденията е ограничен (табл. 4-3-4-4).



Фиг. 4-3-4-1. Крива на преживяемост по Kaplan-Meier за френската кохорта MitraClip.



Фиг. 4-3-4-2. Функционален клас по Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) преди процедурата на митралната клапа и при 6-месечно проследяване. Случаи със съчетани данни: n = 22.



Фиг. 4-3-4-3. Степен на митрална регургитация преди възстановяването на митралната клапа, при дехоспитализация и при 6-месечно проследяване. Случаи със съчетани данни: n = 15.

Табл. 4-3-4-4. Ехокардиографски променливи преди процедурата за възстановяване на митралната клапа и при 6-месечно проследяване^а.

Ехокардиографски променливи	Средна стойност $\pm$ стандартно отклонение		Случаи със съчетани данни (n)	Р
	В началото	6 месеца след процедурата		
EF (%)	39.7 $\pm$ 15.4	39.7 $\pm$ 16.6	16	1
LVEDD (mm)	62.4 $\pm$ 8.7	61.6 $\pm$ 11.9	12	0.51
LVESD (mm)	48.0 $\pm$ 13.2	47.2 $\pm$ 15.7	12	0.58
PAPs (mmHg)	57.1 $\pm$ 19.2	45.8 $\pm$ 9.5	12	0.032

EF: фракция на изтласкване; LVEDD: краен диастолен диаметър на лявата камера; LVESD: краен систолен диаметър на лявата камера; PAPs: систолно налягане в пулмоналната артерия.

а – Представени са променливите само за съчетани данни за ≥ 10 случая.

При имплантирани пациенти, за които е документирано последващо посещение на 6-и месец (n = 24), не е извършена допълнителна операция.

4.3.5. Клинично проучване MitraSwiss (160)

Между февруари 2009 г. и април 2011 г. последователно са включени първите 100 пациенти, подложени на перкутанна MVR, използвайки системата MitraClip, в проспективен национален регистър. Четири кардиологични центъра в Швейцария са въвели процедурата – Cardiocentro Ticino, университетските болници в Цюрих и Базел и кантоналската болница в Люцерн. Всички пациенти имат умерено тежка (3+) или тежка (4+) MR с функционален или дегенеративен произход, оценено според актуалните препоръки на Американското дружество по ехокардиография.

Пациентите са записани за процедурата, ако отговарят на показания от клас I или IIa за хирургия на митралната клапа, както се препоръчва от Европейското дружество по кардиология, Европейската асоциация по кардиоторакална хирургия, насоките за лечение на клапни сърдечни болести и имат висок хирургичен риск, оценен по EuroSCORE (смъртност $>15\%$), или наличие на специфични хирургични рискови фактори, които не са включени в EuroSCORE (като малнутриция, имunosупресивна терапия, порцеланова аорта или обширна медиастинална радиация). В допълнение пациентите с функционална MR и индикация от клас IIb са допустими за перкутанна MVR. Абсолютните критерии за изключване са ревматични сърдеч-

ни заболявания и флориден ендокардит, докато първоначално приложените „критерии на Еверест“ (площ на отвора на митралната клапа $<2,0 \text{ cm}^2$, обширен пролапс на платната (ширина на пролапса $>25 \text{ mm}$, разстояние $>20 \text{ mm}$) или друга интервенционална или хирургична процедура в рамките на 30 дни след първоначалната процедура са разглеждани само като референтни параметри, но не и като критерии за категорично изключване. Показанията за лечение на MR и индивидуалният хирургичен риск са оценени от интердисциплинарен HEART екип, състоящ се от интервенционални кардиолози, ехокардиографисти, кардиологични анестезиолози и кардиохирурзи. Всички пациенти са дали писмено информирано съгласие за въвеждането им в базата данни.

Перкутанна MVR процедура

Перкутанната имплантация на MitraClip е извършена под обща анестезия при ехокардиографски (трансезофагеален) и флуороскопски контрол през феморалната вена в лявото предсърдие. След това MitraClip се подава през катетъра и се насочва към митралната клапа, където се подравнява по максималната струя, произхождаща от регургитационната лезия.

Залавянето и приближаването на ръбовете на митралните платна в зоната на максималната струя на регургитация води до двоен митрален отвор и значимо намалява MR. Остър процедурен успех (APS) се определя като успешно имплантиране на един или повече клипове с намаляване на MR до $\leq 2+$.

Проследяване и крайни точки

Клинично и ехокардиографско проследяване е планирано 6 месеца след процедурата за MVR. Ехокардиографските параметри са оценени във всеки отделен център. Тежестта на MR е класифицирана според препоръките на Американското общество по ехокардиография. Обемите на LV и фракцията на изтласкване на LV (LVEF) се оценяват по метода на Симпсън. Крайният диастолен и систолен диаметър на лявата камера са измерени в M-mode парастернално по дългата ос. Сistolното пулмонално налягане е изчислено чрез измерване на градиента на налягането между дясната камера и дясното предсърдие в систола.

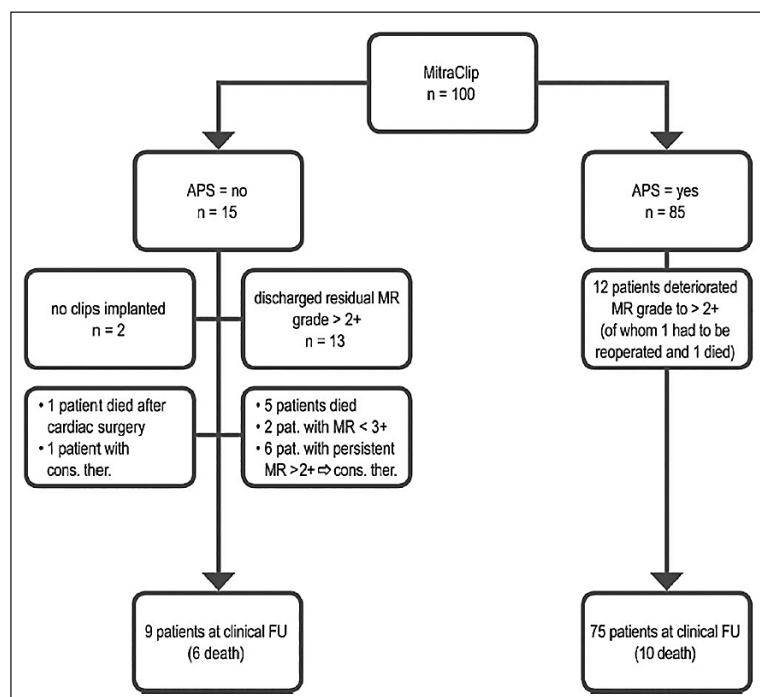
Клиничните крайни точки включват обща смъртност, функционален клас по NYHA и операция на митралната клапа поради неус-

пех от перкутанната MVR. При регресионните анализи и при анализа на предиктори, клиничните и ехокардиографските променливи са групирани в комбинирана крайна точка за клинична ефикасност, включваща преживяемост, липса на операция на митралната клапа, липса на постимплантационна застойна сърдечна недостатъчност и персистираща $MR \leq 2+$ след 6 месеца проследяване. Кървенето е оценено съгласно критериите на Клапния академичен изследователски консорциум (VARC).

Резултати

Пациентски и начални характеристики

Между февруари 2009 г. и април 2011 г. 100 последователни пациенти, лекувани в четири центъра, са включени в регистъра на MitraSwiss (потокът от пациенти е показан на фигура 4-3-5-1). Това представлява цялата популация от пациенти, лекувани с MitraClip edge-to-edge MVR в Швейцария от нейното клинично въвеждане.



Фиг. 4-3-5-1. Поток на пациентите, лекувани с MitraClip. APS, остър процедурен успех; MR, митрална регургитация.

Средната възраст на пациентите е 77 години (IQR 18,5), а 23% са жени. Всички пациенти имат MR степен 3+ или 4+. Етиологията на MR е функционална при 62% от пациентите и дегенеративна при 38%. Средната LVEF е 0,48 (SD 0,19), а по-голямата част от пациентите са с функционален клас по NYHA III или IV (82%) или имат скорошна анамнеза за декомпенсирана сърдечна недостатъчност (77%).

Средният хирургичен риск, оценен чрез логистичния EuroSCORE, е 17% (IQR 19). Останалата част от изходните характеристики на пациентите е дадена на таблица 4-3-5-1.

Таблица 4-3-5-1. Начални характеристики.

Параметър	Стойност
Възраст – години (медиана; IQR)	77; 18.5
BMI (kg/m2) (медиана; IQR)	23,8; 5.3
Пол (мъже) (%)	67
Хипертония (%)	66
Хиперлипидемия (%)	44
Диабет (%)	13
Исхемична болест на сърцето (%)	45
Предходен инфаркт на миокарда (%)	34
Предходна PCI (%)	31
Предходен CABG (%)	17
Предходна операция на клапата (%)	6
Предходна съдова операция или операция на торакалната аорта (%)	3
Предходен епизод на застойна сърдечна недостатъчност (%)	77
NYHA клас	
I/II	18
III	62
IV	20
Коморбидности	
ХОББ (%)	20
Предходен мозъчно-съдов инфаркт (%)	9
Бъбречна недостатъчност (%)	50
Карцином (%)	11

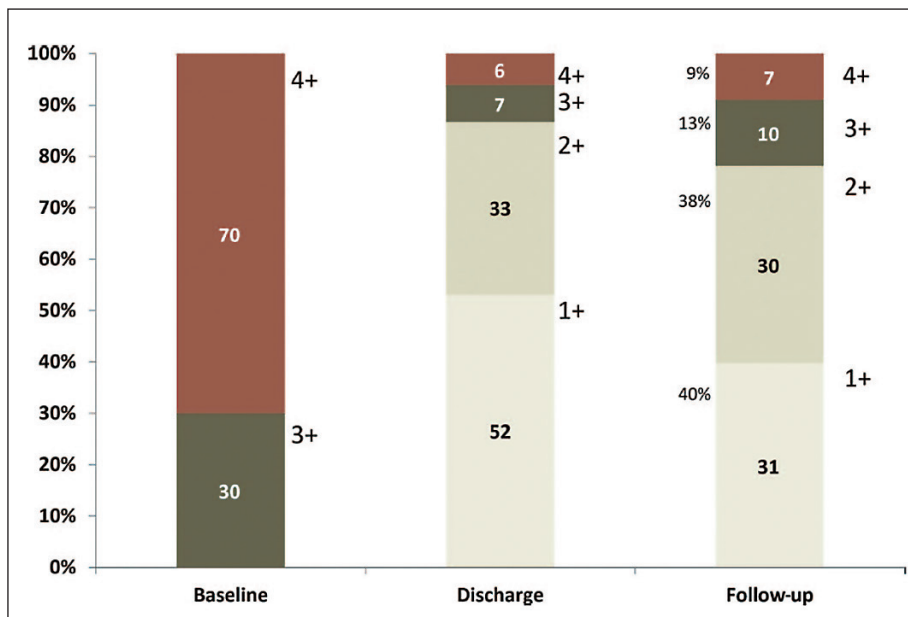
Логистичен EuroSCORE (%) (медиана; IQR)	16,9; 19.1
nt-proBNP (ng/l) (медиана; IQR)	3202; 3621
Хронично/интермитентно предсърдно мъждене (%)	52
Предходна имплантация на PM или ICD (%)	28
CRT (%)	13
Митрална клапа – степен на митрална регургитация на изходно ниво	
Умерено тежка	30
Тежка 70	70
Етиология на MR	
Функционална/функционална исхемична	62
Дегенеративна	38
LVEF (средна стойност; SD)	0.48; 0.19
LVEDV (ml) (средна стойност; SD)	158; 92
LVESV (ml) (средна стойност; SD)	93; 84
EDVI (ml/m ²) (средна стойност; SD)	87; 48
Диаметър на LA (mm) (средна стойност; SD)	51; 11
RV-RA градиент (mmHg) (средна стойност; SD)	47; 15

BMI, индекс на телесна маса; BNP, мозъчен натриуретичен пептид; CABG, байпас на коронарна артерия; ХОББ, хронична обструктивна белодробна болест; CRT, сърдечна ресинхронизираща терапия; EDVI, индекс на крайния диастолен обем; EuroSCORE, Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; LA, ляво предсърдие; LVEDV, краен диастолен обем на лявата камера; LVEF, фракция на изтласкване на лявата камера; LVESV, краен систолен обем на лявата камера; PCI, перкутанна коронарна интервенция; PM, пейсмейкър; RA, дясно предсърдие; RV, дясна камера.

Резултати от процедурата по имплантиране

Острите процедурни резултати са обобщени в таблица 4-3-5-2. При 54% е достатъчен един клип, докато при 40% са имплантирани два клипа, а при 4% от пациентите – три клипа. APS е постигнат в 85% от случаите (фигура 4-3-5-2). При 52% от пациентите степента на MR е намалена до 1+, а при 33% до 2+. Не са идентифицирани клинични или морфологични фактори, които да са предиктори за APS. Не е наблюдавана и статистически значима разлика в честотата на APS при сравняване на функционална (APS = 79%) и дегенеративна (APS = 92%) MR. Продължителността на интервенцията намалява с нарастване на опита на операторите. За първите 10 случая от всеки център времето за поставяне на устройството, определено като времето от въвежда-

нето на водача до изтеглянето на системата през водача, е 124 минути (IQR 76; 95% CI 105 до 141). Този параметър значимо намалява до 72,5 минути (IQR 45,25; 95% CI 68 до 102) за последните 10 пациенти ($p = 0,004$), което показва период на обучение на техниката (таблица 4-3-5-3). По същия начин вероятно се наблюдава повишаване на честотата на APS от 85% на 93% за същия период от време, въпреки че тази промяна не достига статистическа значимост.



Фигура 4-3-5-2. Промяна в степента на митрална регургитация от изходно ниво при дехоспитализацията и при проследяване.

Таблица 4-3-5-2. Перипроцедурни резултати и безопасност.

Брой имплантирани клипове (%)	
Имплантирането на клип не е извършено/не е възможно	2
1 клип	54
2 клипа	40
3 клипа	4
APS (%)	
Общо	85
Функционална MR	79*

Дегенеративна MR	92*
Болнична смъртност/болестност (%)	
Перипроцедурна смъртност	1
Вътреболнична смъртност	4
Сърдечна хирургия в рамките на 30 дни	3
Перипроцедурни усложнения (%)	
Изкуствена вентилация >48 часа	1
LVAD	1
Кървене	6
Значимо кървене	2
Усложнения поради трансептална пункция	3
Инфекция по време на болничния престой	1
Застойна сърдечна недостатъчност по време на болничния престой	8
Сърдечна аритмия по време на болничния престой	2
Хордална руптура	2
Руптура на папиларен мускул	1
Разкъсване на доставящия катетър	1
Цереброваскуларен инфаркт	1
Болничен престой (дни)	
Престой в ICU/CCU – медиана (IQR)	1.6 (0)
Общ болничен престой	6.5 (4)

* р стойност за междугрупово сравнение 0,22.

APS, остър процедурен успех; CCU, отделение по коронарни грижи; ICU, интензивно отделение; LVAD, устройство за подпомагане на лявата камера; MR, митрална регургитация.

Таблица 4-3-5-3. Крива на обучение на четирите имплантационни центъра.

		Медиана; IQR	95% CI
Време за поставяне на устройството (min)	Общо (n = 100)	90; 68.5	92 до 112
	Първите 10 пациента в център	124; 76*	105 до 141
	Последните 10 пациента в център	72.5; 45.25*	68 до 102
Честота на APS (%)	Общо (n = 100)	85	—
	Първите 10 пациента в център	85**	—
	Последните 10 пациента в център	93**	—

* p = 0,004.

** Няма статистическа значимост.

APS, остър процедурен успех.

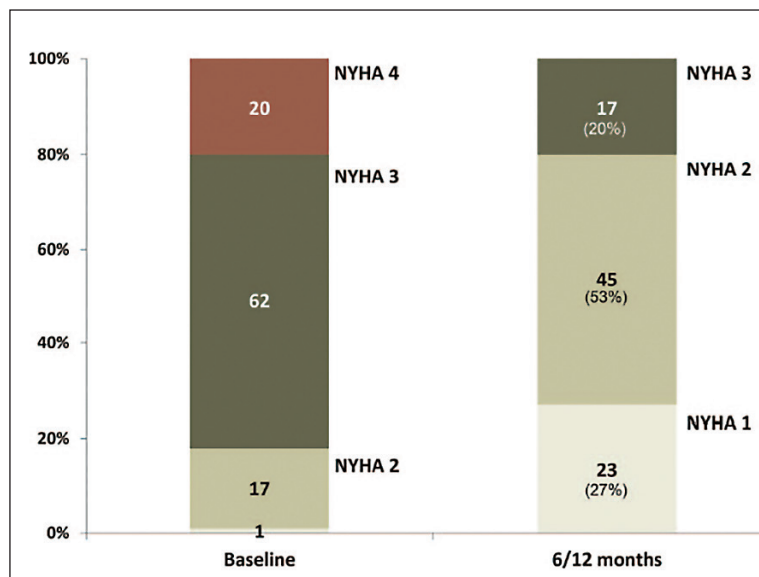
Вътреболнични резултати

Като цяло сериозните животозастрашаващи или фатални усложнения, свързани с процедурата MitraClip, са редки. 98% от пациентите са екстубирани веднага след или в рамките на 2 часа след процедурата. Болничната смъртност е 4% (таблица 4-3-5-2), като всички случаи са настъпили в рамките на много ранния период на приложение на техниката: един околопроцедурен смъртен случай поради разкъсване на папиларен мускул при 84-годишен пациент с тежка MR и кардиогенен шок 10 дни след остър миокарден инфаркт. Този пациент се съгласява на процедурата MitraClip като спасителна терапия поради бързо клинично влошаване без допълнителни терапевтични възможности. Втори пациент умира в болница 2 месеца след неуспешна процедура MitraClip в списъка на чакащите за сърдечна трансплантация. При трети пациент се увеличава средният трансвалвуларен аортен градиент от 27 на 60 mmHg след успешно поставяне на един клип, но с влошаване на функцията на LV и последваща тежка сърдечна недостатъчност и смърт 2 дни след перкутанната MVR. При двама пациенти (2%) процедурата се усложнява от хордална руптура с остро влошаване на MR. Един от тях незабавно претърпява хирургична смяна на митралната клапа, но почива 5 дни след оперативната интервенция, докато вторият пациент е лекуван с интрааортна балонна контрапулсация и претърпява успешна операция на митралната клапа 7 дни по-късно.

Резултати при проследяване

Клиничното проследяване е завършено в популацията без смъртни случаи, докато ехокардиографско проследяване е налице при 78% от пациентите. Липсващи ехокардиографски данни ($n = 22$) се наблюдават поради липса на ехокардиографско проследяване ($n = 10$) и смърт ($n = 12$ след 6 месеца).

Честотата на пациентите с MR степен $\leq 2+$ при проследяване е 78%, докато 13% имат MR степен 3+, а 9% – MR степен 4+ (фигура 4-3-5-2). Като цяло 20% от пациентите остават в клас III по NYHA, а 80% от пациентите са в клас I или II (фигура 4-3-5-3). Крайният диастолен обем на LV (LVEDV), началният LVEDV, крайният систолен обем на LV (LVESV), диаметрите на LV (LVEDD и LVESD) и систолното налягане в пулмоналната артерия намаляват значимо между изходното ниво и края на проследяването (таблица 4-3-5-4). При ковариатен анализ предикторите за подобряване на налягането в пулмоналната артерия при проследяване спрямо изходното ниво са APS ($p = 0,0017$) и ниска степен на MR при дехоспитализация ($p = 0,0078$ общо; $p = 0,0024$ за MR $>2+$). По време на проследяването не са наблюдавани значими промени в LVEF и диаметъра на лявото предсърдие.



Фигура 4-3-5-3. Промяна на NYHA класа от изходно ниво при проследяване.

Таблица 4-3-5-4. Ехокардиографски и лабораторни промени от изходно ниво при проследяване.

	Начало (средна стойност; SD)	FU (средна стойност; SD)	Сравнения по двойки с пълни наблюдения	Средна разли- ка	Р стой- ност*	95% CI
LVEF	0.48; 0.19	0.48; 0.16	77	0	NS	-0.63 до 0.6
LVEDV (ml)	158; 92	137; 63	52	16	0.00022	7.9 до 24.0
LVESV (ml)	93; 84	85; 67	52	9	0.02	1.5 до 16.5
EDVI (ml/m ²)	87; 48	79; 39	52	9	0.00028	4.4 до 13.6
LVEDD (mm)	58.6; 12.1	55.8; 11.1	41	1.6	0.03	0.1 до 3.1
LVESD (mm)	43.2; 15.8	41.4; 14.0	36	2.1	0.06	-0.1 до 4.3
Диаметър на LA (mm)	51; 11	49; 9	65	0	NS	-1.63 до 1.6
RV-RA градиент (mmHg)	47; 15	39; 15	62	7	0.0014	2.6 до 10.6
nt-proBNP (ng/l)	4474; 5885	2499; 3408	27	1126	0.03	98.5 до 2153.5

Данните са представени като средна стойност $\pm$ SD.

* – р стойност за междугрупови сравнения на средните промени (само сравнения по двойки с пълни наблюдения).

FU е извършено между 6 и 12 месеца след имплантирането на MitraClip.

EDVI, индекс на крайния диастолен обем; LA, ляво предсърдие; LVEDD, краен диастолен диаметър на лявата камера; LVEDV, краен диастолен обем на лявата камера; LVEF, фракция на изтласкване на лявата камера; LVESD, краен систолен диаметър на лявата камера; LVESV, краен систолен обем на лявата камера; RA, дясно предсърдие; RV, дясна камера.

Впоследствие са анализирани LVEF, обемите и диаметрите на LV в зависимост от механизма на MR. Както се очаква, значимото подобрение на ремоделирането на LV в цялата извадка се дължи главно на подгрупата с функционална MR, където настъпва по-голямата част от намалението на LVEDV, LVESV, LVEDD и LVESD. От друга страна, значимо намаляване на налягането в пулмоналната артерия в цялата извадка се дължи главно на промени в подгрупата с дегенеративна MR, където се наблюдава значимо намаление от близо 10 mmHg ($p = 0,02$).

По отношение на нежеланите събития, настъпили по време на проследяването, петима пациенти са имали отлепяне на платно, от които четирима са с дегенеративна MR. В три случая това е свързано с ранно клинично влошаване, като на тримата пациенти е поставен повторен клип (9 – 12 месеца след първоначалната интервенция).

В два случая е установено отлепяне съответно след 3 и 6 месеца проследяване, без никакви признаци на клинично увреждане. Двата случая се лекуват консервативно. При един пациент е трябвало да се извърши подмяна на митралната клапа поради тежка митрална стеноза, открита 3 месеца след имплантирането на два клипа. Честотата на повторна операция в средносрочен план е 5%.

Предиктори за дългосрочна ефикасност

Комбинираната крайна точка за клинична ефикасност е постигната при 58 (64%) от пациентите при 6-месечно проследяване. Предиктори за дългосрочна ефикасност са индексът на телесна маса (обратнопропорционална зависимост) и степента на MR при дехоспитализация (таблица 4-3-5-5). Честотата на крайната точка за ефикасност е значимо по-висока (p стойност 0,0000002) при пациенти с MR степен 1+ при дехоспитализация (89%) в сравнение с пациентите с MR степен 2+ (48%) или MR степен $>2+$ (15%). Механизмът на MR ($p = 0,63$) и LV обеми на изходно ниво ($p = 0,78$ за LVEDV и $p = 0,56$ за LVESV) не влияят пряко върху ефикасността.

Таблица 4-3-5-5. Предиктори за клинична ефикасност.

