

Препоръки на ESC/EACTS 2021 за лечение на клапни сърдечни заболявания

Разработено от работната група за лечение на клапните сърдечни заболявания на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Европейска асоциация по кардио-торакална хирургия (EACTS)

Автори/Членове на работната група: Alec Vahanian * (ESC председател) (Франция), Friedhelm Beyersdorf*¹ (EACTS председател) (Германия), Fabien Praz (ESC координатор на работната група) (Швейцария), Milan Milojevic¹ (EACTS координатор на работната група) (Сърбия), Stephan Baldus (Германия), Johann Bauersachs (Германия), Davide Capodanno (Италия), Lenard Conradi¹ (Германия), Michele De Bonis¹ (Италия), Ruggero De Paulis¹ (Италия), Victoria Delgado (Нидерландия), Nick Freemantle¹ (Обединено кралство), Martine Gilard (Франция), Kristina H. Naugaa (Норвегия), Anders Jeppsson¹ (Швеция), Peter Jüni (Канада), Luc Pierard (Белгия), Bernard D. Prendergast (Обединено кралство), J. Rafael Sadaba¹ (Испания), Christophe Tribouilloy (Франция), Wojtek Wojakowski (Полша), ESC/EACTS Scientific Document Group

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• BAYER • Pfizer • NOVARTIS • teva • Boehringer Ingelheim • AstraZeneca • sopharma •

* Авторы-кореспонденти: Alec Vahanian, UFR Medecine, Université de Paris, site Bichat, 16 rue Huchard, 75018 Paris, France; and LVTS INSERM U1148, GH Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. Tel: + 33 6 63 15 56 68, E-mail: alec.vahanian@gmail.com; Friedhelm Beyersdorf, Department of Cardiovascular Surgery, University Heart Center, University Hospital Freiburg, Germany; and Medical Faculty of the Albert-Ludwigs-University, Freiburg, Germany, Hugstetterstr. 55, D-79106 Freiburg, Germany. Tel: +49 761 270 28180. E-mail: friedhelm.beyersdorf@uniklinik-freiburg.de

Принадлежност на авторите/членовете на работната група: изброени в Информация за авторите. Комитет по препоръки за клиничната практика на ESC (CPG): изброени в Приложението.

Съвет на EACTS: посочени в Приложението.

¹ Представители на Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия (EACTS)

Субспециални общности на ESC, участвали в разработването на този документ:

Асоциации: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council on Valvular Heart Disease.

Работни групи: Сърдечно-съдова хирургия, Тромбоза.

Пациентски форум

Съдържанието на тези препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC)/Европейската асоциация за кардио-торакална хирургия (EACTS) е публикувано само за лична и образователна употреба. Не се разрешава търговска употреба. Никоя част от Препоръките на ESC/EACTS не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC и EACTS. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмено искане до Oxford University Press, издателя на *European Heart Journal* и страната, упълномощена да обработва такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC/EACTS представят възгледите на ESC и EACTS и са създадени след внимателно съобразяване с научните и медицински познания и наличните доказателства към момента на публикуването им. ESC и EACTS не носят отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или неяснота между Препоръките на ESC/EACTS и всякакви други официални препоръки или насоки, издадени от съответните органи за обществено здравеопазване, по-специално във връзка с доброто използване на здравните грижи или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC/EACTS, когато правят клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; въпреки това, препоръките на ESC/EACTS не отменят по никакъв начин личната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения съобразявайки се със здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с него/нея, а когато е подходящо и/или необходимо с тез, които се грижат за пациента. Препоръките на ESC/EACTS не освобождават здравните специалисти от пълно и внимателно разглеждане на съответните официални актуализирани препоръки или насоки, издадени от компетентните органи за обществено здравеопазване, за да управляват случая при всеки пациент в светлината на научно приетите данни в съответствие с техните съответни етични и професионални задължения. Отговорност на здравния специалист е също да провери приложимите правила и разпоредби, свързани с лекарствата и медицинските изделия по време на предписването.

Тази статия е публикувана съвместно с разрешение в *European Heart Journal* и *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. © Европейското кардиологично дружество и Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия 2021. Всички права запазени. Статите са идентични, с изключение на незначителни стилистични и правописни разлики съответни на стила на всяко списание. При цитиране на тази статия може да се използва който и да е от двата цитата. За разрешения, моля, изпратете имейл до journals.permissions@oup.com.

Рецензенти на документите: Franz-Josef Neumann (ESC Координатор на прегледа) (Германия), Patrick Myers¹ (EACTS Координатор на прегледа) (Швейцария), Magdy Abdelhamid (Египет), Stephan Achenbach (Германия), Riccardo Asteggiano (Италия), Fabio Barili¹ (Италия), Michael A. Borger (Германия), Thierry Carrel¹ (Швейцария), Jean-Philippe Collet (Франция), Dan Foldager (Дания), Gilbert Habib (Франция), Christian Hassager (Дания), Alar Irs¹ (Естония), Bernard Iung (Франция), Marjan Jahangiri¹ (Обединено кралство), Hugo A. Katus (Германия), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Steffen Massberg (Германия), Christian E. Mueller (Швейцария), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Philippe Pibarot (Канада), Amina Rakisheva (Казахстан), Marco Roffi (Швейцария), Andrea Rubboli (Италия), Evgeny Shlyakhto (Русия), Matthias Siepe¹ (Германия), Marta Sitges (Испания), Lars Sondergaard (Дания), Miguel Sousa-Uva¹ (Португалия), Guisepe Tarantini (Италия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Всички експерти, участващи в разработването на тези насоки, са подали декларации за интерес. Те са събрани в доклад и публикувани в допълнителен документ едновременно с препоръките. Докладът е достъпен и на уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines

SD За допълнителните данни (Supplementary Data), които включват основна информация и подробно обсъждане на данните, които са предоставили основата за препоръките, вижте *European Heart Journal* онлайн.

Редактор: проф. д-р Диана Крумова Трендафилова-Лазарова, MD, PhD, Fellow ESC.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 28 август 2021 г.

Ключови думи Препоръки • клапна сърдечна болест • клапна болест • клапна хирургия • перкутанна клапна интервенция • аортна регургитация • аортна стеноза • митрална регургитация • митрална стеноза • трикуспидална регургитация • трикуспидална стеноза • сърдечни клапни протези

Съдържание

Съкращения и акроними	3
1. Увод	5
2. Въведение	6
2.1. Защо се нуждаем от нови препоръки при клапна сърдечна болест?	6
2.2. Методология	7
2.3. Съдържание на тези препоръки	12
2.4. Нов формат на препоръките	12
2.5. Как да използваме тези препоръки	12
3. Общи коментари	12
3.1. Концепции за сърдечен тим и сърдечен клапнен център	12
3.2. Оценка на пациента	14
3.2.1. Клинична оценка	14
3.2.2. Ехокардиография	14
3.2.3. Други неинвазивни изследвания	14
3.2.4. Инвазивни изследвания	15
3.2.5. Оценка за коморбидност	15
3.3. Рисква стратификация	15
3.3.1. Рискови скорове	15
3.3.2. Други фактори	15
3.4. Аспекти, свързани с пациента	16
3.5. Местни ресурси	16
3.6. Лечение на свързани състояния	16
3.6.1. Коронарна артериална болест	16
3.6.2. Предсърдно мъждене	16
3.7. Ендокардитна профилактика	17
3.8. Профилактика на острия ставен ревматизъм	17
4. Аортна регургитация	17
4.1. Оценка	17
4.1.1. Ехокардиография	17
4.1.2. Компютърна томография и сърдечен магнитен резонанс	18
4.2. Показания за интервенция	18
4.3. Медикаментозна терапия	20
4.4. Серийни тестове	20

4.5. Специални популации пациенти	21
5. Аортна стеноза	21
5.1. Оценка	21
5.1.1. Ехокардиография	21
5.1.2. Допълнителни диагностични и прогностични параметри	23
5.1.3. Диагностична обработка преди TAVI	23
5.2. Показания за интервенция (SAVR или TAVI)	24
5.2.1. Симптомна аортна стеноза	25
5.2.2. Безсимптомна аортна стеноза	25
5.2.3. Видът интервенция	25
5.3. Медикаментозна терапия	27
5.4. Серийни тестове	27
5.5. Специални популации пациенти	28
6. Митрална регургитация	28
6.1. Първична митрална регургитация	28
6.1.1. Оценка	28
6.1.2. Показания за интервенция	29
6.1.3. Медикаментозна терапия	30
6.1.4. Серийно тестване	30
6.1.5. Специални популации	30
6.2. Вторична митрална регургитация	31
6.2.1. Оценка	31
6.2.2. Медикаментозна терапия	32
6.2.3. Показания за интервенция	32
7. Митрална стеноза	34
7.1. Ревматична митрална стеноза	34
7.1.1. Оценка	34
7.1.2. Показания за интервенция	34
7.1.3. Медикаментозна терапия	35
7.1.4. Серийно тестване	35
7.1.5. Специални пациентски популации	35
7.2. Дегенеративна митрална стеноза с ануларна митрална калциноза	37
7.2.1. Оценка	37
7.2.2. Показания за интервенция	37
8. Трикуспидална регургитация	37
8.1. Оценка	37
8.2. Показания за интервенция	38

8.3. Медицинска терапия.....	39
9. Трикуспидална стеноза.....	39
9.1. Оценка.....	40
9.2. Показания за интервенция.....	40
9.3. Медикаментозна терапия.....	40
10. Комбинирани и многоклапни заболявания.....	40
11. Клапни протези.....	41
11.1. Избор на клапна протеза.....	41
11.2. Базална оценка и проследяване.....	42
11.3. Антитромбозно лечение.....	42
11.3.1. Механични протези.....	42
11.3.2. Биопротези.....	43
11.3.3. Клапна корекция.....	45
11.4. Лечение на клапна протезна дисфункция и усложнения.....	47
11.4.1. Структурна дегенерация на биологичната протеза.....	47
11.4.2. Не-структурна клапна дисфункция.....	47
11.4.3. Ендокардит.....	47
11.4.4. Тромбоза.....	47
11.4.5. Сърдечна недостатъчност.....	48
12. Лечение по време на несърдечна хирургия.....	48
12.1. Предоперативна оценка.....	48
12.2. Специфични клапни лезии.....	48
12.2.1. Аортна стеноза.....	48
12.2.2. Митрална стеноза.....	49
12.2.3. Аортна и митрална регургитация.....	49
12.3. Периоперативно мониториране.....	49
13. Поведение по време на бременност.....	49
13.1. Поведение преди бременността.....	49
13.2. Поведение по време на бременност.....	49
13.2.1. Пациенти с нативна клапна болест.....	49
13.2.2. Механична протеза.....	49
14. Ключови послания.....	50
15. Пропуски в доказателствата.....	51
16. Послания „Какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките.....	52
17. Допълнителни данни.....	55
18. Информация за авторите.....	55
19. Приложение.....	56
20. Източници.....	57

Таблицы на препоръките

Препоръки за лечение на КАБ при пациенти с КСБ.....	16
Препоръки за лечение на предсърдно мъждене при пациенти с нативна КСБ.....	17
Препоръки върху показанията за хирургия при (А) тежка аортна регургитация и (В) аневризма на аортния корен или тубуларната част на възходящата аортата (независимо от тежестта на аортната регургитация).....	19
Препоръки върху показанията за интервенция при симптомна (А) и безсимптомна (В) аортна стеноза и препоръчван начин на интервенция (С).....	26
Препоръки за показания за интервенция при тежка първична митрална регургитация.....	30
Препоръки върху показанията за интервениране на митралната клапа при тежка хронична вторична митрална регургитация.....	34
Препоръки върху показанията за перкутанна митрална комисуротомия и операция на митралната клапа при клинично значима (умерена или тежка) митрална стеноза (клапна площ $\leq 1.5 \text{ cm}^2$).....	35

Препоръки за показания за интервенция при болест на трикуспидалната клапа.....	40
Препоръки за избор на протезна клапа.....	41
Препоръки за провеждане на антитромботична терапия след имплантиране на клапна протеза или клапна корекция в периоперативния и следоперативния период.....	44
Препоръки за лечение на протезна клапна дисфункция.....	48

Списък на таблиците

Таблица 1. Класове на препоръките.....	6
Таблица 2. Нива на доказателственост.....	6
Таблица 3. Какво е новото.....	7
Таблица 4. Изисквания към център за сърдечни клапи.....	12
Таблица 5. Ехокардиографски критерии за дефиницията тежка аортна клапна регургитация.....	18
Таблица 6. Клинични, анатомични и процедурни фактори, които влияят върху избора на метод на лечение при даден пациент.....	23
Таблица 7. Критерии за тежка митрална регургитация, на базата на 2D ехокардиография.....	29
Таблица 8. Противопоказания за перкутанна митрална комисуротомия при ревматична митрална стеноза.....	35
Таблица 9. Ехокардиографски критерии за степенуване на тежестта на трикуспидалната регургитация.....	38
Таблица 10. Целево международно нормализирано отношение за механични протези.....	43

Списък на фигурите

Фигура 1. Централна илюстрация: Ориентирана към пациента преценка за интервенция.....	13
Фигура 2. Поведение при пациенти с аортна регургитация.....	20
Фигура 3. Интегрирана образна оценка на аортна стеноза.....	22
Фигура 4. Лечение на пациенти с тежка аортна стеноза.....	24
Фигура 5. Лечение на пациенти с тежка хронична първична митрална регургитация.....	31
Фигура 6. Подход при пациенти с хронична тежка вторична митрална регургитация.....	33
Фигура 7. Лечение на клинично значима ревматична митрална стеноза ($\text{MVA} \leq 1.5 \text{ cm}^2$).....	36
Фигура 8. Поведение при трикуспидална регургитация.....	39
Фигура 9. Антитромботична терапия при клапни протези.....	45
Фигура 10. Подход при лявостранна обструктивна и необструктивна тромбоза на механична протеза.....	46
Фигура 11. Подход с несърдечна хирургия (NCS) при пациенти с тежка аортна стеноза.....	50

Съкращения и акроними

2D	Two-dimensional Двуизмерен/а/о/и
3D	Three-dimensional Триизмерен/а/о/и

ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor Инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим	ESC	European Society of Cardiology Европейско кардиологично дружество
ACS	Acute coronary syndrome	EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск
ОКС	Остър коронарен синдром	FFP	Fresh frozen plasma Прясно замразена плазма
AF	Atrial fibrillation	GDMT	Guideline-directed medical treatment therapy Ръководена от препоръките медицинска терапия
ПМ	Предсърдно мъждене	HALT	Hypo-attenuated leaflet thickening Хипо-атенюирано задебеляване на платната
ARB	Angiotensin receptor blocker Ангиотензин-рецепторен блокатор	HTx	Heart transplantation
ARC-HBR	Academic Research Consortium – High Bleeding Risk Академичен изследователски консорциум – висок хеморагичен риск	СТ	Сърдечна трансплантация
ASA	Acetylsalicylic acid	INR	International normalized ratio Международно нормализирано отношение
ACA	Ацетилсалицилова киселина	i.v.	Intravenous Интравенозен/а/о/и
AVA	Aortic valve area	LA	Left atrium/left atrial
АКП	Аортна клапна площ	ЛП	Ляво предсърдие/левопредсърден/а/о/и
BAV	Balloon aortic valvuloplasty	LAA	Left atrial appendage
БАВ	Балонна аортна валвулопластика	ЛПУ	Левопредсърдно ухо
BHV	Biological heart valve	LMWH	Low-molecular-weight heparin Хепарин с ниско молекулно тегло
БСК	Биологична сърдечна клапа	LV	Left ventricle/left ventricular
BVF	Bioprosthetic valve failure Биопротезна клапна недостатъчност	ЛК	Лява камера/левокамерен/а/о/и
BNP	B-type natriuretic peptide В-тип натриуретичен пептид	LVAD	Left ventricular assist devices Устройство за левокамерно асистирание
BP	Blood pressure	LVEDD	Left ventricular end-diastolic diameter
АН	Артериално налягане	ЛКТДД	Левокамерен теледиастолен диаметър
BSA	Body surface area Площ на телесната повърхност	LVEF	Left ventricular ejection fraction
CABG	Coronary artery bypass grafting	ЛКИФ	Левокамерна изтласкваща фракция
КАБГ	Коронарен артериален байпас-графт	LVESD	Left ventricular end-systolic diameter
CAD	Coronary artery disease	ЛКТСД	Левокамерен телесистолен диаметър
КАБ	Коронарна артериална болест	LVOT	Left ventricular outflow tract
CCT	Cardiac computed tomography	ЛКИТ	Левокамерен изходен тракт
СКТ	Сърдечна компютърна томография	MAC	Mitral annular calcification Митрална ануларна калцификация
CI	Confidence interval Доверителен интервал	MHV	Mechanical heart valve
CMR	Cardiac magnetic resonance	MCK	Механична сърдечна клапа
СМР	Сърдечен магнитен резонанс	MIDA	Mitral Regurgitation International Database Международна база данни за митрална регургитация
CRT	Cardiac resynchronization therapy Сърдечна ресинхронизираща терапия	MVA	Mitral valve area
СТ	Computed tomography	МКП	Митрална клапна площ
КТ	Компютърна томография	NCS	Non-cardiac surgery Несърдечна хирургия
DAPT	Dual antiplatelet therapy Двойна антитромбоцитна терапия	NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant Невитамин Кантагонистичен перорален антикоагулант
ΔPm	Mean pressure gradient Среден градиент на налягането	NYHA	New York Heart Association Ню-йоркска сърдечна асоциация
DSE	Dobutamine stress echocardiography Добутамин стрес ехокардиография	OAC	Oral anticoagulation Перорална антикоагулация
DVI	Doppler velocity index/dimensionless index Доплеров индекс на скоростта/безразмерен индекс	PCC	Prothrombin complex concentration Концентрация на протромбиновия комплекс
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery Европейска асоциация по кардио-торакална хирургия	PCI	Percutaneous coronary intervention
ECG	Electrocardiogram	ПКИ	Перкутанна коронарна интервенция
ЕКГ	Електрокардиограма	PET	Positron emission tomography
EDV	End-diastolic velocity Теледиастолна скорост	ПЕТ	Позитрон-емисионна томография
EROA	Effective regurgitant orifice area Ефективна площ на регургитационния отвор		

PISA	Proximal isovelocity surface area Проксимална едно-скоростна повърхностна площ
PMC	Percutaneous mitral commissurotomy
ПМК	Перкутанна митрална комисуротомия
PMR	Primary mitral regurgitation
ПМР	Първична митрална регургитация
PPM	Patient-prosthesis mismatch Несъответствие между пациент и протеза
PROM	Predicted risk of mortality Прогнозиран риск от смъртност
RCT	Randomized controlled trial Рандомизирано контролирано изпитване
RV	Right ventricle/right ventricular
ДК	Дясна камера/деснокамерен/а/о/и
SAPT	Single antiplatelet therapy Единична антитромбоцитна терапия
SAVR	Surgical aortic valve replacement Хирургична смяна на аортна клапа
SMR	Secondary mitral regurgitation
BMP	Вторична митрална регургитация
SPAP	Systolic pulmonary arterial pressure Систолно белодробно артериално налягане
STS	Society of Thoracic Surgeons Дружество на гръдните хирурзи
SVD	Structural valve deterioration Износване на клапната структура
SVi	Stroke volume index Индекс на ударния обем
TAPSE	Tricuspid annular pulmonary systolic excursion Трикуспидална ануларна пулмонална систолна екскурзия
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation Транскастетърна аортна клапна имплантация
TE	Thromboembolism Тромбоемболизъм
TEER	Transcatheter edge-to-edge repair Транскастетърна интервенция ръб до ръб
TTVI	Transcatheter tricuspid valve intervention Транскастетърна интервенция на трикуспидалната клапа
TOE	Transoesophageal echocardiography Транс-езофагеална ехокардиография
TTE	Transthoracic echocardiography Трансторакална ехокардиография
TVI	Time-velocity integral Интеграл време-скорост
TVR	Tricuspid valve replacement or repair Смяна или корекция на трикуспидалната клапа
UFH	Unfractionated heparin Нефракциониран хепарин
VHD	Valvular heart disease
КСБ	Клапна сърдечна болест
VKA	Vitamin K antagonist Витамин К антагонист
Vmax	Peak transvalvular velocity Пикова трансклапна скорост

1. Увод

Препоръките обобщават и оценяват наличните доказателства с цел да помогнат на здравните специалисти да предложат най-добрите стратегии за лечение при конкретен пациент с дадено състояние. Препоръките и техните насоки трябва да улеснят вземането на решения на здравните специалисти в ежедневната им практика. Всъщност, окончателните решения относно отделен пациент трябва да бъдат взети от отговорния(ите) здравен(ни) специалист(и) след консултация с пациента и болногледача, както е подходящо.

През последните години бяха издадени голям брой препоръки от Европейското кардиологично дружество (ESC) и неговите партньори, като Европейската асоциация за кардио-торакална хирургия (EACTS), както и от други общества и организации. Поради въздействието им върху клиничната практика са създадени качествени критерии за разработка на препоръки, за да направят всички решения прозрачни за потребителя. Насоките за формулиране и издаване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Насоките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и се актуализират редовно.

В допълнение към публикуването на Препоръки за клиничната практика, ESC изпълнява програмата EBPO-наблюдателна изследователска програма (EURObservational Research Programme) на международни регистри за сърдечно-съдовите заболявания и интервенции, които са от съществено значение за оценка на диагностичните/терапевтичните процеси, използването на ресурси и спазването на насоките. Тези регистри имат за цел да осигурят по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и по света, на базата на висококачествени данни, събрани по време на рутинната клинична практика.

Членовете на тази работна група бяха избрани от ESC и EACTS, включително представителство на съответните групи ESC и EACTS подспециалности, за да представляват професионалистите, ангажирани с медицинските грижи за пациенти с тази патология. Избрани експерти в областта извършиха цялостен преглед на публикуваните доказателства за поведението при дадено състояние, съгласно Комитета за клинични препоръки на ESC (CPG). Беше извършена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск/полза. Доказателственото ниво и силата на конкретни варианти на подход бяха претеглени и степенувани според предварително определени скали, както е посочено по-долу.

Експертите от панелите за написване и рецензиране предоставиха форма за декларация на интереси за всички взаимоотношения, които биха могли да бъдат възприети като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Техните декларации за интереси бяха разгледани в съответствие с правилата за деклариране на интереси в ESC и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>), събрани за в доклад и са публикувани в допълнителен документ, едновременно с Препоръките.

Този процес осигурява прозрачност и предотвратява потенциални противоречия в процесите на разработка и проверка. Всички промени в декларациите за интереси, възникнали през периода на писане, бяха съобщени на ESC и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова подкрепа от ESC и EACTS, без никакво участие от здравната индустрия.

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост A	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
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.