Възраст	NS (-5.78, 4.43)*
BMI	0.01 (0.57, 4.27)*
Log EuroSCORE	NS (-9.68, 4.67)*
Механизъм на MR	NS**
Пол	NS**
Предшествващ миокарден инфаркт	NS**
Предшествващ CABG	NS**
Застойна сърдечна недостатъчност преди MitraClip	NS**
Степен на MR при дехоспитализацията (1+ срещу 2+ срещу $>2+$)	0.0000002**

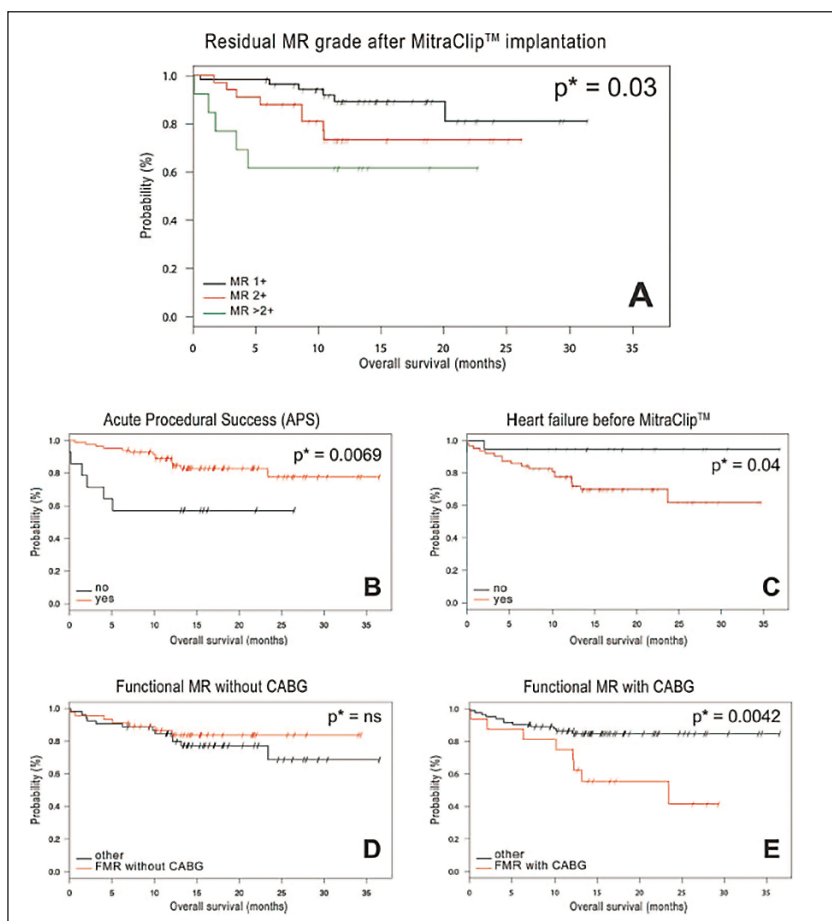
Зависимост между изходните променливи и комбинираната клинична крайна точка (шест-месечна преживяемост, липса на MR степен $\geq 3+$ на 6-ия месец, липса на постимплантационна застойна сърдечна недостатъчност и липса на повторна операция след 6 месеца).

* – p стойност, t тест (95% CI).

** – χ^2 тест

BMI, индекс на телесна маса; CABG, байпас на коронарна артерия; EuroSCORE, Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск; MR, митрална регургитация.

Третият кватил (75%) на общата преживяемост е 23,4 месеца (95% CI 12,10; NE) при средно време за проследяване от 15,77 месеца (95% CI 14,20 до 18,07). Общо са настъпили 20 смъртни случая. Ниска степен на MR при дехоспитализация ($p = 0,03$) и APS ($p = 0,0069$) са идентифицирани като предиктори за преживяемост, подчертавайки важността на първоначалния процедурен резултат (фигура 4-3-5-4). Интересно е да се отбележи, че пациентите с MR степен 1+ при изписване имат по-добра прогноза от пациентите с MR степен 2+ или повече при дехоспитализация. Освен това застойната сърдечна недостатъчност преди имплантиране на клип ($p = 0,04$) и предходен байпас на коронарна артерия (CABG) ($p = 0,008$) са идентифицирани като предиктори за фатален изход. Трябва да се отбележи, че 15 от 16 пациенти с CABG имат функционална митрална регургитация (FMR) и само при един пациент преобладава дегенеративният произход на MR. Комбинацията от функционална MR и CABG е мощен предиктор за фатален изход ($p = 0,0042$), докато функционалната MR без предходен CABG (47 от 62 пациенти) не е предиктор (фигура 4-3-5-4). По същия начин наличието на коронарна артериална болест и изходните LV параметри (LV обеми; LVEF) не са предиктори за преживяемостта на пациента.



Фигура 4-3-5-4. Криви на Каплан-Майер за преживяемост. (А) Преживяемост в зависимост от степента на митрална регургитация (MR) след имплантиране на MitraClip (MR степен 1+: черна линия; MR степен 2+: червена линия; MR степен >2+: зелена линия). (В) Преживяемост на пациенти със (червена линия) или без остър процедурен успех (черна линия). (С) Преживяемост на пациенти със (червена линия) или без (черна линия) епизоди на застойна сърдечна недостатъчност в анамнезата преди имплантиране на MitraClip. (D) Преживяемост на пациенти с функционална MR (FMR) без байпас на коронарна артерия (CABG) в анамнезата. (Е) Преживяемост на пациенти с FMR и CABG в анамнезата.

4.3.6. Клинично проучване EUROPEAN SENTINEL (59)

В този регистър участват 25 центъра в 8 европейски държави. Данните се въвеждат проспективно за последователни пациенти от януари 2011 г. (или от момента на одобрението от етичната комисия) до декември 2012 г. чрез специален формуляр за регистриране на случаи. Общо 155 от 628 случая (24,6%) са одитирани на място. Този пилотен регистър няма пряко спонсорство от производителя на устройството, което произвежда единственото търговско достъпно устройство по време на периода на проучването.

В участващите центрове всички последователни пациенти с транскатетърна митрална edge-to-edge манипулация с TMVR са вписани в регистъра. Единственият изключващ критерий е отказ за подписване на споразумението за въвеждане на данни, което е одобрено от етичните комисии на участващите центрове.

Крайни точки и определения

Процедурният успех се определя като намаляване на степента на MR до равна или по-малка от умерена ($\leq 2+$) без усложнения. Клинично и ехокардиографско проследяване се извършва при изписване и на 1-ви и 12-и месец след имплантацията. За подпроучването с ехокардиографски анализ са избрани центрове (15 от 25) със степен на проследяване от поне 90% ($n = 383$), тъй като се очаква положителното или отрицателното отклонение да модифицира характеристиките на пациентите, оценени в останалите центрове. В анализа са включени само пациенти със сдвоени ехокардиографски оценки по време на проследяването ($n = 368$ [61%]).

Начални характеристики

Между януари 2011 г. и декември 2012 г. в базата данни са вписани 628 пациенти (средна възраст $74,2 \pm 9,7$ години). Началните характеристики за цялата популация са показани на табл. 4-3-6-1. Преобладаващата патогенеза е функционалната митрална регургитация (FMR) ($n = 452$ [72,0%]). В общата популация преобладават мъжете (63,1%), но пациентите с дегенеративна MR (DMR) показват почти еднакво разпределение между мъже и жени (52% срещу 48%). По-голямата част от пациентите са високо симптоматични (функционален клас по NYHA $>III$, 85,5%) и с висок хирургичен риск (логистичен EuroSCORE $20,4 \pm 16,7\%$). Средният логистичен EuroSCORE и често-

тата на FMR в зависимост от държавата са показани на фиг. 4-3-6-1. Наблюдава се подчертана хетерогенност между държавите по отношение на патогенезата на MR и хирургичния риск на пациентите, избрани за TMVR.

Таблица 4-3-6-1. Изходни клинични характеристики.

	Общо (n = 628)	Смесена/друга (n = 17)	Функционална MR (n = 452)	Дегенеративна MR (n = 143)	p стой- ност*
Възраст, години	74.2 ± 9.7	78.0 ± 8.4	72.8 ± 9.8	78.3 ± 8.5	<0.001
Мъже	63.1	41.2	67.7	52.5	<0.001
Захарен диабет	27.9	11.8	33.1	12.6	<0.001
Хипертония	75.9	88.2	77.6	69.0	0.038
ХОББ	19.3	11.8	19.8	20.3	0.905
Предшестващ инсулт	14.4	17.7	12.8	18.2	0.109
Значимо CAD	30.9	29.4	31.9	25.9	0.659
Предшестващ MI	31.2	25.5	37.6	13.3	<0.001
Предшестваща PCI**	15.5	11.8	16.4	14.1	0.515
Предшестващ CABG	32.3	35.3	34.9	21.7	<0.003
Предшестваща клапна хирур- гия	10.4	5.9	9.7	11.9	0.459
NYHA функционален клас					0.004
I	1.6	0.0	1.1	3.5	
II	12.9	23.5	10.4	19.6	
III	68.7	52.9	70.3	63.6	
IV	16.8	23.5	18.2	13.3	
Предсърдно мъждене/треп- тене	31.7	18.8	27.2	50.0	<0.001
LVEF <30%	32.8	12.5	42.0	2.8	<0.001
Начален SCr, μmol/l	132.0 ± 80.5	115.7 ± 37.2	137.7 ± 88.0	112.6 ± 45.8	0.002
ХБЗ	30.5	17.7	32.8	24.1	0.051
Хемодиализа	9.2	0.0	9.3	10.5	0.634

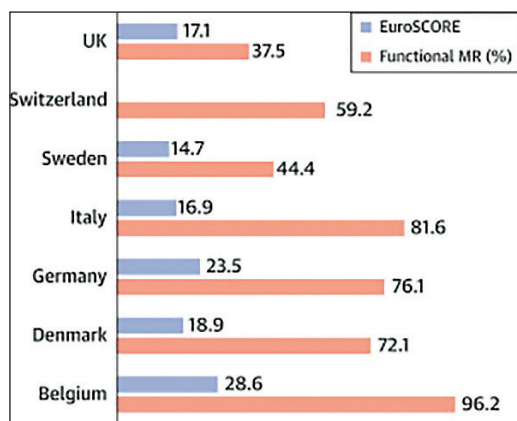
EuroSCORE	20.4 ± 16.7	15.5 ± 11.2	21.9 ± 17.6	16.3 ± 13.7	0.003
-----------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------

Стойностите са представени като средна стойност ± SD или %.

CABG = коронарен байпас; CAD = коронарна артериална болест; ХБЗ = хронично бъбречно заболяване; ХОББ = хронична обструктивна белодробна болест; EuroSCORE = Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск; LVEF = фракция на изтласкване на лявата камера; MI = инфаркт на миокарда; MR = митрална регургитация; NYHA = Нюйоркска кардиологична асоциация; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SCr = серумен креатинин.

* р стойност за сравнения между функционална и дегенеративна митрална регургитация.

** В рамките на 3 месеца.



Фигура 4-3-6-1. Географска вариация на средния логистичен EuroSCORE и разпространение на функционалната MR.

Налице са значими различия между страните по отношение на вида на лекуваната митрална регургитация (MR) и хирургичния прогнозен риск. EuroSCORE = Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск.

Процедурни и вътреболнични крайни точки

Процедурните променливи и вътреболничните резултати са показани на табл. 4-3-6-2. Острият процедурен успех е бил висок (95,4%) и еквивалентен между групите ($p = 0,304$). В повечето случаи е имплантиран един клип (61,4%), в 35,1% от случаите са имплантирани 2 клипа и много малко пациенти са получили 3 или повече клипа (2,4%). Пациентите с DMR са с тенденция за по-висок брой клипове от тези с FMR (≥ 2 клипа са имплантирани при 62 пациенти с DMR [44,3%] спрямо 162 пациенти с FMR [36,5%], $p = 0,098$). Като цяло вътреболничната смъртност е ниска, 2,9% (18 от 628 пациенти) и варира между 4,9% (7 от 143 пациенти) в групата с DMR и 2,0% (9 от 452 пациенти) в групата с FMR ($p = 0,075$). Двама пациенти са починали

в групата със смесена/неизвестна патогенеза. Сърдечната тампонада и инсултът са редки (съответно 1,1% и 0,2%). Съдови увреждания и обилно кървене, налагащо множество кръвопреливания, са редки (съответно 1,1% и 0,7%). Необходимостта от преливане на поне 1 U кръв се наблюдава при 10,1% от пациентите.

Таблица 4-3-6-2. Процедурни/вътреболнични клинични крайни точки.

	Общо* (n = 628)	Функционална MR (n = 452)	Дегенеративна MR (n = 143)	p стойност**
Смърт	2.9	2.0	4.9	0.075
Тампонада	1.1	0.7	1.8	0.298
Инсулт	0.2	0.0	0.7	0.241
Тежко кървене	1.1	0.9	2.1	0.368
Трансфузия	10.1	9.7	12.4	0.406
Съдово усложнение, налагащо интервенция	0.7	1.0	0.0	0.581
Нововъзникнало предсърдно мъждене	11.7	12.6	10.2	0.599
Остър процедурен успех	95.4	95.8	93.7	0.304
Емболизация на клипа	0.7	0.5	0.9	0.521
Невъзможност за редукция на MR	3.5	3.0	4.4	0.387
Имплантирани ≥ 2 клипа	37.5	36.5	44.3	0.098
Продължителност на процедурата, min	138.3 $\pm$ 67.9	137.2 $\pm$ 68.2	132.1 $\pm$ 65.6	0.463
Болничен престой, медiana (IQR), дни	5 (3 – 7)	5 (4 – 7)	5 (3 – 7)	0.348

Стойностите са представени като % или средна стойност $\pm$ SD, освен ако не е посочено друго.

IQR = интерквартилен обхват; MR = митрална регургитация.

* Включва 17-те смесени/други пациенти.

** p стойност за сравнения между функционална и дегенеративна митрална регургитация.

Ехокардиографски данни при хоспитализацията и дехоспитализацията

Началните и следпроцедурните сдвоени ехокардиографски данни са показани на табл. 4-3-6-3. На изходно ниво пациентите с FMR имат по-голям левокамерен обем ($p < 0,001$) и значимо по-ниска фракция на изтласкване на лява камера (LVEF; $p < 0,001$). За разлика от тях, пациентите с DMR имат по-тежка MR както според полуколичествени, така и според количествени ехокардиографски параметри. Те също имат значимо по-високи стойности на систолното пулмонално налягане ($p < 0,001$). Ехокардиографията при дехоспитализация показва значимо намаление на MR – умерена или по-ниска степен при 98,2% от пациентите, с еквивалентност между групите ($p = 0,910$). Като цяло още при дехоспитализацията се наблюдават значимо намаление на левопредсърдните обеми (средна промяна в обема на лявото предсърдие 10,4 ml, $p = 0,004$) и систолното налягане в пулмоналната артерия (SPAP) (средно Δ SPAP 5,8 mmHg, $p < 0,001$). Както при пациентите с FMR, така и при тези с DMR са демонстрирани значими разлики в предсърдния обем и пулмоналното налягане. LVEF показва малък, но значим спад след възстановяване (средна Δ LVEF 1,0%, $p = 0,020$), особено в групата с DMR (Δ LVEF 4,4%, $p < 0,001$). Налице е значимо увеличение на средния градиент на трансмитралното налягане и за двата вида MR, но без значими разлики между групите и без да достига ехокардиографска и клинична значимост при нито един от пациентите.

Таблица 4-3-6-3. Эхокардиографски променливи преди и след TMV/R.

	Общо (n = 368)				FMR (n = 264)				DMR (n = 85)			
	Пре-клипа	След клипа	Δ	р стой-ност	Пре-клипа	След клипа	Δ	р стой-ност	Пре-клипа	След клипа	Δ	р стой-ност
LVEDV, ml	159.4 ± 86.1	154.8 ± 86.3	4.6	0.119	171.1 ± 90.2	167.0 ± 90.8	4.1	0.212	118.9 ± 57.9	113.1 ± 54.3	5.8	0.265
LVESV, ml	103.0 ± 69.0	102.4 ± 74.6	0.6	0.797	116.3 ± 71.3	114.8 ± 78.4	1.5	0.634	54.0 ± 32.4	56.5 ± 33.4	-2.5	0.313
LA обем, ml	120.8 ± 66.3	110.4 ± 58.1	10.4	0.004	122.5 ± 59.7	113.4 ± 57.9	9.1	0.029	114.1 ± 85.4	99.3 ± 63.2	14.8	0.040
LVEF, %	42.6 ± 15.9	41.6 ± 15.0	1.0	0.020	37.1 ± 13.6	37.0 ± 13.5	0.1	0.792	59.9 ± 9.3	55.5 ± 9.6	4.4	<0.001
Степен на MR, %				<0.001				<0.001				<0.001
Няма/лека	0.7	72.8			1.0	71.9			0	72.1		
Умерена	13.2	25.4			14.3	26.1			9.8	26.2		
Тежка	86.1	1.8			84.7	2.0			90.2	1.6		
MR оценка												
EROA, cm ²	0.43 ± 0.16	–	–		0.42 ± 0.15	–	–		0.46 ± 0.18	–	–	
VC, mm	7.5 ± 2.7	–	–		7.5 ± 2.7	–	–		7.6 ± 2.9	–	–	
RV, ml	53.8 ± 27.6	–	–		51.1 ± 27.7	–	–		62.7 ± 21.3	–	–	

	Общо (n = 368)			FMR (n = 264)			DMR (n = 85)					
	Преди клипа	След клипа	Δ	р стойност	Преди клипа	След клипа	Δ	Преди клипа	След клипа	Δ	р стойност	
Среден TMG, mm Hg	2.0 ± 1.2	3.4 ± 2.0	-1.4	<0.001	1.9 ± 1.3	3.4 ± 2.1	-1.5	<0.001	2.3 ± 1.3	3.6 ± 1.6	-1.3	0.003
SPAP, mm Hg	46.0 ± 14.5	40.2 ± 11.7	5.8	<0.001	44.2 ± 13.2	39.2 ± 11.2	5	<0.001	53.5 ± 16.9	43.4 ± 12.2	10.2	0.001

Стойностите са представени като средна стойност ± SD или %.

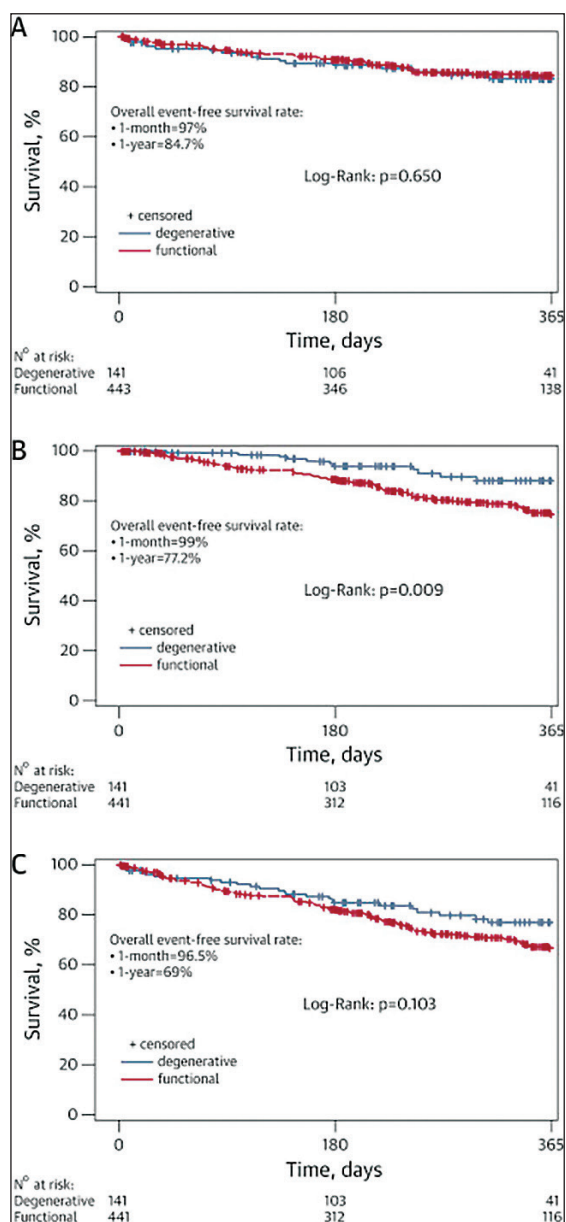
DMR = дегенеративна митрална регургитация; EROA = ефективна площ на регургитационния отвор; FMR = функционална митрална регургитация; LA = ляво предсърдие; LVEDV = краен диастолен обем на лявата камера; LVEF = фракция на изгласване на лявата камера; LVESV = краен систолен обем на лявата камера; MR = митрална регургитация; RV = регургитационен обем; SPAP = систолично налягане в пулмоналната артерия; TMG = градиент на трансмитралното налягане; TMVR = транскатегърно възстановяване на митрална клапа; VC = вена контракта.

Резултати от проследяването: клинични крайни точки

Проведено е 12-месечно клинично проследяване при 552 пациенти (88,0%). Средната продължителност на проследяването е 346 дни (интерквартилен обхват 211 – 385 дни). Изчислената едногодишна смъртност е 15,3%, без значими разлики между групите (FMR 15,0% срещу DMR 16,2%, $p = 0,650$) (фиг. 4-3-6-2). Общата преживяемост по Kaplan-Meier на първата година е 84,7% (SD 1,7%). Изчислената едногодишна честота на рехоспитализация поради сърдечна недостатъчност е 22,8% и е значимо по-висока в групата с FMR, отколкото в групата с DMR (25,8% срещу 12%, $p = 0,009$) (фиг. 4-3-6-2). Обратно, вероятността за липса на повторна хоспитализация е 77,2% (SD 2,2%).

На първата година изчисленият процент на преживяемост или рехоспитализация поради сърдечна недостатъчност е 69,0% (SD 2,3%). Фиг. 4-3-6-2 (C) сравнява кривите на преживяемост за FMR и DMR по отношение на смъртността и композитната крайна точка, включваща смърт и рехоспитализация ($p = 0,103$).

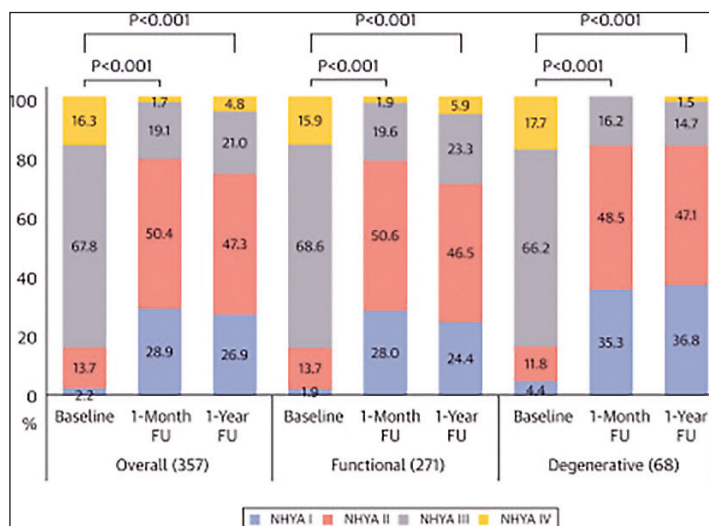
Честотата на различните функционални класове по NYHA по време на проследяването е показано на фиг. 4-3-6-3. На първия месец пациентите с FMR и DMR показват подобрене, като 74,9% (203 от 271 пациенти) от първата група и 76,5% (52 от 68 пациенти) от втората група показват подобрене. Този ефект се запазва в продължение на първата година, като повечето пациенти са с NYHA функционален клас II или по-нисък.



Фиг. 4-3-6-2. Резултати за преживяемост, рехоспитализация поради сърдечна недостатъчност и композитна крайна точка, включваща смърт и рехоспитализация; сравнение на дегенеративна и функционална митрална регургитация по Kaplan-Meier.

(А) Преживяемост; (В) рехоспитализация поради сърдечна недостатъчност; (С) композитна крайна точка, включваща смърт и рехоспитализация. Наблюдавана е значима разлика

между двата вида митрална регургитация по отношение на рехоспитализацията поради сърдечна недостатъчност; не са установени обаче разлики между групите по отношение на смъртността или композитната крайна точка.



Фиг. 4-3-6-3. Функционален клас по NYHA на изходно ниво и при едномесечно и едногодишно проследяване.

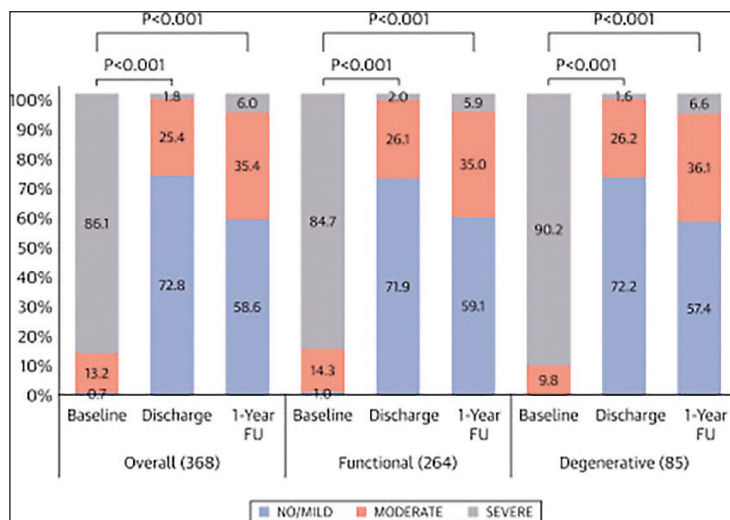
Наблюдавано е подобрене във функционалния клас по Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) в общата кохорта и за двата вида митрална регургитация (MR). На първата година пациентите с функционална MR са по-често във функционален клас III или IV по NYHA спрямо пациентите с дегенеративна MR. FU = проследяване.