ESC CPG наблюдава и координира изготвянето на нови препоръки. Комитетът е отговорен и за процеса на одобрение на тези препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на задълбочен преглед от CPG и външни експерти. След съответните ревизии, насоките се подписват от всички експерти, участващи в работната група. Окончателният документ се подписва от CPG за публикуване в European Heart Journal и European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. Насоките бяха разработени след внимателно съобразяване с научните и медицинските познания, и наличните доказателства към момента на тяхното датиране.

Задачата за разработване на Препоръки на ESC/EACTS включва и създаване на образователни инструменти и програми за прилагане на насоките, включително съкратени джобни версии на насоки, обобщаващи слайдове, обобщени карти за неспециалисти и електронна версия за дигитални устройства (смартфони и др.). Тези версии са съкратени, така че за по-подробна информация, потребителят трябва винаги да има достъп до пълната текстовата версия на Препоръките, която е свободно достъпна чрез уебсайта на ESC и EACTS и се помещава в уебсайта на EHJ и EJCTS. Националните кардиологични дружества на ESC се насърчават да одобряват, приемат, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Необходими са програми за прилагане, тъй като е доказано, че резултатът от заболяването може да бъде благоприятно повлиян от цялостното прилагане на клиничните насоки.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC/EACTS, когато прилагат клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Всъщност, Препоръките на ESC/EACTS не отменят по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения с оглед на здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с този пациент или лицето полагашо грижи за пациента, когато е уместно и/или е необходимо. Отговорност на медицинския специалист е също така да проверява правилата и разпоредбите, приложими във всяка страна за лекарствата и устройствата към момента на предписването им.

2. Въведение

2.1. Защо се нуждаем от нови препоръки при клапна сърдечна болест?

След публикуването на предишната версия на Препоръките за поведение при клапна сърдечна болест (VHD) през 2017 г., се натрупаха нови доказателства, особено по следните теми:

- Епидемиология: честотата на дегенеративната етиология се е увеличила в индустриализираните страни, докато, за съжаление, ревматичните сърдечни заболявания все още се наблюдават твърде често в много части на света.¹⁻³
- Актуалните практики по отношение на интервенциите и медицинското управление бяха анализирани в нови проследявания на национално и европейско ниво.
- Неинвазивната оценка с помощта на триизмерна (3D) ехокардиография, сърдечна компютърна томография (СКТ), сърдечен магнитен резонанс (СМР) и биомаркери играе все по-централна роля.
- Нови дефиниции за тежест на вторичната митрална регургитация (SMR) на базата на резултатите от проучвания върху интервенцията.
- Нови доказателства за анти тромботични терапии, водещи до нови препоръки при пациенти с хирургични или транскатетърни биопротези за свързване по време на периперативните периоди и в дългосрочен план. Препоръката за перорални не-витами К антагонисти (NOACs) беше засилена при пациенти с нативна клапна болест, с изключение на значителната митрална стеноза, и при тези с биопротези.
- Рискава стратификация на тайминга на интервенцията. Това се отнася най-вече за (i) оценката на прогресията при безсимптомни пациенти на базата на скорошни надлъжни проучвания, предимно при аортна стеноза, и (ii) интервенции при високорискови пациенти, при които безполезността трябва да се избягва. По отношение на този последен аспект, ролята на уязвимостта се подчертава.
- Резултати и показания за интервенция:
 - Изборът на типа интервенция: настоящите доказателства засилват критичната роля на сърдечния тим, който трябва да интегрира клинични, анатомични и процедурни характеристики отвъд конвенционалните скорове и информиран избор на лечение на пациента.
 - Хирургия: нарастващият опит и безопасност на процедурите доведе до разширяване на показанията за по-ранна интервенция при асимптоматични пациенти с аортна стеноза, аортна регургитация или митрал-

на регургитация и подчертават предпочитанията за корекция на клапата, когато се очаква да бъде трайна. Особен акцент се поставя върху необходимостта от по-задълбочена оценка и по-ранна хирургия при трикуспидална регургитация.

- Транскатетърни техники: (i) По отношение на транскатетърната имплантация на аортна клапа (TAVI), нова информация от рандомизирани проучвания, сравняващи TAVI спрямо хирургия при пациенти с нисък риск с проследяване от 2 години, доведе до необходимост от изясняване на кои видове пациенти трябва се вземат предвид за всеки вид интервенция. (ii) Транскатетърно възстановяване от рбб до рбб (TEER) се използва все по-често при SMR и е оценено спрямо оптимална медицинска терапия, което води до надграждане на препоръката. (iii) По-големият брой изследвания върху транскатетърна имплантация на клапа след неуспех на хирургични биопротези послужиха като основа за надграждане на показанията за нея. (iv) И накрая, окуражаващият предварителен опит с транскатетърни интервенции върху трикуспидалната клапа (TTVI) подсказва потенциална роля на това лечение при неоперабилни пациенти, въпреки че това трябва да бъде потвърдено чрез допълнителна оценка.

Новите доказателства, описани по-горе, направиха необходимата ревизия на препоръките.

2.2. Методология

При подготовката на тези Препоръките при VHD 2021 г. беше създадена за първи път група по методология, която да подпомогне работната група за събиране и интерпретация на доказателствата, подкрепящи конкретни препоръки. Групата се състави от двама делегати на Европейското дружество по кардиология (ESC) и двама делегати на Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия (EACTS), които бяха и членове на работната група. Въпреки че основните дейности на групата се отнасят до главата върху аортната стеноза и SMR, тя

Таблица 3: Какво е новото

Ново или ревизирано	Препоръки във версия 2017	Клас	Препоръки във версия 2021	Клас
Раздел 3: Подход към предсърдното мъждене при пациенти с нативна VHD				
Ревизирано	Може да се вземе предвид хирургично изрязване или външно клипиране на ЛПУ при пациенти, подложени на клапна операция.	IIb	Трябва да се вземе предвид оклузия на ЛПУ за намаляване на тромбоемболичния риск при пациенти с ПМ и CHA ₂ DS ₂ VASc скор ≥ 2 , подложени на клапна хирургия.	IIa
Ревизирано	NOACs трябва да се разглеждат като алтернатива на VKAs при пациенти с аортна стеноза, аортна регургитация и митрална регургитация явяваща се с ПМ.	IIa	За превенция на инсулт при пациенти с ПМ, които отговарят на условията за ОАК, NOACs се препоръчват за предпочитане пред VKAs при пациенти с аортна стеноза, аортна и митрална регургитация.	I
Раздел 4. Препоръки върху показанията за операция при тежка аортна регургитация				
Ревизирано	Хирургия е показана при безсимптомни пациенти с фракция на изтласкване в покой $\leq 50\%$.	I	Хирургия се препоръчва при безсимптомни пациенти с ЛКТСД >50 mm или ЛКТДД >25 mm/m ² BSA (при пациенти с малък размер на тялото), или ЛКИФ в покой $\leq 50\%$.	I
	Хирургия трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти с фракция на изтласкване в покой $>50\%$ с тежка ЛК дилатация: ЛКТДД >70 mm или ЛКТДД >50 mm (или ЛКТСД >25 mm/m ² BSA при пациенти с малък телесен размер). Раздел 4. Препоръки върху показанията за операция при тежка аортна регургитация.	IIa		

Продължава

<i>Продължение</i>				
Ново			Нова хирургия може да се обмисли при безсимптомни пациенти с ЛКТСД $>20 \text{ mm/m}^2$ BSA (особено при пациенти с малък размер на тялото) или ЛКИФ в покой $\leq 55\%$, ако операцията е с нисък риск.	IIb
Ревизирано	Препоръчва се обсъждане от сърдечния тим при избрани пациенти, при които възстановяването на аортната клапа може да бъде възможна алтернатива на смяната на клапата.	I	Корекция на аортната клапа може да се има предвид при избрани пациенти в опитни центрове, когато се очакват трайни резултати.	IIb
Раздел 4. Препоръки върху показанията за операция върху корена на аортата или тубуларна аневризма на възходящата аорта (независимо от тежестта на аортната регургитация)				
Ревизирано	Корекцията на аортната клапа, чрез използване на реимплантация или ремоделиране с техника на аортна анулопластика, се препоръчва при млади пациенти с дилатация на аортния корен и трикуспидна аортна клапа, когато се извършва от опитни хирурзи.	I	При млади пациенти с дилатация на корена на аортата се препоръчва клапно-щадяща смяна на аортния корен, ако се извърши в опитни центрове и се очакват трайни резултати.	I
Раздел 5. Препоръки за показанията за интервенция при симптомна и безсимптомна аортна стеноза				
Симптомна аортна стеноза				
Ревизирано	Интервенцията е показана при симптомни пациенти с тежка, високо-градиентна аортна стеноза (среден градиент $\geq 40 \text{ mmHg}$ или пикова скорост $\geq 4,0 \text{ m/s}$).	I	Препоръчва се интервенция при симптомни пациенти с тежка, високо-градиентна аортна стеноза (среден градиент $\geq 40 \text{ mmHg}$, пикова скорост $\geq 4,0 \text{ m/s}$ и площ на клапата $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ (или $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)).	I
Безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза				
Ново			Трябва да се вземе предвид интервенция при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и систолна ЛК дисфункция (ЛКИФ $<55\%$) без друга причина.	IIa
Ревизирано	Ревизиран SAVR трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти с нормална фракция на изтласкване и нито едно от гореспоменатите нарушения в работната проба, ако хирургическият риск е нисък и е налице една от следните находки: - Много тежка аортна стеноза, дефинирана от $V_{\text{max}} > 5,5 \text{ m/s}$. - Тежка калцификация на клапата и скорост на прогресия на $V_{\text{max}} \geq 0,3 \text{ m/s/година}$. - Значително повишени нива на BNP ($>3\text{x}$ нормален диапазон, коригиран по възраст и пол), потвърдени с многократни измервания без други обяснения. - Тежка белодробна хипертония (систолично налягане в белодробната артерия в покой $>60 \text{ mmHg}$, потвърдена чрез инвазивно измерване) без друго обяснение.	IIa	Интервенция трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти с ЛКИФ $>55\%$ и нормална работна проба тест, ако процедурният риск е нисък и е налице един от следните параметри: - Много тежка аортна стеноза (среден градиент $\geq 60 \text{ mmHg}$ или $V_{\text{max}} \geq 5 \text{ m/s}$). - Тежка калцификация на клапата (в идеалния случай оценена чрез ККТ) и прогресия на $V_{\text{max}} \geq 0,3 \text{ m/s/година}$. - Значително повишени нива на BNP ($>3\text{x}$ нормален диапазон, коригиран с възрастта и пола), потвърдени от повторни измервания и без друго обяснение.	IIa
Раздел 5. Препоръчителен режим на интервениране при пациенти с аортна стеноза				
Ревизирано	Изборът на интервенция трябва да се базира на внимателна индивидуална оценка за техническа пригодност и претегляне на рисковете и ползите от всеки метод. Освен това, трябва да се вземат предвид местната експертиза и данните за резултатите от дадената интервенция.	I	Изборът между хирургична и транскатетърна интервенция трябва да се базира на внимателна оценка на клиничните, анатомичните и процедурните фактори от сърдечния тим, като се претеглят рисковете и ползите от всеки подход за отделен пациент. Препоръката на сърдечния тим трябва да се обсъди с пациента, който след това може да направи информиран избор на лечение.	I
Ревизирано	SAVR се препоръчва при пациенти с нисък хирургичен риск (STS или EuroSCORE II $<4\%$ или логистичен EuroSCORE I $<10\%$, и никакви други рискови фактори, които не са включени в тези скорове, като уязвимост, порцеланова аорта, последствия от облъчване на гръдния кош).	I	SAVR се препоръчва при по-млади пациенти с нисък оперативен риск (<75 години и STS-PROM/ EuroSCORE II $<4\%$) или при пациенти, които са операбилни и неподходящи за трансфеморална TAVI.	I
Ревизирано	TAVI се препоръчва при пациенти, които не са подходящи за SAVR според оценката на кардиологичния тим.	I	TAVI се препоръчва при по-възрастни пациенти (≥ 75 години) или при тези, които са с висок риск (STS-PROM/ EuroSCORE II $>8\%$) или неподходящи за хирургия.	I
Ревизирано	При пациенти, които са с повишен хирургичен риск (STS или EuroSCORE II $\geq 4\%$ или логистичен EuroSCORE I $\geq 10\%$, или други рискови фактори, които не са включени в тези резултати, като уязвимост, порцеланова аорта, последици от облъчване на гръдния кош), решението между SAVR и TAVI трябва да се прави от сърдечния тим, според индивидуалните характеристики на пациента, като TAVI се предпочита при пациенти в напреднала възраст, подходящи за трансфеморален достъп.	I	SAVR или TAVI се препоръчват при останалите пациенти, според индивидуалните клинични, анатомични и процедурни характеристики.	I
Продължава				

<i>Продължение</i>				
Ново			Нетрансфеморална TAVI може да се вземе предвид при пациенти, които са неоперабилни със SAVR и неподходящи за трансфеморална TAVI.	IIb
Раздел 6. Показания за интервенция при тежка първична митрална регургитация				
Ревизирано	Хирургия е показана при безсимптомни пациенти с ЛК дисфункция (ЛКТСД ≥ 45 mm и/или ЛКИФ $\leq 60\%$).	I	Хирургия се препоръчва при безсимптомни пациенти с ЛК дисфункция (ЛКТСД ≥ 40 mm и/или ЛКИФ $\leq 60\%$).	I
Ревизирано	Хирургия трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти със запазена ЛК функция (ЛКТСД < 45 mm и ЛКИФ $> 60\%$), и ПМ в резултат на митрална регургитация или белодробна хипертония (SPAP в покой > 50 mmHg).	IIa	Хирургия трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти със запазена ЛК функция (ЛКТСД < 40 mm и ЛКИФ $> 60\%$) и ПМ в резултат на митрална регургитация или белодробна хипертония (SPAP в покой > 50 mmHg).	IIa
Ревизирано	Хирургия трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти със запазена ЛКИФ ($> 60\%$) и ЛКТСД 40–44 mm, когато има вероятност за трайно възстановяване, хирургичният риск е нисък; коригирането се извършва в Сърдечен клапен център и когато присъства поне една от следните находки: • хлабаво платно или; • наличие на значителна дилатация на ЛП (индекс на обема ≥ 60 mL/m² BSA) при синусов ритъм.	IIa	Хирургична корекция на митралната клапа трябва да се обмисли при ниско-рискови безсимптомни пациенти с ЛКИФ $> 60\%$, ЛКТСД < 40 mm и значителна дилатация на ЛП (обемен индекс ≥ 60 mL/m ² или диаметър ≥ 55 mm), когато се извършва в Сърдечен клапен център и има вероятност за дългодействаща корекция.	IIa
Раздел 6. Показания за интервенция на митрална клапа при тежка вторична хронична митрална регургитация				
Ново			Клапна хирургия/интервенция се препоръчва само при пациенти с тежка BMR, които остават симптоматични въпреки GDMT (включително CRT, ако е показано) и трябва да бъде решено от структуриран колаборативен сърдечен тим.	IIa
Пациенти със съпътстваща КАБ или друго сърдечно заболяване, изискващо лечение				
Ново			При симптомни пациенти, които на базата на техните индивидуални характеристики са преценени от сърдечния тим като неподходящи за операция; трябва да се вземе предвид ПКИ (и/или TAVI), евентуално последвани от TEER (в случай на персистираща тежка BMR).	IIa
Ревизирано	Хирургия е показана при пациенти с тежка BMR, подложени на КАБГ и ЛКИФ $> 30\%$.	I	Клапна хирургия се препоръчва при пациенти, подложени на КАБГ или друга сърдечна хирургия.	I
Пациенти без съпътстваща КАБ или друго сърдечно заболяване, изискващо лечение				
Ревизирано	Когато няма показания за реваскуларизация и хирургичният риск не е нисък, може да се вземе предвид перкутанна процедура от ръб до ръб при пациенти с тежка вторична митрална регургитация и ЛКИФ $> 30\%$, които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение (включително CRT, ако е показана) и които имат подходяща ехокардиографска клапна морфология, която избягва безполезността.	IIb	TEER трябва да се вземе предвид при избрани симптомни пациенти, които не отговарят на условията за операция, но отговарят на критериите, което подсказва повишена вероятност за отговор на терапията.	IIa
Ревизирано	При пациенти с тежка BMR и ЛКИФ $< 30\%$, които остават симптомни въпреки оптималното медикаментозно лечение (включително CRT, ако е показана) и които нямат възможност за реваскуларизация, сърдечният тим може да има предвид перкутанна процедура от ръб до ръб или клапна операция, след внимателна оценка за камерно помощно устройство или сърдечна трансплантация, съответни на индивидуалните характеристики на пациента.	IIb	При високорискови симптомни пациенти, които не отговарят на условията за операция и не отговарят на критериите, предполагащи повишен шанс за отговор към TEER, сърдечният тим може да обмисли в избрани случаи процедурата TEER или друга транскатетерна клапна терапия, ако са приложими, след внимателна оценка за устройство подпомагащо циркулацията или сърдечна трансплантация.	IIb
Раздел 8: Показания за интервенция при първична трикуспидална регургитация				
Ревизирано	Хирургия трябва да се има предвид при безсимптомни или олиго симптомни пациенти с тежка изолирана първична трикуспидална регургитация и прогресираща ДК дилатация или влошаване на ДК функция.	IIa	Хирургия трябва да се вземе предвид при безсимптомни или олиго симптомни пациенти с изолирана тежка първична трикуспидална регургитация и дилатация на ДК, които са подходящи за операция.	IIa
Раздел 8: Показания за интервенция при вторична трикуспидална регургитация				
Ревизирано	След предшествваща левостранна операция и при липса на повторна левостранна клапна дисфункция на лявата клапа, трябва да се има предвид операция при пациенти с тежка трикуспидална регургитация, които са симптомни или имат прогресираща дилатация/дисфункция на ДК, при липса на тежка ДК или ЛК дисфункция и тежки белодробно-съдово заболяване/хипертония.	IIa	Хирургия трябва да се вземе предвид при пациенти с тежка вторична трикуспидална регургитация (със или без предшествваща левостранна операция), които са симптомни или имат ДК дилатация, в отсъствието на тежка ДК или ЛК дисфункция и тежки белодробно-съдово заболяване/хипертония.	IIa

Продължава

<i>Продължение</i>				
Ново			Транскатетърно лечение на симптоматична вторична тежка трикуспидална регургитация може да се вземе предвид при неоперабилни пациенти в Сърдечен клапен център с опитност при лечението на заболявания на трикуспидалната клапа.	IIb
Раздел 11. Препоръки за избор на протезна клапа				
Ново			Биологична протеза може да се вземе предвид при пациенти, които са вече на дългосрочно лечение с NOACs, поради високия риск от тромбоемболизъм.	IIb
Ревизирано	Биопротеза трябва да се вземе предвид при тези (пациенти), чиято продължителност на живота е по-ниска от предполагаемата издръжливост на биопротезата.	IIa	Биопротезата се препоръчва, когато е малко вероятна доброкачествена антикоагулация (проблеми със спазването, не е лесно достъпна), противопоказана поради висок хеморагичен риск (предшестваща голяма хеморагия, коморбидности, противоречиво отношение, проблеми с придържането, начин на живот, професия) и при тези пациенти, чиято очаквана продължителност на живота е по-ниска от предполагаемата издръжливост на биопротезата.	I
Раздел 11. Препоръки за периперативно и следоперативно антитромботично лечение при смяна или корекция на клапа				
Провеждане на антитромботична терапия в периперативния период				
Ново			Преминаване към ОАС, когато е необходимо прекъсване, се препоръчва при пациенти с някоя от следните индикации: - еханична протезна сърдечна клапа. - ПМ със значителна митрална стеноза. - AF с CHA₂DS₂-VASc скор ≥ 3 за жени или 2 за мъже. - Остро тромботично събитие през предходните 4 седмици. - Висок риск от остра тромбоемболия.	I
Ново			Препоръчва се VKAs да бъдат преустановени навреме преди планова операция, с цел постигане на INR $<1,5$.	I
Ново			При пациенти, подложени на операция, се препоръчва аспириновата терапия, ако е показана, да се запази през перипроцедурния период.	I
Ново			При пациенти, които са претърпели клапна операция, с показания за следоперативна терапевтична антикоагулация, се препоръчва започване на UFH или LMWH 12-24 часа след операцията.	I
Ново			При пациенти с MHVs се препоръчва (ре-)стартране на VKAs на първия следоперативен ден.	I
Ново			При пациенти, лекувани с DAPT след скорозна ПКИ (в рамките на 1 месец), които трябва да бъдат подложени на операция на сърдечна клапа, при липса на индикация за ОАС, се препоръчва да се възобнови следоперативният инхибитор на P2Y ₁₂ , веднага щом няма опасения за кръвене.	I
Ново			При пациенти, лекувани с DAPT след скорозна ПКИ (в рамките на 1 месец), които трябва да бъдат подложени на операция на сърдечна клапа, при липса на индикация за ОАС, може да се вземе предвид заместване на P2Y ₁₂ инхибиторите с инхибитори на гликопروتин IIb/IIIa или кангрелор.	IIb
Пациенти с индикация за съпътстваща антитромботична терапия				
Ревизирано	При пациенти, подложени на неусложнена ПКИ, двойна терапия включваща VKA и клопидогрел (75 mg/ден), трябва да се има предвид като алтернатива на 1-месечна тройна антитромботична терапия при пациенти, при които хеморагичният риск надвишава риска от исхемия.	IIa	След неусложнена ПКИ или ОКС при пациенти, нуждаещи се от дългосрочна ОАС, се препоръчва ранно спиране (≤ 1 седмица) на аспирин и продължаване на двойна терапия с ОАС и P2Y ₁₂ инхибитор (за предпочитане клопидогрел) за до 6 месеца (или до 12 месеца при ОКС), ако рискът от тромбоза на стент е нисък или ако опасенията от хеморагичния риск преобладават над опасенията свързани със стент-тромбоза, независимо от вида на използвания стент.	I
			Преустановяване на антитромботичното лечение при пациенти, лекувани с ОАС, се препоръчва след 12 месеца.	
<i>Продължава</i>				

<i>Продължение</i>				
Ново			При пациенти, лекувани с VKA (например MHVs), монотерапия с клопидогрел трябва да се вземе през-вид при избрани пациенти (напр. осъществен HAS-BLED ≥ 3 или ARC-HBR и нисък риск от тромбоза на стент) за период от 12 месеца.	Ila
Ново			При пациенти, нуждаещи се от аспирин и/или клопидогрел в допълнение към VKA, интензитетът на дозата на VKA трябва да бъде преценен и внимателно да се регулира при INR в долната част на препоръчвания прицелен диапазон и време в терапевтични граници $>65-70\%$.	Ila
Ново			След неусложнени ПКИ или ОКС при пациенти, изискващи едновременно ОАС и антитромбоцитна терапия, трябва да се вземе предвид тройна терапия с аспирин, клопидогрел и ОАС за повече от 1 седмица, ако рискът от стент-тромбоза надвишава хеморагичния риск, с обща продължителност (≤ 1 месец), преценена според оценката на тези рискове и ясно посочена при изписването от болницата.	Ila
Хирургична смяна на клапа				
Ново			Три месеца след хирургична имплантация на БСК при пациенти с ПМ, трябва да се вземат предвид NOACs с предимство пред VKA.	Ila
Ново			При пациенти без предшестващи показания за ОАС, през първите 3 месеца след хирургична имплантация на аортна БСК трябва да се вземат предвид ниски дози аспирин (75-100 mg/ден) или ОАС чрез употреба на VKA.	Ila
Ново			NOACs могат да бъдат предпочетени пред VKA в рамките на 3 месеца след хирургична имплантация на БСК на митрална позиция при пациенти с ПМ.	Iib
Транскатетърна аортна клапна имплантация				
Ново			ОАС се препоръчва през целия живот за пациенти с TAVI, които имат други показания за ОАС.	I
Ревизирано	SAPT може да се има предвид след TAVI в случай на висок хеморагичен риск.	Iib	SAPT през целия живот се препоръчва след TAVI при пациенти без предварителни показания за ОАС.	I
Ново			Рутинна употреба на ОАС не се препоръчва след TAVI при пациенти без предварителни показания за ОАС.	III
Раздел 11. Препоръки за поведение при дисфункция на протезната клапа				
Хемолiza и паравалвуларна регургитация				
Ново			Решението за транскатетърно или хирургично затваряне на клинично значими паравалвуларни регургитации трябва да се има предвид на базата на рисковия статус на пациента, морфологията на регургитационния джет и местния опит.	Ila
Биопротезна тромбоза				
Ново			Антикоагулацията трябва да се има предвид при пациенти със задебеляване и ограничено движение на платната, водещи до повишени градиенти, най-малко до коригирането им.	Ila
Биопротезна недостатъчност				
Ново			Транскатетърна имплантация ръб до ръб на митрална и трикуспидна позиция може да се имат предвид при избрани пациенти с висок риск за хирургична реинтервенция.	Iib

ОКС = остър коронарен синдром; ПМ = предсърдно мъждене; ARC-HBR = Академичен изследователски консорциум – висок хеморагичен риск; БСК = биологична сърдечна клапа; BNP = B-тип натриуретичен пептид; BSA = площ на телесната повърхност; КАБГ = коронарен артериален байпас графт; ККТ = сърдечна компютърна томография; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; EuroSCORE = Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск; GDMT = ръководена от препоръките медицинска терапия; INR = международно нормализирано отношение; ЛП = ляво предсърдие/левопредсърден а/о/и; ЛПУ = левопредсърдно ухо; LMWH = хепарин с ниско молекулно тегло; ЛК = лява камера/левокамерен а/о/и; ЛКТДД = левокамерен теледиастолен диаметър; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; ЛКТСД = евокамерен телесистолен диаметър; MHV = механична сърдечна клапа; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорална антикоагулация; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; ДК = дясна камера/деснокамерен а/о/и; SAPT = единична антитромбоцитна терапия; SAVR = хирургична смяна на аортна клапа; BMP = вторична митрална регургитация; SPAP = систолно белодробно артериално налягане; STS-PROM = Дружество на гръдните хирурзи - предсказан риск от смърт; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация; TEER = транскатетърна интервенция ръб до ръб; UFH = нефракциониран хепарин; VHD = клапна сърдечна болест; VKA = витамин К антагонист; Vmax = пикова трансвакуларна скорост.

не се ограничава до тези две области. Методологичната група беше, по искане на членовете на работната група, на разположение за решаване на конкретни методологични проблеми.

2.3. Съдържание на тези препоръки

Вземането на решения при VHD включва точна диагноза, време на интервенцията, оценка на риска и, въз основа на тях, избор на най-подходящия тип интервенция. Тези препоръки се фокусират върху придобитата VHD, ориентирани са към подход и не се занимават с ендокардит,⁴ вродено клапно заболяване⁵ (включително болест на белодробната клапа), или препоръки които се отнасят до спортната кардиология и упражненията при пациенти със сърдечно-съдови заболявания,⁶ тъй като има публикувани отделни препоръки на ESC по тези теми.

2.4. Нов формат на препоръките

Новите препоръки са адаптирани, за да улеснят използването им в клиничната практика и да отговорят на изискванията на читателите, като се фокусират върху съкратени, ясно представени препоръки. Ключовите точки обобщават най-важното в края на документа. Пропуските в доказателствата са изброени, за да се предложат теми за бъдещи изследвания. Документът с препоръките ще бъде хармонизиран с главата за VHD, включена в Учебник по сърдечно-съдова медицина на ESC (ISBN: 9780198784906). Препоръките и учебникът се допълват. Основна информация и подробно обсъждане на данните, които са осигурили основата за препоръките, ще намерите в съответната глава на книгата.

2.5. Как да използваме тези препоръки

Комитетът подчертава, че в крайна сметка много фактори определят най-подходящото лечение при отделните пациенти в дадена общност. Тези фактори включват наличието на диагностично оборудване, опитността на кардиолозите и хирурзите, особено в областта на клапната корекция и перкутанната интервенция, и най-вече желанията на добре информирани пациенти. Освен това, поради липса на данни основани на доказателства в областта на VHD, повечето препоръки са до голяма степен резултат от експертно консенсусно мнение. Следователно, отклоненията от тези препоръки може да са подходящи при определени клинични обстоятелства.

3. Общи коментари

Този раздел дефинира и обсъжда концепции, общи за всички видове КСБ, включващи сърдечен тим и сърдечни клапни центрове, основните стъпки за оценка на пациенти с КСБ, както и най-често асоциираните сърдечни заболявания.

3.1. Концепции за сърдечен тим и сърдечен клапен център

Основната цел на сърдечните клапни центрове като центрове с високи постижения в лечението на КСБ е да предоставят оптимално качество на грижите с подход, насочен към пациента. Основните изисквания за сърдечен клапен център са представени в Таблица 4.

Таблица 4: Изисквания към център за сърдечни клапи

Изисквания
Център за извършване на процедури на сърдечна клапа с институционални кардиологични и кардиохирургични отделения с 24 h/7-дневно обслужване.
Сърдечен тим: клиничен кардиолог, интервенционен кардиолог, сърдечен хирург, специалист по образна диагностика с опитност в интервенционното изобразяване, сърдечно-съдов анестезиолог.
Допълнителни специалисти, ако е необходимо: специалист по сърдечна недостатъчност, електро-физиолог, гериатър и други специалисти (интензивно лечение, съдова хирургия, инфекциозни заболявания, неврология). Специализираният сестрински персонал има важно значение за сърдечния тим.
Сърдечният тим трябва да се среща често и да работи със стандартни оперативни процедури и договорености за клинично управление, определени на местно ниво.
Желателна е хибридна ангиографска зала.
Целият спектър от консуматива за хирургични и транскатетърни клапни процедури трябва да бъде наличен.
Голям обем за болнични и индивидуални оператори.
Мултимодални изображения, включително ехокардиография, СКТ, СМР и нуклеарна медицина, както и опит в насочването на хирургични и интервенционни процедури.
Клиника по клапна патология за амбулаторно и последващо лечение.
Преглед на данните: непрекъсната оценка на резултатите с преглед на качеството и/или местен/външен одит.
Образователни програми, насочени към обучение за първична медицинска помощ на пациентите, и тренировки по интервенционно изобразяване и на насочващия кардиолог.
СКТ = сърдечна компютърна томография; СМР = сърдечен магнитен резонанс.

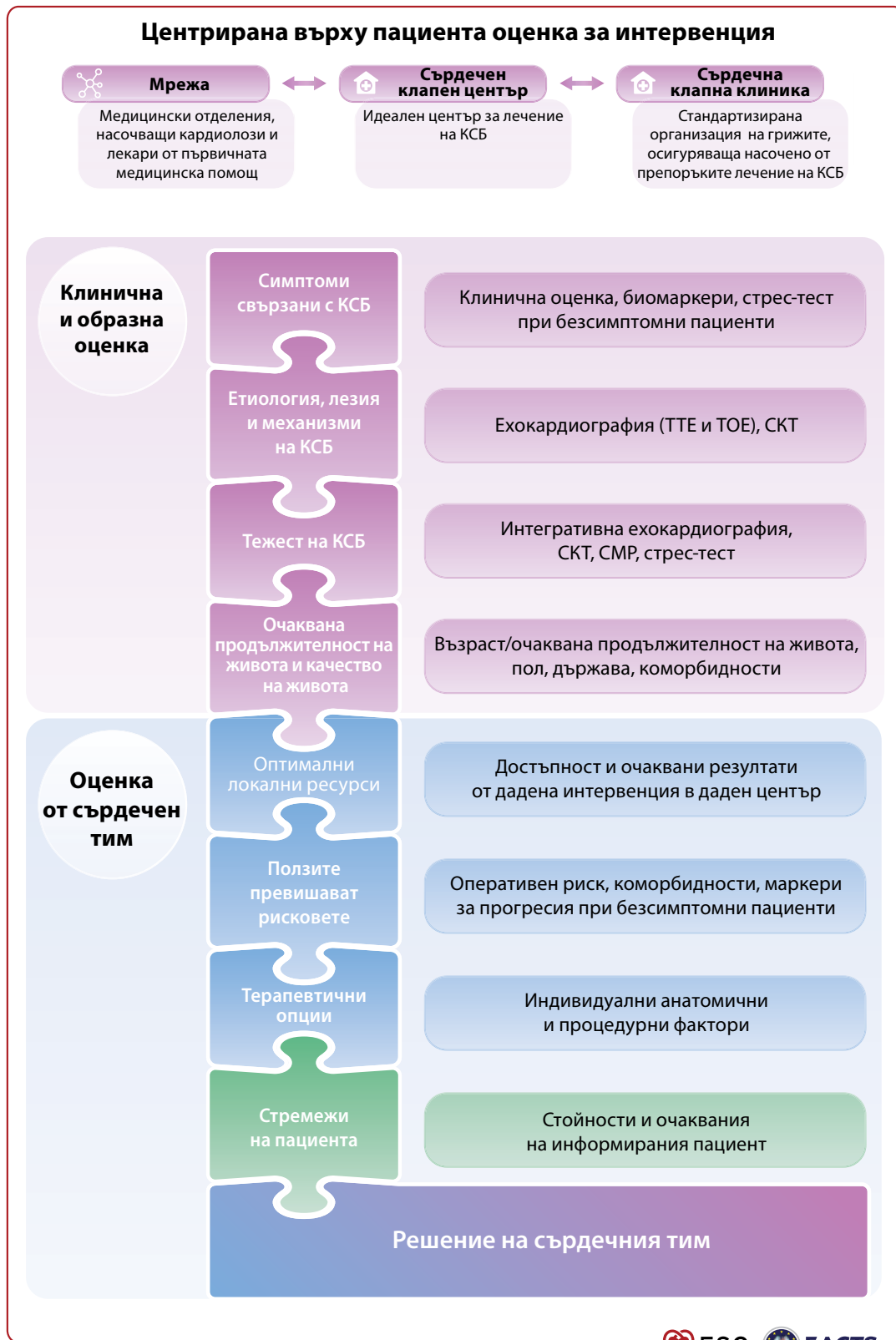
Това се постига чрез голям обем на процедурите, заедно със специализирано обучение, непрекъснато обучение и фокусиран клиничен интерес. Сърдечните клапни центрове трябва да насърчават своевременното насочване на пациенти с КСБ за цялостна оценка, преди да настъпи необратимо увреждане.

Решенията относно лечението и интервенцията трябва да се вземат от активен и колаборативен сърдечен тим с опитност при КСБ, включващ клинични и интервенционни кардиолози, кардиохирурзи, специалисти по образна диагностика с опит в интервенционната образна диагностика,^{7,8} сърдечно-съдови анестезиолози и други специалисти, ако е необходимо (напр. специалисти по сърдечна недостатъчност или електро-физиолози). Специализираният сестрински персонал с опит в грижите за пациенти с КСБ също е важен актив за сърдечния тим. Подходът на сърдечния тим е особено препоръчителен за лечението на високорискови и безсимптомни пациенти, както и в случай на несигурност или липса на убедителни доказателства.

Клапните сърдечни клиники са важен компонент на клапните сърдечни центрове, целящи да осигурят стандартизирана организация на грижите на базата на препоръките. Достъпът до клапните сърдечни клиники подобрява резултатите.⁹

Лекари с опит в подхода към КСБ и специализирани медицински сестри организират амбулаторни посещения и насочване към сърдечния тим, ако е необходимо. Трябва да се насърчава по-ранното насочване, ако симптомите се появяват или се влошават преди следващото планирано посещение.^{10,11}

Освен целия спектър от клапни интервенции, трябва да е налице опитност в интервенционното и хирургично лечение на коронарната артериална болест (КАБ), съдови заболявания и усложнения.



Фигура 1: Централна илюстрация: Ориентирана към пациента преценка за интервенция..

КСБ = клапна сърдечна болест; СКТ = сърдечна компютърна томография; CMP = сърдечен магнитен резонанс; ТОЕ = трансезофагеална ехокардиография; ТТЕ = трансторакална ехокардиография.

Техники със стръмна крива на обучение могат да се изпълняват с по-добри резултати в болници с голям обем на процедурите и опитност. Връзката между обема на случаите и резултатите от операцията и транскатетърните интервенции е сложна, но не трябва да се отрича.¹²⁻¹⁴ Всъщност, точният брой процедури на отделен оператор или болница, необходими за предоставяне на висококачествени грижи, остават спорни, тъй като съществуват неравенства между страните с висок и среден доход.¹⁵ Високо-обемните програми TAVI са свързани с по-ниска смъртност на 30-ия ден, особено в болници с висок обем аортна клапна хирургия (SAVR).^{16,17} Наличните данни върху транскатетърната корекция на митралната клапа^{14,18} и в още по-голяма степен върху транскатетърните трикуспидални процедури са по-ограничени.

Тъй като изпълнението не е свързано единствено с обема на интервенцията, вътрешната оценка на качеството, състояща се от системно записване на процедурни данни и резултатите при пациентите на нивото на даден сърдечен клапен център, е от съществено значение, както и участието в национални или ESC/EACTS регистри.

Сърдечният клапен център трябва да има структурирани и евентуално комбинирани програми за обучение на интервенционалисти, кардиохирурзи и специалисти по образна диагностика^{13,19,20} (<https://ebcts.org/syllabus/>). Новите техники трябва да се преподават от компетентни ментори, за да се сведат до минимум ефектите от кривата на обучение.

И накрая, сърдечните клапни центрове трябва да допринесат за оптимизирането на подхода при пациенти с КСБ, да предоставят съответните услуги на комунално ниво и да насърчават мрежи, включващи други медицински отделения, насочващи кардиолози и лекари от първичната медицинска помощ.

3.2. Оценка на пациента

Целите на оценката на пациенти с КСБ са диагностициране, изчисляване и оценка на механизма на КСБ, както и последиците от нея.

3.2.1. Клинична оценка

Прецизната оценка на анамнезата и симптомния статус на пациента, както и правилният физикален преглед, по-специално аускултацията²¹ и търсенето на признаци на сърдечна недостатъчност, са от решаващо значение. Освен това, оценката на техните коморбидности и общото им състояние изискват особено внимание. Основните въпроси при оценката на пациента за клапна интервенция са обобщени във *Фигура 1* (централна информация).

3.2.2. Ехокардиография

След адекватна клинична оценка, ехокардиографията е ключова техника, използвана за потвърждаване на диагнозата КСБ, както и за оценка на нейната етиология, механизми, функция, тежест и прогноза. Тя трябва да се изпълнява и интерпретира от подходящо обучени образни специалисти.^{22,23}

Ехокардиографските критерии за дефиниране на тежка клапна стеноза и регургитация са разгледани в специфични документи^{24,25} и са обобщени в съответните раздели на тези препоръки. Ехокардиографията е също от ключово значение за преценяване на осъществимостта на конкретна интервенция.

Индикаторите за уголемяване и функция на лявата камера (ЛК) са силни прогностични фактори. Последните проучвания показват, че глобалният надлъжен стрейн има по-голяма про-

гностична стойност от фракцията на изтласкване на ЛК (ЛКИФ), въпреки че граничните стойности не са еднакви.^{26,27} Трансезофагеалната ехокардиография (TOE) трябва да се има предвид, когато транссторакалната ехокардиография (TTE) е с неоптимално качество или когато се подозира тромбоза, дисфункция на протезната клапа или ендокардит. TOE е полезна, когато е необходима детайлна функционална клапна анатомия за оценка на коригируемостта. Интрапроцедурната TOE, за предпочитане 3D, се използва за насочване на транскатетърните процедури на митралната и трикуспидалната клапа и за оценка на непосредствените резултати от хирургичните клапни операции. При специфичните условия за оценка и/или процедурно ръководене на TAVI и транскатетърни митрални интервенции, може да е необходимо мултимодално изобразяване.^{28,29}

3.2.3. Други неинвазивни изследвания

3.2.3.1. Стрес-тест

Основната цел на теста с физическо натоварване е да разкрие обективната поява на симптоми при пациенти, които твърдят, че са безсимптомни. Той е особено полезен за стратификация на риска при аортна стеноза.³⁰ Работният тест определя и препоръчителното ниво на физическа активност, включително участието в спортове. Трябва да се подчертае, че стрес-тестуването е безопасно и полезно при безсимптомни пациенти с КСБ. За съжаление, проучването КСБ II показва, че се прави рядко при безсимптомни пациенти.¹

Работната ехокардиография може да идентифицира сърдечния произход на диспнеята. Прогностичното въздействие е показано главно за аортна стеноза и митрална регургитация.^{31,32}

Използването на стрес-тестове за откриване на КАБ, свързан с тежко клапно заболяване, не се препоръчва поради ниската им диагностична стойност и потенциалните рискове при симптомни пациенти с аортна стеноза.

3.2.3.2. Сърдечен магнитен резонанс

При пациенти с недостатъчно ехокардиографско качество или противоречиви резултати, CMR трябва да се използва за оценка на тежестта на клапните лезии, особено на регургитационни лезии, както и за оценка на камерните обеми, систолната функция, промените на възходящата аорта и миокардната фиброза.³³ CMR е референтен метод за оценка на обемите и функцията на дясната камера (ДК) и поради това е особено полезен за оценка на последиците от трикуспидалната регургитация.³⁴ Той има и допълнителна стойност за оценка на тежестта на аортната и митралната регургитация.

3.2.3.3. Компютърна томография

СКТ може да допринесе за оценката на тежестта на клапното заболяване, особено при аортна стеноза^{35,36} и евентуално свързано заболяване на гръдната аорта (дилатация, калцификация), както и за оценка на степента на МАС. СКТ трябва да се извършва винаги, когато ехокардиографските данни показват увеличение на аортата >40 mm, за да се изясни диаметърът на аортата и да се оцени морфологията и конфигурацията на аортата. СКТ е от съществено значение при пред-процедурното планиране на TAVI, а може да бъде полезна и за оценка на несъответствието между пациент и протеза (PPM).³⁷ То е предпоставка и за пред-процедурно планиране на интервенции на митралната и трикуспидалната клапа.³⁸ Позитронно-емисионната томография (ПЕТ)/СКТ е полезна при пациенти със съмнение за ендокардит на протезна клапа.^{39,40}

3.2.3.4. Кинифлуороскопия

Кинифлуороскопията е особено полезна за оценяване на кинетиката на оклудерите на платната при механична протеза.

3.2.3.5. Биомаркери

Серумните нива на В-тип натриуретичния пептид (BNP), коригирани за възраст и пол, са полезни при безсимптомни пациенти и могат да подпомогнат за избора на подходящо време за дадена интервенция,⁴¹ особено когато нивата се покачат по време на проследяването. Други биомаркери са тествувани, показвайки фиброза, възпаление и неблагоприятно камерно ре-моделиране, което може да подобри вземането на решения.⁴²

3.2.3.6. Мултимаркери и стадирание

При пациенти с най-малко умерена аортна стеноза и ЛКИФ >50%, стадиранието според увреждането, свързано с аортна стеноза на ЛК/ДК, лявото предсърдие (ЛП), митралната/трикуспидалната клапа и белодробната циркулация, има предсказваща стойност за прекомерна смъртност след TAVI и SAVR, и може да помогне за идентифициране на пациенти, които ще имат полза от интервенция.^{43,44}

3.2.4. Инвазивни изследвания

3.2.4.1. Коронарна ангиография

Коронарната ангиография се препоръчва за оценка на КАБ, когато се планира операция или интервенция, за да се определи дали се препоръчва едновременна коронарна реваскуларизация (вижте препоръките за лечение на КАБ при пациенти с КСБ).^{45,46} Алтернативно, поради високата й отрицателна прогнозна стойност, СКТ може да се използва за изключване на КАБ при пациенти с нисък риск от атеросклероза. Ползността на фракционния резерв на кръвотока или моментното без-вълново съотношение при пациенти с КСБ не е добре установена и е е необходимо внимание при интерпретацията на тези измервания, когато има КСБ, и особено аортна стеноза.^{47,48}

3.2.4.2. Сърдечна катетеризация

Измерването на наляганията и сърдечния дебит или оценката на камерното функция и клапната регургитация с камерна ангиография или аортография се ограничава до ситуации, при които неинвазивната оценка чрез мултимодално изобразяване е неокончателно или противоречи на клиничните находки. Когато е повишено, белодробното налягане е единственият критерий, което подкрепя показанието за операция и се препоръчва потвърждение на ехо-данните с инвазивно измерване. Деснокамерната катетеризация е показана и при пациенти с тежка трикуспидална регургитация, тъй като Доплеровият градиент може да бъде неизмерим или да подценява тежестта на белодробната хипертония.

3.2.5. Оценка за коморбидност

Изборът на специфични изследвания за оценка на коморбидност се ръководи от клиничната преценка.

3.3. Рискова стратификация

Стратификация на риска се прилага за всякакъв вид интервенция и е необходима за претегляне на риска от интервенция спрямо очакваната естествена еволюция на КСБ и за избор на типа интервенция. Повече опит има с хирургията и TAVI.

3.3.1. Рискови скорове

Скорът на предсказания риск за смърт (PROM) на Дружеството на гръдните хирурзи (STS(<http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>)) и Европейската система за оценка на сърдечния оперативен риск II (EuroSCORE II; <http://www.euroscore.org/calc.html>) разграничават точно хирургически пациенти с висок и нисък риск и показват добре калибрирана прогноза на следоперативния резултат след клапна операция при повечето пациенти,^{49,50} докато оценката на риска може да бъде по-малко точна при високорискови пациенти.⁵¹ STS-PROM скорът е динамичен и се променя с течение на времето. Трябва да се отбележи, че рисковите резултати не са валидирани за изолирани трикуспидални хирургични интервенции.

Взети отделно, хирургичните резултати имат големи ограничения за практическа употреба при пациенти, подложени на транскатетърна интервенция, тъй като не включват основни рискови фактори като крехкост, както и анатомични фактори с въздействие върху процедурата, които са хирургични или транскатетърни [порцеланова аорта, предшестващо облъчване на гръдния кош, митрална ануларна калцификация (MAC)].