Мултивариатният анализ показва, че EuroSCORE (OR: 1,44; 95% доверителен интервал [CI]: 1,11 до 1,86; $p = 0,006$), LVEF <30% (OR: 2,69; 95% CI: 1,64 до 4,42; $p < 0,001$) и успешното поставяне на клип (OR: 0,12; 95% CI: 0,03 до 0,53; $p = 0,005$) са независими предиктори на композитната крайна точка на първата година.

Повторна интервенция след 1 година се наблюдава при 17 пациенти (3,8%) от общата популация, състояща се от допълнителна имплантация на MitraClip при 13 пациенти (2,9% от случаите), хирургично възстановяване на MV при 3 (0,7%) и смяна на MV при 1 (0,2%). Не се наблюдават значими разлики между групите по отношение на повторните интервенции.

Ехокардиографско проследяване

Намалението на MR при дехоспитализация и на първата година е показано на фиг. 4-3-6-4. При дехоспитализацията не се наблюдават значими разлики между групите, като по-ниски степени на MR се наблюдават в групата с FMR. На първата година честотата на рецидиви на тежка MR в групата с DMR е по-висока, но не достига статистическа значимост (6,6% срещу 5,9%, $p = 0,965$).

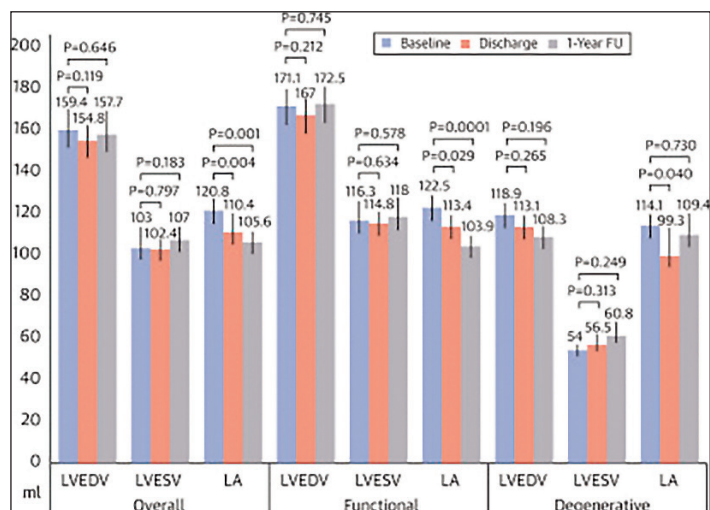


Фиг. 4-3-6-4. Тежест на митралната регургитация на изходно ниво и при проследяване (дехоспитализация и при едногодишно проследяване) след TMVR.

Отбелязва се значимо намаление в степента на митрална регургитация, но без значима разлика между групите с функционална и дегенеративна митрална регургитация. Това намаление се запазва и на първата година. FU = проследяване; TMVR = транскатетърно възстановяване на митралната клапа.

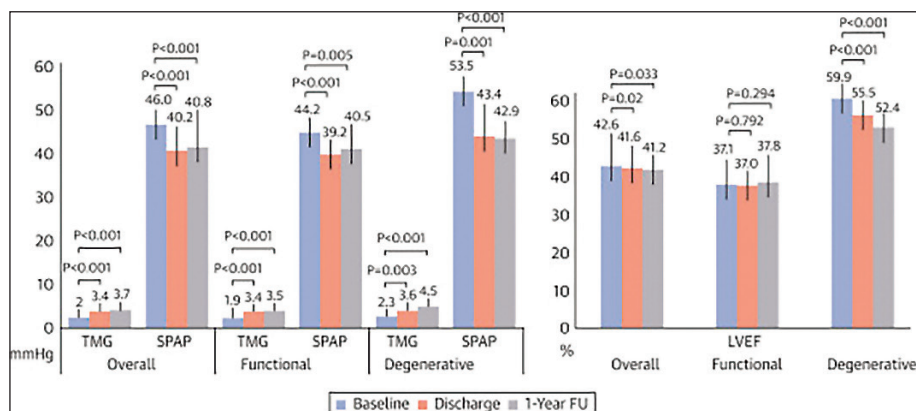
На първата година (фиг. 4-3-6-5) се наблюдава леко, статистически незначимо намаление на крайния диастолен обем на лява камера при пациенти с DMR, но без промяна в групата с FMR. Общата кохорта, особено пациентите с DMR, показват намаление на LVEF ($\Delta 1,4\%$ за 1 година в сравнение с преди процедурата, $p = 0,033$). Пациентите с FMR имат статистически незначима тенденция към подобрене на LVEF. Обемите на лявото предсърдие намаляват значимо, основно в групата с FMR. SPAP показва трайно значимо намаление на първата година ($\Delta 5,2$ mmHg, $p < 0,001$). Не на последно място, значимото на-

растване на средния градиент на трансмитралното налягане, което се появява още по време на вътреболничната оценка, се запазва на 1-вата година (фиг. 4-3-6-6).



Фиг. 4-3-6-5. Ехокардиографско измерване на обемите на лява камера и ляво предсърдие на изходно ниво, при дехоспитализацията и при едногодишно проследяване след TMVR (сдвоени данни от 368 пациенти).

В общата кохорта се наблюдава незначимо намаляване на крайния диастолен обем на лявата камера (LVEDV), със значимо намаляване на обема на лявото предсърдие (LA). При функционалната митрална регургитация обемите на лявата камера остават стабилни по време на проследяването, въпреки че е отбелязано значимо намаление на LA. При дегенеративна митрална регургитация най-важният резултат е намаляване на LVEDV във времето (статистически незначимо). LVESV = краен систолен обем на лявата камера; TMVR = транскатетърно възстановяване на митралната клапа.



Фигура 4-3-6-6. Ехокардиографско измерване на градиента на трансмитралното налягане, SPAP и фракцията на изтласкване на изходно ниво, при дехоспитализация и при едногодишно проследяване.

Наблюдавани са значими и трайни намаления на систолното налягане в пулмоналната артерия (SPAP). След транскатетърното възстановяване на митралната клапа градиентът на трансмитралното налягане (TMG) (mmHg) се увеличава значимо, въпреки че не се съобщава за случаи на тежка митрална стеноза. LVEF = фракция на изтласкване на лява камера (%).

4.3.7. Клинично проучване MULTI-CENTER EXPERIENCE (60)

От август 2009 г. до ноември 2012 г. 173 пациенти (средна възраст $75,5 \pm 10$ години, 63% мъже) са лекувани с устройството MitraClip в болница Royal Brompton (Лондон, Великобритания), Rigshospitalet (Копенхаген, Дания) и Karolinska University Hospital (Стокхолм, Швеция). Всички пациенти с дегенеративна и функционална MR са включени в ретроспективен анализ, съгласно предварително дефинирани критерии за включване и изключване.

Преди интервенцията всички пациенти са подложени на клинична оценка и трансторакална или трансезофагеална ехокардиография, за да се оцени функционалният клас по Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA), тежестта на MR и морфологията на митралната клапа. Непосредственият следпроцедурен резултат е оценен с трансезофагеална ехокардиография. Трансторакалната ехокардиография е повторена при дехоспитализация, заедно с оценката на функционалния клас по NYHA. По време на проследяването общата смъртност и хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност са взети от медицинските досиета, при наличие на такива.

Тежестта на MR на изходно ниво и по време на проследяването

е класифицирана в съответствие с текущите препоръки и е оценена според клиничния алгоритъм в съответния център, като се използва анализ на количествени и качествени ехокардиографски параметри. Процедурният успех е определен като намаляване на MR до степен $\leq 2+$.

Устройството MitraClip е имплант от кобалт-хром с широчина 8 mm с 2 рамена, които се отварят и затварят. При пациент под обща анестезия и с помощта на флуороскопско и трансезофагеално дву- и триразмерно ехокардиографско навигиране, устройството MitraClip се въвежда през транссепталния път до митралния анулус в лявата камера.

Антикоагулационната терапия се основава на индивидуален протокол. Пациентите, получаващи warfarin преди поставяне на клип, продължават същия режим на warfarin след интервенцията; при останалите пациенти се предписва ацетилсалицилова киселина (75 до 150 mg/ден) за 3 месеца и clopidogrel (75 mg/ден) за 4 седмици. Клинично и ехокардиографско проследяване е проведено при дехоспитализация и на 1-ви и 6-и месец след процедурата.

Резултатите са представени като средна стойност $\pm$ SD за непрекъснати и нормално разпределени променливи, като медиана (интерквартилен обхват) за непрекъснати данни, които не са нормално разпределени, и като проценти за категорийни данни. Анализът на преживяемостта и кривите на преживяемост са получени по метода на Kaplan-Meier.

Резултати

От 173 последователни пациенти, получили имплантация на MitraClip от август 2009 г. до ноември 2012 г. в центровете, 109 пациенти (63%) са мъже. Изходните клинични характеристики в двете групи са изброени на табл. 4-3-7-1. Мъжете са по-млади и имат по-висока честота на предшестваща реваскуларизация, предшестващ миокарден инфаркт и захарен диабет. Мъжете показват също и по-високи стойности на серумен креатинин преди процедурата. За разлика от тях, жените имат по-голяма честота на хронична обструктивна белодробна болест. Логистичната оценка по Европейската система за кардиологичния оперативен риск обаче не се различава между групите.

Табл. 4-3-7-1. Начални клинични характеристики

Променлива	Общо (n = 173)	Мъже (n = 109)	Жени (n = 64)	p стойност
Възраст (години)	75.5 ± 10.0	73.5 ± 10.2	78.9 ± 8.8	0.001
Телесна повърхност (m ²)	1.9 ± 0.2	2.0 ± 0.2	1.8 ± 0.2	<0.001
Захарен диабет	35 (20%)	28 (26%)	7 (11%)	0.020
Хипертония	107 (62%)	66 (61%)	41 (64%)	0.646
ХОББ	32 (19%)	15 (14%)	17 (27%)	0.036
Инсулт	15 (9%)	12 (11%)	3 (5%)	0.154
Предходен МИ	63 (36%)	50 (46%)	13 (20%)	0.001
Предходна PCI	41 (24%)	31 (28%)	10 (16%)	0.056
Предходен CABG	45 (26%)	37 (34%)	8 (13%)	0.002
Предходна AVR	14 (8%)	11 (10%)	3 (5%)	0.208
Предходно ПМ	78 (45%)	50 (46%)	28 (44%)	0.418
NYHA функционален клас				0.356
II	8 (4%)	6 (6%)	2 (3%)	
III	138 (80%)	89 (82%)	49 (77%)	
IV	27 (16%)	14 (13%)	13 (20%)	
Функционална MR	94 (54%)	63 (58%)	31 (48%)	0.233
Логистичен EuroSCORE (%)	18.7 ± 14.9	18.3 ± 14.3	19.4 ± 16.1	0.645
Начален креатинин (μmol/L)	119.4 ± 62.5	126.6 ± 62.6	106.9 ± 60.7	0.046
Начален хемоглобин (g/dL)	12.1 ± 1.8	12.1 ± 1.8	11.9 ± 1.7	0.388

ПМ – предсърдно мъждене; AVR – подмяна на аортна клапа; CABG – байпас на коронарна артерия; ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест; МИ – миокарден инфаркт; PCI – перкутанна коронарна интервенция.

Ехокардиографските параметри са представени на табл. 4-3-7-2. Налице са значими разлики между изходните характеристики в групите, като по-големи вентрикуларни параметри и тенденция към по-ниска фракция на изтласкване се наблюдава в мъжката група. По същия начин пациентите от мъжки пол имат значимо по-голяма ануларна площ (n = 108, медиана 6,7 cm²/m² [интерквартилен обхват 5,5 до 8,0] срещу 5,9 cm²/m² [интерквартилен обхват 4,8 до 7,0], p = 0,012).

Табл. 4-3-7-2. Ехокардиографски показатели.

Променлива	Преди процедурата				След процедурата			
	Общо (n = 173)	Мъже (n = 109)	Жени (n = 64)	p*	Общо (n = 173)	Мъже (n = 109)	Жени (n = 64)	p**
Краен диастолен диаметър на лява камера (cm/m ²)	3.1 ± 0.5	3.2 ± 0.5	3.0 ± 0.5	0.108	3.0 ± 0.5	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.6	0.084
Краен систолен диаметър на лява камера (cm/m ²)	2.2 ± 0.7	2.4 ± 0.8	2.0 ± 1.6	0.002	2.3 ± 0.7	2.4 ± 0.7	2.1 ± 0.7	0.019
Краен диастолен обем на лява камера (cm/m ²)	80.8 ± 42.6	92.7 ± 46.1	59.9 ± 24.6	<0.001	75.7 ± 38.0	90.3 ± 48.7	53.9 ± 24.8	<0.001
Краен систолен обем на лява камера (cm/m ²)	48.2 ± 24.2	59.3 ± 27.0	30.4 ± 22.9	<0.001	47.5 ± 27.3	59.3 ± 25.3	30.6 ± 16.4	0.001
Фракция на изтласкване на лява камера (%)	48.2 ± 18.2	42.8 ± 18.3	48.1 ± 17.6	0.064	43.1 ± 17.1	41.3 ± 17.0	45.8 ± 17.0	0.121
Оценка на MR								
Ефективна площ на регургитационния отвор	0.46 ± 0.3	0.48 ± 0.3	0.42 ± 0.3	0.455	–	–	–	–
Вена контракта (mm)	7.2 ± 2.1	7.3 ± 2.2	7.0 ± 2.0	0.658	–	–	–	–
Регургитационен обем (ml)	58.7 ± 21.7	59.2 ± 31.0	57.7 ± 33.0	0.822	–	–	–	–
Начален среден митрален градиент	2.0 ± 1.0	2.1 ± 1.1	2.0 ± 1.0	0.535	3.2 ± 2.2	3.1 ± 2.2	3.4 ± 2.2	0.171
Систолно пулмонално налягане (mmHg)	50.1 ± 14.6	50.9 ± 13.5	48.4 ± 16.0	0.354	43.3 ± 11.4	43.1 ± 11.1	43.4 ± 12.1	0.893

* Мъже срещу жени преди манипулацията.

** Мъже срещу жени след манипулацията.

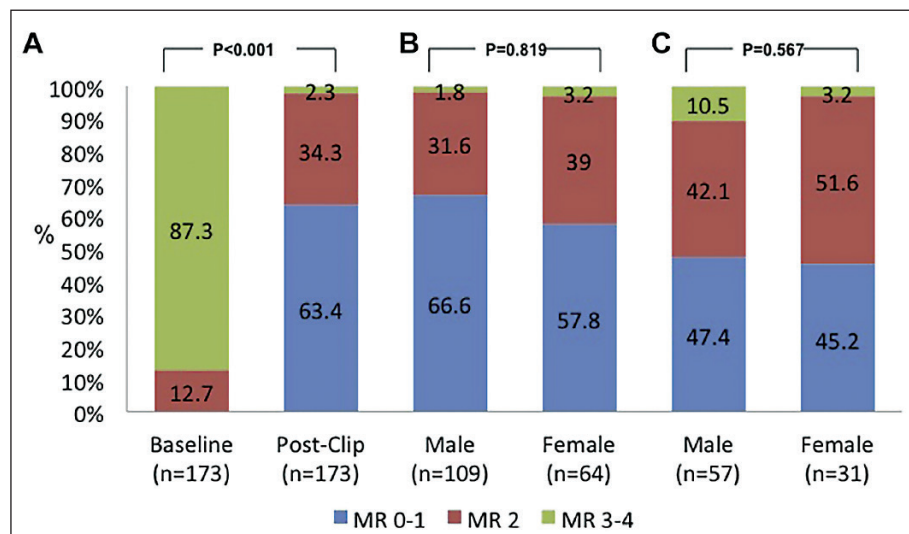
Процедурен успех е постигнат при 169 пациенти (98%), без значими разлики между пациенти от мъжки пол (n = 107 [98%]) и пациенти от женски пол (n = 62 [97%]) (p = 0,586). По отношение на броя на имплантираните клипове няма значима разлика между групите, въпреки че числено повече пациенти от мъжки пол са получили >1 клип (40% срещу 30%, p = 0,159).

Перипроцедурните усложнения са изброени в табл. 4-3-7-3. Наблюдава се намаление на тежестта на MR при всички пациенти, като повечето пациенти имат MR степен $\leq 2+$. Налице са различия в степента на намаляване на MR между мъже и жени (фиг. 4-3-7-1). Намалението на тежестта на MR се запазва в двете групи на 6-ия месец (фиг. 4-3-7-1) с незначими разлики в дела на пациентите с MR степен $>2+$ (10,5% от мъжете срещу 3,2% от жените, $p = 0,227$).

Табл. 4-3-7-3. Перипроцедурни нежелани събития.

Променлива	Общо (n = 173)	Мъже (n = 109)	Жени (n = 64)	p
Емболизация на клипа	0	0	0	—
Частично отлепяне на клипа	5 (3%)	2 (2%)	3 (5%)	0.360
Руптура на хорда	1 (1%)	1 (1%)	0	1.000
Сърдечна тампонада	2 (1%)	2 (2%)	0	0.531
Инсулт	1 (1%)	0	1 (2%)	0.370
Транзиторен AV блок	1 (1%)	1 (1%)	0	1.000
Пневмония	1 (1%)	0	1 (2%)	0.370
Хирургия на митралната клапа	2 (1%)	2 (2%)	0	0.531
Смърт	4 (2%)	2 (2%)	2 (3%)	0.627
Всички усложнения	17 (10%)	10 (9%)	7 (11%)	0.793

AV – атриовентрикуларен



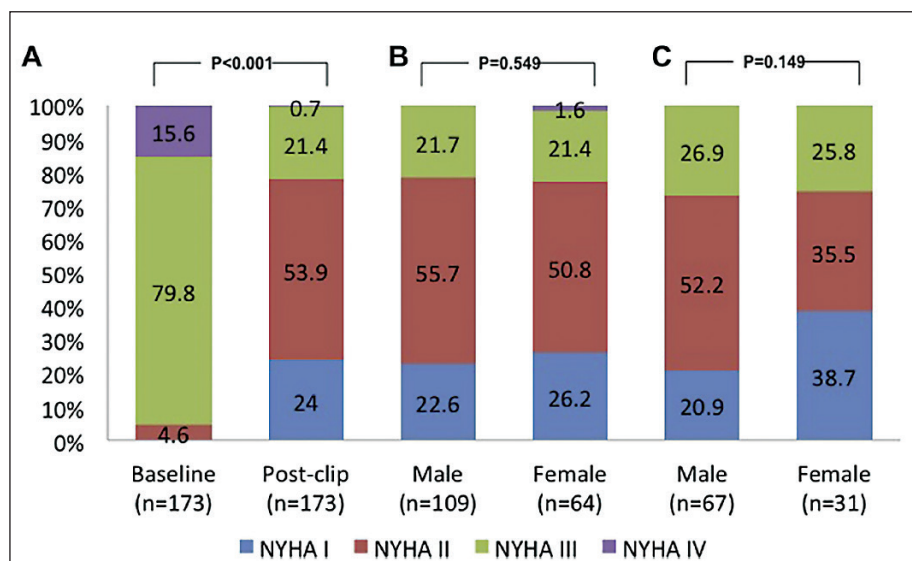
Фиг. 4-3-7-1. Редукция на MR. (А) Резултати за MR преди и след имплантиране на клип. (Б) намаление на MR на 1-ви месец. Не са наблюдавани

давани значими разлики. (С) намаление на MR на 6-и месец. Леко увеличение на тежката MR се отбелязва при мъжете, но тази разлика не е статистически значима.

Пациентите от мъжки пол имат значимо по-голяма телесна повърхност от жените ($1,9 \pm 0,2$ срещу $1,6 \pm 0,2 \text{ m}^2$, $p < 0,001$). Установена е обратнопропорционална корелация при мъжете и жените между телесната повърхност, височината и постимплантационния трансмитрален градиент (обща популация: $r = -0.214$ за телесната повърхност и $r = -0.193$ за височината). Тези корелации са значими (съответно $p = 0.018$ и $p = 0.034$). За по-нататъшна оценка на връзката между телесната повърхност, пола и техния ефект върху резултатите след имплантацията на клип, телесната повърхност е разделена на квартали ($<1,64$, $1,64$ до $1,85$, $1,85$ до $2,01$ и $>2,01 \text{ m}^2$). За отбелязване е, че повечето пациенти в първия кваartil са жени (54,5% срещу 9%, $p < 0,0001$).

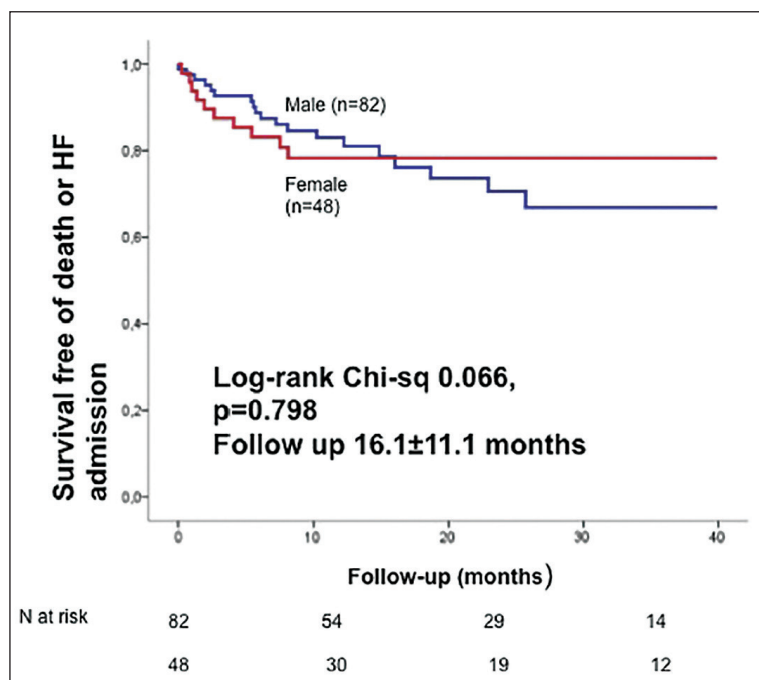
Наблюдава се тенденция на зависимост между постимплантационния среден градиент и квартила на BSA ($p = 0,122$). Интересно е, че е налице значима корелация между квартила на BSA и процента на поставяне на ≥ 2 клипа, като по-малко клипове се поставят в долните квартали (31,8% в първия кваartil срещу 51,2% в четвъртия кваartil, $p = 0,034$). Въпреки това, няма разлика между кварталите в степента на намаляване на MR при проследяване, със сходни проценти на MR степен $<2+$ на 6-и месец (100%, 88,2%, 92,3% и 90,9% съответно в квартали от 1 до 4, $p = 0,389$).

На 1-ви месец функционалният клас по NYHA се подобрява ($p < 0,001$), без разлики между мъже и жени (фиг. 4-3-7-2). Няма значими разлики между групите при 6-месечно проследяване.



Фиг. 4-3-7-2. Подобряване на класа по NYHA. (А) Клас по NYHA преди и след имплантиране на клип. (Б) Подобрене в двете групи се наблюдава на 1-ви месец. (В) Подобриеното във функционалния клас се запазва след 6 месеца.

Налични са данни относно общата смъртност (16,2%) и повторната хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (10%) при 130 пациенти (82 пациенти от мъжки пол и 48 жени, средна продължителност на проследяване $16,1 \pm 11,1$ месеца). Няма разлика между мъжете и жените по отношение на смъртността (13 мъже [15,9%] срещу 8 жени [16,7%], $p = 0,903$) и повторната хоспитализация (9 мъже [11,0%] срещу 4 жени [8,3%], $p = 0,628$). Няма значими разлики между групите по отношение на комбинираната крайна точка, включваща смърт или повторна хоспитализация ($p = 0,798$). Кривите на преживяемост са показани на фиг. 4-3-7-3. Като се вземат предвид квантилите на BSA, не се установяват разлики между тях по отношение на клиничното подобрене (NYHA клас $\leq$ II след 6 месеца 62,5%, 79,5%, 69,2% и 64,0% съответно в квантили 1 до 4, $p = 0,272$), въпреки че клиничното подобрене е по-малко в крайните квантили. Смъртта или рехоспитализацията не се различават между квантилите по време на проследяването ($p = 0,401$).



Фиг. 4-3-7-3. Криви на преживяемост по Kaplan-Meier за липса на фатален изход или хоспитализация поради СН. Не са наблюдавани значими разлики след 16 месеца проследяване.

4.3.8. Клинично проучване EVEREST II HRS (61)

За да бъдат включени в клиничното проучване EVEREST II HRS, пациентите трябва да имат симптоми, MR степен 3+ до 4+ и прогнозиран риск от хирургична смъртност $\geq 12\%$, въз основа на изчислен STS риск или изчислен риск за смърт от хирург съизследовател след предварително уточнени критерии по протокол. Други потенциално определящи критерии включват високорискови пациенти с порцеланова аорта, подвижен атером на възходящата аорта, функционална MR с фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF) $< 40\%$, възраст над 75 години с LVEF $< 40\%$, предходна срединна стернотомия с байпас(и), > 2 предходни гръднохирургични операции, чернодробна цироза или ≥ 3 от следните високорискови STS критерии: ниво на креатинин $> 2,5$ mg/dl (> 221 mmol/l), предходна операция на гръдния кош, възраст над 75 години или LVEF $< 35\%$.