Разработени са нови скорове за оценка на риска при пациенти, подложени на TAVI, с по-добра точност и дискриминация отколкото хирургичните рискови скорове, въпреки многобройните ограничения.⁵²⁻⁵⁴ (*Допълнителна таблица 1*).

Опитът със стратификация на риска засега е ограничен за други интервенционални процедури, като митрални или трикуспидални интервенции.

3.3.2. Други фактори

Трябва да бъдат взети предвид и други фактори:

- Уязвимостта, дефинирана като намаляване на физиологичния резерв и способността за поддържане на хомеостаза, водеща до повишена податливост към стрес и до повишен риск от заболяемост и смъртност след операция, както и след TAVI.⁵⁵ Оценката на уязвимостта не трябва да разчита на субективен подход, като например „тест върху очната ябълка“, а по-скоро на комбинация от различни обективни оценки.⁵⁵⁻⁵⁹ Налице са няколко средства за оценка на уязвимостта (*Допълнителна таблица 2*,⁵⁹ и *Допълнителна таблица 3*).⁶⁰
- Недохранването,⁶¹ както и познавателната дисфункция⁶² предсказват лоша прогноза.
- Други големи органични недостатъčnosti (*Допълнителна таблица 4*), особено комбинацията от тежка белодробна болест,^{63,64} следоперативна болка от стернотомията или торакотомията и удълженото време под анестезия при пациенти, подложени на SAVR чрез пълна стернотомия, могат да допринесат за белодробни усложнения. Съществува положителна връзка между увреждането на бъбречната функция и повишената смъртност след клапна хирургия и транскатетърни процедури,⁶⁵ особено когато скоростта на гломерулна филтрация е <30 mL/min. Заболяването на черния дроб също е важен прогностичен фактор.⁶⁶
- Анатомичните аспекти, засягащи процедурното изпълнение, като порцеланова аорта или тежка MAC⁶⁷ (вижте *Таблица 6* в точка 5.1.3, и *Допълнителна фигура 1*).

В крайните граници на рисковия спектър безполезността трябва да се избягва. Терапевтичната безполезност се определя като липса на медицинска ефикасност, особено когато лекарят прецени, че е малко вероятно терапията да доведе до очакваните клинични резултати, или липса на смислено оцеляване според личните ценности на пациента. Оценката на безполез-

ността надхвърля оцеляването и включва функционално възстановяване. Трябва да се вземе предвид безполезността на интервенциите, особено за транскатетърните интервенции.⁶³

Високата честота на коморбидностите при твърде възрастните хора прави оценката на съотношението риск/полза от интервенциите по-трудна, поради което ролята на сърдечния тим е от съществено значение в тази специфична популация пациенти (*Допълнителна таблица 5*).

3.4. Аспекти, свързани с пациента

Трябва да се вземе предвид продължителността на живота и очакваното качество на живота, свързани с пациента. Пациентът и неговото семейство трябва да бъдат подробно информирани и подпомогани при вземането на решение за най-добрия вариант за лечение.¹³ Подходът, ориентиран към пациента, би трябвало да вземе под внимание докладвани от пациента критерии за краен резултат и докладвани от пациента преживени мерки, и да направи тези параметри част от информирания избор, който се предлага на пациентите.^{68,69}

Когато ползата от облекчаване на симптомите е в съответствие с целите на пациента, грижите не са безполезни. Въпреки това, грижите са безполезни, когато не се очаква удължаване на живота или облекчаване на симптомите.⁷⁰

3.5. Местни ресурси

Дори да се изисква сърдечните клапни центрове да могат да извършват голям спектър от процедури, хирургични или базирани на катетър, специализацията и по този начин опитът в специфични области ще варират и трябва да се вземат предвид при вземането на решение за ориентирането на пациента в специфични случаи, като сложна хирургична клапна корекция или транскатетърна интервенция.

В допълнение, проникването на транскатетърни интервенции е хетерогенно в световен мащаб и силно зависи от социално-икономическите неравенства.^{15,71} Подходящото управление на икономическите ресурси е фундаментална отговорност на сърдечния тим.

3.6. Лечение на свързани състояния

3.6.1. Коронарна артериална болест

Препоръките за лечение на КАБ, свързана с КСБ, са предоставени по-долу и са описани подробно в конкретни раздели (раздел 5 и подраздел 6.2) на тези препоръки, както и в други посветени на тези препоръки документи.^{45,46,72,73}

Препоръки за лечение на КАБ при пациенти с КСБ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Диагностициране на КАБ		
Коронарната ангиография се препоръчва преди клапна хирургия при пациенти с тежка КСБ и някое от следните: - Анамнеза за сърдечно-съдови заболявания. - Подозрение за миокардна исхемия.^c - ЛК систолна дисфункция. - При мъже на възраст >40 години и жени след менопауза. - Един или повече сърдечносъдови рискови фактори.	I	C

Продължава

Продължение

Коронарната ангиография се препоръчва при оценката на тежка ВМР.	I	C
Коронарната КТ ангиография трябва да се разглежда като алтернатива на коронарната ангиография преди клапна операция при пациенти с тежка КСБ и ниска вероятност от КАБ. ^d	IIa	C

Показания за миокардна реваскуларизация

КАБГ се препоръчва при пациенти с първични показания за операция на аортна/митрална/трикуспидална клапна хирургия и стеноза на коронарната артерия $\geq 70\%$. ^{e,f}	I	C
КАБГ трябва да се вземе предвид при пациенти с основна индикация за аортна/митрална/трикуспидална операция и стеноза на коронарната артерия $\geq 50-70\%$.	IIa	C
ПКИ трябва да се вземе предвид при пациенти с основно показание за подлагане на TAVI и стеноза с диаметър на коронарната артерия $>70\%$ в проксимални сегменти.	IIa	C
ПКИ трябва да се има предвид при пациенти с основно показание за транскатетърна интервенция на митралната клапа и стеноза с диаметър на коронарната артерия $>70\%$ в проксимални сегменти.	IIa	C

КАБГ = коронарен артериален байпас графтинг; КАБ = коронарна артериална болест; КТ = компютърна томография; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; ВМР = вторична митрална регургитация; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация; КСБ = клапна сърдечна болест.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Болка в гърдите, патологичен неинвазивен тест.

^d Коронарна КТ ангиография може да се използва и при пациенти, нуждаещи се от спешна операция с остър инфекциозен ендокардит с големи вегетации, стърчащи пред коронарния остиум.

^e Стеноза $\geq 50\%$ може да се вземе предвид при стеноза на левия коронарен ствол.

^f FFR $\leq 0,8$ е полезна граница, показваща нужда от интервенция при пациенти с митрални или трикуспидни заболявания, но не е валидирана при пациенти с аортна стеноза.

Адаптация на ^{45,72}

3.6.2. Предсърдно мъждене

Подробни препоръки за лечението на пациенти с предсърдно мъждене (ПМ), включително контролиране на антикоагулацията, са предоставени в специфични насоки.⁷⁴ NOAC се препоръчват при пациенти с аортна стеноза, аортна регургитация или митрална регургитация, представящи се с ПМ,⁷⁵⁻⁷⁸ като подгруппови анализи на рандомизирани контролирани проучвания (RCT) подкрепят употребата на апиксабан, дабигатран, едоксабан и ривароксабан. Употребата на NOAC не се препоръчва при пациенти, които имат ПМ, свързано с клинично значима митрална стеноза или са с механични протези.

Хирургична аблация на ПМ, комбинирана с хирургия на митралната клапа, намалява ефективно честотата на ПМ, но не оказва влияние върху приспособеността на краткосрочна преживяемост. Наблюдавана е повишена честота на имплантиране на пейсмейкър след хирургична аблация (9,5%, срещу 7,6% в групата с ПМ и без хирургична аблация).⁷⁹ Едновременно аблация на ПМ трябва да се вземе предвид при пациенти, подложени на сърдечна хирургия, като се балансират ползите от липсата на предсърдни аритмии с рисковите фактори за рецидив, като възраст, дилатация на

ЛП, години в ПМ, бъбречна дисфункция и други сърдечно-съдови рискови фактори. В допълнение, при пациенти с ПМ и CHA₂DS₂VASc скор ≥ 2 трябва да се вземе предвид оклузия на ухото на лявото предсърдие (ЛПУ) в комбинация с клапна хирургия, за да бъде намален тромбоемболичният риск.^{80–82} Избраната хирургична техника трябва да осигури пълна оклузия на ЛПУ. За пациенти с ПМ и рискови фактори за инсулт, понастоящем се препоръчва дългосрочна перорална антикоагулация (ОАС), независимо от използването на хирургична аблация на ПМ и/или хирургична оклузия на ЛПУ.

Препоръките за лечението на ПМ при нативна КСБ са обобщени в следващата таблица. Препоръките при пациенти с клапни протези и комбинацията от антикоагуланти и антитромбоцитни средства при пациенти, подложени на ПКИ, са описани в раздел 11 (точка 11.3.2.2 и свързаната таблица с препоръки за периперативно и следоперативно антитромботично лечение при смяна или коригиране на клапа).

Препоръки за лечение на предсърдно мъждене при пациенти с нативна КСБ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Антикоагулация		
При пациенти с ПМ, отговарящи на условията за ОАС, за инсултната превенция при пациенти с аортна стеноза, аортна и митрална регургитация, се препоръчва с предпочитане NOAC пред VKA. ^{75–78,83,84}	I	A
Употребата на NOAC не се препоръчва при пациенти с ПМ и умерена до тежка митрална стеноза.	III	C
Хирургични интервенции		
Придружаваща аблация на ПМ трябва да се има предвид при пациенти, подложени на клапна операция, като по този начин се балансират ползите от свободата от предсърдни аритмии и рисковите фактори за рецидив (ЛП дилатация, години в ПМ, възраст, бъбречна дисфункция и други сърдечно-съдови рискови фактори). ^{79,85–90}	IIa	A
За намаляване на тромбоемболичния риск при пациенти с ПМ и CHA ₂ DS ₂ VASc скор ≥ 2 , подложени на клапна операция, трябва да се вземе предвид оклузия на ЛПУ. ⁸²	IIa	B

ПМ = предсърдно мъждене; ЛП = ляво предсърдие/левопредсърден а/о/и; ЛПУ = левопредсърдно ухо; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорална антикоагулация; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

3.7. Ендокардитна профилактика

Антибиотична профилактика трябва да се има предвид при високорискови процедури върху пациенти с протезни клапи, включително транскатетърни клапи, или корекция с помощта на протезен материал, както и при пациенти с предшестваш/и епизод/и на инфекциозен ендокардит.⁴ При тази популация се препоръчва особено внимание към хигиената на зъбите и кожата и стриктните асептични мерки по време на всяка инвазивна процедура. Антибиотична профилактика трябва да се има предвид при стоматологични процедури, включващи манипулиране на лигавичната или периапикалната област на зъбите или манипулация на устната лигавица.⁴

3.8. Профилактика на острия ставен ревматизъм

Превенцията на ревматично сърдечно заболяване трябва за предпочитане да е насочена към първия ревматичен пристъп. Антибиотичното лечение на стрептококова инфекция група А на гърлото е ключово в първичната превенция. Понастоящем се проучва ехокардиографски скрининг в комбинация с вторична антибиотична профилактика при деца с данни за латентно ревматично сърдечно заболяване, за да се намали преобладаването му в ендемични региони.⁹¹ При пациенти с установено ревматично сърдечно заболяване се препоръчва вторична дългосрочна профилактика срещу ревматичен пристъп: бензатин бензилпеницилин 1,2 MUI на всеки 3 до 4 седмици в продължение на 10 години. Профилактика през целия живот трябва да се има предвид при високорискови пациенти, в зависимост от тежестта на КСБ и експозицията на стрептококи от група А.^{92–95}

4. Аортна регургитация

Аортната регургитация може да бъде причинена от първично заболяване на платната на аортната клапа и/или промени в корена на аортата и геометрията на възходящата аорта. Дегенеративната трикуспидна и бикуспидна аортна регургитация са най-честата етиология в развитите страни, и са приблизително две трети от подлежащата етиология на аортната регургитация в регистъра EURObservational Registry Program Valvular Heart Disease II.¹ Други причини включват инфекциозен и ревматичен ендокардит. Остра тежка аортна регургитация се причинява най-вече от инфекциозен ендокардит и по-рядко от аортна дисекция.

4.1. Оценка

4.1.1. Ехокардиография

Ехокардиографията е ключовото изследване, което се използва за описване на анатомията на клапата, количествено определяне на аортната регургитация, оценка на нейните механизми, определяне на морфологията на аортата и определяне на ползата от клапно-щадяща аортна хирургия или коригиране на клапата.^{96,97} Идентификацията на механизмите следва същия принцип както при митралната регургитация: нормални платна, но недостатъчна коаптация, поради дилатация на аортния корен с централна регургитация (тип 1), пролапс на платно с ексцентрична регургитация (тип 2) или ретракция с лошо качество на тъканта на платната и голяма централна или ексцентрична регургитация (тип 3).⁹⁶ Изчисляването на аортната регургитация следва интегриран подход, отчитащ качествени, полуколичествени и количествени параметри^{24,98} (Таблица 5). Нови параметри, получени чрез 3D ехокардиография и двуизмерно (2D) изобразяване на стрейна, като ЛК глобален надлъжен стрейн, могат да бъдат полезни, особено при пациенти с гранична ЛКИФ, където те могат да помогнат при вземането на решение за операция.⁹⁹ Измерването на корена на аортата и възходящата аорта в 2D се извършва на четири нива: пръстен, синуси на Валсалва, сино-тубуларна връзка и тубулна възходяща аорта.^{100,101} Измерването на корена на аортата и възходящата аорта в 2D се извършва на четири нива: пръстен, синуси на Валсалва, сино-тубуларна връзка и тубулна възходяща аорта.^{100,101} Измерванията се извършват в парас-

Таблица 5: Ехокардиографски критерии за дефиницията тежка аортна клапна регургитация

Количествени	
Клапна морфология	Патологичен/цепковиден/голям коаптационен дефект
Площ на регургитацията оцветен потока	Голям при централни струи, вариращ при ексцентрични струи
CW сигнал на регургитиращата струя	Плътен
Други	Холодиастолен обръщане в низходящата аорта (ТДО >20 cm/s)
Полуколичествени	
Ширина на vena contracta (mm)	>6
Полувреме на налягане (ms)	<200
Количествени	
EROA (mm ²)	≥30
Регургитантен обем (mL/удар)	≥60
Разширяване на сърдечните кухини	ЛК дилатация

CW = непрекъсната вълна; ТДО = теледиастолен обем; EROA = ефективна площ на регургитантния отвор; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и.

^a При лимит на Nyquist 50–60 cm/s.

^b Полувремето на налягането се съкращава с повишаване на диастолен налягане на ЛК, вазодилаторна терапия и при пациенти с разширена податлива аорта или се удължава при хронична аортна регургитация.

Адаптация на Lancellotti P *et al.* Препоръки за ехокардиографска оценка на нативната клапна регургитация и Recommendations for the echocardiographic: assessment of native valvular regurgitation: резюме на European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611–644. Авторско право (2013) с разрешение на Oxford University Press от името на Европейското кардиологично дружество.

терналния изглед по дългата ос от водещ рѣб до водещ рѣб в крайна диастола, с изключение на аортния прѣстен, който се измерва в средата на систолата. Предвид възможните хирургични техники, важно е да се разграничат три фенотипа на възходящата аорта: аневризми на корена на аортата (синуси на Valsalva >45 mm), тубуларна възходяща аневризма (синуси на Valsalva <40–45 mm) и изолирана аортна регургитация (всички диаметри на аортата <40 mm). Предлага се изчисляване на индексирани стойности отчитащи размера на тялото,¹⁰² особено при пациенти с малък ръст. Анатомията на платната на аортната клапа и нейната пригодност за клапна корекция трябва да бъдат осигурени от предоперативна ТОЕ, ако се има предвид коригиране на аортната клапа или клапно-щадаща операция на корена на аортата. Интраоперативната оценка на хирургичния резултат чрез ТОЕ е задължителна при пациенти, подложени на запазване или коригиране на аортната клапа.

4.1.2. Компютърна томография и сърдечен магнитен резонанс

СМР трябва да се използва за количествено определяне на регургитационната фракция, когато ехокардиографските измервания са противоречиви или не съответстват на клиничните находки. При пациенти с дилатация на аортата се

препоръчва СКТ за оценка на максималния диаметър на четири нива, както при ехокардиографията. СМР може да се използва за проследяване, но показанието за операция трябва да се основава за предпочитане на СКТ измервания. Има съобщения за различни методи за измерване на аортата. За подобряване на възпроизводимостта се препоръчва измерване на диаметри чрез използване на техниката вътрешен-вътрешен-рѣб в края на диастолата върху стриктно напречната равнина чрез двойна наклонена реконструкция, перпендикулярна на оста на кръвотока в съответстващия сегмент. Максималният диаметър на корена трябва да се вземе по-скоро от диаметъра синус-до-синус, отколкото от диаметъра синус-до-комисура, тъй като той е в по-близка корелация с дълго-осевите обхващащи рѣб-до-водещ рѣб максимални ехографски диаметри.^{103,104}

4.2. Показания за интервенция

Острата аортна регургитация може да изисква спешна операция. Причинява се главно от инфекциозен ендокардит и аортна дисекция, но може да се появи и след тъпа травма на гръдния кош и ятрогенни усложнения по време на сърдечни интервенции, базирани на катетър. С тези теми се занимават специфични препоръки.^{4,101} Препоръките върху показанията за операция при тежка аортна регургитация и болестите на аортния корен може да са свързани със симптомите, статуса на ЛК или аортната дилатация [вижте таблицата с препоръките върху показанията за операция при тежка аортна регургитация и аневризма на аортния корен или тубуларната възходяща аорта (независимо от тежестта на аортната регургитация) и Фигура 2].

При симптомни пациенти се препоръчва операция, независимо от ЛКИФ, когато аортната регургитация е тежка, а оперативният риск не е забранителен.^{105–109} Хирургия се препоръчва при симптомни и безсимптомни пациенти с тежка аортна регургитация, подложени на коронарен артериален байпас (КАБГ). или операция на възходящата аорта или друга клапа.^{110,111} При безсимптомни пациенти с тежка аортна регургитация, нарушената ЛК функция [ЛКИФ ≤50% или левокамерен телесистолен диаметър (ЛКТСД) >50 mm] са свързани с по-лоши резултати, и следователно, когато се достигнат тези граници, трябва да има стремеж към хирургия.^{107,108,112–114} ЛКТСД трябва да бъде съпоставен с телесната повърхност (BSA), а границата на BSA от 25 mm²/m² изглежда по-подходяща, особено при пациенти с малки телесни размери (BSA <1,68 m²) или с голяма BSA, които не са с наднормено тегло.^{108,115} Някои скорошни ретроспективни, нерандомизирани проучвания подчертават ролята на индексирания ЛКТСД и предлагат по-ниска граница на BSA 20 или 22 mm²/m² на посочения ЛКТСД.^{116–118} Едно от тези проучвания подсказва и по-висока граница на ЛКИФ от 55%.¹¹⁸ На базата на тези данни, при някои избрани безсимптомни пациенти с ЛКТСД >20 mm²/m² или ЛКИФ в покой между 50% и 55% може да се обсъжда нискорискова хирургия. При пациенти, които не достигат праговете за операция, е необходимо стриктно проследяване и трябва да се извършват често работни проби, за да се идентифицират гранично симптомни пациенти. Прогресивното уголемяване на ЛК или прогресивното намаляване на неговата функция при безсимптомни пациенти, които не достигат праговете за операция, но са със значителна ЛК дилатация [левокамерен краен диастолен диаметър (ЛКТДД) >65 mm], също може да бъде подходящ индикатор за определяне на момента за операция при безсимптомни пациенти.

В опитни центрове при избрани пациенти с аортна регургитация и неподходящи за SAVR може да се вземе предвид TAVI.^{119,120}

При пациенти с дилатирана аорта, основанията за операция е най-добре дефинирана при пациенти със синдром на Марфан и дилатация на корена.^{121,122} Кореновите аневризми изискват подмяна на корена, със или без запазване на нативната аортна клапа. За разлика от това, тубулните аневризми на възходящата аорта при наличие на нормална аортна клапа изискват само поставяне на графт в тази част на аортата. При пациенти с гранични диаметри на аортата, показани за аортна хирургия, трябва да се вземат предвид фамилната анамнеза, възрастта и очакваният риск от операцията. Независимо от степента на аортна регургитация и вида на клапната патология, при пациенти с аортен диаметър ≥ 55 mm с трикуспидна или бикуспидна аортна клапа се препоръчва операция на възходящата аорта (вижте препоръки върху показанията за операция при тежка аортна регургитация и заболяване на аортния корен), когато оперативният риск не е забранителен.^{123–125} При лица с бикуспидна аортна клапа, когато са налице допълнителни рискови фактори или коарктация,¹²⁶ трябва да се има предвид операция, когато диаметърът на аортата е ≥ 50 mm.^{127–129} При всички пациенти със синдром на Марфан се препоръчва аортна операция, ако максималният диаметър на аортата е ≥ 50 mm.^{5,121,122} Когато при пациенти със синдром на Марфан и при пациенти с мутация на *TGFBR1* или *TGFBR2* (включително Loeys–Dietz синдром) са налице допълнителни рискови фактори, трябва да се вземе предвид операция при максимален диаметър на аортата ≥ 45 mm^{121,130} и дори по-рано (диаметър на аортата 40 mm или повече) при жени с нисък BSA, пациенти с *TGFBR2* мутация или пациенти с тежки екстра-аортни характеристики, които изглежда са изложени на особено висок риск.¹³⁰ За пациенти, които имат показание за операция на аортна клапа, диаметърът на аортата ≥ 45 mm се счита за показание за едновременно операция на корена на аортата или тубуларната възходяща аорта. За индивидуални решения трябва да се вземат предвид ръстът на пациен-

Препоръки върху показанията за хирургия при (А) тежка аортна регургитация и (В) аневризма на аортния корен или тубуларната част на възходящата аортата (независимо от тежестта на аортната регургитация)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
А) Тежка аортна регургитация		
Хирургията се препоръчва при симптомни пациенти, независимо от ЛК функция. ^{105–109}	I	B
Хирургията се препоръчва при бессимптомни пациенти с ЛКТСД >50 mm или ЛКТСД >25 mm/m ² BSA (при пациенти с малък размер на тялото) или ЛКИФ в покой $\leq 50\%$. ^{107,108,112,114,115}	I	B
Хирургия може да се вземе предвид при бессимптомни пациенти с ЛКТСД >20 mm/m ² BSA (особено при пациенти с малък размер на тялото) или ЛКИФ в покой $\leq 55\%$, ако операцията е с нисък риск.	IIb	C
Хирургия се препоръчва при симптомни и бессимптомни пациенти с тежка аортна регургитация, подлежащи на КАБГ или операция на възходящата аорта или на друга клапа.	I	C
Корекция на аортната клапа може да се вземе предвид при избрани пациенти в опитни центрове, когато се очакват трайни резултати.	IIb	C

Продължава

Продължение

В) Аортен корен или аневризма на тубулната възходяща аорта^c (независимо от тежестта на аортната регургитация)

При млади пациенти с дилатация на аортния корен се препоръчва клапно-съхраняваща смяна на аортния корен, ако се извършва в опитни центрове и се очакват трайни резултати. ^{133–136,140}	I	B
Операция на възходящата аорта се препоръчва при пациенти със синдром на Марфан, които имат заболяване на корена на аортата с максимален диаметър на възходящата аорта ≥ 50 mm.	I	C
Операция на възходящата аорта трябва да се има предвид при пациенти, които имат заболяване на корена на аортата с максимален диаметър на възходящата аорта: ≥ 55 mm при всички пациенти. ≥ 45 mm при наличие на синдром на Марфан и допълнителни рискови фактори^d или пациенти с <i>TGFBR1</i> или <i>TGFBR2</i> мутация (включително синдром на Loeys–Dietz).^e ≥ 50 mm при наличие на бикуспидна клапа с допълнителни рискови фактори или коарктация.	IIa	C
Когато операцията е с първично показание за аортната клапа, трябва да се вземе предвид подмяна на аортния корен или тубуларната възходяща аорта, ако е ≥ 45 mm. ^f	IIa	C

BSA = площ на телесната повърхност; КАБГ = Коронарен артериален байпас графт; ККТ = сърдечна компютърна томография; СМР = сърдечен магнитен резонанс; ECG = електрокардиограма; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; ЛКТСД = левокамерен телесистолен диаметър.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c За вземане на клинично решение, размерите на аортата трябва да бъдат потвърдени чрез ЕКГ-отворена ККТ.