Използвани са скриниращи TTE и TEE, за да се определи допустимостта на пациентите, като е оценена тежестта на MR и мястото на

джета от TTE. TEE е използвана за оценка на анатомията на платната на MV и за потвърждаване на данните за джета на MR.

Исключени са пациентите с данни за остър миокарден инфаркт в рамките на 2 седмици; LVEF <20% и/или краен систолен размер на лява камера >60 mm; MV площ <4.0 cm²; особености в анатомията, които може да попречат на успешното имплантиране на устройството; анамнеза за операция на MV; ехокардиографски доказателства за интракардиална структура, тромб или вегетации; или активен ендокардит. Ако пациентът отговаря на всички критерии за включване и няма изключващи критерии, следва разясняване на процедурата MitraClip, както и възможностите за продължаване на медицинските грижи и високорисковата хирургия на MV. Пациентите подписват информирано съгласие за включване в проучването.

След включване в проучването MR на пациента се оценява от централна независима ехокардиографска лаборатория (ECL) (Калифорнийски университет, Сан Франциско) на изходно ниво и на всички последващи визити, използвайки критериите на Американското дружество по ехокардиография. Значимите нежелани събития (MAE) през 12-месечния период са категоризирани от централна комисия по събития. Причините за смърт се категоризират от централната комисия по събития като кардиологични или некардиологични. Причината за смъртта в групата за сравнение също е класифицирана като кардиологична или некардиологична.

Сравнителна група

Ретроспективно (след като резултатите от HRS са известни) са идентифицирани 58 пациенти с тежест на MR $\geq 3+$ и прогнозирана хирургична смъртност $\geq 12\%$, скринирани за включване в HRS, които не са включени или не са анатомично допустими за поставяне на устройството MitraClip. 22 пациенти не са включени в сравнителната група поради: липса на одобрение от институционалния съвет за включване на пациенти в сравнителната групата ($n = 11$), липса на информирано съгласие на пациента ($n = 5$) или невъзможност за осъществяване на връзка с пациента ($n = 6$). Включените пациенти участват в проучването с едногодишно проследяване за определяне на преживяемостта. Изходните трансторакални ехокардиографии са оценени за тежест на MR от локален ехокардиографист. Изходните стойности на LVEF, крайният систолен размер на LV и анатомичната оценка за възмож-

ността за поставяне на устройството MitraClip са определени от централен екип от ехокардиографисти, които са обучени от ECL и имат договор със спонсора. 22% (n = 8) от сравнителната група отговарят на всички критерии за допустимост на HRS, но не са включени в нея, тъй като записването в проучването е приключило или по техни избор. 19% (n = 7) от сравнителната група са определени като допустими въз основа на транссторакална ехокардиографска оценка на тежестта на MR, но анатомичната им допустимост въз основа на транссторакална ехокардиограма не е потвърдена. Останалите 58% от пациентите (n = 21), включени в сравнителната група, отговарят на всички критерии за допустимост, с изключение на 1 или повече специфични критерии от анатомичния протокол, свързани с поставянето на устройството MitraClip. Анатомичните изключващи критерии са MV площ $<4,0 \text{ cm}^2$ (n = 4), произход на джета, различен от A2-P2 (n = 4), ширина на цилиндъра $\geq 15 \text{ mm}$ или отвор $\geq 10 \text{ mm}$ (n = 2), дължина на коаптацията $\geq 2 \text{ mm}$ (n = 3), калцификация на платната (n = 7) или силно ретрахирано задно платно (n = 1). Всички пациенти от сравнителната група са получавали стандартни грижи през 12-месечния период, като 86% са били лекувани консервативно, а 14% са провели MV операция. Датата на скрининга за тези пациенти се счита за нулевата точка, спрямо която се определя естественият ход на MR, лекувана чрез стандартни грижи и смъртността, свързана със значителната MR. Преживяемостта след 30 дни и 1 година в сравнителната група е сравнена с тази на HRS пациентите, лекувани с устройството MitraClip.

Процедура MitraClip

Процедурата MitraClip се извършва под обща анестезия, използвайки TEE и флуороскопски водач в сърдечна катетеризационна лаборатория. След транссептална пункция се прилага хепарин. Транссепталната обвивка се заменя с управляем водещ катетър и дилататор. Системата за доставяне на MitraClip се въвежда в управляемия водещ катетър, а устройството MitraClip се въвежда в лявото предсърдие. След това MitraClip се направлява и позиционира централно върху произхода на регургитационния джет. Рамената на устройството MitraClip се отварят и той се въвежда в лявата камера под митралните платна. След това устройството MitraClip се ретрахира, докато двете платна се захванат и затворят, за да покрият митралните платна през регургитационния отвор. Вмъкването на платното в устройството MitraClip и редуки-

ята на MR се оценяват с помощта на двуразмерна и доплер ехокардиография. Ако е необходимо, устройството се отваря отново, платната се освобождават и устройството MitraClip се репозиционира. Ако устройството MitraClip трябва да бъде изтеглено в лявото предсърдие, рамената се обръщат в камерата, осигурявайки профил за лесно прибиране в предсърдието. След като е постигнато адекватно намаление на MR след хемодинамичен тест, устройството MitraClip се поставя и катетрите се изтеглят. Второ устройство MitraClip се поставя по преценка на оператора с цел допълнително намаление на MR. Пациентите са лекувани с аспирин 325 mg/ден в продължение на 6 месеца и клопидогрел 75 mg в продължение на 30 дни.

ТТЕ се извършва на изходно ниво, преди дехоспитализацията, на 30-ия ден, на 6-ия месец и на 12-ия месец след поставянето на устройството MitraClip съгласно протокола, а трансторакалните ехокардиографии са изпратени в независимата ECL за анализ.

Резултати

Включени са 78 пациенти, които отговарят на всички критерии за включване в HRS. 36 пациенти са включени в групата за сравнение.

Началните демографски данни са показани на табл. 4-3-8-1. По-голямата част от пациентите в HRS са мъже и над 75 години. Всички пациенти имат анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, а повечето имат и анамнеза за коронарна артериална болест. Освен това повече от половината пациенти имат предходни сърдечни операции. 59% от пациентите в HRS имат функционална MR, а 41% имат дегенеративна MR. 89% от пациентите са във функционален клас III или IV по Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA). Прогнозираната периперативна смъртност въз основа на дефиницията на протокола е 18,2% за HRS групата. От 78 пациенти, 30 пациенти имат изчислена STS оценка от <12% (средна изчислена оценка: 7,1%), но изчислена оперативна смъртност от поне 12% въз основа на наличието на предварително уточнени изходни съпътстващи заболявания. Употребата само на изчислените STS резултати за всички 78 пациенти води до среден STS резултат от 14,2%. Изходните демографски данни на сравнителната група са сходни, с прогнозирана оперативна смъртност от 17,4% въз основа или на STS резултат $\geq 12\%$, или на изчислена оперативна смъртност, ако STS резултатът е <12%. Резултатът от STS без оценките за оперативна смъртност е 14,9% за сравнителната група.

Табл. 4-3-8-1. Начални характеристики.

Характеристика	Високорискова група (n = 78)	Контролна група (n = 36)	p стойност
Възраст, години	76.7 ± 9.8	77.2 ± 13.0	0.85
>75 години	61.5	63.9	0.84
Мъже	62.8	50.0	0.22
Придружаващи заболявания			
≥5 придружаващи заболявания	88.5	77.8	0.16
Коронарна артериална болест	84.2	71.4	0.13
Анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност	100.0	83.3	0.0007
Хронично белодробно заболяване	34.6	33.3	0.95
Умерено тежко към тежко бъбречно заболяване	23.1	31.4	0.36
Анамнеза за диабет	41.0	41.7	>0.999
Анамнеза за цереброваскуларно заболяване	17.9	22.2	0.62
Анамнеза за периферна съдова болест	18.2	22.9	0.61
Миокарден инфаркт	55.8	36.4	0.10
Предсърдно мъждене	61.6	52.8	0.41
Предшестваща сърдечно-съдова хирургия	62.8	72.2	0.40
Пейсмейкър или ICD имплант	35.1	13.9	0.02
Перкутанна коронарна интервенция	38.5	30.6	0.53
NYHA функционален клас III или IV	89.7	83.9	0.20
Фракция на изтласкване на лява камера	54.4 ± 13.7	55.2 ± 18.1	0.82
LV вътрешен диаметър, систола, cm*	3.9 ± 1.1	3.8 ± 1.1	0.46
MR етиология			
Дегенеративна	41.0	36.1	0.49
Функционална	59.0	63.9	
Предвидена оперативна смъртност (STS резултат и/или оценка на оперативния риск), %	18.2 ± 8.0	17.4 ± 7.4	0.42
Предвидена оперативна смъртност (изчислен STS резултат за риска), %**	14.2 ± 8.2	14.9 ± 8.5	0.68

Стойностите са представени като средна стойност ± SD или %.

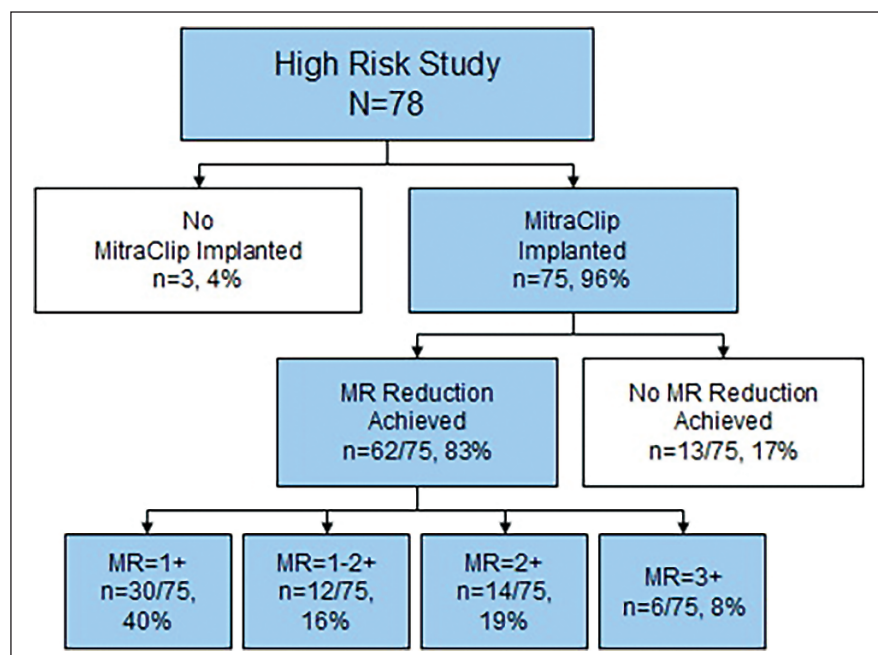
ICD = имплантируем кардиовертер-дефибрилатор; LV = лява камера; MR = митрална регургитация; NYHA = Нюйоркска кардиологична асоциация; STS = Дружество на гръдните хирурзи.

* Измерванията в сравнителната група са проведени от обучен ехокардиографист с договор, а не от Калифорнийския университет, Сан Франциско.

** STS изчислена оценка на риска за всички пациенти; прогнозният оперативен риск не е използван.

Процедура MitraClip

1 или 2 MitraClip MV устройства са успешно поставени при 75 HRS пациенти (96%). Поставянето на устройството MitraClip не е било успешно при 3 пациенти (4%). При 1 от тези 3 пациенти MR не е била успешно редуцирана, а при 2 пациенти процедурата е прекратена поради транссептално усложнение и визуализация на интракардиален тромб след въвеждане в обща анестезия преди започване на процедурата MitraClip. 62 пациенти (79,5%) с имплантирано устройство постигат поне едностепенно намаление на MR, определено от ECL, а 56 пациенти (71,8%) имат успешно поставяне на устройството и намаление на степента на MR до $\leq 2+$ (фиг. 4-3-8-1).



Фиг. 4-3-8-1. Редукция на MR при дехоспитализацията.

MR = митрална регургитация.

30-дневни значими нежелани събития

6 пациенти са починали в рамките на 30 дни след процедурата MitraClip (централната комисия по събитията е определила смъртните случаи като вероятно свързани с процедурата). Нито един от смъртните случаи не е настъпил по време на процедурата, въпреки че 3 са настъпили преди дехоспитализацията. Събитията, водещи до смърт, включват: 1) миокарден инфаркт вследствие на дифузна тройна коронарна съдова болест (починал на първия ден); 2) интрапроцедурна хемодинамична нестабилност с последваща десностранна сърдечна недостатъчност (починал на 4-тия ден); 3) трансептално усложнение, довело до сърдечна тампонада и последваща остра бъбречна недостатъчност (починал на 9-ия ден); 4) интрапроцедурен ретроперитонеален хематом, наложил съдова операция, довела до остра бъбречна недостатъчност, хипотония и инсулт (починал на 11-ия ден); 5) усложнения, свързани с продължителната анестезия и стомашно-чревно кървене (починал на 13-ия ден); 6) застойна сърдечна недостатъчност (без имплантирано устройство; починал на 19-ия ден). Общата 30-дневна смъртност в HRS групата е 7,7%, значимо по-ниска от прогнозираната за отворена оперативна интервенция (18,2% по протокол, $p = 0,006$; 14,2% по STS калкулатор, $p = 0,06$) в тази кохорта пациенти. В сравнителната група 30-дневната смъртност е 8,3% (3 от 36), което не се различава от смъртността в HRS групата ($p = \text{NS}$). Причината за смъртта и при тримата пациенти е кардиологична.

Допълнителни 30-дневни МАЕ при живите HRS пациенти включват миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (асимптоматичен след процедурата с трикратно увеличение на MB-фракцията на креатин киназата) при пациент с анамнеза за миокарден инфаркт; мозъчно-съдов инцидент 3 дни след процедурата с траен неврологичен дефицит, без данни за интракраниални аномалии при компютърна томография; бъбречна недостатъчност, която се повлиява от консервативна терапия; продължителна вентилация при пациент след разкъсване на ларинкса, от което пациентът се е възстановил напълно. Най-честото МАЕ е трансфузия на ≥ 2 U кръв, което е настъпило 22 пъти при 14 пациенти (17,9% от пациентите) в рамките на 30 дни след процедурата. Причините за 22-те трансфузионни събития са кървене, свързано с мястото на достъп ($n = 9$), стомашно-чревно кървене ($n = 6$), кървене от неуточнено място ($n = 3$) и хронична анемия ($n = 4$). МАЕ до 30-ия ден и 12-ия месец са изброени на табл. 4-3-8-2.

Таблица 4-3-8-2. Значими нежелани събития.

Описание на значимото нежелано събитие*	От процедурата до 30-ия ден		От процедурата до 12-ия месец	
	Пациенти	Брой събития	Пациенти	Брой събития
Смърт	7.7 (6/78)	6	24.4 (19/78)	19
Миокарден инфаркт	2.6 (2/78)	2	5.1 (4/78)	5
Реооперация поради неуспешна хирургична интервенция или подмяна на MV	0.0 (0/78)	0	0.0 (0/78)	0
Неотложна или спешна сърдечно-съдова хирургия поради нежелано събитие	0.0 (0/78)	0	0.0 (0/78)	0
Значим инсулт	2.6 (2/78)	2	2.6 (2/78)	2
Бъбречна недостатъчност	3.8 (3/78)	3	6.4 (5/78)	5
Инфекция на дълбока рана	0.0 (0/78)	0	0.0 (0/78)	0
Механична вентилация >48 часа	2.6 (2/78)	2	2.6 (2/78)	2
Стомашно-чревни усложнения, изискващи операция	1.3 (1/78)	1	3.8 (3/78)	3
Нововъзникнало перманентно предсърдно мъждене	0.0 (0/78)	0	0.0 (0/78)	0
Сепсис	0.0 (0/78)	0	3.8 (3/78)	3
Трансфузия на ≥ 2 U кръв	17.9 (14/78)	22	24.4 (19/78)	31
Общо†	26.9 (21/78)	38	42.3 (33/78)	69

Пациентите са представени като % (n/N).

MV = митрална клапа.

* Значимите неблагоприятни събития са оценени от централна комисия по събитията.

** Някои пациенти имат >1 събитие; следователно общият брой пациенти не е равен на сумата от броя на пациентите във всяка категория.

По време на проучването не се наблюдава емболизация на устройството MitraClip. Един пациент е имал SLCA по време на процедурата и е преминал успешно втората процедура MitraClip 6 седмици по-късно за поставяне на второ устройство.

12-месечна ефективност

Основните крайни точки за ефективност в HRS са преживяемост на 12-и месец, преживяемост и MR >2+ на 12-и месец и клинични измерители на полза на 12-и месец при живите пациенти, определени като функционален клас по NYHA, измервания на LV, SF-36 здравен въпросник за качество на живот и рехоспитализации поради застойна сърдечна недостатъчност.

Ефективността на процедурата MitraClip, дефинирана като намаляване на MR до степен $\leq 2+$, и клиничните измерители за полза на

12-и месец са представени на табл. 4-3-8-3. Данните за параметрите на 30-ия ден и от 12-месечното проследяване, ако са налични, също са представени на табл. 4-3-8-3. Ехокардиографски оценената степен на MR се подобрява спрямо началната до $\leq 2+$ при 73% от живите пациенти на 30-ия ден и при 78% от живите пациенти след 12 месеца; 33% от тях имат MR степен $\leq 1+$ на 12-ия месец (фиг. 4-3-8-2А). Функционалният клас по NYHA се подобрява при по-голямата част от пациентите (фиг. 4-3-8-2В), както и качеството на живот. Крайният систолен и крайният диастолен обем на лявата камера намаляват на 30-ия ден, като допълнителни значими намаления са наблюдавани на 12-и месец. Сistolните и диастолните септално-латерални митрални ануларни размери са значимо намалени спрямо изходното ниво на 12-и месец.

Таблица 4-3-8-3. Клинични резултати на изходно ниво и при проследяване.

Клиничен параметър	Начало (n = 78)	30 дни (n = 72)	6 месеца (n = 63)	12 месеца (n = 56)	Промяна от начало- то до 12-и месец*, р стойност
MR степен $\leq 2+^{**}$	1.3 (1/78)	72.9 (51/70)	73.3 (44/60)	77.8 (42/54)	<0.0001
NYHA функциона- лен клас I/II ^{***}	10.2 (8/78)	73.2 (52/71)	80.3 (49/61)	74.1 (40/54)	<0.0001
NYHA функциона- лен клас III/IV ^{***}	89.8 (70/78)	26.8 (19/71)	19.7 (12/61)	25.9 (14/54)	<0.0001
Качество на живот, SF-36 резултат					
Физически компо- нент, n = 47	31.6 $\pm$ 9.1 (73/78)	37.0 $\pm$ 9.7 (64)	N/A	36.5 $\pm$ 10.6 (51)	0.01
Психически компо- нент, n = 47	44.2 $\pm$ 12.6 (73/78)	47.1 $\pm$ 12.4 (64)	N/A	49.2 $\pm$ 12.0 (51)	0.06
Краен диастолен обем на лява камера, ml	166 $\pm$ 51 (78/78)	146 $\pm$ 48 (70)	141 $\pm$ 44.5 (60)	140 $\pm$ 43 (54)	<0.001
Краен систолен обем на лява камера, ml	80 $\pm$ 43 (78/78)	74 $\pm$ 41 (70)	71.4 $\pm$ 34.8 (60)	72 $\pm$ 36 (54)	0.001
Септо-латерални ануларни размери, mm					
Диастола	3.8 $\pm$ 0.4 (74/78)	3.8 $\pm$ 0.5 (64)	3.7 $\pm$ 0.4 (57)	3.6 $\pm$ 0.3 (52)	<0.0001

Систола	3.2 ± 0.4 (74/78)	3.2 ± 0.4 (64)	3.1 ± 0.4 (57)	3.0 ± 0.4 (52)	0.0008
Честота на хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност (за пациентогодина)****	0.65 (0.50 – 0.86)	N/A	N/A	0.36 (0.24 – 0.54)	0.018

Стойностите са представени като % (n/N), средна стойност ± SD (n/N) или коефициент на риска (95% доверителен интервал).

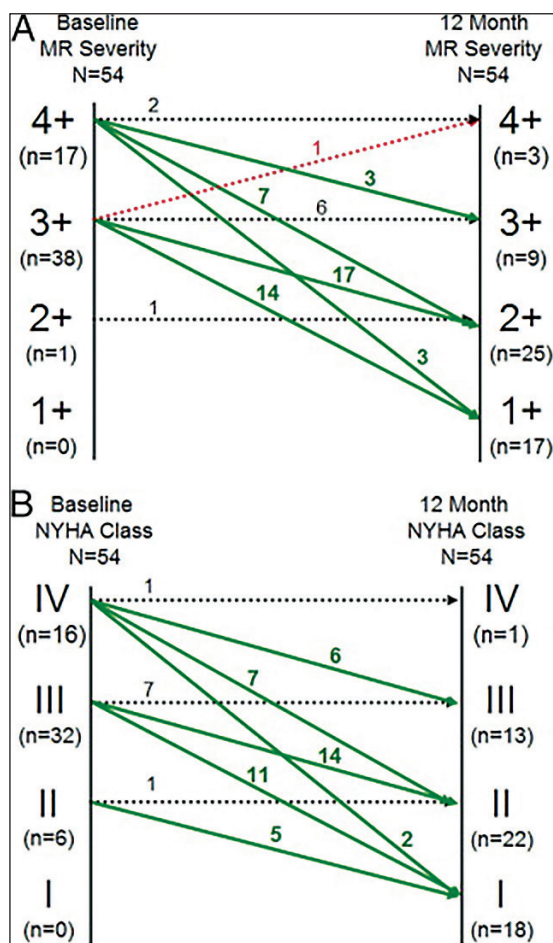
CI = доверителен интервал; N/A = не е налично; SF-36 = SF-36 здравен въпросник; другите съкращения са както на таблица 1.

* Всички p стойности се основават на данни за живите пациенти с начална стойност и 12-месечно проследяване, с изключение на хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Фиг. 4-3-5-4 показва съчетаните данни за обемите на лява камера на изходно ниво и на 12-и месец за живите пациенти.

** Знаменателят показва броя на пациентите с ехокардиографско проследяване.

*** Знаменателят показва броя на пациентите с оценка на функционалния клас по NYHA през периода на проследяване.

**** Поасонов регресионен модел.



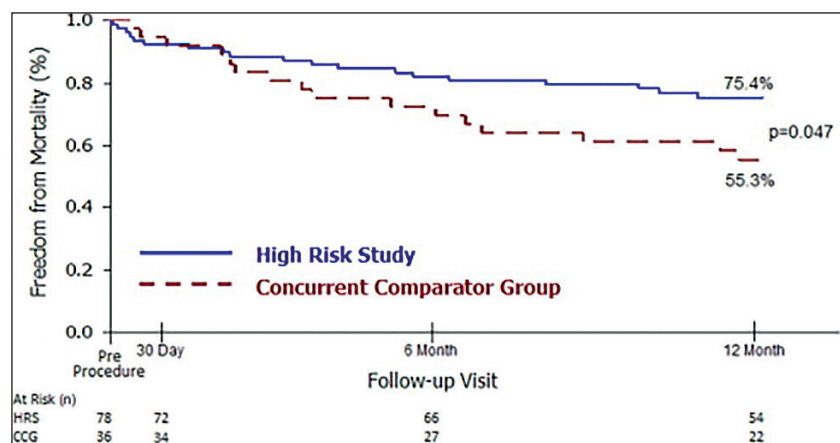
Фигура 4-3-8-2. Промени в съчетаната тежест на MR и функционален клас от изходното ниво до 12-и месец.

(А) Промяна в тежестта на митралната регургитация (MR) от изходното ниво до 12-и месец (12-месечни съчетани данни). (В) Промяна във функционалния клас по Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) от изходно ниво до 12-и месец (12-месечни съчетани данни).

Броят на пациентите с хоспитализации поради застойна сърдечна недостатъчност намалява значимо от 42% (33 от 78) през 12-те месеца преди процедурата MitraClip до 16% (12 от 75) ($p < 0,02$) през 12-те месеца след дехоспитализацията след процедурата MitraClip, което представлява 45% намаление. Ако при пациентите с настъпила смърт по сърдечни причини се припише хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност, тогава рехоспитализацията престава да бъ-

де значимо по-ниска след лечение с устройството ($p = 0,09$). Ако се използват само съчетани данни при живите пациенти, хоспитализацията поради застойна сърдечна недостатъчност намалява значимо (от 35 събития в годината преди лечението до 18 събития в годината след лечение с устройството при 59 пациенти, $p = 0,034$).

Преживяемостта е илюстрирана с кривата по Kaplan-Meier, сравняваща пациентите в HRS групата със сравнителната група (фиг. 4-3-8-3). Важно е да се отбележи, че няма извършена операция в групата на HRS в продължение на 1 година. 13 пациенти с HRS са починали между 3-тия ден и 12-ия месец; 6 поради сърдечни причини (табл. 4-3-8-4). Преживяемостта на 1-вата година е значимо по-висока в HRS групата спрямо сравнителната група след процедурата MitraClip (76,4% срещу 55,3%, $p = 0,047$).



Фиг. 4-3-8-3. Преживяемост по Kaplan-Meier: Всички пациенти.

CCG = сравнителна група; HRS = Проучване с висок риск.

Таблица 4-3-8-4. Смъртност при HRS пациентите след 12 месеца

Пациент #	Възраст, години	STS-предвидена смъртност, %	Брой имплантирани MitraClip устройства	MR степен при дехоспитализацията след процедурата MitraClip	Време до смъртта след процедурата – MitraClip, дни	Причина за смърт, оценена от централната комисия по събития (кардиологична или некардиологична)
1*	65	13.5	2	4+	1	Кардиологична
2*	75	14.1	1	NA	4	Кардиологична
3*	84	10.2	0	4+	9	Кардиологична
4	78	16.3	2	2+	11	Кардиологична
5	90	15.2	1	4+	13	Кардиологична
6	89	18.3	0	4+	19	Кардиологична
7	77	10.4	1	4+	44	Кардиологична
8	90	14.3	2	3+	63	Кардиологична
9	66	8.1	1	3+	67	Кардиологична
10	76	7.2	2	2+	97	Некардиологична
11	77	4.3	2	2+	115	Некардиологична
12	87	18.2	0	NA	128	Некардиологична
13	75	16.5	2	1+	160	Некардиологична
14	87	36.1	1	2+	170	Некардиологична
15	70	12.7	2	2+	190	Кардиологична
16	78	12.5	1	1+	244	Некардиологична
17	80	13.0	1	2+	296	Кардиологична
18	88	13.2	1	3+	307	Не е оценено**
19	77	10.9	1	1+	329	Кардиологична

MR = митрална регургитация; NA = не е оценено; STS = дружество на гърдните хирурзи.

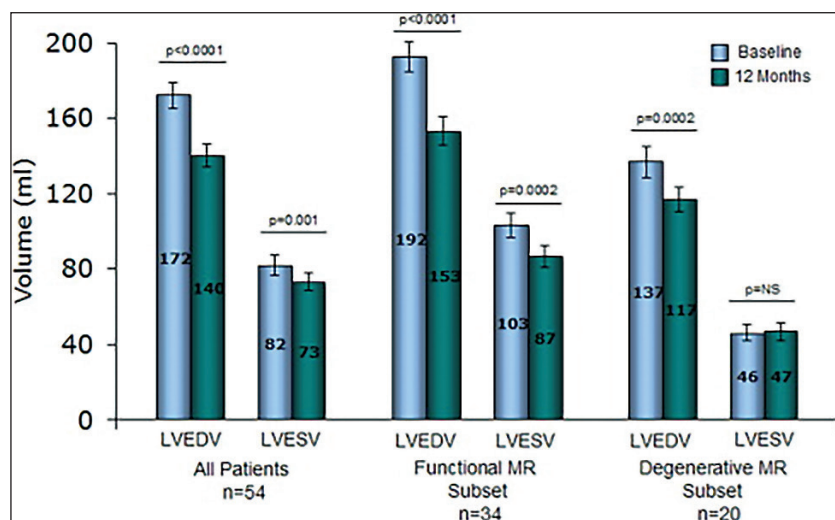
* Пациентите са починали преди дехоспитализацията от процедурата MitraClip.

** Пациентът се е оттеглил от проучването преди смъртта, така че събитието не е класифицирано от централната комисия по събития.

Влияние на етиологията на регургитацията върху резултатите

На 12-ия месец 12 от 46 (26%) пациенти с FMR и 7 от 32 (22%) пациенти с DMR са починали. На първата година 34 от пациентите с FMR и 20 от пациентите с DMR имат съчетани изходни и 12-месечни данни за проследяване, налични за сравнение. На първата година 79% от пациентите с FMR и 75% от пациентите с DMR претърпяват

намаление на MR с $\leq 2+$ по оценка на ECL. 25 от 34 пациенти с FMR (74%) и 15 от 20 пациенти с DMR (75%) имат подобрение и достигат функционален клас I/II по NYHA на първата година. Само 1 пациент има функционален клас IV по NYHA на първата година в сравнение с 16 на изходно ниво в цялата кохорта. 80% от пациентите с FMR и 89% от пациентите с DMR подобряват ≥ 1 функционален клас по NYHA на първата година. Подобрението в крайния диастолен обем и крайния систолен обем са значими при пациентите с FMR (фиг. 4-3-8-4). Диастолният и систолният септално-латерален ануларен размер също намалява значимо на първата година в групата с FMR и се проявява тенденция за намаляване в групата с DMR.



Фиг. 4-3-8-4. Еволюция на краен диастолен и краен систолен обем на лявата камера при 12-месечно проследяване.

От изходно ниво до 12-и месец (съчетани данни, средна стойност $\pm$ SE). LVEDV = краен диастолен обем на лявата камера; LVESV = краен систолен обем на лявата камера; MR = митрална регургитация.

4.3.9. Клинично проучване REALISM (62)

В клиничното проучване REALISM са включени пациенти с 3+ или 4+ митрална регургитация (MR). Проучването не е представено в пълнотекстова форма, а само като абстракт.

Ехокардиографските изследвания преди и след процедурата, както и при проследяването за всички пациенти са оценявани от независима лаборатория. Анализирани са резултатите от острата процедур-

на безопасност след 30 дни и преживяемостта на 12-и месец, както и резултатите за ефективност, дефинирани като редукция на MR и подобряване на клиничните резултати въз основа на промени в класа по NYHA и качеството на живот.

Въпреки че критериите за включване са сходни между EVEREST II и нерисковото рамо от проучването REALISM, пациентите, включени в последното, са по-възрастни и с повече съпътстващи заболявания. Средната възраст на пациентите, включени в нерисковата група в REALISM, е 74 ± 11 години срещу 67 ± 13 години в EVEREST II.

Дегенеративната MR е налице при 69%, а функционалната MR – при 31% от пациентите в сравнение съответно със 73% и 27% в EVEREST II. Преживяемостта на 12-и месец е 91,0% (в EVEREST II е 93,7%). Важно е да се отбележи, че липсата на необходимост от допълнителна операция на митралната клапа на 12-и месец е 90,1%, което е подобрене спрямо 80% в EVEREST II. Както и в EVEREST II, повечето пациенти са имали редукция на MR до степен $\leq 2+$ на 12-и месец с последващо ремоделиране на лява камера. В допълнение 92% от пациентите попадат в NYHA клас I/II на 12-и месец, а резултатите от физическите и психическите компоненти на SF-36 се подобряват между изходното ниво и 12-и месец.

4.3.10. Обобщение на резултатите, свързани с ефективността

Демографските характеристики на пациентите в тези изследвания с RWD са представени на таблица 4-3-10-1.

Таблица 4-3-10-1. Изходни характеристики на участниците от изследванията с данни от реалната клинична практика.

Характеристика	Регистри							Проучвания с едно рамо	
	ACCESS EU (156)	TRAMI (157)	GRASP (158)	FRENCH REGISTRY (159)	MITRA SWISS (160)	EUROPEAN SENTINEL (161)	MULTI-CENTER EXPERIENCE (162)	EVEREST II HRS (163)	REALISM (164)
Пациенти, N	567	1 064	117	62	100	628	173	78	272
Възраст, средна стойност (стан- дартно отклоне- ние)	74 (10)	75 (70-81)	72 (10)	73 (11)	77 (19)	74,2 (9,7)	75,5 (10)	77 (10)	74 (11)
Мъжки пол, n (%)	362 (64%)	658 (62%)	78 (67%)	72%	77%	63%	109 (63%)	63%	60%
Дегенеративна митрална регур- гитация, n (%)	117 (23%)	246 (29%)	28 (24%)	23%	38%	143 (23%)	46%	69%	69%
Функционална митрална регур- гитация, n (%)	393 (77%)	590 (71%)	89 (76%)	77%	62%	452 (77%)	54%	31%	31%
NYHA клас III, n (%)	384 (70%)	687 (65%)	93 (80%)	93%	62%	69%	80%	47 (60%)	55%
NYHA клас IV, n (%)	82 (15%)	194 (18)	–	–	20%	17%	16%	23 (29%)	–
MR 3+, n (%)	230 (41%)	827 (95%)	115 (98%)	81%	100%	–	87%	Дегенеративна митрална регур- гитация: 41%	89%
MR 4+, n (%)	324 (57%)	–	–	–	–	–	–	Функционална митрална дегене- рация: 59%	–

С тирета са обозначени липсващи стойности.

4.3.11. Данни за ефективност

4.3.11.1. Остър процедурен успех

Острият процедурен успех, дефиниран като намаляване на степента на MR до $\leq 2+$ веднага след приложението на MitraClip, е висок в отделните изследвания с RWD (таблица 4-3-11-1-1).

Таблица 4-3-11-1-1. Постигане на остър процедурен успех след приложение на MitraClip.

	Регистри							Проучвания с едно рамо	
	ACCESSEU (156)	TRAMI (165)	GRASP (158)	FRENCH REGISTRY (159)	MITRA SWISS (160)	EUROPEAN SENTINEL (161)	MULTI- CENTER EXPERIENCE (162)	EVEREST II HRS (163)	REALISM (164)
Остър процедурен успех	91,2%	97%	100%	95,2%	85%	95,4%	98%	80%	90%

Важно е да се отбележи, че острият процедурен успех в контекста на хронологичния ред на публикациите се подобрява. Острият процедурен успех в EVEREST II и EVEREST II HRS е 80%, в MITRA SWISS – 85%, в ACCESS EU – 91% и в TRAMI – 97%. С натрупването на опит поставянето на MitraClip все по-често постига остър процедурен успех.

Няма статистически значими разлики при постигането на процедурен успех при пациенти с <2 или ≥ 2 различни от сърдечните заболявания. Около 61% от пациентите с ≥ 2 и 70% от пациентите с <2 такива заболявания постигат NYHA клас I/II 1 месец след процедурата (при изходно ниво тези стойности са съответно 8,6% и 13,1%) ($p = 0,05$) (166).

4.3.11.2. Смъртност

Смъртността, свързана с процедурата, е значимо по-ниска при MitraClip спрямо очакваната при хирургична операция на митралната клапа (7,7% спрямо 18,2%; $p = 0,006$) (таблица 4-3-11-2-1). MitraClip подобрява преживяемостта при пациенти с висок хирургичен риск. Едногодишната преживяемост при пациентите с MitraClip е 76% и 55% при пациентите с висок хирургичен риск (163).

Таблица 4-3-11-2-1. Смъртност при употреба на MitraClip в реалната клинична практика.

	Регистри				Проучвания с едно рамо	
	ACCESS EU (156)	TRAMI (165)	GRASP (158)	MITRA SWISS (160)	EVEREST II HRS (163)	REALISM (164)
Постпроцедурна смъртност	3,4%	4,5%	0,9%	5%	7,7%	1,5%
Смъртност при едногодишно проследяване	17,3%	20,3%	16%	19%	23%	9%

4.3.11.3. Тежест на митралната регургитация

Няма значими разлики в намаляване на степента на MR с MitraClip в зависимост от възрастта (165) или пола (167). Честотата на пациентите, постигнали митрална регургитация $\leq 2+$ след приложение на MitraClip е показана на табл. 4-3-11-3-1.

Таблица 4-3-11-3-1. Дял пациенти, постигнали митрална регургитация $\leq 2+$ при проследяване (общ анализ на пациенти с функционална и дегенеративна митрална регургитация).

	Регистри			Проучвания с едно рамо	
	ACCESS EU (126)	TRAMI (165)	GRASP (167)	EVEREST II HRS (163)	REALISM (164)
Дял пациенти, постигнали MR $\leq 2+$	80% (1 година)	96% (изписване)	89% (1 година)	78% (1 година) 82% (5 години)	83% (1 година)

4.3.11.4. NYHA функционален клас

Честотата на достигане на NYHA клас I – II след процедурата е представена на табл. 4-3-11-4-1.

Таблица 4-3-11-4-1. NYHA функционален клас след процедурата.

	Регистри				Проучвания с едно рамо	
	TRAMI (165)	GRASP (158)	FRENCH REGISTRY (159)	MITRA SWISS (160)	EVEREST II HRS (163)	REALISM (164)
NYHA клас I/II (период след процедура)	64% (1 година)	81% мъже 69% жени (1 година)	91% (6 месеца)	80% (6 месеца) 53% (2 години)	74% (1 година) 82% (5 години)	92% (1 година)

4.3.11.5. Левокамерно ремоделиране

В регистрите GRASP и MITRASWISS (160,167), както и в проучванията с едно рамо EVEREST II HRS и REALISM (146,164), е установено значимо подобрение спрямо изходното ниво във функцията на лявата камера на сърцето.

4.3.12. Данни за безопасност

При 2,7% от 828 пациенти в регистъра TRAMI (с функционална MR) са отчетени сериозни нежелани събития, докато са хоспитализирани (таблица 4-3-12-1). Болнични усложнения настъпват при 12,8% от пациентите, предимно значимо кървене, налагащо кръвопреливане. Възрастта на пациентите няма значим ефект върху наличието на сериозни нежелани събития (168). В регистъра GRASP не са отчетени значими разлики в сериозните нежелани събития при мъже и жени (158).

Таблица 4-3-12-1. Сериозни нежелани събития в рамките на 30 дни след поставяне на MitraClip.

	Регистри		Проучвания с едно рамо
	TRAMI (168)	GRASP (158)	EVEREST II HRS (163)
Сериозни нежелани събития	2,7%/12,8%	4,3%	27%

В проучването EVEREST II HRS общо 27% от пациентите са със сериозни нежелани събития в рамките на 30 дни след процедурата с MitraClip. Най-често срещаните нежелани събития са кръвопредиране на поне 2 единици кръв (18% от пациентите), смърт (7,7%) и бъбречна недостатъчност (3,8%) (163).

4.3.13. Данни за качеството на живот

MitraClip подобрява качеството на живот (QoL) на пациентите с MR. В ACCESS EU е установено, че това подобрение не зависи от етиологията на MR (169). MitraClip предоставя сходна полза за QoL и при двата пола (170). При 6-минутния тест с ходене се наблюдава увеличаване на изминатото разстояние с 56,4 m (95% CI 41,8 – 71,0; $p = 0,0006$) до средна стойност 322,0 m (156).

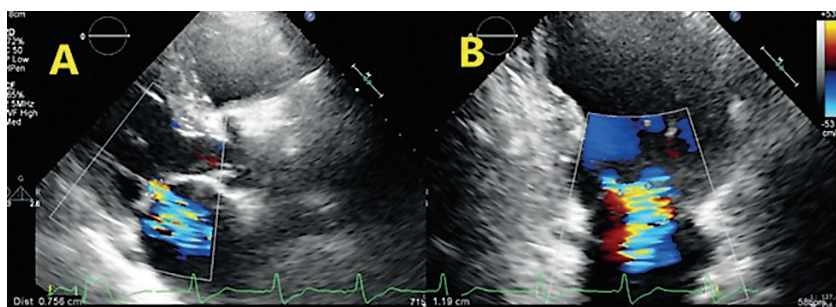
В TRAMI се установява, че самооценката чрез EQ VAS се подобрява значимо с десет пункта до 60,0 в рамките на 12 месеца ($p < 0,0001$), като повечето пациенти постигат независимост в дома за „самостоятелна грижа“ (74% при MitraClip спрямо 58,6% на изходно ниво; $p = 0,005$), а „тревожност/депресия“ е с намалена честота след MitraClip (66,7% спрямо 48,9% на изходно ниво; $p < 0,0001$) (171).

В проучванията с едно рамо EVEREST II HRS и REALISM се установява подобрение във физическия компонент на въпросника SF-36 ($p = 0,01$ и $p < 0,0001$) и тенденция за подобрение в психическия статус ($p = 0,06$ и $p = 0,13$) (163,164).

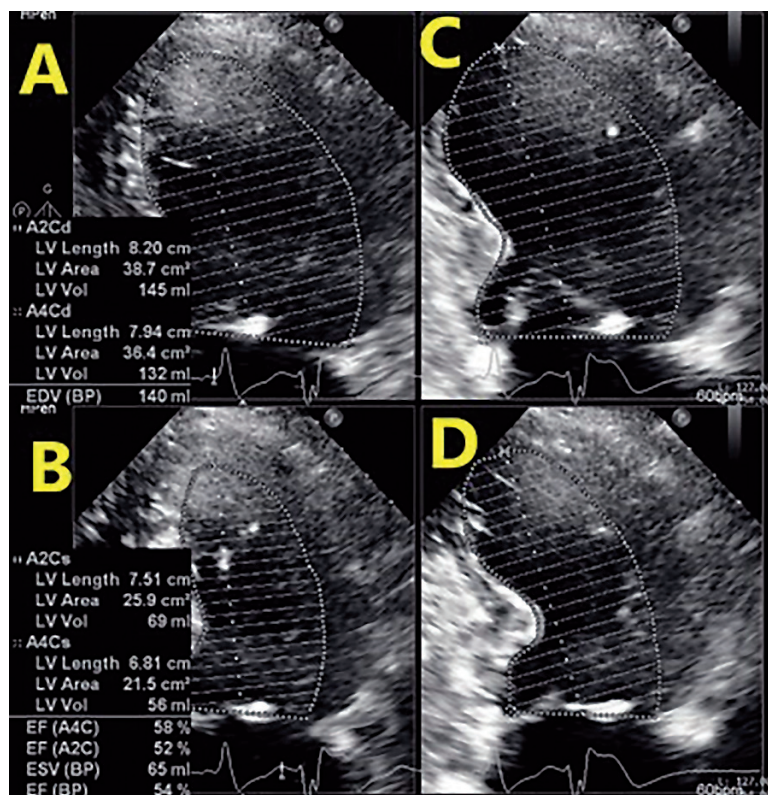
4.3.14. Описание на клиничен случай – първи пациент в България

През месец октомври 2018 г. за първи път в България в УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник – Сърдечно-съдов център“ София е проведена имплантация на MitraClip (136). Пациентът е на 83 години с високостепенна митрална инсуфициенция и прояви на сърдечна недостатъчност III – IV функционален клас по NYHA с многократни хоспитализации в Кардиологично отделение за лечение на изострена хронична застойна сърдечна недостатъчност. Пациентът е с известна исхемична болест на сърцето – след оперативно лечение – аорто-коронарен байпас на четири коронарни артерии (LIMA-LAD, svg-RCA, svg-OM, svg-D1) и многократни перкутанни интервенции на нативните коронарни артерии, след имплантация на постоянен електрокардиостимулатор. Като придружаващи заболявания са налице ар-

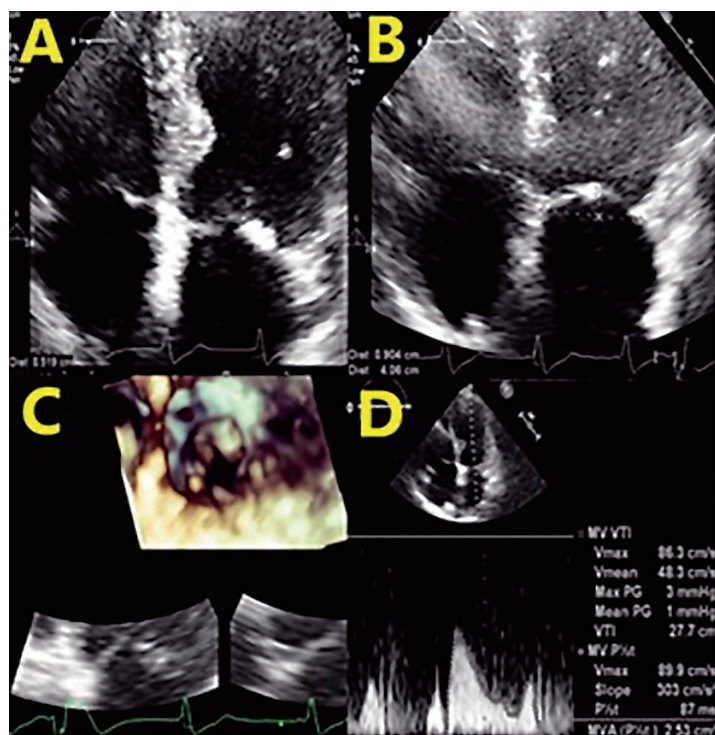
териална хипертония III степен, анемичен синдром, захарен диабет тип 2, подагра, бъбречна поликистоза с хронична бъбречна недостатъчност (Creatinine Clearance Cockcroft-Gault Equation – 36 ml/min) и хроничен хепатит С. По време на хоспитализацията за процедурата е с оптимална медикаментозна терапия, включваща ацетилсалицилова киселина 100 mg/ден, clopidogrel 75 mg/ден, torasemid 200 mg/ден, spironolactone 50 mg/ден, perindopril 5 mg/ден, metoprolol succinate 50 mg/ден, rosuvastatin 10 mg/ден и перорална терапия от ендокринолог за захарен диабет. Предвид забранително високия периоперативен риск (Euro score II – 81,58%, STS score – Morbidity or Mortality: 60,679%), пациентът е определен като подходящ за минимално инвазивна методика на лечение, а именно имплантиране на MitraClip. Подготовката за имплантация включва детайлна ехокардиографска оценка (включително трансезофагеална ехокардиография; ТЕЕ) за оценка анатомичните условия за имплантиране на MitraClip. Предпроцедурно пациентът е с ехокардиографски (ЕхоКГ) данни за: високостепенна MR при дилатиран митрален клапен пръстен (48 mm), като митралната клапа е с леки дегенеративни промени и изолиран калцификат в основата на задно митрално платно (ЗМП)-P2, с основен регургитационен джет между A2/P2 сегмент (*vena contracta* – 0,76 cm) и по-малък джет между A3/P3 сегмент; запазени размери, обеми и систолна функция на лява камера (фракция на изтласкване – 55%) с умерена трикуспидална регургитация и наличие на високостепенна белодробна хипертония, перикардът и плеврите са без изливи (фиг. 4-3-14-1, фиг. 4-3-14-2, фиг. 4-3-14-3).



Фиг. 4-3-14-1. Предпроцедурна ехокардиография; А) парастернален срез по дългата ос, представящ регургитационния джет с *vena contracta* – 0,76 cm; В) двукухинен срез, цветен доплер на регургитационния джет на митралната инсуфициенция, заемащ по-голямата част от лявото предсърдие.



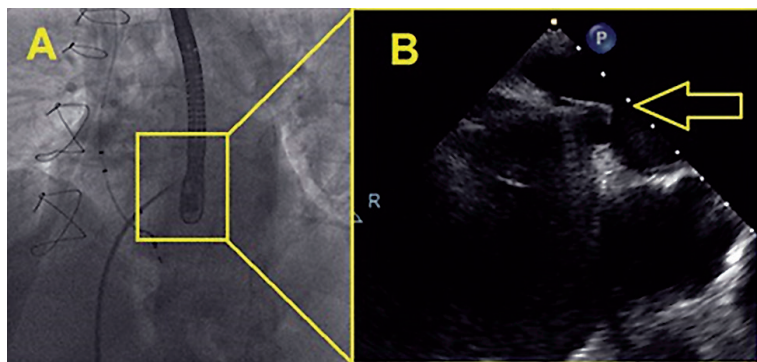
Фиг. 4-3-14-2. Предпроцедурна фракция на изтласкване от четирикухинен срез – 58%, и двукухинен срез – 52%: А) теледиастолен обем от четирикухинен срез; В) телесистолен обем от четирикухинен срез; С) теледиастолен обем от двукухинен срез; D) телесистолен обем от двукухинен срез.



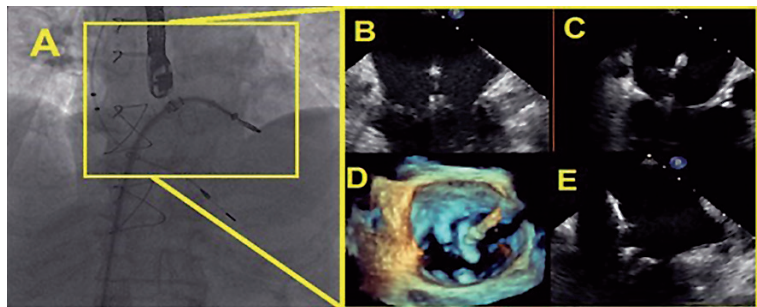
Фиг. 4-3-14-3. Предпроцедурна ехокардиографска оценка на анатомичните особености на митралната клапа. А) коаптационна линия 0,5 cm; В) тендинг височина; С) трансторакална 3D реконструкция на митралната клапа; D) доплер-спектрограма на кръвотока през митралната клапа, представящ изходния размер на отвора и градиента на митралната клапа.