^d Фамилна анамнеза за аортна дисекция (или лична анамнеза за спонтанна съдова дисекция), тежка аортна или митрална регургитация, желание за бременност, неконтролирана системна артериална хипертония и/или увеличение на размера на аортата с >3 mm/година (с помощта на серийна ехокардиография или СМР измервания на едно и също ниво на аортата, потвърдени с ЕКГ-отворена ККТ).

^e По-нисък праг от 40 mm може да се има предвид при жени с ниска BSA, при пациенти с *TGFBR2* мутация или при пациенти с тежки екстра-аортни характеристики.¹³⁰

^f Вземайки предвид възрастта, BSA, етиологията на клапното заболяване, наличието на бикуспидна аортна клапа и интраоперативната форма и дебелина на възходящата аорта.

та, етиологията на клапното заболяване (бикуспидна клапа), както и интраоперативната форма и дебелината на стената на възходящата аорта.

Изборът на хирургичната процедура трябва да се съобрази с опитността на тима, наличието на аневризма на аортния корен, характеристиките на платната, очакваната продължителност на живота и желателния антикоагулационен статус.

Смяна на клапата е стандартната процедура при повечето пациенти с аортна регургитация. Щадящата аортната клапа подмяна на корена и клапната корекция дават добри дългосрочни резултати при избрани пациенти, с ниска честота на усложненията свързани с клапата, както и добро качество на живота,^{131–140} когато се извършват в центрове с опит. Запазваща корена подмяна на аортната клапа, когато се извършва от опитни хирурзи, се препоръчва при по-млади пациенти, които имат уголемяване на корена на аортата с нормално движение на платната.^{133–136,140} При избрани паци-

енти може да се извърши корекция на аортна клапа^{132,132,137} или процедурата на Ross^{138,139} може да бъде алтернатива на клапната смяна, когато се извършва от опитни хирурзи.

4.3. Медикаментозна терапия

Медикаментозната терапия, особено с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEI) или дихидропиридинови, може да осигури симптомно подобрене при лица с хронична тежка аортна регургитация, при които операцията не е осъществима. Стойността на ACEI или дихидропиридина за отлагане на операцията при наличие на умерена или тежка аортна регургитация при безсимптомни пациенти не е установена и употребата им не се препоръчва за това показание.

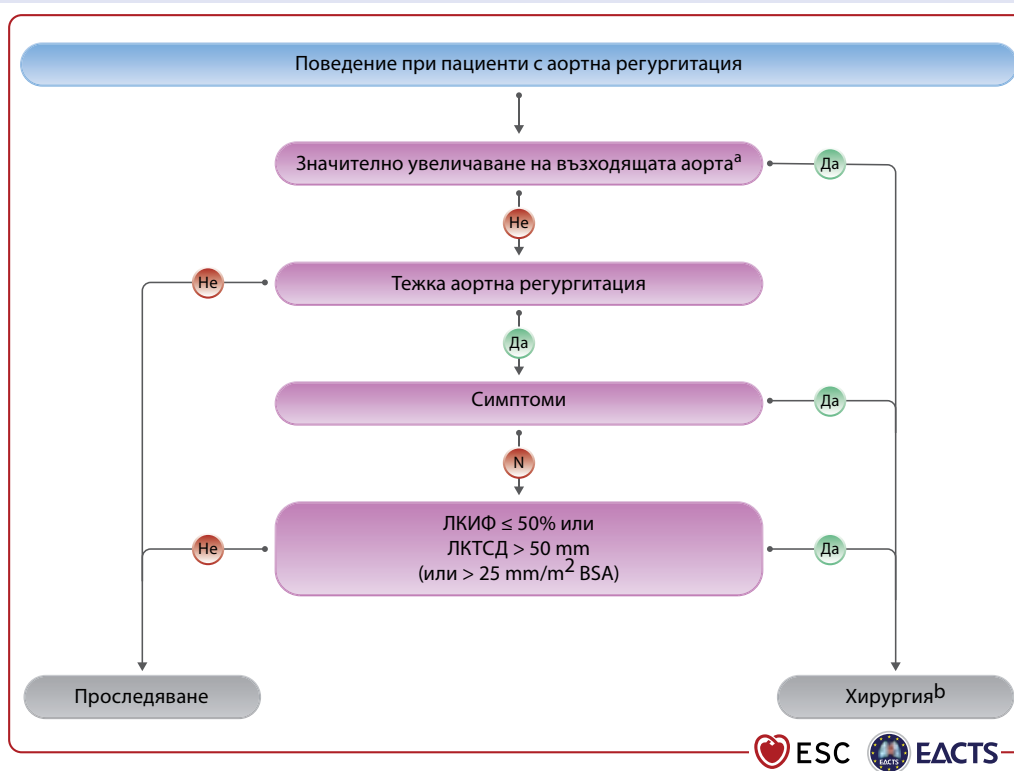
При пациенти, които са подложени на операция, но с продължаващи симптоми на сърдечна недостатъчност или хипертония, ACEI, ангиотензин рецепторните блокери (ARBs) и бета-блокери са полезни.^{141,142}

При пациенти със синдром на Марфан бета-блокерите остават основа на медикаментозното лечение и намаляват shear-стреса и скоростта на разширяване на аортата, и трябва да се обмислят преди и след операцията.^{143–145} Докато за ARBs не е доказано, че имат по-добър ефект в сравнение с бета-блокерите, те могат да се разглеждат като алтернатива при пациенти с непоносимост към бета-блокерите.^{146–148} По аналогия, въпреки че няма проучвания,

които да предоставят подкрепящи доказателства, обичайна клинична практика е да се препоръчват бета-блокери или ARBs при пациенти с бикуспидна аортна клапа, ако аортният корен и/или възходящата аорта са разширени. Лечението на аортната регургитация по време на бременност се обсъжда в раздел 13.

4.4. Серийни тестове

Всички безсимптомни пациенти с тежка аортна регургитация и нормална функция на ЛК трябва да бъдат проследявани поне веднъж годишно. При пациенти с първа диагноза или с диаметър на ЛК и/или фракция на изтласкване, показващи значителни промени или приближаващи праговете за операция, проследяването трябва да продължи при 3–6-месечни интервали. Хирургия може да се има предвид при безсимптомни пациенти със значителна дилатация на ЛК (ЛКТДД >65 mm) и с прогресивно увеличаване на размера на ЛК или прогресивно намаляване на ЛКИФ по време на проследяването. Нивата на BNP на пациента могат да представляват потенциален интерес като предиктор на резултатите (особено появата на симптоми и влошаване на ЛК функция) и могат да бъдат полезни за проследяването на безсимптомни пациенти.¹⁴⁹ Пациенти с лека до умерена аортна регургитация могат да се наблюдават ежегодно и ехокардиография да се прави на всеки 2 години.



Фигура 2: Поведение при пациенти с аортна регургитация.

BSA = площ на телесната повърхност; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; ЛКТСД = левокамерен телесистолен диаметър; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция.

^а Вижте препоръките върху показанията за операция при тежка аортна регургитация и заболяване на корена на аортата за дефиниция.

^б Хирургия също трябва да се има предвид, ако по време на проследяването настъпят значителни промени в ЛК или размера на аортата.

Препоръчва се системно извършване на СКТ или СМР, ако възходящата аорта е разширена (>40 mm). Следващата оценка на аортния размер трябва да се извърши чрез използване на ехокардиография и/или СМР. Всяко увеличение >3 mm трябва да бъде валидирано със СКТ ангиография/СМР и сравнено с изходните данни. След коригиране на възходящата аорта, пациентите с Марфан остават изложени на риск от дисекция на остатъчната аорта и е необходимо доживотно редовно мултидисциплинарно проследяване в експертен център.

4.5. Специални популации пациенти

Ако изискващата хирургия аортна регургитация е свързана с тежка първична и вторична митрална регургитация, и двете клапи трябва да бъдат оперирани в рамките на една и съща операция.

При пациенти с умерена аортна регургитация, които са подложени на CABG или операция на митралната клапа, решението за лечение на аортната клапа е противоречиво, тъй като данните показват, че прогресията на умерена аортна регургитация е много бавна при пациенти без аортна дилатация.¹⁵⁰ Сърдечният тим трябва да вземе решение въз основа на етиологията на аортната регургитация, други клинични фактори, продължителността на живота на пациента и оперативния риск при пациента.

Нивото на физическа и спортна активност при наличие на разширена аорта остава въпрос на клинична преценка при липса на доказателства. Настоящите препоръки са много рестриктивни, особено по отношение на изометричните упражнения, за да се избегне катастрофално събитие.¹⁵¹ Този подход е оправдан при наличие на заболяване на съединителната тъкан, но при други пациенти вероятно ще бъде подходящ по-либерален подход.

Предвид фамилияния риск от аневризми на гръдната аорта, при роднини от първа степен на пациенти със заболяване на съединителната тъкан с подходящи образни изследвания има показания за скрининг и насочване за генетично изследване. При роднини от първа степен на пациенти с бicuspidни клапи е подходящо да се направи ехокардиографски скрининг.

5. Аортна стеноза

Аортната стеноза е най-честата първична клапна лезия, изискваща операция или транскатетърна интервенция в Европа¹ и Северна Америка. Разпространението му нараства бързо в резултат на застаряване на населението.^{2,152}

5.1. Оценка

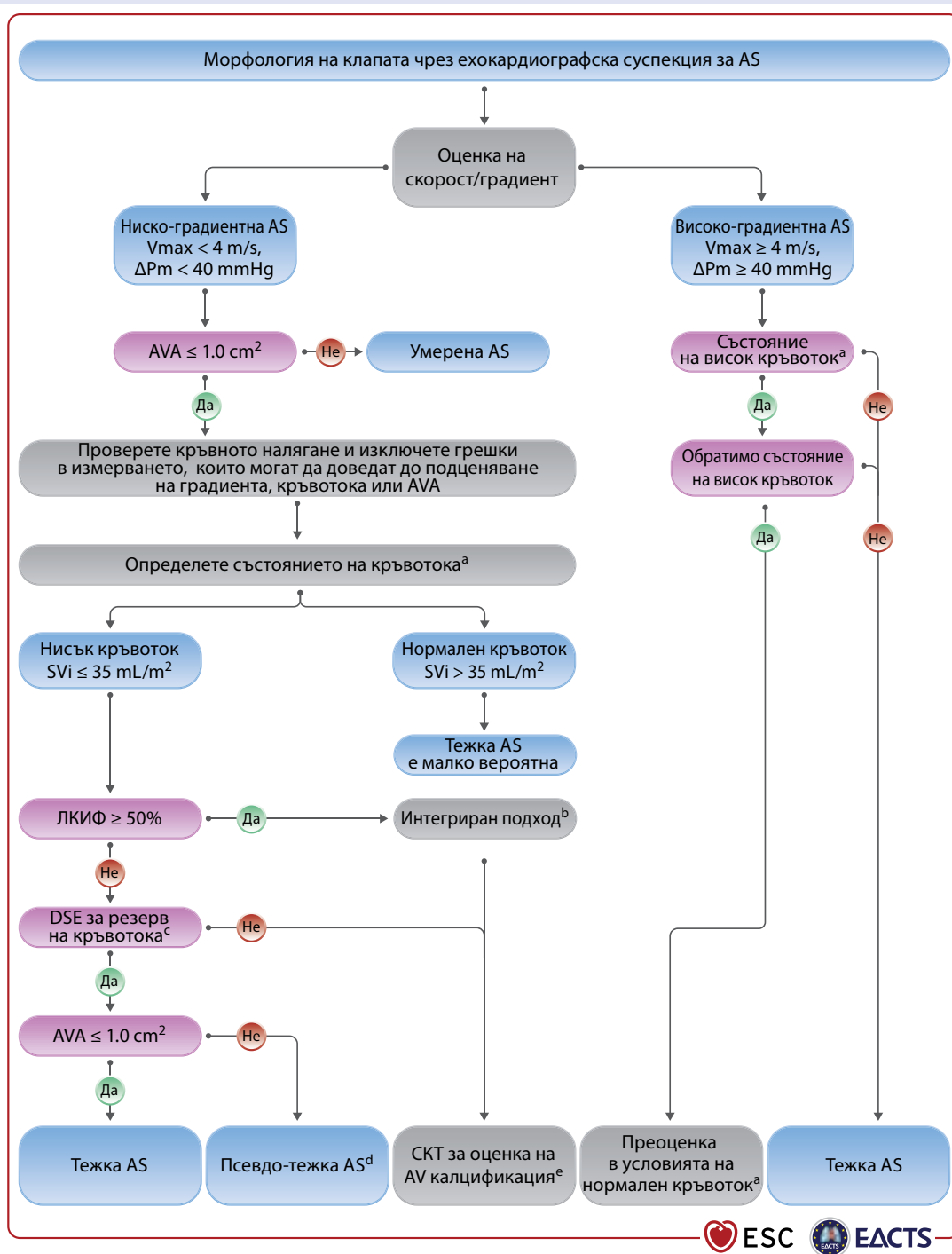
5.1.1. Ехокардиография

Ехокардиографията има ключово значение за потвърждаване на диагнозата и тежестта на аортната стеноза, оценка на клапната класификация, ЛК функция и дебелината на стената, откриване на друго клапно заболяване или аортна патология и осигуряване на прогностична информация.^{43,153,154} Оценката трябва да се извърши, когато артериалното налягане (АН) е добре контролирано, за да се избегнат противоречивите ефекти на повишеното следнатоварване. Нови ехокардиографски параметри, стресово изобразяване и СКТ

осигуряват важна допълнителна информация, когато тежестта е несигурна (Figure 3).

Настоящите международни препоръки за ехокардиографска оценка на пациенти с аортна стеноза²⁵ зависят от измерването на средния градиент на налягането (най-стабилният параметър), пиковата трансвалвуларна скорост (V_{max}) и площта на клапата. Въпреки че площта на клапана е теоретично идеалното измерване за оценка на тежестта, има множество технически ограничения. Въпреки че площта на клапана е на теория идеалното измерване за оценка на тежестта, съществуват множество технически ограничения. По тази причина, при вземането на клинични решения в разнородни случаи трябва да се вземат предвид допълнителни параметри: функционален статус, ударен обем, индекс на доплеровата скорост,¹⁵⁶ степен на клапна калцификация, ЛК функция, наличието или отсъствието на ЛК хипертрофия, кръвотока и адекватността на контрола на АН.²⁵ Ниската скорост на кръвотока се дефинира произволно от индекса на ударния обем (SV_i) ≤ 35 mL/m² – праг, който в момента се дебатира.^{155,157,158} Наскоро беше предложено използване на специфични за пола прагове.¹⁵⁹ Може да бъдат дефинирани четири широки категории:

- Високо-градиентна аортна стеноза [среден градиент ≥ 40 mmHg, пикова скорост $\geq 4,0$ m/s, клапна площ ≤ 1 cm² (или $\leq 0,6$ cm²/m²)]. Тежка аортна стеноза може да се предположи, независимо от функцията на ЛК и условията на кръвотока.
- Аортна стеноза с нисък кръвоток и нисък градиент, с намалена фракция на изтласкване (среден градиент <40 mmHg, клапна площ ≤ 1 cm², ЛКИФ $<50\%$, $SV_i \leq 35$ mL/m²). Препоръчва се ехокардиография с ниска доза добутамин (DSE) за разграничаване между истинска тежка и псевдо-тежка аортна стеноза (увеличаване на площта на клапата до $>1,0$ cm² при повишаване на кръвотока) и идентифициране на пациенти с липса на (контракtilен) резерв.¹⁶⁰ Въпреки това, полезността при пациенти в напреднала възраст е оценена единствено в малки регистри.¹⁶¹
- Аортна стеноза с нисък кръвоток, нисък градиент и запазена изтласкваща фракция (среден градиент <40 mmHg, клапна площ ≤ 1 cm², ЛКИФ $\geq 50\%$, $SV_i \leq 35$ mL/m²). Обикновено се среща при пациенти в напреднала възраст с хипертония и с малък размер на ЛК и изразена хипертрофия.^{157,162} Този сценарий може да е резултат и от състояния, свързани с нисък ударен обем (например умерена/тежка митрална регургитация, тежка трикуспидна регургитация, тежка митрална стеноза както и от голям дефект на камерната преграда и тежка ДК дисфункция). Диагностицирането на тежка аортна стеноза е трудно и изисква внимателно изключване на погрешните измервания и други обяснения за ехокардиографските находки,²⁵ както и наличието или отсъствието на типични симптоми (без никакво друго обяснение), ЛК хипертрофия (при липса на съпътстваща хипертония) или намален ЛК надлъжен стрейн (без никаква друга причина). СКТ оценка на степента на калцификация на клапата предоставя важна допълнителна информация [прагове (единици по Agatston) за тежка аортна стеноза: мъже >3000 , жени >1600 = много вероятна; мъже >2000 , жени >1200 = вероятна; мъже <1600 , жени <800 = малко вероятна].^{35,36,163,164}
- Аортна стеноза с нормален кръвоток, нисък градиент и запазена фракция на изтласкване (среден градиент <40 mmHg, площ на клапата ≤ 1 cm², ЛКИФ $\geq 50\%$, $SV_i > 35$ mL/m²). Тези пациенти обикновено имат само умерена аортна стеноза.^{36,165–167}



Фигура 3: Интегрирана образна оценка на аортна стеноза.

AS = аортна стеноза; AV = аортна клапа; AVA = аортна клапна площ; КТ = компютърна томография; Dpm = среден градиент на налягане; DSE = добутаминова стрес-ехокардиография; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; SV_i = индекс на ударния обем; V_{max} = пикова трансклапна скорост.

^a Високият поток може да бъде обратим при пациенти с анемия, хипертиреозидизъм или артериовенозни фистули, а може да присъства и при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия. Горна граница на нормалния кръвоток с помощта на пулсов Доплер ехокардиография: сърдечен индекс 4.1 L/min/m^2 при мъже и жени, SV_i 54 mL/m^2 при мъже, 51 mL/m^2 при жени).¹⁵⁵

^b Вземете предвид също: типични симптоми (без друго обяснение), хипертрофия на ЛК (при липса на съпътстваща хипертония) или намалена надлъжна ЛК функция (без друга причина).

^c Резерв на кръвотока чрез DSE $\geq 20\%$ увеличение на ударния обем в отговор на ниска доза добутамин.

^d Псевдо-тежка аортна стеноза = AVA $> 1.0 \text{ cm}^2$ с повишения кръвоток.

^e Прагове за тежка аортна стеноза, оценени чрез КТ измерване на калцификацията на аортната клапа (единици по Agatston): мъже > 3000 , жени > 1600 = много вероятно; мъже > 2000 , жени > 1200 = вероятно; мъже < 1600 , жени < 800 = малко вероятно.

5.1.2 Допълнителни диагностични и прогностични параметри

Индексът на доплеровата скорост в покой (DVI, наричан още „безразмерен индекс“) – съотношението между интеграл време-скорост (TVI) на левокамерния изходен тракт (LVOT), спрямо този на струята на аортната клапа – не изисква изчисляване на площта на LVOT и може да помогне за оценката, когато другите параметри са двусмислени (стойност <0,25 предполага, че тежката аортна стеноза е много вероятна).¹⁵⁶ Оценката на глобалния надлъжен стрейн осигурява допълнителна информация относно функцията на ЛК и праг от 15% може да помогне за идентифициране на пациенти с тежка безсимптомна аортна стеноза, които са в по-висок риск от клинично влошаване или преждевременна смърт.^{26,168} TOE позволява оценка на съпътстващо заболяване на митралната клапа и може да има значение за перипроцедурната образна диагностика по време на TAVI и SAVR.¹⁶⁹

Натриуретичните пептиди предсказват безсимптомна преживяемост и клиничен изход при нормална и тежка аортна стеноза с нисък кръвоток.^{170,171} Те могат да бъдат използвани за уточняване на източника на симптоми при пациенти с множество потенциални причини и идентифициране на тези с високорискова безсимптомна аортна стеноза, които може да имат полза от ранна интервенция (точка 5.2.2, Таблица 6 и Фигура 3).

Работният тест може да демаскира симптомите и се препоръчва за стратификация на риска при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза.¹⁷² Ехокардиографията с физическо натоварване осигурява допълнителна прогностична информация чрез оценка на повишаването на средния градиент на налягане и промяната във ЛК функция.¹⁷³

СКТ дава информация за анатомията на аортния корен и възходящата аорта, както и степента и разпространението на клапната и съдовата калцификация и възможността за съдов достъп.¹⁷⁴ Количественото определяне на калцификацията на клапата предсказва прогресията на заболяването и клиничните събития¹⁶⁴ и може да бъде полезно, когато се комбинира с геометрична оценка на клапната площ при оценяване на тежестта на аортната стеноза при пациенти с нисък клапен градиент.^{35,36,163,164}

Миокардната фиброза е основен двигател на ЛК декомпенсация при аортна стеноза (независимо от наличието или отсъствието на КАБ), който може да бъде открит и количествено определен с помощта на CMR. Амилоидозата често се свързва и с аортна стеноза при пациенти в напреднала възраст (честота 9–15%).¹⁷⁵ Когато има клинично подозрение за сърдечна амилоидоза на базата на симптомите (невропатия и хематологични данни), трябва да се вземе предвид дифосфонатна скintiграфия и/или CMR. И двата признака продължават да съществуват след клапната интервенция и са свързани с лоша дългосрочна прогноза.^{176–179}

Коронарната ангиография има основно значение преди TAVI и SAVR, за да се определи потенциалната необходимост от едновременно реваскуларизация (вж. точка 3.2.4.1 и точка 5.5). Ретроградна катетеризация на ЛК не се препоръчва, освен ако няма симптоми и признаци на тежка аортна стеноза и неинвазивните изследвания са неубедителни.