На 30.10.2018 г. е проведена инвазивна процедура по имплантация на MitraClip NT под обща интубационна анестезия, с два съдови достъпа: дясна феморална вена (за въвеждане на системата за транссептална пункция и имплантация на MitraClip) и дясна радиална артерия (за директен хемодинамичен контрол). Под ТЕЕ и рентгенов контрол е осъществена транссептална пункция (фиг. 4-3-14-4). В ляво предсърдие е въведена направляващата система за имплантация на MitraClip NT (фиг. 4-3-14-5) и е осъществена имплантация на един клип в зоната на най-големия регургитационен джет в сегмента A2/P2 – медиално от калцификата на ЗМП, който бе окончателно освободен след верификация на позицията, стабилността и редукцията на MR (фиг. 4-3-14-6). Постпроцедурно са налице ТЕЕ данни за добре захванат

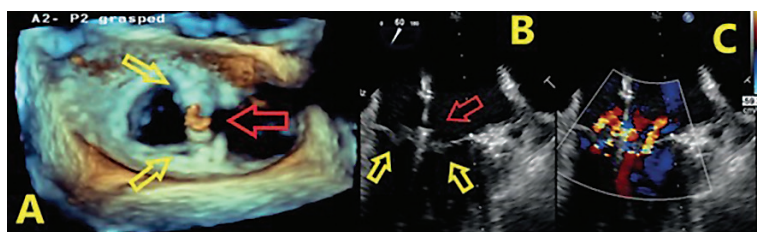
клип – стабилно за двете платна, достатъчна част от платната са обхванати от рамената на клипа, образувани са два отвора без значима стеноза, редукция на MR от високостепенна към умерена, с персистиращ регургитационен джет латерално от калцификата на ЗМП/P2 и регургитационен джет медиално от клипа, като е преценено, че не е възможно да се имплантира втори клип поради морфологията на платната (фиг. 4-3-14-7).



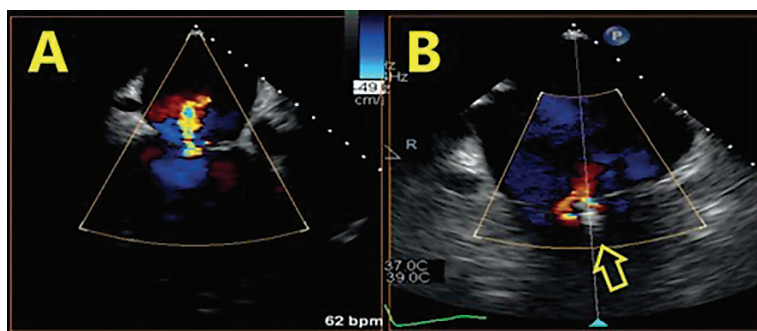
Фиг. 4-3-14-4. А) транссептална пункция под рентгенов контрол; В) транссептална пункция под 2D ТЕЕ контрол; стрелката показва преминаването на иглата за пункцията през междупредсърдния септум.



Фиг. 4-3-14-5. А: флуороскопска навигация при позициониране на системата за имплантация на MitraClip NT; В-Е: 2D и 3D ТЕЕ навигация при позициониране на системата за имплантация на MitraClip NT.



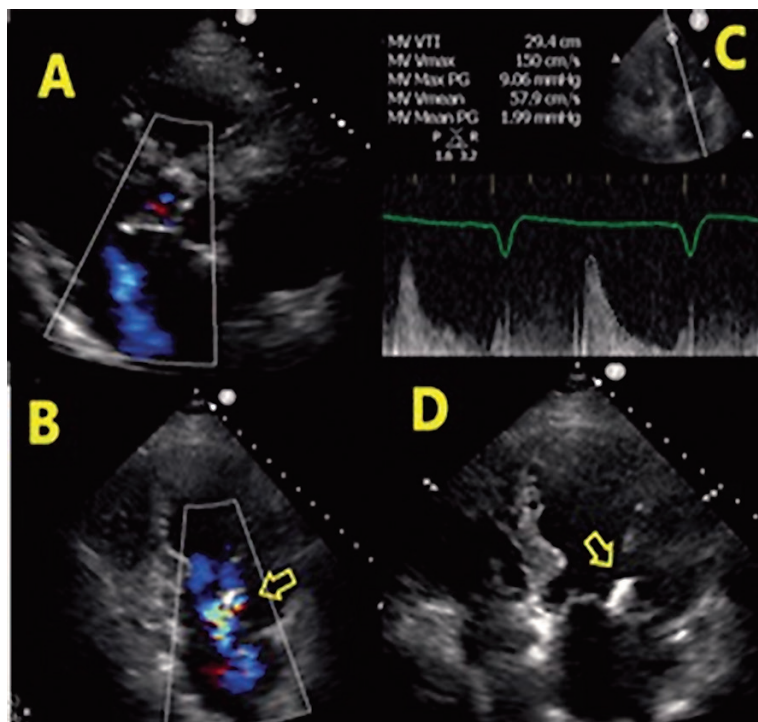
Фиг. 4-3-14-6. Жълти стрелки – захващане на MitraClip за сегменти A2 и P2 съответно на предно и задно митрално платно; червени стрелки – MitraClip: А) 3D TEE реконструкция, представяща заловения MitraClip за A2 и P2 сегмент на предно и задно митрално платно с изглед от ляво предсърдие; В) 2D TEE срез по късата ос на митралната клапа на ниво A2 и P2 сегмент; С) 2D TEE срез на същото ниво както при В, представящ цветен доплер на остатъчната митрална инсуфициенция при заловен MitraClip за A2 и P2.



Фиг. 4-3-14-7. Сравнение между А) предпроцедурната и В) постпроцедурната митрална инсуфициенция чрез 2D TEE цветен доплер; стрелка – MitraClip.

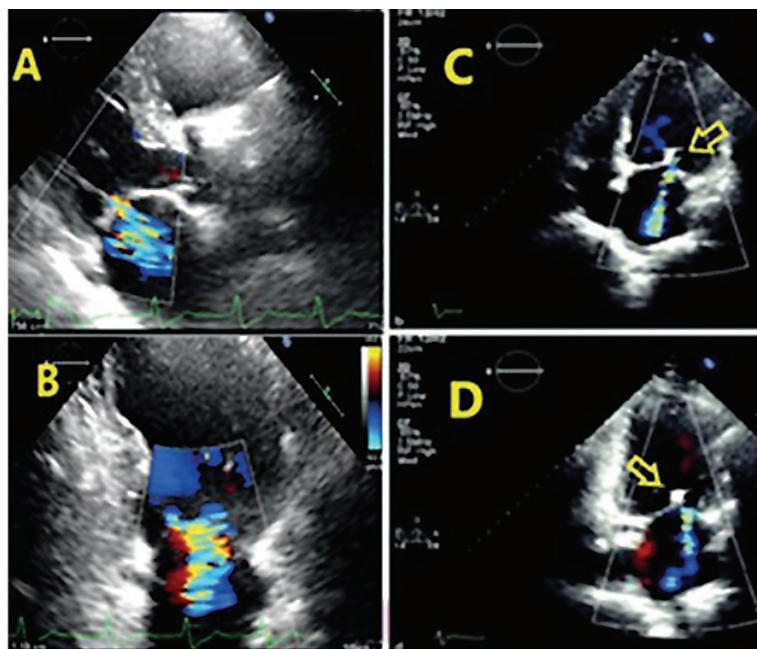
От контролна ЕхоКГ след имплантация на MitraClip се установява, че клипът на митралната клапа е захванат стабилно за двете платна, като не създава стеноза на клапата, персистират два по-малки регургитационни джета (медиялно и латерално), сумарно MR е редуцирана до умерена – 1 – 2 степен, лявата камера е със запазена систолна функция, наличие на умерена трикуспидална инсуфициенция с намаляване на белодробната хипертония до умерена. Постпроцедурно пациентът е с редукция на проявите на сърдечна недостатъчност (до II функционален клас по NYHA), подобрение в параклиничните показатели (спад в биомаркера за сърдечна недостатъчност

NT-pro-BNP). Изписан е с подобрен физически капацитет и намалени дози на диуретик в терапията (ацетилсалицилова киселина 100 mg/ден, clopidogrel 75 mg/ден, torasemid 10 mg/ден, perindopril 5 mg/ден, metoprolol succinate 50 mg/ден, rosuvastatin 10 mg/ден, както и съпътстващата терапия за ЗД) (фиг. 4-3-14-8).



Фиг. 4-3-14-8. Постпроцедурна трансторакална ехокардиографска оценка на митралната инсуфициенция: А) 2D образ по дългата ос; В) образ от 2D цветен доплер, двукухинен срез; С) CV доплер през митрална клапа, изобразяващ нормални градиенти на кръвотока през митралната клапа; D) 2D образ четирикухинен; стрелки – MitraClip.

Тримесечното проследяване се характеризира с липса на клинични събития и запазен ехокардиографски резултат (фиг. 4-3-14-9).



Фиг. 4-3-14-9. Ехокардиографски образи – митрална регургитация предпроцедурно (А и В): А) парастернален по дълга ос и В) двукухи-нен срез и след имплантацията (С и D) на MitraClip: С) четирикухи-нен срез, D) двукухинен срез; стрелки – MitraClip.

Двегодишното проследяване на пациента показва липса на нови сърдечносъдови събития, запазен ехокардиографски резултат, намаляване на функционалния клас сърдечна недостатъчност по NYHA с подобрене в качеството на живот и липса на нови хоспитализации за лечение на декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

4.3.15. Сравнителна ефикасност, ефективност и безопасност – метаанализи и индиректни сравнения

Технологията MitraClip (транскатетърна терапия за корекция на митралната клапа) се счита за безалтернативна. Поради тази причина няма данни за сравнителната ефикасност, ефективност и безопасност.

4.3.16. Силни страни и ограничения на анализа

4.3.16.1. Силни страни

- Анализът е базиран на резултати от многоцентрови, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания – златен стандарт в оценяването на ефикасността;
- Ефективността на здравната технология е разгледана и в многоцентрови регистри и проучвания с едно рамо;
- Съществуват локални данни от България за пациент, на когото е приложена здравната технология с благоприятно двугодишно повлияване от процедурата, включваща здравната технология.

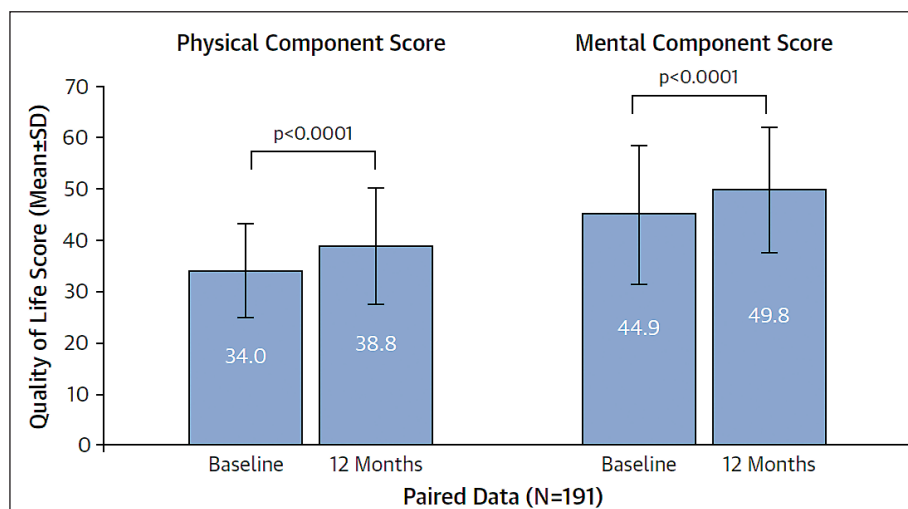
4.3.16.2. Ограничения на анализа

С изключение на конкретния случай на пациент в България, предоставен в анализа, липсват локални проучвания, които да разглеждат употребата на здравната технология в България в по-голям мащаб.

4.4. Резултати, свързани с качеството на живот

4.4.1. Клинично проучване EVEREST II

Качеството на живот (QoL) се подобрява спрямо изходното ниво и при двете групи пациенти (MitraClip и конвенционална хирургия) на 12-и месец (фиг. 4-4-1-1, табл. 4-4-1-1). Резултатите в домейните за психическо и физическо QoL, измерено чрез въпросника SF-36, в групата с MitraClip са подобрени още от 30-ия ден спрямо изходното ниво ($p < 0,001$ и за двата домейна). Подобрението на QoL е трайно. При конвенционалната хирургия се наблюдава временно понижаване в QoL до 30-ия ден (153).



Фиг. 4-4-1-1. Промяна в резултатите за качество на живот (SF-36) във високорисковата група с MitraClip от изходно ниво на 12-и месец (по (172)).

Табл. 4-4-1-1. Резултати за качество на живот (по (172))

Качество на живот (SF-36)	Начало	12-и месец	Р стойност
Физически компонент	34.0 ± 9.1	38.8 ± 11.3	<0.0001
Психически компонент	44.9 ± 13.5	49.8 ± 12.2	<0.0001

Заклучение

В дългосрочен план двете рамена (MitraClip и конвенционална хирургия) имат благоприятен ефект върху QoL, но MitraClip е свързана с по-добро QoL и в краткосрочен план.

4.4.2. Клинично проучване MITRA-FR

Голямо количество данни от проследяването на 1-вата година за резултатите от качеството на живот липсват. Това би довело до висока вероятност от грешки при подбора и последващи статистически анализи не са провеждани (155).

4.4.3. Клинично проучване COAPT

QoL, измерено чрез KCCQ и според класификацията на NYHA, е значително по-добро в групата с MitraClip. При едногодишното проследяване KCCQ резултатът в рамото с MitraClip е подобрен до

+12,5±1,8, докато в рамото с ОМТ резултатът е влошен до -3,6±1,9 (p<0,001).

Функционалният капацитет, измерен чрез 6-минутния тест с ходене, при едногодишно проследяване се запазва при MitraClip (-2,2±9,1 метра) и се влошава при ОМТ (-60,2±9,0 метра) (p<0,001).

При пациентите, рандомизирани на TMVr, KCCQ-OS се увеличава средно с 16,9 точки за 1 месец (95% CI 14,2 до 19,6), със сходни вътрегрупови изменения във времето (табл. 4-4-3-1, фиг. 4-4-3-1). Всички домейни на KCCQ се подобряват значимо на 1-ия месец, с най-голяма промяна в домейна за качество на живот (средна промяна 23,2 точки, 95% CI 20,0 до 26,4). Резултатите от физическия (PCS) и психическия (MCS) домейн на SF-36 също се увеличават значимо на 1-вия месец, съответно с промени от 6,0 точки (95% CI 5,0 до 7,1) и 4,2 точки (95% CI 2,8 до 5,6). В контролната група KCCQ-OS се увеличава средно с 2,1 точки през първия месец (95% CI -0,1 до 4,3) с малки, но значими промени във времето от 5 – 6 точки и без значими промени в PCS или MCS резултатите на SF-36.

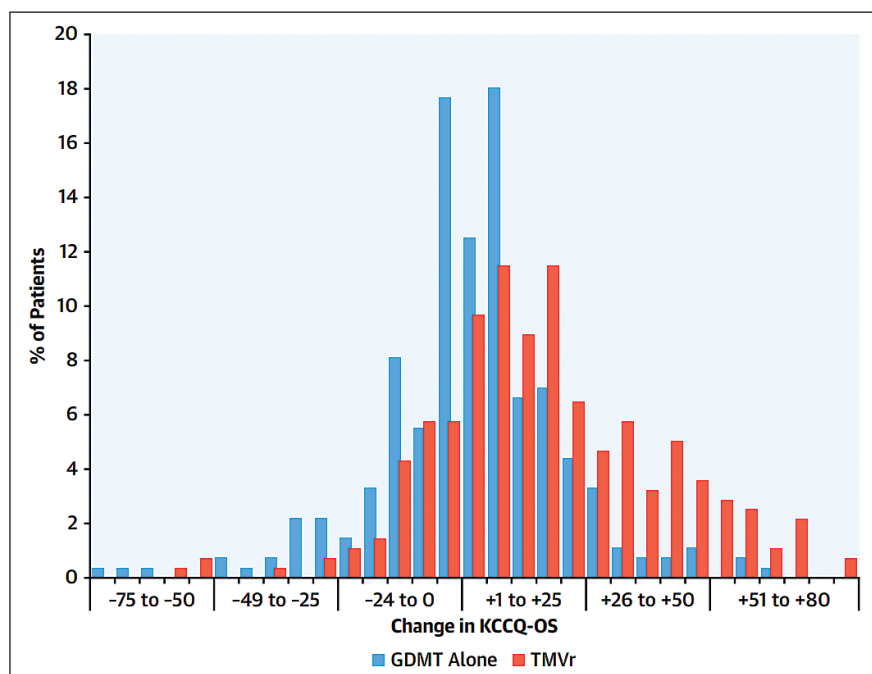
Таблица 4-4-3-1. Средни стойности и вътрегрупови изменения в сравнение с изходните данни.

	TMVr			Стандартна грижа		
	Средна стойност ± SD	Сдвоена разлика (95% CI)	P стойност	Средна стойност ± SD	Сдвоена разлика (95% CI)	P стойност
KCCQ, общ резултат						
Начало	53.2 ± 22.8			51.6 ± 23.3		
1 месец	70.9 ± 21.1	16.9 (14.2 до 19.6)	<0.001	54.6 ± 24.7	2.1 (-0.1 до 4.3)	0.06
6 месеца	73.0 ± 21.3	18.5 (15.4 до 21.6)	<0.001	59.0 ± 24.7	5.3 (2.4 до 8.3)	0.001
12 месеца	71.8 ± 22.2	17.0 (13.6 до 20.3)	<0.001	60.2 ± 24.5	5.1 (1.5 до 8.6)	0.005
24 месеца	70.9 ± 23.8	18.4 (13.7 до 23.2)	<0.001	61.2 ± 24.4	5.8 (0.2 до 11.4)	0.04
KCCQ, физически ограничения						
Начало	58.3 ± 24.5			55.7 ± 26.0		
1 месец	69.9 ± 23.8	11.1 (8.3 до 13.9)	<0.001	55.8 ± 26.3	-0.5 (-3.2 до 2.1)	0.69

6 месеца	72.2 ± 22.7	13.1 (9.9 до 16.3)	<0.001	59.0 ± 26.8	0.8 (–2.6 до 4.2)	0.64
12 месеца	69.7 ± 24.1	9.4 (5.9 до 12.9)	<0.001	57.7 ± 27.7	–0.4 (–4.4 до 3.7)	0.86
24 месеца	67.6 ± 26.3	8.8 (3.7 до 14.0)	<0.001	59.5 ± 27.4	2.9 (–3.0 до 8.9)	0.33
KCCQ, общо, симптоми						
Начало	60.3 ± 24.9			58.9 ± 24.7		
1 месец	76.9 ± 20.9	15.5 (12.7 до 18.4)	<0.001	61.1 ± 24.9	1.3 (–1.2 до 3.8)	0.31
6 месеца	76.9 ± 22.4	14.9 (11.8 до 18.1)	<0.001	67.0 ± 24.0	5.5 (2.3 до 8.7)	0.001
12 месеца	76.2 ± 22.3	13.4 (9.9 до 16.8)	<0.001	68.4 ± 22.6	5.7 (1.8 до 9.6)	0.004
24 месеца	74.8 ± 23.5	14.8 (10.2 до 19.4)	<0.001	68.8 ± 22.4	7.4 (1.2 до 13.6)	0.02
KCCQ, качество на живот						
Начало	45.2 ± 25.6			44.7 ± 25.8		
1 месец	68.9 ± 23.8	23.2 (20.0 до 26.4)	<0.001	49.8 ± 27.6	4.5 (1.8 до 7.1)	0.001
6 месеца	70.3 ± 24.4	24.6 (20.9 до 28.3)	<0.001	55.9 ± 28.1	9.0 (5.6 до 12.5)	<0.001
12 месеца	71.4 ± 24.8	25.4 (21.3 до 29.4)	<0.001	57.4 ± 27.3	8.9 (4.9 до 12.9)	<0.001
24 месеца	71.6 ± 26.0	28.3 (23.0 до 33.6)	<0.001	58.5 ± 28.1	7.5 (1.1 до 13.8)	0.02
KCCQ, социални ограничения						
Начало	49.5 ± 29.2			46.8 ± 30.4		
1 месец	67.9 ± 29.3	17.7 (13.9 до 21.5)	<0.001	50.8 ± 32.1	2.2 (–0.9 до 5.4)	0.17
6 месеца	72.2 ± 27.4	21.6 (17.2 до 25.9)	<0.001	54.0 ± 31.3	5.6 (1.8 до 9.3)	0.004
12 месеца	69.8 ± 28.6	19.0 (14.6 до 23.5)	<0.001	57.2 ± 31.9	6.6 (2.1 до 11.1)	0.005
24 месеца	68.5 ± 30.3	20.4 (13.8 до 27.1)	<0.001	58.0 ± 31.9	6.4 (–1.0 до 13.8)	0.09
SF-36, физическа компонента, общо						
Начало	33.0 ± 9.0			32.6 ± 9.9		
1 месец	39.2 ± 9.2	6.0 (5.0 до 7.1)	<0.001	33.6 ± 9.9	0.6 (–0.4 до 1.6)	0.24

6 месеца	38.9 ± 10.3	5.5 (4.2 до 6.8)	<0.001	34.2 ± 9.9	1.0 (−0.1 до 2.1)	0.07
12 месеца	38.7 ± 10.2	5.0 (3.6 до 6.4)	<0.001	34.6 ± 10.8	0.8 (−0.6 до 2.2)	0.28
24 месеца	38.1 ± 10.2	4.9 (3.1 до 6.8)	<0.001	34.1 ± 10.2	1.6 (−0.7 до 3.8)	0.17
SF-36 психическа компонента, общо						
Начало	46.7 ± 12.7			45.4 ± 13.0		
1 месец	51.4 ± 11.5	4.2 (2.8 до 5.6)	<0.001	46.1 ± 13.4	0.4 (−1.0 до 1.9)	0.56
6 месеца	52.0 ± 10.3	4.6 (3.1 до 6.2)	<0.001	47.0 ± 12.9	1.1 (−0.3 до 2.4)	0.13
12 месеца	51.3 ± 10.8	4.3 (2.5 до 6.1)	<0.001	48.2 ± 13.8	1.9 (−0.0 до 3.8)	0.055
24 месеца	50.1 ± 12.6	4.2 (1.6 до 6.8)	0.002	48.9 ± 11.7	−0.5 (−3.3 до 2.2)	0.69

Съкращения: TMVr, транскатетърна корекция на митрална клапа; KCCQ, въпросник на Канзас за кардиомиопатия; SF, кратък въпросник за медицински крайни точки.



Фиг. 4-4-3-1. Промяна на KCCQ-OS на 1-ви месец в зависимост от терапевтичната група.

Заклучение

MitraClip подобрява QoL спрямо ОМТ.

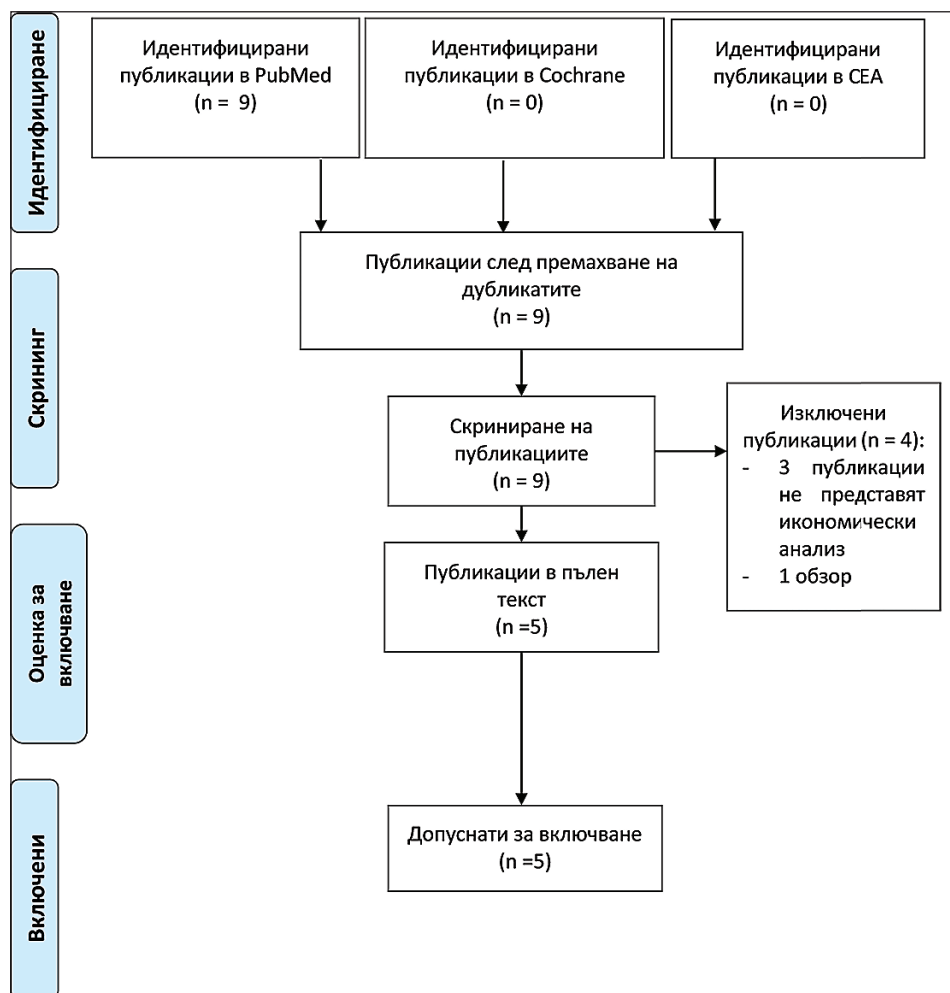
4.5. Анализ на разходната ефективност

4.5.1. Описание на проведени икономически анализи с оценяваната здравна технология в други държави

За целите на анализа е извършен систематичен преглед на публикуваните данни от икономически оценки на медицинското изделие MitraClip – за лечение на пациенти с умерена до тежка и тежка първична (дегенеративна) или вторична (функционална) митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа.