5.1.3. Диагностична обработка преди TAVI

Преди TAVI, СКТ е предпочитаният изобразителен метод за оценка на: (i) анатомията на аортната клапа, (ii) размер и форма на пръстена, (iii) степен и разпространение на клапната и съдовата калцификация, (iv) риска от коронарна остиялна обструкция, (v) размерите на аортния корен, (vi) оптимални

Таблица 6: Клинични, анатомични и процедурни фактори, които влияят върху избора на метод на лечение при даден пациент

	В полза на	
	TAVI	SAVR
Клинични характеристики		
По-нисък хирургичен риск	–	+
По-висок хирургичен риск	+	–
По-млада възраст ^a	–	+
По-голяма възраст ^a	+	–
Предшестваща сърдечна хирургия (особено непокътнат коронарен артериален байпас с риск от засягане по време на повторна стернотомия)	+	–
Тежка уязвимост ^b	+	–
Активен или suspectен ендокардит	–	+
Анатомични и процедурни фактори		
TAVI е осъществима чрез трансфеморален достъп	+	–
Трансфеморалният достъп е предизвикателен или невъзможен, а SAVR е осъществима	–	+
Трансфеморалният достъп е предизвикателен или невъзможен, а SAVR не се препоръчва	± ^c	–
Проследствия от облъчване на гръдния кош	+	–
Порцеланова аорта	+	–
Голяма вероятност за тежко несъответствие на протезата на пациента (AVA <0,65 cm ² /m ² BSA)	+	–
Тежка гръдна деформация или сколиоза	+	–
Размерите на аортния пръстен са неподходящи за наличните устройства за TAVI	–	+
Бикуспидна аортна клапа	–	+
Морфологията на клапата е неблагоприятна за TAVI (например висок риск от коронарна обструкция, поради ниски коронарни остии или тежка калцификация на платната/ЛКИТ)	–	+
Тромб в аортата или ЛК	–	+
Съпътстващи сърдечни заболявания, изискващи интервенция		
Значителна многосъдова КАБ, изискваща хирургична реваскуларизация ^d	–	+
Тежка първична митрална клапна болест	–	+
Тежка трикуспидална клапна болест	–	+
Сигнификантна дилатация/аневризма на аортния корен и/или възходящата аорта	–	+
Септална хипертрофия изискваща миектомия	–	+

AVA = аортна клапна площ; BSA = площ на телесната повърхност; КАБ = коронарна артериална болест; ESC = Европейско кардиологично дружество; ЛК = лява камера/левокамерен а/о/и; LVOT = левокамерен изходен тракт; SAVR = хирургична смяна на аортната клапа; TAVI = транскатетерна имплантация на аортна клапа.

Интегрирането на тези фактори дава насоки за решението на сърдечния тим (показания за интервенция са дадени в таблицата с препоръки върху показанията за интервенция при симптомна и безсимптомна аортна стеноза и препоръчан начин на интервенция).

^a Очакваната продължителност на живота е силно зависима от абсолютната възраст и уязвимостта, различава се при мъжете и жените и може да бъде по-добър ориентир от възрастта. Съществува голямо разнообразие в цяла Европа и другаде по света (<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017>).

^b Тежка уязвимост = >2 фактора съгласно индекса на Katz⁵⁹ вижте точка 3.3 за допълнително обсъждане).

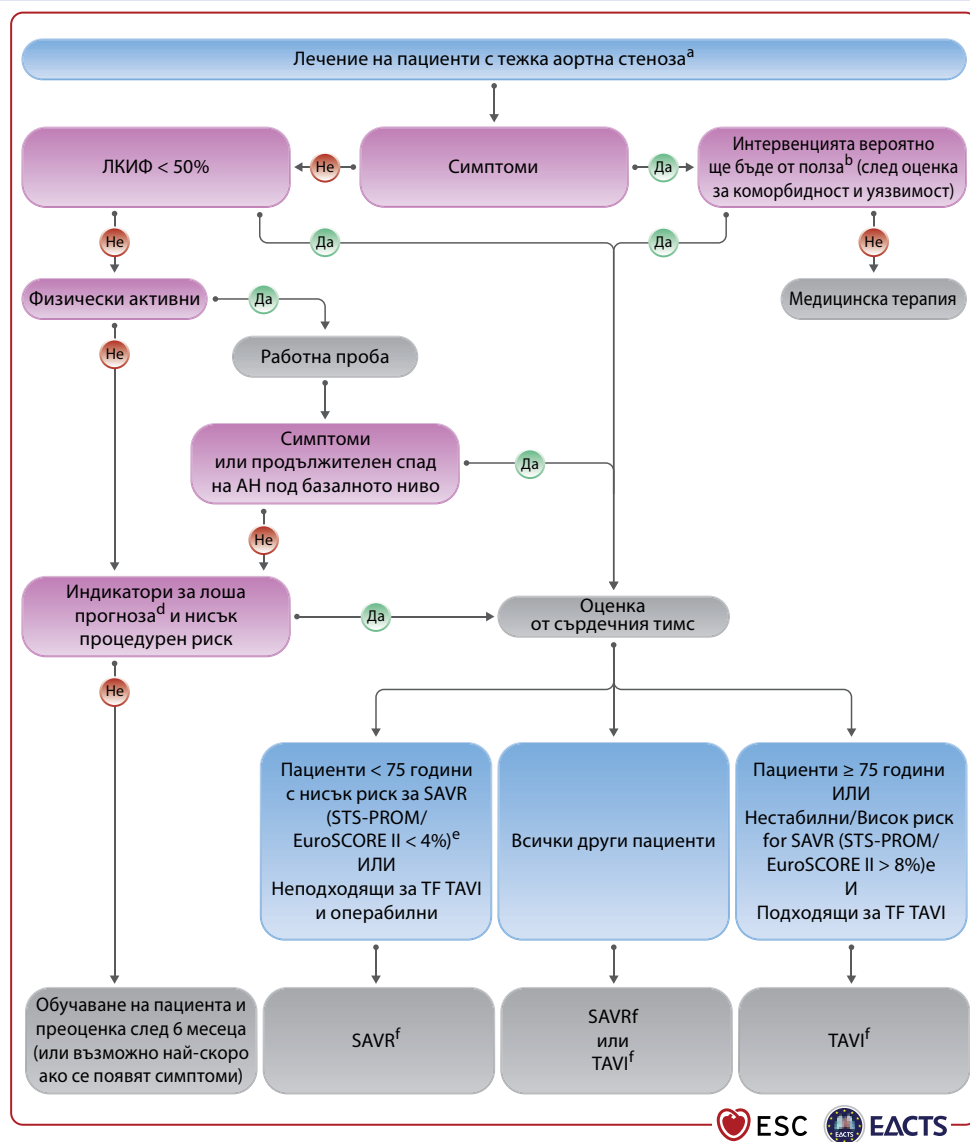
^c През не-трансфеморален подход.

^d Според Показания на ESC 2019 за диагностика и лечение на хронични коронарни синдроми.

флуороскопски проекции за имплантиране на клапата и (vii) осъществимостта на съдовия достъп (феморален, субклавиален, аксиларен, каротиден, транскавален или транспапиален). Неблагоприятните анатомични находки могат да подсказват, че SAVR е по-добра възможност за лечение (Таблица 6). TOE е по-зависима от оператора, но може да се има предвид, когато СКТ е трудна за интерпретация или е относително противопоказана (напр. хронична бъбречна недостатъчност).

5.2. Показания за интервенция (SAVR или TAVI)

Показанията за интервенция на аортна клапа са обобщени в таблицата с препоръки върху показанията за интервенция при симптомна и безсимптомна аортна стеноза и препоръчвания тип интервенция и във *Фигура 4*.



Фигура 4: Лечение на пациенти с тежка аортна стеноза.

АН = артериално налягане; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ЛКИФ= левокамерна изтласкваща фракция; SAVR= хирургична смяна на аортна клапа; STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons предсказан риск от смърт; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация; TF= трансфеморален/а/о/и.

^a Вижте *Фигура 3*: Интегрирана образна оценка на аортна стеноза. ^b Забранителният риск е дефиниран в *Допълнителна таблица 5*. ^c Оценка на сърдечния тим се базира на внимателна оценка на клинични, анатомични и процедурни фактори (вж. *Таблица 6* и таблица от Препоръки за показанията за интервенция при симптомна и безсимптомна аортна стеноза и препоръчан начин на интервенция). Препоръката на сърдечния тим трябва да се обсъди с пациента, който може след това да направи информиран избор на лечение. ^d Нежелани признаци според клинична, образна (ехокардиография/КТ) и/или биомаркерна оценка. ^e STS-PROM: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>, EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>. ^f Ако са подходящи за процедура според клинични, анатомични и процедурни фактори (*Таблица 6*).

5.2.1. Симптомна аортна стеноза

Тежката симптомна аортна стеноза има неблагоприятна прогноза и ранната интервенция е силно препоръчителна при всички пациенти. Единствените изключения са за тези, при които е малко вероятно интервенцията да подобри качеството на живот или преживяемостта (поради тежки коморбидности) или за тези със съпътстващи състояния, свързани с преживяемост <1 година (напр. злокачествено заболяване) (раздел 3).

Интервенция се препоръчва при симптомни пациенти с високо-градиентна аортна стеноза, независимо от ЛКИФ. Въпреки това, лечението на пациенти с ниско-градиентна аортна стеноза е по-трудно:

- ЛК функция обикновено се подобрява след интервенция при пациенти с аортна стеноза с нисък кръвоток и нисък градиент, когато намалената фракция на изтласкване се причинява предимно от прекомерно следнатоварване.^{32,180} Обратно, подобрението е несигурно, ако основната причина за намалена изтласкваща фракция е цикатризация, дължаща се на миокарден инфаркт или кардиомиопатия. Интервенция се препоръчва, когато тежката аортна стеноза се потвърди със стрес-ехокардиография (истинска тежка аортна стеноза; *Фигура 3*),³² докато пациентите с псевдо-тежка аортна стеноза трябва да получат конвенционално лечение за сърдечна недостатъчност.^{142,181} Наличието или отсъствието на контрактилен резерв (увеличаване на ударния обем $\geq 20\%$) изглежда не влияе на прогнозата при сегашни серии пациенти, подложени на TAVI или SAVR,^{182–184} и въпреки че тези без резерв на кръвотока показват повишена процедурна смъртност, и двата начина на интервенция подобряват изтласкващата фракция и клиничните резултати.^{32,180,182} При вземането на решения за такива пациенти трябва да се имат предвид коморбидностите, степента на клапна калцификация, степента на КАБ и осъществимостта на реваскуларизацията.
- Данните относно естествената еволюция на аортна стеноза с нисък кръвоток и нисък градиент, и запазена фракция на изтласкване, както и резултатите след SAVR и TAVI остават противоречиви.^{162,165,167} Интервенцията трябва да се вземе предвид само при тези със симптоми и значителна клапна обструкция (вижте таблицата с Препоръките върху показанията за интервенция при симптомна и безсимптомна аортна стеноза и препоръчан начин на интервенция, и *Фигура 4*).
- Прогнозата при пациенти с ниско-градиентна аортна стеноза с нормален кръвоток и запазена фракция на изтласкване е подобна на тази при умерена аортна стеноза – препоръчва се редовно клинично и ехокардиографско проследяване.^{165,166,185}

5.2.2. Безсимптомна аортна стеноза

Интервенция се препоръчва при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и нарушена ЛК функция без друга причина,⁹ а тези, които са безсимптомни по време на нормални дейности, но развиват симптоми по време на тест с физическо натоварване.^{172,186} Лечението на безсимптомната тежка аортна стеноза е обаче противоречиво и решението за интервенция изисква внимателна оценка на ползите и рисковете при отделния пациент.

При липса на неблагоприятни прогностични характеристики обикновено се препоръчва внимателно изчакване с бърза намеса при поява на симптоми.¹⁸⁷ При липса на

неблагоприятни прогностични характеристики обикновено се препоръчва внимателно изчакване с бърза намеса при поява на симптоми.¹⁸⁸ Въпреки това, субектите са били избрани по критерии за включване (средна възраст 64 години, минимални коморбидности, нисък оперативен риск), а проследяването в консервативната група бе било ограничено. Допълнителни рандомизирани проучвания [EARLY TAVR (NCT03042104), AVATAR (NCT02436655), EASY-AS (NCT04204915), EVOLVED (NCT03094143)] ще помогнат за определяне на бъдещи препоръки.

Предикторите за развитие на симптоми и неблагоприятните резултати при безсимптомни пациенти включват клинични характеристики (по-голяма възраст, атеросклеротични рискови фактори), ехокардиографски параметри (клапна калцификация, пикова скорост на струята^{189,190}), ЛКИФ, скорост на хемодинамична прогресия,¹⁸⁹ увеличение на средния градиент >20 mmHg при физическо натоварване,¹⁷² тежка хипертрофия на ЛК,¹⁹¹ индекс на ударния обем,¹⁵⁸ обем на ЛП,¹⁹² глобален надлъжен стрейн на ЛК,^{26,168,193} и ненормални биомаркерни нива (натриуретични пептиди, тропонин пептид и фетуин-А).^{170,171,194,195} При безсимптомни пациенти може да се вземе предвид ранна интервенция с тежка аортна стеноза и един или повече от тези предиктори, ако процедурният риск е нисък (въпреки че приложението на TAVI в тази обстановка все още не е официално оценено) (*Таблица 6* и *Таблица 4*). В противен случай, внимателното изчакване е по-безопасна и по-подходяща стратегия.

5.2.3. Видът интервенция

Използването на SAVR и TAVI, като допълващи се варианти за лечение, позволи значително увеличаване на общия брой пациенти с аортна стеноза, подложени на хирургична или транскатетърна интервенция през последната декада.¹⁹⁶ RCTs са оценили двата начина на интервенция в целия спектър на хирургичен риск при предимно много възрастни пациенти, като в Допълнителен раздел 5 е дадена подробна оценка на доказателствената база. Накратко, тези проучвания са използвали скорове за хирургичен риск, за да направляват избора на пациенти и да демонстрират, че TAVI е по-добър от медикаментозната терапия при пациенти с екстремнен риск¹⁹⁷ и не е по-малостоеен от SAVR при пациенти с висок^{198–201} и среден риск при проследяване продължаващо до 5 години.^{202–208} По-новите проучвания PARTNER 3 и Evolut Low Risk показват, че TAVI не е по-малостоеен от SAVR при ниско-рискови пациенти и 2-годишен срок на проследяване.^{209–212} Важно е, че пациентите в проучванията върху нисък риск са били предимно мъже и относително в по-напреднала възраст (напр. PARTNER 3: средна възраст 73,4 години, <70 години 24%, 70–75 години 36%, >75 години 40%, >80 години 13%), докато тези с аортна стеноза с нисък кръвоток или неблагоприятни анатомични характеристики за всяка процедура (включително бicuspidна аортна клапа или сложно коронарно заболяване) са изключени.

Честотите на съдовите усложнения, нуждата от постоянен пейсмекър и паравалвуларната регургитация са съществено по-високи след TAVI, докато тежката хеморагия, остро бъбречно увреждане и ново-появилото се ПМ са по-чести след SAVR. Въпреки че вероятността от паравалвуларна регургитация беше намалена с по-новия дизайн на транскатетърната сърдечна клапа, имплантирането на пейсмекър (и новопоявилите се ляв бедрен блок) може да имат дългосрочни последици^{213–215} и са необходими допълнителни подобрения. Повечето подложени на TAVI пациенти имат

Препоръки върху показанията за интервенция^a при симптомна (А) и безсимптомна (В) аортна стеноза и препоръчан начин на интервенция (С)

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
А) Симптомна аортна стеноза		
Препоръчва се интервенция при симптомни пациенти с тежка аортна стеноза с висок градиент [среден градиент ≥ 40 mmHg, пикова скорост $\geq 4,0$ m/s и площ на клапата $\leq 1,0$ cm ² (или $\leq 0,6$ cm ² /m ²)]. ^{235,236}	I	B
Препоръчва се интервенция при безсимптомни пациенти с аортна стеноза с много нисък кръвоток (SVi ≤ 35 mL/m ²), нисък градиент (< 40 mmHg) и намалена фракция на изтласкване ($< 50\%$) и доказан (контрактилен) резерв на кръвотока. ^{32,237}	I	B
Интервенция трябва да се има вземе предвид при симптомни пациенти с аортна стеноза с нисък кръвоток, нисък градиент (< 40 mmHg), с нормална фракция на изтласкване след внимателно потвърждение, че аортната стеноза е тежка ^d (Фигура 3).	IIa	C
Трябва да се вземе предвид интервенция при симптомни пациенти с тежка аортна стеноза с нисък кръвоток, нисък градиент и намалена фракция на изтласкване без кръвотоков (контрактилен) резерв, особено когато калциевото точкуване на СКТ потвърждава тежка аортна стеноза.	IIa	C
Интервенцията не се препоръчва при пациенти с тежки коморбидности, когато е малко вероятно интервенцията да подобри качеството на живот или да удължи преживяемостта > 1 година.	III	C
В) Безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза		
Интервенция се препоръчва при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и систолна ЛК дисфункция (ЛКИФ $< 50\%$) без друга причина. ^{9,238,239}	I	B
Интервенция се препоръчва при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и демонстриращи се симптоми при физическо натоварване.	I	C
Интервенция трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и систолна ЛК дисфункция (ЛКИФ $< 55\%$) без друга причина. ^{9,240,241}	IIa	B
Интервенция трябва да се вземе предвид при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и продължително понижаване на кръвното налягане (> 20 mmHg) по време на работна проба.	IIa	C
Интервенция трябва да се има предвид при безсимптомни пациенти с ЛКИФ $> 55\%$ и нормална работна проба, ако процедурният риск е нисък и е налице един от следните параметри: - Много тежка аортна стеноза (среден градиент ≥ 60 mmHg или Vmax > 5 m/s).^{9,242} - Тежка калцификация на клапата (в идеалния случай оценена чрез СКТ) и Vmax прогресия $\geq 0,3$ m/s/година.^{164,189,243} - Значително повишени нива на BNP (> 3 пъти нормалният диапазон, коригиран по възраст и пол), потвърдени от повторни измервания и без друго обяснение.^{163,171}	IIa	B
С) Начин на интервенция		
Интервенциите на аортната клапа трябва да се извършват в центрове за сърдечни клапи, които декларират своята местна експертиза и данни за резултатите си, имат активни програми по интервенционална кардиология и кардиохирургия на място и структуриран колаборативен подход на сърдечния си тим.	I	C

Продължава

Продължение

Изборът между хирургична и транскатетърна интервенция трябва да се основава на внимателна оценка на клиничните, анатомичните и процедурните фактори от сърдечния тим, като се претеглят рисковете и ползите от всеки подход за всеки отделен пациент. Препоръката на сърдечния тим трябва да се обсъди с пациента, който може след това да направи информиран избор на лечение.	I	C
SAVR се препоръчва при по-млади пациенти, които са с нисък хирургичен риск (< 75 години ^e и STS PROM/EuroSCORE II $< 4\%$), ^{e,f} или при пациенти, които са операбилни и неподходящи за трансфеморална TAVI. ²⁴⁴	I	B
TAVI се препоръчва при по-възрастни пациенти ≥ 75 години или при тези, които са с висок риск (STS-PROM/EuroSCORE II $> 8\%$) или неподходящи за операция. ^{197–206,245}	I	A
SAVR или TAVI се препоръчват за останалите пациенти, според индивидуалните клинични, анатомични и процедурни характеристики. ^{202–205,207,209,210,212 f,g}	I	B
Нетрансфеморална TAVI може да се вземе предвид при пациенти, които са неоперабилни и неподходящи за трансфеморална TAVI.	IIb	C
Балонната аортна валвотомия може да бъде взета предвид като мост към SAVR или TAVI при хемодинамично нестабилни пациенти и (ако е осъществимо) при тези с тежка аортна стеноза, които изискват спешна високорискова NCS (Фигура 11).	IIb	C
D) Едновременна операция на аортна клапа по време на друга операция на сърдечна/възходяща аорта		
SAVR се препоръчва при пациенти с тежка аортна стеноза, подложени на КАБГ или хирургична интервенция на възходящата аорта или друга клапа.	I	C
SAVR се препоръчва при пациенти с тежка аортна стеноза, подложени на КАБГ или хирургична интервенция върху възходящата аорта или друга клапа. SAVR трябва да се има предвид при пациенти с умерена аортна стеноза ^h , подложени на КАБГ или хирургична интервенция на възходящата аорта или друга клапа след обсъждане в сърдечния тим.	IIa	C

BNP = B-тип натриуретичен пептид; AH = артериално налягане; КАБГ = коронарен артериален байпас-графт; СКТ = сърдечна компютърна томография; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ЛК = лява камера/левокамерен а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; NCS = несърдечна хирургия; SAVR = хирургична смяна на аортна клапа; STS-PROM = Дружество на торакалните хирурзи – предсказан риск за смърт; SVi = индекс на ударния обем; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация; Vmax = пикова трансвалвуларна скорост.

^a SAVR или TAVI.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

^d Обяснения, различни от тежката аортна стеноза при малка площ на клапата, но нисък градиент, въпреки запазената ЛКИФ, са чести и трябва внимателно да бъдат изключени (Фигура 3).

^e STS-PROM: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>, EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>.

^f Ако са подходящи за операция (вижте Таблица 6).

^g Ако са подходящи за трансфеморална TAVI (вижте Таблица 6).

^h Умерената аортна стеноза се дефинира като клапна площ от 1,0–1,5 cm² (или среден аортен градиент 25–40 mmHg) при нормален кръвоток – клиничната оценка е от съществено значение, за да се определи дали SAVR е подходяща за даден пациент.

бързо възстановяване, кратък болничен престой и се връщат бързо към нормални дейности.^{216,217} Въпреки тези предимства, съществуват големи различия в достъпа до процедурата в световен мащаб, в резултат на високите разходи за устройства и различните нива на здравни ресурси.^{71,218,219}

Работната група се е опитала да преодолее пропуските в доказателствата и да предостави препоръки относно показанията за интервенция и начина на лечение (Препоръки върху показанията за интервенция при симптомна и безсимптомна аортна стеноза и препоръчан начин на интервенция, *Фигура 4*) които се ръководят от констатациите в RCT и са съвместими с вземането на решения от сърдечния тим в реалния свят за отделни пациенти (много от които попадат извън критериите за включване в RCT). Аортната стеноза е хетерогенно състояние и изборът на най-подходящия начин на интервениране трябва да бъде обмислен внимателно от сърдечния тим при всички пациенти, вземайки предвид индивидуалната възраст и очакваната продължителност на живота, коморбидностите (включително уязвимостта и общото качество на живота, раздел 3), анатомични и процедурни характеристики (*Таблица 6*), релативните рискове от SAVR и TAVI и дългосрочният им изход, здравината на клапната протеза, осъществимостта на трансфеморалния TAVI, локалния опит и данните за клиничния изход. Тези фактори трябва да бъдат обсъдени с пациента и неговото семейство, за да се даде възможност за информиран избор на лечение.