Използвани бяха следните бази данни: PubMed, CEA, Cochrane. Литературното търсене обхваща периода 2010 – 2020 и е извършено по следните ключови думи: cost-effectiveness AND MitraClip.

Селекцията на публикуваните данни от оценките на анализираното медицинско изделие установи 5 проучвания, които отговарят на гореописаните критерии за включване в настоящия анализ. Процесът на подбор на оценки е представен на фиг. 4-5-1-1.



Фигура 4-5-1-1. PRISMA диаграма на процеса на подбор на публикациите.

Основните параметри на икономическите анализи (целева популация, алтернативи, перспектива, разходи, времеви хоризонт, дисконтиране, моделиране, анализ на чувствителността) са представени в табл. 4-5-1-1.

Табл. 4-5-1-1. Основни параметри на икономическите оценки.

Автор, година	Страна	Целева популация	Основни параметри	Алтернативи	Δ Здравни ползи	Δ Разходи	ICER
Baron et al., 2019 (173)	САЩ	Пациенти със сърдечна недостатъчност и вторична митрална регургитация	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Продължителност на цикъла: не се посочва Дисконтиране: 3% Моделиране: да Анализ на чувствителността: вероятностен анализ	MitraClip спрямо GDMT	+0.82 QALY	+\$45 648	\$55 600/QALY
Sakamaki et al., 2019 (174)		Пациенти с митрална регургитация, които не са подходящи за хирургия на митралната клапа	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Продължителност на цикъла: не се посочва Дисконтиране: 2% Моделиране: модел на Марков Анализ на чувствителността: вероятностен и еднопосочен	MitraClip спрямо MT	+1.44 QALY	+2 841 459 JPY	1.97 млн. JPY/QALY
Armeni et al., 2016 (175)	Италия	Пациенти със сърдечна недостатъчност и умерена до тежка функционална митрална регургитация	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделиране: модел на Марков Анализ на чувствителността: вероятностен и еднопосочен	MitraClip + MT спрямо MT	+3.01 QALY	+23 342 €	7 908 €/QALY

Автор, година	Страна	Целева популация	Основни параметри	Алтернативи	Δ Здравни ползи	Δ Разходи	ICER
Guerin et al., 2016 (176)	Франция	Пациенти със сърдечна недостатъчност и умедена до тежка функционална регургитация	Перспектива: здравна, платеж Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 5 години Продължителност на цикъла: 1 месец Дисконтиране: 4,5% Модел на Марков Анализ на чувствителността: вероятностен и еднопосочен	MitraClip спрямо медицински дейности	276 избегнати смъртни случая с MitraClip	+21 427	79 792.73 € за избегнат смъртен случай
Asgar et al., 2016 (177)	Канада	Пациенти със сърдечна недостатъчност и умедена до тежка функционална регургитация	Перспектива: здравна, платеж Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5% Модел на Марков Анализ на чувствителността: вероятностен и еднопосочен	MitraClip спрямо MT	+1.63 QALY	+ \$ 52 600	\$32 300/ QALYs

Съкращения: GDMT – максимално поносима медицинска терапия (maximally tolerated guideline-directed medical therapy), MT – медицинска терапия

4.5.2. Интерпретация на резултатите от проведените оценки

Авторският колектив на *Baron et al.*, 2019 провежда оценка на разходната ефективност на MitraClip спрямо GDMT при пациенти със сърдечна недостатъчност и вторична митрална регургитация. Резултатите от анализа представят MitraClip като възможност за контрол на заболяването, подобряваща преживяемостта на пациентите с до 1,13 години, от които 0,81 в добро качество (QALY). Бюджетното въздействие, което оказва MitraClip, за доживотен времеви хоризонт, е +\$45 648. Инкременталното съотношение на разходната ефективност (ICER) определя MitraClip като разходно ефективна възможност за спечелена година живот (ICER = \$40 361/LYG, при праг от \$50 000). ICER за година живот в добро качество е измерим в \$55 600.

Проведената икономическа оценка в Япония определя терапията с MitraClip като разходно ефективна с ICER от 1,97 млн. JPY/QALY.

Armeni и съавтори (2016) провеждат оценка на разходна ефективност на MitraClip с данни от реалната клинична практика. В двете рамена на сравнение авторите използват оптимална медицинска терапия. Здравните ползи и свързаните с тях разходи са анализирани за доживотен времеви хоризонт. Резултатите от оценката показват, че приложението на MitraClip при пациенти със сърдечна недостатъчност и умерена до тежка функционална митрална регургитация подобрява преживяемостта с 3,35 години живот, от които 3,01 с добро качество. Въпреки добавения разход (+23 342 €), MitraClip се определя като високоразходно ефективна възможност спрямо оптималната фармакотерапия (ICER = 7 908 €/QALY).

Във Франция е извършен анализ, оценяващ разходната ефективност на MitraClip за избегнат смъртен случай и спечелена година живот. Резултатите определят MitraClip като разходно ефективна терапия за добавена година живот (ICER = 15 741.10 €/LYG).

Включването на MitraClip в терапевтичния алгоритъм в Канада потвърждава разходната ефективност на медицинското изделие (ICER = \$32 300/QALYs).

4.5.3. Цел на анализа

Целта на настоящия анализ е оценка на разходната ефективност на MitraClip при пациенти с умерена до тежка и тежка първична (дегенеративна) или вторична (функционална) митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и

които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение.

4.5.4. Приложен анализ. Основания за избора на вида анализ

Оценката на икономическите показатели на медицинското изделие MitraClip представя моделиране на дългосрочните ползи от лечението (чрез модел на Марков) и анализ на разходите. Предпочетеният метод за оценка е съобразен с публикуваните препоръки и указанията на EUnetHTA.

4.5.5. Сравнителни алтернативи и перспектива

Съобразно терапевтичната си индикация (при пациенти с умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение) MitraClip е безалтернативен подход за контрол на заболяването.

Доказателства в подкрепа обхвата на икономическата оценка са препоръките на Европейското дружество по кардиология ESC/EACTS за поведение при клапни сърдечни заболявания от 2017 г. („2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“)(13):

- Хирургията като възможност за контрол на заболяването се препоръчва при: 1) пациенти с вторична митрална регургитация, подложени на CABG и LVEF >30% (препоръка клас I, ниво C), 2) симптомни пациенти с тежка вторична митрална регургитация, LVEF <30%, но с възможности за реваскуларизация и данни за миокарден виталитет (препоръка клас I, ниво C) и 3) пациенти, неподходящи за реваскуларизация, с тежка вторична митрална регургитация, LVEF >30%, които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение (включително при показания и CRT) и са с нисък хирургичен риск (препоръка клас IIb, ниво C).

- Перкутанната edge-to-edge процедура (т.е. транскатетърна технология MitraClip) може да се вземе предвид (препоръка клас IIb, ниво C) при пациенти с тежка вторична митрална регургитация, LVEF>30%, които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение (включително при показания и CRT), имат ехокардиографски данни за подходяща клапна морфология (с цел избягване

на безполезна намеса) и при които реваскуларизацията не е показана, а хирургичният риск не е нисък (т.е. хирургията не е алтернатива).

От така представената информация и позиционирането на MitraClip като безлатернативен подход, икономическата оценка се свежда до провеждането на анализ на разходите и ползите от оценяваната здравна технология.

4.5.6. Перспектива на анализа

Приета е перспективата на платеща на здравните услуги – Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Всички разходи извън бюджета на НЗОК (т.е. перспектива болнични заведения или общество) са изключени от анализа.

4.5.7. Времеви хоризонт на анализа

Времевият хоризонт, който определя времевата рамка на анализа, е 5 години. Продължителността му е съобразена с:

- преживяемостта на пациентите с умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация – между 7,3% и 54% смъртност през първата година (176);
- 5-годишната преживяемост – 58% при асимптомни пациенти с умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация (176);
- представяне на резултати с минимална степен на несигурност.

4.5.8. Анализ на разходите

С цел да бъде отразен пътят на пациента и разходите за НЗОК, настоящата оценка остойностява: 1) разход за медицинското изделие MitraClip и 2) разходи за медицински дейности в условия на болнична и извънболнична медицинска помощ (по Националния рамков договор за медицинските дейности между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз за 2020 – 2022 г., Договор № РД-НС-01-4-4 от 14 август 2020 г. за изменение и допълнение).

Реконструкцията на митралната клапа (с инсуфициенция) чрез тъканна апроксимация с изделията MitraClip NTR и MitraClip XTR се осъществява в условия на болнична помощ (т.е. включват се разходи за оперативно лечение при сърдечни заболявания). Митралната (клапна) инсуфициенция (МКБ I34) е включена в Списъка на заболяванията при лица над 18 години, за които НЗОК заплаща профилактика

тичните прегледи и диспансеризацията (по Наредба № 8 от 3 ноември 2016 г. за профилактичните прегледи и диспансеризацията).

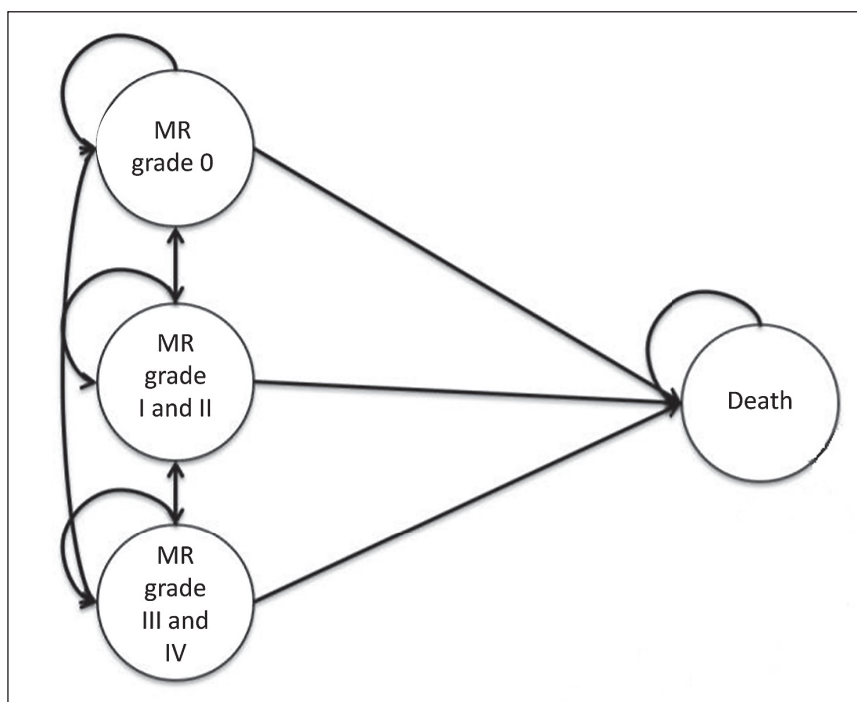
Липсата на сравнителна алтернатива позволява провеждането на непълен икономически анализ с представяне на разходите и ползите от оценяваната здравна технология.

4.5.9. Дисконтиране

Продължителността на времевия хоризонт в анализа (5 години) налага дисконтиране на разходите и ползите с 3,5% на годишна база.

4.5.10. Моделиране на разходната ефективност

Анализът на здравните ползи от приложението на MitraClip е проведен въз основа модел на Марков с 4 здравни състояния (176). Във всяко здравно състояние пациентите могат да бъдат хоспитализирани в резултат на митрална регургитация. При пациенти с умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение, се прилага MitraClip. Структурата на модела е представена на фиг. 4-5-10-1.



Фиг. 4-5-10-1. Структура на модела на Марков.

Основните елементи в процеса на моделиране са представени на табл. 4-5-10-1.

Табл. 4-5-10-1. Основни елементи в моделирането.

Елемент	Описание
Популация	Пациенти с умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение
Моделирана кохорта пациенти	1000
Входящи данни за ефикасност	Клинични проучвания EVEREST II HRS и REALISM
Входящи данни за вероятност за смърт	Смърт по време на болничен престой – Logeart et al. (178) Смърт в резултат на MR – Cioffi et al. (179)
Времеви хоризонт	5 години

Продължителност на цикъла	1 месец
Дисконтиране	3,5% на разходите и ползите
Здравни резултати от анализа	Спечелени години живот (LYG)

Използвани съкращения: LYG – спечелени години живот.

4.5.11. Резултати от приложения аналитичен метод

От проведения анализ може да се обобщи, че разходът на НЗОК за пациент, чието заболяване е контролирано с MitraClip, възлиза на 79 622,87 лв. Представеният разход обединява стойността на изделието и свързаните с него разходи за медицински дейности за времеви хоризонт от 5 години. За анализирания период преживяемостта на пациент с митрална регургитация е подобрена с 3,27 години живот (т.е. 3,27 спечелени години живот) (табл. 4-5-11-1). Оттук следва, че разходът за спечелена година живот възлиза на 24 366,48 лв.

Табл. 4-5-11-1. Здравни ползи от приложението на MitraClip.

Година	Спечелени години живот/LYG
1	0,9364
2	0,7878
3	0,6423
4	0,5118
5	0,3894
Общо	3,2677

5. Дискусия

Въпреки добавения разход за пациент MitraClip:

- е безалтернативен подход при пациенти с умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение;
- подобрява преживяемостта на пациентите;
- облекчава симптоматиката, функционалния капацитет и качеството на живота;
- може да доведе до обратно LV ремоделиране;
- се свързва с нисък процент смъртност и ниска честота на сериозни нежелани събития;
- значително подобрява функционалния клас по NYHA, което се задържа и в дългосрочен план.

Ограничения на системата MitraClip и предстоящо развитие

Настоящото устройство MitraClip не коригира всички аспекти на дисфункцията на митралната клапа, водеща до MR. По-специално, въпреки че може да подобри коаптацията на клапните платна, то не може да коригира дилатацията на митралния пръстен (както може да се постигне при хирургична пластика, въпреки че с имплантирането на MitraClip също се постига редукция на предно-задния диаметър на митралния анулус. Системата MitraClip не може да се справи с проблемите с дегенериралите или руптурирали хорди като причина за MR (както може да се направи с хирургичното или перкутанно имплантиране на PTFE неохорди). Въпреки че редица перкутанни катетър-базирани технологии, предназначени да подобрят пръстенната геометрия (например чрез поставяне на пристягащ пръстен в коронарния синус или принудително свиват преднозадния диаметър на LV) или се насочват към хордалните проблеми, са в процес на разработка, засега нито една не е комбинирала всички елементи, достъпни за хирургията, в едно устройство. Въпреки недостатъците и ограниченията, транскатетърната система за апроксимация ръб-до-ръб MitraClip заема своето достойно място в клиничната практика (повече от 130 000 имплантации в световен мащаб до първото три-

месечие на 2021 г.) за лечение на пациенти с високостепенна митрална регургитация и висок оперативен риск. В момента в практиката е въведена четвъртата генерация на системата MitraClip G4, първоначалните данни от приложението на която показват подобряващи се резултати.

Силни страни и ограничения на анализа

Силна страна на анализа е използването на данни за ефикасност от клиничните проучвания с MitraClip. Допълнителни силни страни са:

- прилагане на модел, описващ хода на здравния проблем;
- приложеният аналитичен метод описва реалната клинична практика;
- обхватът на анализа е сходен с този, оценен в HAS.

Като слаба страна може да се отбележи:

- трудностите в остойностяване на всички разходи за платеща в болничната и извънболничната медицинска помощ.

6. Заключение и изводи

1. Митралната регургитация е най-често срещаният клапен порок в клиничната практика в световен мащаб, водещ до повишена смъртност, рехоспитализации и инвалидизация, свързан с огромни финансови разходи на системите на здравеопазването.

2. Като логично продължение на техниката на Алфиери за хирургична митрална клапа пластика edge-to-edge (ръб-до-ръб), преди 18 години се появява перкутанната катетър-базирана техника за имплантиране на MitraClip, която се налага като опция за митрална клапа корекция при високорискови хирургични пациенти.

3. Данните от множество проучвания показват, че системата MitraClip е по-малко ефективна от класическата хирургична интервенция относно елиминиране на митралната регургитация, но въпреки това от гледна точка на клиничен ефект може да се смята като достойна алтернатива, особено при пациентите с висок оперативен риск.

4. Катетър-базираната имплантация на MitraClip не изключва бъдещи хирургични възможности за справяне с MR.

5. Европейските клинични ръководства разглеждат пациентите с тежкостепенна първична митрална регургитация и неприемливо висок оперативен риск като показани за имплантиране на MitraClip, а американските ръководства разширяват тази индикация и към пациентите с вторична (функционална) митрална регургитация.

6. Ехокардиографията (трансторакална и най-вече трансезофагеална) като методика играе ключова роля както за взимане на решение за анатомичната индикация и пригодност за имплантиране на MitraClip при всеки един пациент, така и за интрапроцедурното водене и постигане на необходимия финален резултат.

7. Ехокардиографските критерии за пропорционална и диспропорционална функционална митрална регургитация, както и за функционалното състояние на лява камера, играят ключова роля за дискриминация на потенциални респондери от нереспондери след извършване на процедурата и повдигат въпроса въобще за индикацията на имплантирането при нереспондери.

8. При пациенти с високостепенна MR и стандартен оперативен риск имплантирането на системата MitraClip има по-благоприятен профил на безопасност в сравнение с конвенционалната хирургия.

9. При пациенти със забранително висок оперативен риск кате-

тър-базираното имплантиране на системата MitraClip има благоприятен профил на безопасност и може да подобри както степента на MR, така и симптомите при повечето пациенти, при които се използва.

10. Текущите проучвания ще помогнат да се изясни въздействието на терапията с MitraClip върху качеството на живот и дългосрочната преживяемост сред различните групи пациенти, класифицирани по произход на митралната регургитация, състояние на лявата камера, съотношение между тежестта на миокардната и клапната увреда, извънсърдечен рисков профил и други рискови фактори.

11. Тъй като вторичната митрална регургитация е динамично състояние, при определяне на индикацията за имплантиране тежестта на вторичната митрална регургитация трябва да бъде оценявана повторно след оптимизиране (максимизиране) на медикаментозното лечение с участието на специалист по сърдечна недостатъчност и електрофизиолог.

12. Настоящият анализ показва, че групата пациенти с вторична високостепенна диспропорционална MR и функционално състояние на лявата камера на сърцето, позволяващо обратно камерно ремоделиране, са най-благоприятната таргетна група за приложение на тази технология.

13. Кривата на обучение, свързана с имплантирането на MitraClip, предполага, че тази терапия трябва да се извършва в центрове за високи постижения с признати хирургични и структурни познания и интервенционален екип с богат опит и терапевтични постижения при катетър-базирани интервенции на структурни сърдечни заболявания, включително интервенции, изискващи трансептална пункция.

14. В бъдеще ефективните перкутанни терапии за MR ще трябва да изискват терапевтичен ефект, лесно съпоставим с този при операция на отворено сърце, като пръстеновидна стабилизация и ремонт на подклапния апарат, ако е необходимо.

15. Перипроцедурното и устойчивото намаляване на MR до нула ще бъде необходимо преди перкутанните технологии, касаещи корекция на MR, да се считат за напълно жизнеспособна и еквивалентна алтернатива на оперативното лечение.

16. Въпреки добавения разход за пациент, MitraClip е безалтернативен подход при пациенти с умерена до тежка и тежка първична или вторична митрална регургитация, които не са подходящи кандидати за хирургия на митралната клапа и които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение.

Научни приноси

- За първи път се прави задълбочен анализ на резултатите от приложението на MitraClip както при първична, така и при вторична MR;
- подчертана е ролята на мултидисциплинарния подход и включването в сърдечния екип на специалисти по сърдечна недостатъчност и електрофизиология при оценка и вземане на решение за терапевтично поведение при всеки един пациент с цел подобряване на индивидуалните резултати;
- посочени са разликите в прогностичната стойност на MR в зависимост от това дали последната е първична или вторична;
- на базата на подробен анализ на клиничните и анатомични характеристики на пациентите, включени в рандомизираните проучвания и тяхната роля за разликите в резултатите, са определени характеристиките на пациентите (респондери), за които е голяма вероятността да отговорят положително както от инструментална, така и от клинична гледна точка на приложението на системата MitraClip;
- за първи път в България е описана подробно техниката за имплантиране на перкутанно устройство за апроксимация на ръбовете на митралната клапа като алтернативно радикално лечение на MR;
- подробно е описан първият случай на приложение на MitraClip в България и е акцентирано на факта, че този първи пациент отговаря стриктно на критериите за позитивен отговор, което се доказва от неговото двегодишно проследяване;
- за първи път се прави обстоен фармакоикономически анализ от приложението на методиката транскатетърна апроксимация ръб-до-ръб с устройството MitraClip и потенциалната му роля не само за подобряване на прогнозата и качеството на живот на пациентите с MR, но и ефекта на тази методика относно намаляване на системните разходи при групата пациенти със сърдечна недостатъчност и вторична MR;
- за първи път се доказва, че една неоперативна, с изключително нисък риск, катетър-базирана методика може да бъде алтернатива на хирургията за лечение на пациентите с MR, които са със забранително висок оперативен риск и изключително неблагоприятна прогноза като естествена еволюция.

Благодаря на всички колеги от мултидисциплинарния екип на УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник“ за перфектно свършената клинична работа и на колегите, които помогнаха за оформлението на текста (доц. Евгени Меков, д-р Александра Чернева, д-р Ясен Гецов, проф. Златарева, д-р Доцева).

Благодаря на моето семейство за подкрепата и вдъхновението!