Взаимодействието между очакваната продължителност на живота и издръжливостта на протезната сърдечна клапа е ключов фактор в тези дискусии. Възрастта е заместител на продължителността на живота, но не оказва влияние върху резултатите от ниско-рисковите RCTs при 12-годишно проследяване. Продължителността на живота варира значително в целия свят и е силно зависима от абсолютната възраст, пола, уязвимостта и наличието на коморбидности (<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017>); може да бъде по-добър ориентир от самата възраст, но е трудна за определяне при конкретни пациенти.

Въпреки че някои по-ранни (сега изоставени) хирургични биологични протези са се компрометирали рано, трайността на съвременните хирургически биопротезни клапи над 10 години е добре установена.²²⁰ Обратно, данни от регистрите осигуряват известна сигурност относно дългосрочната издръжливост на TAVI устройствата достигаща до 8 години, но до голяма степен се отнасят до по-възрастни пациенти с висок/среден риск^{221–224}, докато информацията относно издръжливостта при пациенти с нисък риск понастоящем е ограничена до 2-годишно проследяване. Данните, сравняващи издръжливостта на транскатетърните сърдечни клапи и особено на хирургичните биопротези, остават ограничени. Степента на повторна интервенция на аортната клапа е по-висока след TAVI с използване на балон-разгъваща клапна система в сравнение с SAVR при 5-годишно проследяване в изпитване PARTNER 2A (3,2% срещу 0,8%; рисков коефициент 3,3; 95% CI, 1,3 –8,1),²⁰⁶ докато степента на структурна дегенерация (SVD) не е била статистически различна след SAVR и TAVI, използвайки третото поколение устройство SAPIEN 3 в паралелен обсервационен регистър през същия период от време.²²⁵

Клапа-в-клапа TAVI е утвърдена възможност за лечение на структурна дегенерация на хирургична биологична протеза, но може да не е подходяща или осъществима при всички пациенти, поради повишената вероятност от PPM при пациенти с малък корен на аортата (или мало-размерна оригинална протеза), несъвместим дизайн на хирургичната

клапа, свързан с повишен риск от коронарна оклузия или труден съдов достъп; в такава ситуация може да се вземе предвид и повторна SAVR.^{226–228} Благоприятни краткосрочни резултати от повторна TAVI са демонстрирани при подбрани по-възрастни пациенти с износване на транскатетърната сърдечна клапа,²²⁹ въпреки теоретичните опасения, свързани със запазената коронарна достъп.²³⁰

Бикуспидната аортна клапа е по-честа при по-млади пациенти с аортна стеноза. Докато няколко регистри съобщават за отлични резултати от TAVI при пациенти с бикуспидна клапа, които не са били подходящи за операция,^{231–233} SAVR остава по-подходящ при пациенти с аортна стеноза, засягаща бикуспидна клапа и при тези с комбинирано заболяване (напр. дилатация на корена на аортата, комплексна коронарна болест или тежка митрална регургитация), изискващи хирургичен подход.

В обобщение, издръжливостта на протезата на сърдечната клапа е ключово съображение при по-млади пациенти (<75 години) с нисък хирургичен риск и по тази причина SAVR (ако е осъществима) е предпочитаният вариант на лечение. Обратно, дълготрайността е с по-нисък приоритет при по-възрастни пациенти (≥75 години) или тези, които са неоперабилни или с висок риск от операция, и TAVI е предпочитан в тези групи (особено ако е осъществима чрез трансфеморален подход). Сърдечният тим трябва да прави персонализирани препоръки за останалите пациенти, на базата на индивидуалните им характеристики (*Таблица 6*). Това ръководство трябва да бъде преразгледано, когато станат налични допълнителни данни върху дългосрочната издръжливост на TAVI.

Балонната аортна валвулопластика (BAV) може да се разглежда като мост към TAVI или SAVR при пациенти с декомпенсирана аортна стеноза и (ако са осъществими) при тези с тежка аортна стеноза, които изискват спешна високорискова не-сърдечна хирургия (NCS) (раздел 12). Процедурата крие значителен риск от усложнения²³⁴ и трябва да се приеме само след обсъждане в сърдечния тим.

5.3. Медикаментозна терапия

Никакви медикаментозни терапии не оказват влияние върху естествената еволюция на аортната стеноза. Статините (които показваха благоприятни ефекти в пред-клиничните проучвания) не повлияват прогресията на заболяването,²⁴⁶ а клиничните проучвания, насочени към метаболитните пътища на калция, продължават. Пациенти със сърдечна недостатъчност, които не са подходящи (или чакат) SAVR или TAVI, трябва да бъдат лекувани в съответствие с Препоръките за сърдечна недостатъчност на ESC.²⁴⁷ ACEI са безопасни при аортна стеноза (при условие, че АН се следи внимателно) и може да имат благоприятен миокарден ефект преди появата на симптоми и след TAVI и SAVR.^{248–250} Съпътстващата хипертония трябва да се лекува, за избягване на допълнително натоварване, въпреки че лекарствата (особено вазодилаторите) трябва да се титрират, за избягване на симптоматична хипотония.

Антитромботичната терапия след TAVI се обсъжда в раздел 11.

5.4. Серийни тестове

Скоростта на прогресия на аортната стеноза варира в широки граници. Безсимптомните пациенти, техните семейства и медицинските обслужващи лица се нуждаят от внимателно

обучение, с акцент върху важноста на редовното проследяване (в идеалния случай в клапна сърдечна клиника⁹⁾ и своевременно докладване на симптомите. Тези с тежка аортна стеноза трябва да се проследяват (най-малко) на всеки 6 месеца, за да се даде възможност за най-ранно откриване на симптомите (използвайки тест с физическо натоварване, ако симптомите са съмнителни) и всяка промяна в ехокардиографските параметри (особено ЛКИФ). Може да се вземе предвид измерване на натриуретични пептиди.

Няколко проучвания подсказват, че прогнозата на умерената дегенеративна аортна стеноза е по-лоша от преди приеманата прогноза^{251–254} (особено ако има значителна калцификация на клапата) и тези пациенти трябва да се оценяват отново поне веднъж годишно. По-млади пациенти с лека аортна стеноза и без значителна калцификация могат да бъдат проследявани на всеки 2–3 години.

5.5. Специални популации пациенти

Жените с аортна стеноза имат по-висока смъртност от мъжете, в резултат на късна диагноза и първоначална специализирана оценка, последвана от по-рядко и забавено насочване за интервенция.^{255–257} Необходими са мерки за подобряване на тази ситуация и гарантиране, че и двата пола получават еквивалентни грижи.

КАБ и аортната стеноза често съществуват едновременно и комбинацията дава по-висок риск от клинични събития, следователно нуждата да се вземе предвид реваскуларизация във връзка с интервенция на аортната клапа е често срещана. Въздействието на коронарната реваскуларизация при пациенти с тиха КАБ, придружаваща аортната стеноза, е неясно и в този контекст са необходими допълнителни проучвания (раздел 3). Като едновременно SAVR и КАБГ, така и SAVR късно след КАБГ, носят по-висок процедурен риск от изолация на SAVR. Въпреки това, ретроспективните данни показват, че пациентите с умерена аортна стеноза, при които има показания за КАБГ, имат полза от придружаваща SAVR. Пациенти на възраст <70 години със средна прогресия на градиента ≥ 5 mmHg/година се възползват от SAVR по време на КАБГ, след като базалния пиков градиент надвиши 30 mmHg.²⁵⁸ Решенията при отделни пациенти трябва да вземат предвид хемодинамичните данни, скоростта на прогресията, степента на калцификация на платната, очакваната продължителност на живота и свързаните коморбидности, както и индивидуалния риск от едновременно SAVR или отсрочена TAVI.²⁴⁴

Перкутанната коронарна интервенция (ПКИ) и TAVI може да бъдат предприети като комбинирани или поетапни процедури в зависимост от клиничната ситуация, модела на КАБ и степента на миокардния риск.²⁵⁹ В изпитване SURTAVI не е имало разлика в първичната крайна точка (смърт или инсулт по всички причини при проследяване 2 години) при средно-рискови пациенти с тежка аортна стеноза и некомплексна КАБ (SYNTAX score <22), подложени на TAVI и ПКИ или SAVR и КАБГ [16,0% (95% CI, 11,1–22. 9) vs. 14% (95% CI, 9,2–21,1); $P = 0,62$].²⁶⁰ Оценката на клиничната стойност на системната ПКИ при пациенти с TAVI със значителна придружаваща КАБ е целта на текущите RCTs. Пациенти с тежка симптомна аортна стеноза и дифузна КАБ, неподходящи за реваскуларизация, трябва да получат оптимална медицинска терапия и да се подложат на SAVR или TAVI в съответствие с индивидуалните характеристики

Тежестта на митралната регургитация, която придружава тежка аортна стеноза, може да бъде надценена в резултат

на повишени ЛК налягания и е необходимо внимателно количествено определяне. При пациенти с тежка първична митрална регургитация (ПМР) е необходима операция на митралната клапа по време на SAVR. При пациенти с тежка ВМР, операция може да се обмисли и при наличие на значителна ануларна дилатация и изразено уголемяване на ЛК. При високорискови или неоперабилни пациенти с тежка аортна стеноза и тежка митрална регургитация, може да са осъществими комбинирани (или по-често последователни) TAVI и TEER, но няма достатъчно опит, за да се дадат твърди препоръки.^{261–263} При пациенти с тежка ПМР, трябва да се вземе предвид ранна TEER, ако пациентът остава симптоматен, а митралната регургитация е все още тежка след TAVI. При пациенти с тежка ВМР, TAVI трябва да бъде последван от внимателна клинична и ехокардиографска преоценка, за да се определи дали е необходима допълнителна митрална интервенция.²⁶⁴

Раздел 4 предоставя препоръки за лечение на аневризма/дилатация на възходящата аорта, придружаваща аортна стеноза. Оценката и поведението при вродена аортна стеноза е разгледана в Препоръки на ESC за вродени сърдечни заболявания при възрастни.²⁶⁵

6. Митрална регургитация

Митралната регургитация е втората по честота КСБ в Европа.^{1,3} Подлежащият механизъм (първичен или вторичен) определя терапевтичния подход.

6.1. Първична митрална регургитация

Първичната лезия на един или повече компоненти на апарата на митралната клапа характеризира ПМР. Дегенеративната етиология (фиброеластичен дефицит и болест на Barlow) е най-честа в западните страни.^{1,2,266} В страните с ниски доходи ревматичната етиология е най-честата причина за митрална регургитация.²⁶⁷ Ендокардитът може да причини ПМР и е разгледан в съответните препоръки на ESC.⁴

6.1.1. Оценка

Ехокардиографията е първият избор образна техника за степенуване на ПМР (Таблица 7). Препоръчва се интегративен подход, включващ качествени, полуколичествени и количествени измервания на митралната регургитация (освен количественото определяне на размерите на ЛК и ЛП).^{24,268} Рутинно измерваната ефективна площ на регургитантния отвор (EROA) е силно свързана със смъртността по всички причини и в сравнение с общата популация се появява свръх-смъртност за EROA ≥ 20 mm² и постоянно нараства отвъд 40 mm².²⁶⁹ Оценката на специфичната лезия, водеща до митрална регургитация, има прогностично значение^{66,270} Оценката на специфичната лезия, водеща до митрална регургитация, има прогностично значение^{271–273} (Допълнителна фигура 1). Триизмерната TOE осигурява изглед „en face“ на митралните платна, наподобяващ хирургическата инспекция на клапата, като по този начин улеснява обсъждането на сърдечния тим.^{24,268} В допълнение, 3D ехокардиография показва по-добро съвпадение със CMR при количественото определяне на регургитационния обем, в сравнение с 2D ехокардиография, особено при ексцентрични, множествени и късно-систолични регургитантни струи.^{274–277} Когато различните ехокардиографски параметри, използвани за оцен-

ка на митралната регургитация, са непоследователни, СМР е валидна алтернатива за количествено определяне на регургитантния обем и е референтният стандарт за количествено определяне на обемите на ЛК и ЛП.²⁷⁸ В допълнение, количественото определяне на митралната регургитация със СМР има прогностична стойност.²⁷⁷ И накрая, предварителни данни показват, че миокардната фиброза, оценена със СМР, е честа при ПМР и е свързана с внезапна сърдечна смърт и камерни аритмии.²⁷⁹

Ехокардиографията с натоварване позволява оценка на промените митралния регургитантен обем и белодробните налягания по време на върхово физическо натоварване и е особено полезна при пациенти с несъответстващи симптоми и степен на регургитация в покой.^{280,281} При безсимптомни пациенти с тежка ПМР и неразширена ЛК и ЛП, ниските стойности на BNP са свързани с ниска смъртност и могат да бъдат от полза по време на проследяване.^{41,282}

Счита се, че размерите на ЛК и фракцията на изтласкване определят подхода към пациенти с тежка ПМР. Всъщност, има кумулативни доказателства, показващи, че ЛК глобален надлъжен стрейн има нарастваща прогностична стойност при пациенти, лекувани чрез хирургична корекция.^{283,284} Напоследък беше предложен скор на Международната база данни за митрална регургитация (Mitral Regurgitation International Database, MIDA) за изчисляване на риска от смърт по всякакви причини при пациенти с тежка ПМР поради халтави платна, които са под медикаментозно лечение или са лекувани хирургично.²⁸⁵ Сред променливите вилечини, включени в оценката, ЛП диаметър ≥ 55

mm и ЛКТСД ≥ 40 mm са нови прагове, които са включени в настоящите препоръки.

Катетеризацията на дясното сърце се използва системно за потвърждаване на белодробна хипертония, диагностицирана чрез ехокардиография, когато това е единственият критерий за насочване на пациента за операция.

6.1.2. Показания за интервенция

При пациенти с остра тежка митрална регургитация е показана спешна операция. В случай на руптура на папиларния мускул като подлежащо заболяване, обикновено се налага смяна на клапата.

Показанията за операция при тежка хронична ПМР са показани в следващата таблица с препоръки и във *Фигура 5*. Хирургия се препоръчва при пациенти с тежка симптомна ПМР и приемлив хирургичен риск, според решението на сърдечния тим. Наличието на ЛКИФ $\leq 60\%$, ЛКТСД ≥ 40 mm,^{285,286} ЛП обем ≥ 60 mL/m² или диаметър ≥ 55 mm,^{287,288} систолно пулмонално артериално налягане (SPAP) > 50 mmHg, > 50 mmHg,²⁸⁹ и ПМ^{290,291} са свързани с неблагоприятен изход и се считат за тригери за интервенция, независимо от симптомния статус.²⁹² При липса на тези критерии, внимателното изчакване е безопасна стратегия при безсимптомни пациенти с тежка ПМР, а в идеалния случай тя трябва да се извършва в клиника по клапна хирургия.

Когато се има предвид операция, корекцията на митралната клапа е хирургическа интервенция от първи избор, когато според оценката на сърдечния тим се очаква резултатите да бъдат трайни, тъй като е свързана с по-до-

Таблица 7: Критерии за тежка митрална регургитация, на базата на 2D ехокардиография

	Първична митрална регургитация	Вторична митрална регургитация
Количествени		
Митрална клапна морфология	Халтаво платно, руптурирал папиларен мускул, тежка ретракция, голяма перфорация	Нормални платна, но със силно раздуване, лоша коаптация на платната
Площ на цветения кръвоток	Голяма централна струя ($> 50\%$ от ЛП) или силна ексцентрична струя с променливи размери	Голяма централна струя ($> 50\%$ от ЛП) или силна ексцентрична струя с променливи размери
Конвергенция на кръвотока	Голяма през цялата систола	Голяма през цялата систола
Непрекъсната Доплерова струя	Холосистолна/плътна/триъгълна	Холосистолна/плътна/триъгълна
Полуколичествени		
Ширина на vena contracta (mm)	≥ 7 (≥ 8 mm в биплан)	≥ 7 (≥ 8 mm в биплан)
Белодробен венозен кръвоток	Обръщане на систолния кръвоток	Обръщане на систолния кръвоток
Митрален приток	Доминантна Е-вълна ($> 1,2$ m/s)	Доминантна Е-вълна ($> 1,2$ m/s)
Митрален TVI mitral/аортен TVI	> 1.4	> 1.4
Количествени		
EROA (2D PISA, mm ²)	≥ 40 mm ²	≥ 40 mm ² (може да бъде ≥ 30 mm ² , ако зоната на регургитантния отвор е елипсовидна)
Регургитационен обем (mL/удар)	≥ 60 mL	≥ 60 mL (може да бъде ≥ 45 mL в условията на нисък кръвоток)
Регургитантна фракция (%)	$\geq 50\%$	$\geq 50\%$
Структурни		
Лява камера	Дилатирана (ТСД ≥ 40 mm)	Дилатирана
Ляво предсърдие	Дилатирана (диаметър ≥ 55 mm или обем ≥ 60 mL/m ²)	Дилатирана

2D = двуизмерна; ТСД = телесистолен диаметър; EROA = ефективна площ на регургитационния отвор; ЛП = ляво предсърдие; ПМР = първична митрална регургитация; ВМР = вторична митрална регургитация; PISA = Проксимална еднаква скорост на повърхностната площ; TVI = интеграл време-скорост.

Адаптирано по Lancellotti P *et al.* Препоръки за ехокардиографска оценка на нативна клапна регургитация: резюме от Европейската асоциация по сърдечно-съдови изобразяване. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;**14**:611–644. Авторско право (2013) с разрешение на Oxford University Press от името на Европейското кардиологично дружество.

Възпроизведено по Zoghbi WA *et al.* Препоръки за неинвазивна оценка на нативната клапна регургитация: доклад от Американското дружество по ехокардиография, разработен в сътрудничество с Обществото за сърдечно-съдов магнитен резонанс. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;**30**:303–371. Авторско право (2017), с разрешение от Американското дружество по ехокардиография.

бра преживяемост в сравнение със смяната на митралната клапа.^{293,294} ПМР дължаща се на сегментен клапен пролапс може да се възстанови с нисък риск от рецидив и от реоперация.^{294–296} Кориригането на ревматични лезии, обширен клапен пролапс и в по-голяма степен калцификация на платната или обширна калцификация на пръстена е по-голямо предизвикателство.^{297,298} Пациентите, които се нуждаят от предвидимо сложна корекция, трябва да бъдат подложени на операция в центрове с голям опит в кориригането с висока корекционна честота, ниска оперативна смъртност и отчет на трайни резултати. Когато не е осъществима корекция, предпочитат се смяна на митралната клапа със запазване на подклапния апарат.

Транскатетърната имплантация на митрална клапа при тежка ПМР е безопасна алтернатива при пациенти с противопоказания за операция или висок оперативен риск.^{299–302} Подходът TEER е най-доказан, докато безопасността и ефикасността на други техники са демонстрирани в по-малки серии.^{303–306} Ефикасността на по-новите варианти на системата TEER³⁰⁷ ще бъде изследвана при пациенти с висок риск (MITRA-HR проучване NCT03271762)³⁰⁸ и със среден риск (REPAIR-MR проучване NCT04198870).

Препоръки върху показанията за интервенция при тежка първична митрална регургитация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Кориригането на митралната клапа е препоръчваната хирургична техника, когато се очаква резултатите да бъдат трайни. ^{293–296}	I	B
Хирургия се препоръчва при симптомни пациенти, които са операбилни и не са високорискови. ^{293–296}	I	B
Хирургия се препоръчва при безсимптомни пациенти с ЛК дисфункция (ЛКТСД ≥ 40 mm и/или ЛКИФ $\leq 60\%$). ^{277,286,292}	I	B
Хирургия трябва да се има предвид при безсимптомни пациенти със запазена ЛК функция (ЛКТСД < 40 mm и ЛКИФ $> 60\%$) и ПМ в резултат на митрална регургитация или белодробна хипертония ^c (SPAP в покой > 50 mmHg). ^{285,289}	IIa	B
Хирургично възстановяване на митралната клапа трябва да се вземе предвид при ниско-рискови безсимптомни пациенти с ЛКИФ $> 60\%$, ЛКТСД < 40 mm ^d и значителна ЛП дилатация (обемин индекс ≥ 60 mL/m ² или диаметър ≥ 55 mm), когато се извършва в сърдечен клапен център най-вероятно е трайна корекция. ^{285,288}	IIa	B
TEER може да се вземе предвид при пациенти със симптоми, които отговарят на ехокардиографските критерии за допустимост, са оценени от сърдечния тим като неоперабилни или с висок хирургичен риск и за които процедурата не се счита за безполезна. ^{299–302}	IIb	B

ПМ = предсърдно мъждене; ЛП = ляво предсърдие/левопредсърден/а/о/и; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; ЛКТСД = левокамерен телесистолен диаметър; SPAP = систолно белодробно артериално налягане; TEER: транскатетърна корекция ръб-до-ръб.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Ако повишено SPAP е единственото показание за операция, стойността трябва да бъде потвърдена чрез инвазивно измерване.

^d Границите се отнасят за възрастни със среден размер и може да изискват адаптации при пациенти с необичайно малки или големи размери.

6.1.3. Медикаментозна терапия

При остра митрална регургитация се използват нитрати и диуретици за намаляване на наляганията на пълнене. Натриевият нитропрурид намалява след-натоварването и регургитационната фракция. Инотропните средства и вътре-аортната балонна помпа се използват при хипотония и хемодинамична нестабилност.