Иво Петров

Библиография:

1. Mount Sinai Hospital. Mitral valve regurgitation. 2020.
2. U.S. National Library of Medicine and National Institutes of Health. Mitral valve regurgitation. Medline Plus Encyclopedia. 2020.
3. NHS. United Kingdom National Health Service. Mitral valve problems. NHS Choices. 2017.
4. Shah M, Jorde UP. Percutaneous Mitral Valve Interventions (Repair): Current Indications and Future Perspectives. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019 Jul 12;6.
5. Mayo Clinic. Mitral valve regurgitation. 2014.
6. Pedrazzini GB, Faletra F, Vassalli G, Demertzis S, Moccetti T. Mitral regurgitation. *Swiss medical weekly*. 2010 Jan 23;140(3–4):36–43.
7. American Heart Association. Problem: Mitral Valve Regurgitation. 2020.
8. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 1999 Mar 15;83(6):897–902.
9. Alegria-Barrero E, Chan PH, Paulo M, Duncan A, Price S, Moat N, et al. Edge-to-edge percutaneous repair of severe mitral regurgitation--state-of-the-art for Mitraclip® implantation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(4):801–8.
10. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Eurpace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011 May;13 Suppl 2:ii13-7.
11. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, D  taint D, Vanoverschelde J-L, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European heart journal*. 2007 Jun;28(11):1358–65.
12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135:e1159–e1195.
13. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
14. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J* 2019; 40:2194–2202.
15. Michelena HI, Topilsky Y, Suri R, Enriquez-Sarano M. Degenerative mitral valve regurgitation: understanding basic concepts and new developments. *Postgrad Med* 2011; 123:56–69.
16. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368:1005–1011.
17. Mihaila S, Muraru D, Miglioranza MH, et al. Relationship between mitral annulus function and mitral regurgitation severity and left atrial remodelling in patients with primary mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17:918–929.
18. Clavel MA, Mantovani F, Malouf J, et al. Dynamic phenotypes of degenerative myxo-

- matous mitral valve disease: quantitative 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8:e002989. doi: 10.1161/ CIRCIMAGING.114.002989.
19. Antoine C, Mantovani F, Benfari G, et al. Pathophysiology of degenerative mitral regurgitation: new 3-dimensional imaging insights. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11:e005971.
 20. Grewal J, Suri R, Mankad S, et al. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography. *Circulation* 2010; 121:1423–1431.
 21. van Wijngaarden SE, Abou R, Hiemstra YL, et al. Regional left ventricular myocardial mechanics in degenerative myxomatous mitral valve disease: a comparison between fibroelastic deficiency and Barlow's disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11:1362–1364.
 22. Addetia K, Mor-Avi V, Weinert L, et al. A new definition for an old entity: improved definition of mitral valve prolapse using three-dimensional echocardiography and color-coded parametric models. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27:8–16.
 23. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:303–71.
 24. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, et al. Grading of mitral regurgitation by quantitative Doppler echocardiography: calibration by left ventricular angiography in routine clinical practice. *Circulation* 1997; 96:3409–3415.
 25. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352:875–883.
 26. Topilsky Y, Michelena H, Bichara V, et al. Mitral valve prolapse with mid-late systolic mitral regurgitation: pitfalls of evaluation and clinical outcome compared with holosystolic regurgitation. *Circulation* 2012; 125:1643–1651.
 27. Little SH, Pirat B, Kumar R, et al. Three-dimensional color Doppler echocardiography for direct measurement of vena contracta area in mitral regurgitation: in vitro validation and clinical experience. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:695–704.
 28. Marsan NA, Westenberg JJ, Ypenburg C, et al. Quantification of functional mitral regurgitation by real-time 3D echocardiography: comparison with 3D velocity-encoded cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:1245–1252.
 29. Goebel B, Heck R, Hamadanchi A, et al. Vena contracta area for severity grading in functional and degenerative mitral regurgitation: a transoesophageal 3D colour Doppler analysis in 500 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19:639–646.
 30. Zeng X, Levine RA, Hua L, et al. Diagnostic value of vena contracta area in the quantification of mitral regurgitation severity by color Doppler 3D echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4:506–513.
 31. Heo R, Son JW, O' Hartaigh B, et al. Clinical implications of three-dimensional real-time color Doppler transthoracic echocardiography in quantifying mitral regurgitation: a comparison with conventional two-dimensional methods. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30:393–403.e7.
 32. Hundley WG, Li HF, Willard JE, Landau C, Lange RA, Meshack BM, et al. Magnetic resonance imaging assessment of the severity of mitral regurgitation. Comparison with invasive techniques. *Circulation*. 1995;92:1151–8.

33. Kon MW, Myerson SG, Moat NE, Pennell DJ. Quantification of regurgitant fraction in mitral regurgitation by cardiovascular magnetic resonance: comparison of techniques. *J Heart Valve Dis* 2004; 13:600–607.
34. Cawley PJ, Hamilton-Craig C, Owens DS, et al. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6:48–57.
35. Gelfand EV, Hughes S, Hauser TH, Yeon SB, Goepfert L, Kissinger KV, et al. Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006;8:503–7.
36. Uretsky S, Gillam L, Lang R, et al. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1078–1088.
37. Uretsky S, Aldaia L, Marcoff L, et al. The effect of systolic variation of mitral regurgitation on discordance between noninvasive imaging modalities. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12:2431–2442.
38. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106:1355–1361.
39. Grigioni F, Benfari G, Vanoverschelde JL, et al. Long-term implications of atrial fibrillation in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:264–274.
40. Essayagh B, Antoine C, Benfari G, et al. Prognostic implications of left atrial enlargement in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:858–870.
41. Antoine C, Benfari G, Michelena HI, et al. Clinical outcome of degenerative mitral regurgitation: critical importance of echocardiographic quantitative assessment in routine practice. *Circulation* 2018; 138:1317–1326.
42. Penicka M, Vecera J, Mirica DC, et al. Prognostic implications of magnetic resonance-derived quantification in asymptomatic patients with organic mitral regurgitation: comparison with Doppler echocardiography-derived integrative approach. *Circulation* 2018; 137:1349–1360.
43. Jung JC, Jang MJ, Hwang HY. Meta-analysis comparing mitral valve repair versus replacement for degenerative mitral regurgitation across all ages. *Am J Cardiol* 2019; 123:446–453.
44. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, et al. Twenty-year outcome after mitral repair versus replacement for severe degenerative mitral regurgitation: analysis of a large, prospective, multicenter, international registry. *Circulation* 2017; 135:410–422.
45. Javadikagari H, Mihaljevic T, Suri RM, et al. Simple versus complex degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156:122–129.e16.
46. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, et al. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA* 2013; 310:609–616.
47. Anyanwu AC, Itagaki S, Chikwe J, et al. A complexity scoring system for degenerative mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151:1661–1670.
48. Maisano F, Alfieri O, Banai S, et al. The future of transcatheter mitral valve interventions: competitive or complementary role of repair vs. replacement? *Eur Heart J* 2015; 36:1651–1659.
49. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip

- system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:686–694.
50. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1395–406.
 51. Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, et al. Improved Functional Status and Quality of Life in Prohibitive Surgical Risk Patients With Degenerative Mitral Regurgitation After Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):182-192. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.021.
 52. Zamorano JL, Manuel Monteagudo J, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F, et al. Frequency, Mechanism and Severity of Mitral Regurgitation: Are There any Differences Between Primary and Secondary Mitral Regurgitation? *The Journal of heart valve disease*. 2016;25(6):724–9.
 53. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation*. 2005;112:745–58.
 54. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*. 2012;125: 2639–48.
 55. Nishino S, Watanabe N, Kimura T, Enriquez-Sarano M, Nakama T, Furugen M, et al. The course of ischemic mitral regurgitation in acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention: from emergency room to long-term follow-up. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2016;9:e004841.
 56. Sannino A, Grayburn PA. Ischemic mitral regurgitation after acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2016;9:e005323.
 57. Hashim SW, Youssef SJ, Ayyash B, Rousou AJ, Ragnarsson S, Collazo S, et al. Pseudoprolapse of the anterior leaflet in chronic ischemic mitral regurgitation: identification and repair. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;143:S33–7.
 58. Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, Touchstone DA. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation. *Circulation*. 1991;84:2167–80.
 59. Meris A, Amigoni M, Verma A, Thune JJ, Kober L, Velazquez E, et al. Valsartan in acute myocardial infarction I. Mechanisms and predictors of mitral regurgitation after high-risk myocardial infarction. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25:535–42.
 60. Beaudoin J, Handschumacher MD, Zeng X, Hung J, Morris EL, Levine RA, et al. Mitral valve enlargement in chronic aortic regurgitation as a compensatory mechanism to prevent functional mitral regurgitation in the dilated left ventricle. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:1809–16.
 61. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008;118:845–52.
 62. Grayburn PA. New concepts in functional mitral regurgitation: it is not just a disease of the left ventricle. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:1817–9.
 63. Kwan J, Shiota T, Agler DA, Popovic ZB, Qin JX, Gillinov MA, et al. Real-time three-dimensional echocardiography s. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study. *Circulation*. 2003;107:1135–40.

64. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:1474–81.
65. Carpentier A. Cardiac valve surgery—the “French correction”. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1983;86:323–37.
66. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, Junttila J, Atapattu S, Nakamura M, et al. Respective prevalence of the different Carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *Journal of cardiac surgery*. 2011;26:385–92.
67. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, Greenberg B, Lowes B, Oh J, et al. Investigators BEST. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the beta-blocker evaluation of survival trial (BEST). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:1064–71.
68. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of E. European association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11:307–32.
69. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:e57–185.
70. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio- Thoracic S, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal*. 2012;33:2451–96.
71. Grayburn PA, Weissman NJ, Zamorano JL. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*. 2012;126:2005–17.
72. Mittal AK, Langston M Jr, Cohn KE, Selzer A, Kerth WJ. Combined papillary muscle and left ventricular wall dysfunction as a cause of mitral regurgitation. An experimental study. *Circulation*. 1971;44:174–80.
73. Lancellotti P, Lebrun F, Pierard LA. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:1921–8.
74. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Ciccoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97:1675–80.
75. Shiran A, Merdler A, Ismir E, Ammar R, Zlotnick AY, Aravot D, et al. Intraoperative transesophageal echocardiography using a quantitative dynamic loading test for the evaluation of ischemic mitral regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20:690–7.
76. Pierard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *The New England journal of medicine*. 2004;351:1627–34.

77. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;108:1713–7.
78. Pierard LA, Lancellotti P. Stress testing in valve disease. *Heart*. 2007;93:766–72.
79. Schiros CG, Dell'Italia LJ, Gladden JD, Clark D 3rd, Aban I, Gupta H, et al. Magnetic resonance imaging with 3-dimensional analysis of left ventricular remodeling in isolated mitral regurgitation: implications beyond dimensions. *Circulation*. 2012;125:2334–42.
80. Writing Committee M, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134:e282–93.
81. Comin-Colet J, Sanchez-Corral MA, Manito N, Gomez-Hospital JA, Roca J, Fernandez-Nofrerias E, et al. Effect of carvedilol therapy on functional mitral regurgitation, ventricular remodeling, and contractility in patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Transplantation proceedings*. 2002;34:177–8.
82. Harshaw CW, Grossman W, Munro AB, McLaurin LP. Reduced systemic vascular resistance as therapy for severe mitral regurgitation of valvular origin. *Annals of internal medicine*. 1975;83:312–6.
83. Boriani G, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Biffi M, Santini M, et al. InSync/InSync ICDIRI. Impact of mitral regurgitation on the outcome of patients treated with CRT-D: data from the InSync ICD Italian Registry. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2012;35:146–54.
84. Onishi T, Onishi T, Marek JJ, Ahmed M, Haberman SC, Oyenuga O, et al. Mechanistic features associated with improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy and their relation to long-term patient outcome. *Circulation. Heart failure*. 2013;6:685–93.
85. Xu YZ, Cha YM, Feng D, Powell BD, Wiste HJ, Hua W, et al. Impact of myocardial scarring on outcomes of cardiac resynchronization therapy: extent or location? *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012;53:47–54.
86. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, Bai R, Kautzner J, Pieragnoli P, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13:829–38.
87. Leor J, Feinberg MS, Vered Z, Hod H, Kaplinsky E, Goldbourt U, et al. Effect of thrombolytic therapy on the evolution of significant mitral regurgitation in patients with a first inferior myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21:1661–6.
88. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Shock investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *The New England journal of medicine*. 1999;341:625–34.
89. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011;364: 1607–16.

90. Kang DH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, et al. Percutaneous versus surgical revascularization in patients with is- chemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2011;124:S156–62.
91. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004;128:916–24.
92. Wong DR, Agnihotri AK, Hung JW, Vlahakes GJ, Akins CW, Hilgenberg AD, et al. Long-term survival after surgical revascular- ization for moderate ischemic mitral re- gurgitation. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;80:570–7.
93. Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, Song JM, Song H, Hong MK, et al. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2006;114:I499–503.
94. Lee AP, Acker M, Kubo SH, Bolling SF, Park SW, Bruce CJ, et al. Mechanisms of recurrent functional mitral regurgitation after mitral valve repair in nonischemic dilated cardiomyopathy: Importance of distal anterior leaflet tethering. *Circulation*. 2009;119:2606–14.
95. Gelsomino S, van Garsse L, Luca F, Lorusso R, Cheriex E, Rao CM, et al. Impact of preoperative anterior leaflet tethering on the recurrence of ischemic mitral regurgita- tion and the lack of left ven- tricular reverse remodeling after restrictive annuloplas- ty. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24:1365–75.
96. Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, Rayatzadeh H, Alaeddini F. A prospec- tive study of predicting factors in ischemic mitral regurgitation recurrence after ring annuloplasty. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84:745–9.
97. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiol- ogy*. 2007;49:2191–201.
98. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:381–7.
99. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, et al. Ctsn. Two-year outcomes of surgical treat- ment of moderate ischemic mitral regurgi- tation. *The New England journal of medicine*. 2016;374:1932–41.
100. Acker MA, Bolling S, Shemin R, Kirklin J, Oh JK, Mann DL, et al. Acorn Trial Prin- cipal I, Study C. Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial. *The Journal of tho- racic and cardiovascular surgery*. 2006;132:568–77 e561– 564.
101. Braun J, Bax JJ, Versteegh MI, Voigt PG, Holman ER, Klautz RJ, et al. Preoperative left ventricular dimensions predict reverse re- modeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mi- tral regurgitation. *European journal of cardio-thoracic surgery: of- ficial journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2005;27:847–53.
102. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA, Bach DS. Early outcome of mitral valve recon- struction in patients with end-stage cardiomyop- athy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;109:676–82 discussion 682–673.
103. Bach DS, Bolling SF. Improvement following correction of second- ary mitral regur-

- gitation in end-stage cardiomyopathy with mitral annuloplasty. *The American journal of cardiology*. 1996;78:966–9.
104. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, et al. Ctsn. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2016;374:344–53.
 105. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation*. 2004;110:II85–90.
 106. Digiammarco G, Liberi R, Giancane M, Canosa C, Gallina S, Di Francesco A, et al. Recurrence of functional mitral regurgitation in patients with dilated cardiomyopathy undergoing mitral valve re- pair: how to predict it. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2007;6:340–4.
 107. Magne J, Pibarot P, Dagenais F, Hachicha Z, Dumesnil JG, Senechal M. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2007;115:782–91.
 108. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:e147–239.
 109. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:317–28.
 110. Foster E, Kwan D, Feldman T, Weissman NJ, Grayburn PA, Schwartz A, et al. Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: evidence of reverse left ventricular remodeling. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2013;6:522–30.
 111. Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissman NJ, Massaro J, Glower DG, et al. Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation*. 2013;128:1667–74.
 112. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, et al. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Nov 15;58(21):2183–9.
 113. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307–2318. doi:10.1056/NEJMoa1806640.
 114. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec;379(24):2297–306.
 115. 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;12:353–62 Using the Gorlin hydraulic orifice area equation, the authors show a hemodynamic conceptual framework that explains the different results of the two randomized trials of transcatheter mitral valve re- pair in secondary MR.
 116. Siminiak T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, et al. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the titan trial. *European journal of heart failure*. 2012;14:931–8.

117. Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2003 Jul;24(13):1231–43.
118. De Bonis M, Al-Attar N, Antunes M, Borger M, Casselman F, Falk V, et al. Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2016 Jan 7;37(2):133–9.
119. Kajimoto K, Sato N, Takano T. Functional mitral regurgitation at discharge and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with a preserved or reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2016 Aug;18(8):1051–9.
120. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European heart journal*. 2006 Nov;27(22):2725–36.
121. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *The American journal of cardiology*. 2003 Mar 1;91(5):538–43.
122. 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)*. 2006 Sep 16;368(9540):1005–11.
123. Scandura S, Mangiafico S, Giaquinta S. Mitral Regurgitation: Epidemiology, Etiology and Physiopathology. In: *Percutaneous Treatment of Left Side Cardiac Valves*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 49–61.
124. Krishnaswamy A, Griffin BP. Myxomatous mitral valve disease. Otto CM, Bonow RO. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders: Philadelphia; 2013:278–294.
125. ESC. Препоръки на ESC/EACTS 2017 за поведение при клапни сърдечни заболявания. *European Society of Cardiology*. 2017.
126. Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S, Hausleiter J, Butter C, Schäefer U, et al. Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the MitraClip® device in the ACCESS-Europe Phase I trial. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013 Oct;44(4):e280–8.
127. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *European heart journal*. 2010 Jun;31(11):1373–81.
128. Lesevic H, Sonne C, Braun D, Orban M, Pache J, Kastrati A, et al. Acute and Mid-term Outcome After MitraClip Therapy in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Left Ventricular Dysfunction. *The American Journal of Cardiology*. 2015 Sep;116(5):749–56.
129. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C, et al. MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *European journal of heart failure*. 2011 May;13(5):569–76.
130. Rudolph V, Schirmer J, Franzen O, Schlüter M, Seiffert M, Treede H, et al. Bivalvular transcatheter treatment of high-surgical-risk patients with coexisting severe aortic stenosis and significant mitral regurgitation. *International journal of cardiology*. 2013 Aug 10;167(3):716–20.

131. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012 Oct 1;33(19):2451–96.
132. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001 Oct;122(4):674–81.
133. Mahmoud HM, Al-Ameen AM, Hassan MH, Badr T, Niem H, Shaheen AA, et al. The value of three-dimensional color Doppler trans-esophageal echocardiography in predicting the number of MitraClip devices needed during the procedure. *The Egyptian heart journal : (EHJ) : official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*. 2017 Dec;69(4):247–51.
134. Argenziano M, Skipper E, Heimansohn D, Letsou G V, Woo YJ, Kron I, et al. Surgical revision after percutaneous mitral repair with the MitraClip device. *The Annals of thoracic surgery*. 2010 Jan;89(1):72–80; discussion p. 80.
135. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper-heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *European Heart Journal*. 2013 Jun 1;34(21):1597–606.
136. Petrov I, Stankov Z, Zlatareva N, Tasheva I, Dimitrov E, Getsov Y, Dotseva M. Percutaneous implantation of Mitraclip in patients with mitral regurgitation and heart failure. description of the methodology and literature review. *Bulgarian cardiology* 2019;2:26-35.
137. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Apr;364(15):1395–406.
138. Glower D, Ailawadi G, Argenziano M, Mack M, Trento A, Wang A, et al. EVEREST II randomized clinical trial: Predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012 Apr;143(4):S60–3.
139. Herrmann HC, Gertz ZM, Silvestry FE, Wiegers SE, Woo YJ, Herrmiller J, et al. Effects of Atrial Fibrillation on Treatment of Mitral Regurgitation in the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Apr;59(14):1312–9.
140. Armstrong EJ, Rogers JH, Swan CH, Upadhyaya D, Vilorio E, McCulloch C, et al. Echocardiographic predictors of single versus dual MitraClip device implantation and long-term reduction of mitral regurgitation after percutaneous repair. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013 Mar;n/a-n/a.
141. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, et al. 4-Year Results of a Randomized Controlled Trial of Percutaneous Repair Versus Surgery for Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Jul;62(4):317–28.
142. Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, Kar S, Herrmann HC, Wang A, et al. Improved Functional Status and Quality of Life in Prohibitive Surgical Risk Patients With Degenerative Mitral Regurgitation After Transcatheter Mitral Valve Repair. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jul;64(2):182–92.
143. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, et al. Percutaneous Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation in High-Risk Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jul;64(2):172–81.
144. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized

- Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Dec;66(25):2844–54.
145. Ailawadi G, Lim DS, Mack MJ, Trento A, Kar S, Grayburn PA, et al. One-Year Outcomes After MitraClip for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2019 Jan;139(1):37–47.
 146. Kar S, Feldman T, Qasim A, Trento A, Kapadia S, Pedersen W, et al. Five-year outcomes of transcatheter reduction of significant mitral regurgitation in high-surgical-risk patients. *Heart*. 2019 Nov;105(21):1622–8.
 147. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec;379(24):2307–18.
 148. Arnold S V., Chinnakondepalli KM, Spertus JA, Magnuson EA, Baron SJ, Kar S, et al. Health Status After Transcatheter Mitral-Valve Repair in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 May;73(17):2123–32.
 149. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, Kar S, Lim DS, Zaroff JG, et al. Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Dec;74(24):2969–79.
 150. Arnold S V., Stone GW, Mack MJ, Chhatriwalla AK, Austin BA, Zhang Z, et al. Health Status Changes and Outcomes in Patients With Heart Failure and Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 May;75(17):2099–106.
 151. Jung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu J, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *European Journal of Heart Failure*. 2019 Dec;21(12):1619–27.
 152. Mack MJ, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Cardiovascular outcomes assessment of the MitraClip in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation: design and rationale of the COAPT trial. *Am Heart J* 2018; 205: 1-11.
 153. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395-1406. doi:10.1056/NEJMoa1009355.
 154. Ailawadi G, Lim DS, Mack MJ, et al. One-Year Outcomes After MitraClip for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2019;139(1):37-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031733.
 155. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-2306. doi:10.1056/NEJMoa1805374.
 156. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous Mitral Valve Interventions in the Real World. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Sep;62(12):1052–61.
 157. Schillinger W, Hünlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U, et al. Acute outcomes after MitraClip® therapy in highly aged patients: results from the German TRANScatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *EuroIntervention*. 2013 May;9(1):84–90.
 158. Grasso C, Capodanno D, Scandura S, Cannata S, Immè S, Mangiafico S, et al. One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP Registry). *The American journal of cardiology*. 2013 May;111(10):1482–7.
 159. Armoiry X, Brochet E, Lefevre T, Guerin P, Dumonteil N, Himbert D, et al. Initial

- French experience of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip: a multi-centre national registry. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013 May;106(5):287–94.
160. Sürder D, Pedrazzini G, Gaemperli O, Biaggi P, Felix C, Rufibach K, et al. Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. *Heart (British Cardiac Society)*. 2013 Jul;99(14):1034–40.
 161. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Sep;64(9):875–84.
 162. Estévez-Loureiro R, Settergren M, Winter R, Jacobsen P, Dall'Ara G, Sondergaard L, et al. Effect of gender on results of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with MitraClip system. *The American journal of cardiology*. 2015 Jul;116(2):275–9.
 163. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jan;59(2):130–9.
 164. Kar S, Lim D, Smalling R, Whisenant B, Rammohan C, Fail P, et al. THE EVEREST II REALISM CONTINUED ACCESS STUDY: EFFECTIVENESS OF TRANSCATHETER REDUCTION OF SIGNIFICANT MITRAL REGURGITATION IN SURGICAL CANDIDATES. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Mar;61(10):E1959.
 165. von Bardeleben RS, Hink U, Boekstegers P, Schillinger W, Lubos E, Ouarrak T, et al. Percutaneous mitral valve repair: mitra clip in functional versus degenerative disease – initial results in a prospective cohort of the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. In: *ESC Congress 2014. European Heart Journal*; 2014.
 166. Zuern CS, Bauer A, Lubos E, Boekstegers P, Puls M, Bardeleben RS V, et al. Influence of non-cardiac comorbidities on outcome after percutaneous mitral valve repair: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015 Dec;104(12):1044–53.
 167. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, et al. Gender-related clinical and echocardiographic outcomes at 30-day and 12-month follow up after MitraClip implantation in the GRASP registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2015 Apr;85(5):889–97.
 168. Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B, von Bardeleben RS, Butter C, et al. Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: Experience in 828 patients from the German TRANScatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015 Oct;86(4):728–35.
 169. Butter C, Franzen O, Treede H, Hausleiter J, Schafer U, Ussia G. Analysis of outcomes at 12 months by mitral regurgitation etiology in the ACCESS-EUROPE phase I study. *EuroIntervention*. 2013;9(84).
 170. Hoffman I. Analysis of outcomes at 12 months by gender in the ACCESS-EUROPE Phase I Study. In: *PCR London Valves*. London, UK; 2013.
 171. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *European Heart Journal*. 2016 Feb;37(8):703–12.

172. Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):172-181. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.062.
173. Baron SJ, Wang K, Arnold S V., Magnuson EA, Whisenant B, Brieke A, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Mitral Valve Repair Versus Medical Therapy in Patients With Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2019 Dec 3;140(23):1881–91.
174. Sakamaki H, Nakao K, Matsumoto T, Inoue S. Cost-effectiveness analysis of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip delivery system for patients with mitral regurgitation in Japan. *Journal of Medical Economics*. 2019 Dec 2;22(12):1312–20.
175. Armeni P, Boscolo PR, Tarricone R, Capodanno D, Maggioni AP, Grasso C, et al. Real-world cost effectiveness of MitraClip combined with Medical Therapy Versus Medical therapy alone in patients with moderate or severe mitral regurgitation. *International Journal of Cardiology*. 2016 Apr;209:153–60.
176. Guerin P, Bourguignon S, Jamet N, Marque S. MitraClip therapy in mitral regurgitation: a Markov model for the cost-effectiveness of a new therapeutic option. *Journal of Medical Economics*. 2016 Jul 2;19(7):696–701.
177. Asgar AW, Khairy P, Guertin M-C, Cournoyer D, Ducharme A, Bonan R, et al. Clinical outcomes and economic impact of transcatheter mitral leaflet repair in heart failure patients. *Journal of Medical Economics*. 2017 Jan 2;20(1):82–90.
178. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde M-F, de Groote P, Jondeau G, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *European journal of heart failure*. 2013 Apr;15(4):465–76.
179. Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, Pulignano G, Del Sindaco D, Stefenelli C, et al. Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2005 Dec;7(7):1112–7.

Иво Петров ♦ Славейко Джамбазов
Лечение на умерена до тежка и тежка първична
или вторична митрална регургитация при пациенти,
неподходящи за хирургия на митралната клапа,
чрез системата за транскатетърно възстановяване
на митралната клапа MitraClip®

Корица
МИЛЕНА ТРАЙКОВА
Издателство
„ЗАХАРИЙ СТОЯНОВ“
office@zstoyanov.com

Формат 16/70/100
Печатни коли 16

Печат
„МИГ ПРИНТ“ ЕООД