При хронична ПМР със запазена ЛКИФ няма доказателства в подкрепа на профилактичното използване на вазодилататори. При пациенти с манифестна сърдечна недостатъчност се прилага медицинско лечение съгласно настоящите препоръки за сърдечна недостатъчност.²⁴⁷

6.1.4. Серийно тестване

Безсимптомни пациенти с тежка митрална регургитация и ЛКИФ $> 60\%$ трябва да бъдат проследявани клинично и с ехокардиография на всеки 6 месеца, в идеалния случай в условията на сърдечен клапен център.³⁰⁹ Измерването на нивата на BNP, ехокардиографията при физическо натоварване, електрокардиографското Холтер-мониторинг и СМР са полезни допълнителни инструменти за диагностика и стратификация на риска.²⁶⁸ Връзката между ПМР, внезапна сърдечна смърт и камерни аритмии остава противоречива.^{310–312} Наличието на прекъснат митрален пръстен (патологично предсърдно изместване на шарнирна точка на митралната клапа далеч отот камерния миокард) също се свързва с повишен риск от камерни аритмии.^{310,311,313} Интересно е, че по-голямата част от тези пациенти не са имали тежка митрална регургитация. При безсимптомни пациенти с тежка ПМР и прогресивно увеличаване на размера на ЛК(ЛКТСД до 40 mm) или намаляване на ЛКИФ при серийни проучвания, трябва да се обсъди хирургична корекция на митралната клапа. Безсимптомни пациенти с умерена митрална регургитация и запазена ЛК функция могат да бъдат проследявани на годишна база, а ехокардиография трябва да се прави на всеки 1–2 години. След интервенция, серийното проследяване се фокусира върху оценка на симптомния статус, наличие на аритмични събития, оценка на клапната функция³¹⁴ и повторна поява на митрална регургитация. След хирургична корекция на митралната клапа, центровете с голям обем пациенти съобщават за добра издръжливост с рецидивираща честота на умерена или тежка митрална регургитация 12,5% при 20-годишно проследяване.²⁹⁶ След транскатетърна корекция на митралната клапа, докладваните понастоящем честоти на остатъчна умерена и тежка митрална регургитация (23–30%) биха подсказали че е подходяща ежегодна ехокардиограма.^{14,300,301}

6.1.5. Специални популации

Докладвани са полови различия по отношение на преобладаването на основната етиология на ПМР и подхода.^{298,315,316} Въпреки намаляването на честотата на ревматичните заболявания в западните страни, жените все още имат по-висок процент ревматична митрална регургитация в сравнение с мъжете, а нововъзникващите етиологии като радиационна сърдечна болест са също по-чести при жените.²⁹⁷ Тези етиологии се характеризират често с тежка калцификация на митралния клапен апарат и са свързани с митрална стеноза, изключваща трайно кориригане. Жените с ПМР, насочени за хирургично лечение, са получили корекция на митралната клапа с честота подобна на тази при мъжете.³¹⁶ Въпреки това, жените по-често имат следоперативна сърдечна не-

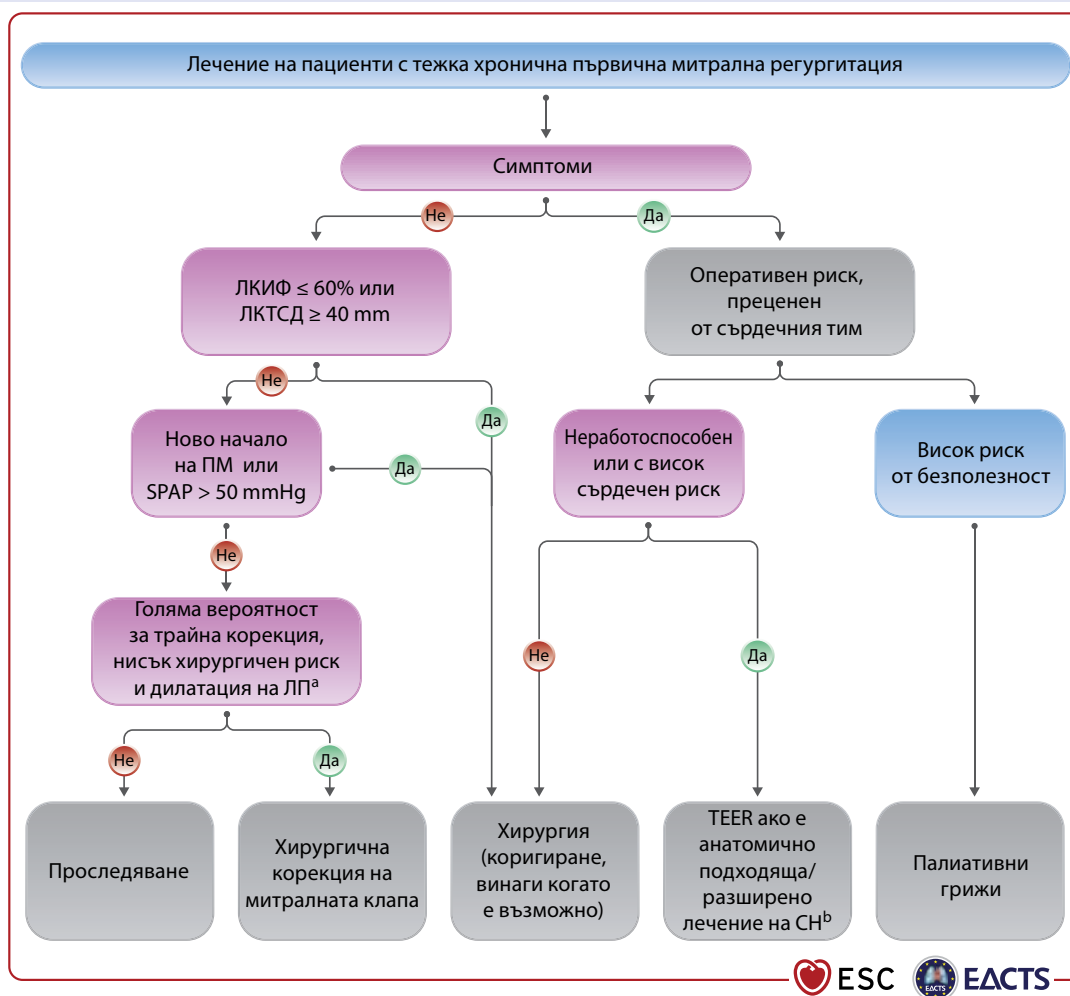
достатъчност, вероятно свързана с по-късно насочване и по-напреднало заболяване в сравнение с мъжете.

6.2. Вторична митрална регургитация

При ВМР клапните платна и хордите са структурно нормални, а митралната регургитация е резултат от дисбаланс между силите на затваряне и коаптация в резултат на промени в геометрията на ЛК и ЛП.^{317,318} Най-често се наблюдава при дилатативни или исхемични кардиомиопатии, както при силно разширена ЛК с подчертана депресия на ЛК функция или след изолиран инферо-базален инфаркт на миокарда, водещ до забавено движение на задното платно, въпреки почти нормалните размери на ЛК и фракцията на изтласкване. ВМР може също да възникне всредствие на уголемяване на LA и дилатация на митралния пръстен при пациенти с продължително ПМ, при което ЛКИФ е обикновено нормална, а ЛК дилатация – по-слабо изразена (т.нар. „предсърдна функционална митрална регургитация“).³¹⁹

6.2.1. Оценка

Ехокардиографските критерии за дефиниране на тежка ВМР не се различават от тези, използвани при ПМР и трябва да се използва интегративен подход (Таблица 7).^{24,268} Въпреки това, трябва да се признае, че при количествено определяне на EROA и регургитантния обем при ВМР биха могли да се приложат по-ниски прагове за определяне на тежка ВМР. При пациенти със сърдечна недостатъчност, общият преден ЛК ударен обем е по-нисък и това може да доведе до по-нисък изчислен регургитантен обем (<60 mL/удар). Изчисляването на регургитантната фракция при тези обстоятелства може да обясни по-ниските кръвотоци и е показало прогностични последици.³²⁰ В допълнение, формата на полумесец на регургитантния отвор, характерна за ВМР, може да доведе до подценяване на vena contracta ≥ 30 mm² от 2D проксимална изоскоростна повърхностна площ (PISA) вероятно съответства на тежък SMR. За разлика от това, дали EROA ≥ 20 mm² дефинира тежка ВМР, остава противоречиво. При пациенти със сърдечна недостатъчност, дори леката митрална регур-



Фигура 5: Лечение на пациенти с тежка хронична първична митрална регургитация.

ПМ = предсърдно мъждене; СН = сърдечна недостатъчност; ЛП = ляво предсърдие/левопредсърден/а/о/и; ЛКИФ = лево-камерна изтласкваща фракция; ЛКТСД = левокамерен телесистолен диаметър; SPAP = систолно пулмонално артериално налягане; TEER: транскатетърна корекция рѐб до рѐб.

^a ЛП дилатация: обемин индекс ≥ 60 mL/m² или диаметър ≥ 55 mm при синусов ритъм.

^b Разширеното лечение за сърдечна недостатъчност включва следното: CRT; устройство за камерно асистирание; сърдечна трансплантация.²⁴⁷

гитация е свързана с лоша прогноза³²¹, а доказателствата, че хирургичното или транскатетърно лечение на умерена BMP изглежда не подобряват изхода при пациентите^{322,323} подкрепя промяната в дефиницията за тежка SMR. Следователно е необходимо повишено внимание при етикетването на тежки BMP въз основа на прогностични последици. Други фактори, като степен на миокардна цикатризация оценена със СМР, са свързани с лоша прогноза.³²⁴ Освен това е доказано, че ЛКИФ е подвеждаща при пациенти с тежка BMP, докато за глобалния ЛК надлъжен стрейн е доказано, че има нарастваща прогностична стойност.^{325,326} Използването на 3D ехокардиография, СМР и ехокардиография с натоварване може да помогне за идентифициране на пациенти с тежка митрална регургитация, когато 2D ехокардиографията в покой е неубедителна.^{24,268}

6.2.2. Медикаментозна терапия

Оптималната медикаментозна терапия съответстваща на Препоръките за лечение на сърдечна недостатъчност²⁴⁷ трябва да бъде първата и съществена стъпка в лечението на всички пациенти със BMP и трябва да включва замяна на ACEI или ARB със сакубитрил/валсартан, инхибитори на натриево-глюкозен ко-транспортатор 2 и/или ивабрадин, когато са показани.^{247,327} Показанията за сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) трябва да се преценяват според съответстващите указания.²⁴⁷ Ако симптомите персистират след оптимизиране на конвенционалната терапия за сърдечна недостатъчност, възможностите за митрална клапна интервенция трябва да бъдат незабавно оценени преди да настъпи допълнително влошаване на ЛК систолна функция или сърдечно ремоделиране.

6.2.3. Показания за интервенция

Хроничната BMP е свързана с нарушена прогноза^{321,32} а интервенционното му лечение е сложно (вижте Препоръки върху показанията за митрална клапна интервенция при тежка хронична BMP и *Фигура 6*). Подробният анализ на наличното ниво доказателства, направени от методичната част на работната група на работната група, е достъпен в Допълнителен раздел 5. При тези условия трябва да се подчертае значението на вземането на решения от мултидисциплинарен сърдечен тим. Сърдечният тим, включващ специалист по сърдечна недостатъчност, трябва да оптимизира ориентиранията от препоръките медицинска терапия (GDMT) и да вземе предвид показанията за електрофизиологични, транскатетърни и хирургични интервенции, техният приоритет и ред на прилагане.

Доказателствата в подкрепа на хирургичната интервенция остават ограничени. Митрална клапна хирургия се препоръчва при пациенти с тежък BMP, подложени на КАБГ или друга сърдечна хирургия.^{329,330} Хирургичният подход трябва да бъде съобразен с индивидуалния пациент.^{247,331} При избрани пациенти без напреднало ремоделиране на ЛК, корекцията на митралната клапа с по-малък пълен ригиден пръстен възстановява клапната компетентност, подобрява симптомите и води до обратно ЛК ремоделиране.³³¹ Биха могли да се вземат предвид допълнителни клапни/подклапни техники или спестяващо хордите клапно заместване при пациенти с ехокардиографски предиктори за неуспех на коригиращия подход.³³² Подмяната на клапата избягва рецидивизирането на митрална регургитация, въпреки че това не води до по-добри обратно ремоделиране на ЛК или преживяване.³³³ Показанията за изолирана митрална клапа

хирургията при BMP са особено рестриктивни, поради сигнификантен процедурен риск, висока честота на повторна митрална регургитация и липсата на доказана полза за преживяемостта.^{333–335} При пациенти с предсърдна функционална митрална регургитация, ЛКИФ е обикновено нормална, ЛК дилатация е по-слабо изразена, а митралната ануларна дилатация представлява основният механизъм на митралната регургитация. Тази подгрупа може да бъде лекувана по ефективно чрез рингова анулопластика, често свързана с аблация на ПМ, но доказателствата все още са ограничени.³¹⁹

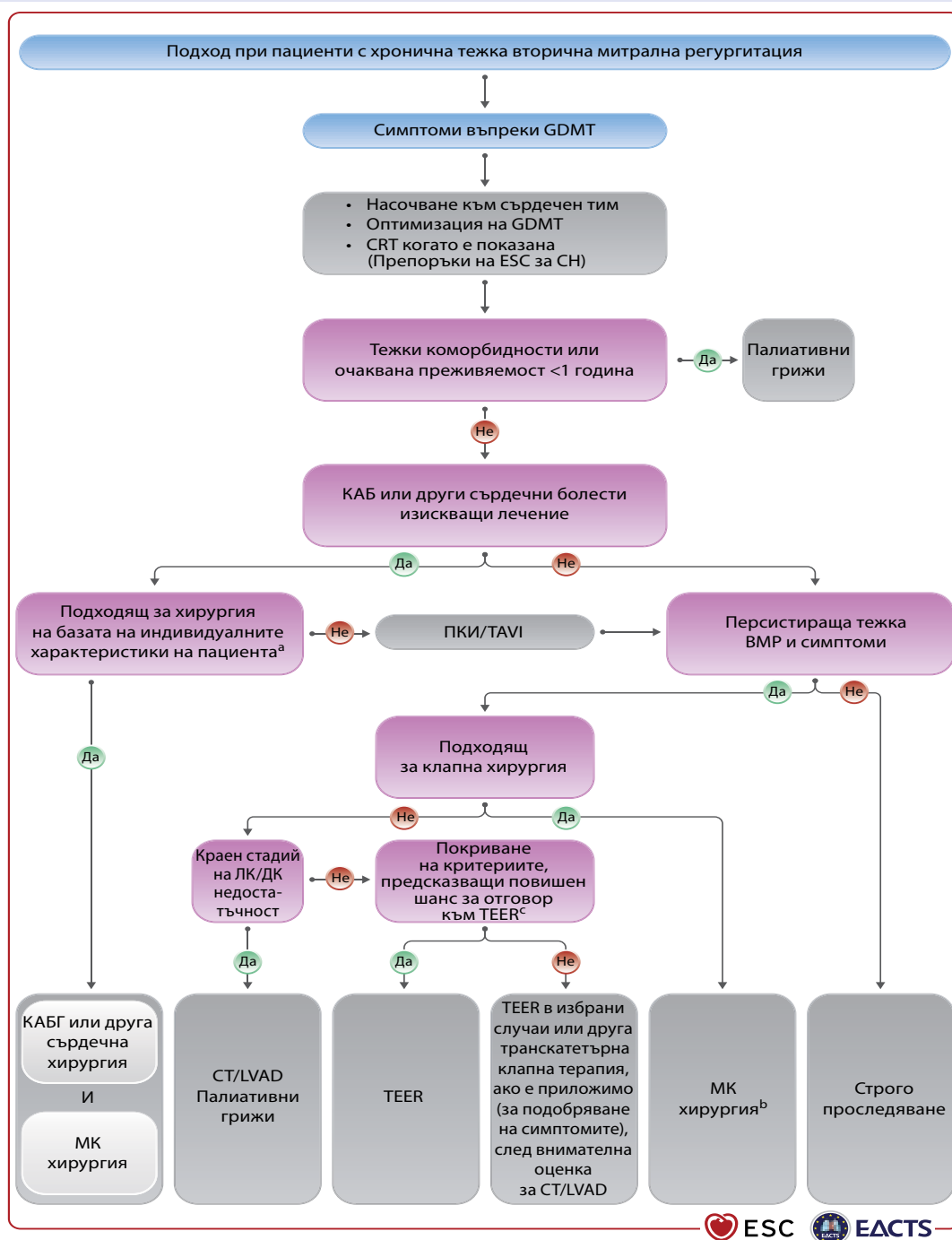
TEER със системата MitraClip е минимално инвазивен вариант на лечение на BMP. Две RCTs (COAPT и MITRA-FR)^{323,336,337} са оценили неговата безопасност и ефикасност при пациенти със симптомна сърдечна недостатъчност и тежка BMP, персистираща въпреки медицинската терапия, които са сметени за недопустими или неподходящи за операция от сърдечния тим (*Допълнителна таблица 7*). Резултатите показват, че процедурата е безопасна и ефективно намалява BMP за срок от 3 години.³³⁸ Въпреки това, в проучването MITRA-FR^{323,336} имплантирането на MitraClip не е оказало влияние върху първичната крайна точка смъртност по всякакви причини или хоспитализация за сърдечна недостатъчност за срок от 12 месеца и 2 години в сравнение само с GDMT. В проучване COAPT³³⁷ имплантирането на MitraClip е намалило сигнификантно първичната крайна точка на сборните хоспитализации за сърдечна недостатъчност, както и на няколко предварително зададени вторични крайни точки, включително смъртност по всички причини за срок от 2 години.

Под-анализите на изпитване COAPT са потвърдили положителния отговор към TEER в няколко подгрупи пациенти;^{339–343} обратно, ефектът от интервентното лечение е бил неутрален във всички подгрупи в ехокардиографския субанализ на изпитване MITRA-FR.³⁴⁴

Противоречивите резултати на тези две изпитвания предизвикаха значителна дискусия. Тези разнопосочни резултати могат да бъдат частично обяснени с размера на ефекта от изпитванията, разликите в дизайна им, подбора на пациенти, ехокардиографската оценка на тежестта на BMP, използването на медицинска терапия и технически фактори. Пациентите в COAPT са имали по-голяма тежест на BMP (EROA 41 ± 15 mm² срещу 31 ± 10 mm²) и по-малка ЛК дилатация (среден индексирания краен диастоличен обем на ЛК 101 ± 34 mL/m² срещу 135 ± 35 mL/m²) отколкото включените в MITRA-FR. Може би отразявайки по-голяма тежест на BMP по отношение на размерите на ЛК („непропорционална“ митрална регургитация), при пациентите в COAPT като цяло е имало по-голяма вероятност да се възползват от TEER чрез намалена смъртност и хоспитализация за сърдечна недостатъчност.³⁴⁵

Необходими са допълнителни проучвания, за идентификация на пациенти, които биха имали най-голяма полза от TEER.

Следователно, TEER трябва да се има предвид при подбрани пациенти с тежка BMP, отговарящи на критериите за включване в COAPT,^{346–348} които получават оптимална медикаментозна терапия под надзора на специалист по сърдечна недостатъчност и са възможно най-близо до пациентите, действително включени в проучването. Трябва да се търси и оптимизация на процедурния резултат. Освен това, TEER може да се вземе предвид само в избрани случаи, когато критериите на COAPT не са изпълнени с цел подобряване на симптомите и качеството на живот.^{349–353} При пациенти с по-лека BMP (EROA < 30 mm²) и напреднала дилатация/дисфункция на ЛК, прогностичната полза от MitraClip остава недоказана.^{323,354,355} Пациенти с краен стадий на ЛК и/или ДК недостатъчност и без



Фигура 6: Подход при пациенти с хронична тежка вторична митрална регургитация.

КАБ = коронарна артериална болест; КАБГ = коронарен артериален байпас графт; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; ESC = European Society of Cardiology; GDMT= ръководена от препоръките медицинска терапия; CH = сърдечна недостатъчност; СТ = сърдечна трансплантация; LVAD = устройство за левокамерно асистирание; ЛК = лява камера/ левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; MV = митрална клапа; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; ДК = дясна камера/деснокамерен/а/о/и; BMR = вторична митрална регургитация; TAVI = транскатетърна аортна клапна интервенция; TEER: транскатетърна ръб до ръб корекция.

^a ЛКИФ, предсказан сърдечен риск, степен на жизнеспособност на миокарда, коронарна анатомия/таргетни съдове, тип необходима съпътстваща процедура, допустимост за TEER, вероятност за трайна хирургична корекция, необходимост от хирургична митрална смяна, локална експертиза.

^b Особено когато е необходима съпътстваща операция на трикуспидалната клапа. Критерии на сCOAPT (Оценка на сърдечносъдовите резултати от перкутанната терапия MitraClip при пациенти със сърдечна недостатъчност с функционална митрална регургитация): вж. *Допълнителна Таблица 7*.

Препоръки върху показанията за интервениране на митралната клапа при тежка хронична вторична митрална регургитация^a

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
Клапна хирургия/интервенция се препоръчва само при пациенти с тежък BMP, които остават симптоматични въпреки GDMT (включително CRT, ако е показана) и трябва да бъде решена от структуриран колаборативен сърдечен тим. ^{247,323,336,337}	I	B
Пациенти със придружаващо коронарно артериално или друго сърдечно заболяване, изискващо лечение		
Клапна хирургия се препоръчва при пациенти, подложени на КАБГ или друга сърдечна хирургия. ^{329,330,333}	I	B
При симптомни пациенти, за които кардиологичният екип прецени, че въз основа на техните индивидуални характеристики не са подходящи за операция, ^d трябва да се обмисли ПКИ (и/или TAVI), евентуално последвани от TEER (в случай на персистираща тежка BMP).	IIa	C
Пациенти без съпътстващо коронарно артериално или друго сърдечно заболяване, изискващо лечение		
TEER трябва да се има предвид при избрани симптомни пациенти, които не отговарят на изискванията за операция, но покриват критерии, подсказващи повишен шанс за отговор към лечението. ^{337,338,356,357 e}	IIa	B
Клапна хирургия може да се вземе предвид при симптомни пациенти, преценени като подходящи за операция от сърдечния тим.	IIb	C
При високорискови симптомни пациенти, които не отговарят на условията за операция и не отговарят на критериите, предполагащи повишен шанс за отговор на TEER, в избрани случаи сърдечният тим може да вземе предвид TEER процедура или друга транскатетърна клапна терапия, ако е приложима, след внимателна преценка за устройство за камерно асистиране или сърдечна трансплантация. ^e	IIb	C

2D = двуизмерна; КАБГ = коронарен артериален байпас графт; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; EROA = площ на ефективния регургитационен отвор; GDMT = ръководена от препоръките медицинска терапия; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; BMP = вторична митрална регургитация; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; TAVI = транскатетърна аортна клапна интервенция; TEER = транскатетърна интервенция ръб до ръб.

^a Вижте Таблица 7 за количествено определяне на BMP (EROA ≥ 30 mm² при 2D проксимална изоскоростна повърхностна площ, най-вероятно съответстваща на тежка BMP). Количественото определяне на BMP винаги трябва да се извършва на фона на ръководено от Препоръките оптимално медицинско лечение.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

^d ЛКИФ, прогнозиран хирургичен риск, степен на жизнеспособност на миокарда, коронарна анатомия/таргетни съдове, тип необходима едновременно процедура, допустимост за TEER, вероятност за трайна хирургична корекция, нужда от хирургична митрална протеза, местна експертиза.

^e Критерии в СОАПТ (Оценка на сърдечносъдовите резултати от перкутанната терапия MitraClip за пациенти със сърдечна недостатъчност с функционална митрална регургитация): вижте *Допълнителна Таблица 7*.

възможност за реваскуларизация може да бъдат обслужени по-добре със сърдечна трансплантация или имплантация на устройство за ЛК асистиране. Клапната интервенция обикновено не е опция, когато ЛКИФ е <15%.²⁴⁷

Лечението на умерена исхемична SMR при пациенти, подложени на КАБГ, остава обект на дебат.^{322,330} Хирургия е по-вероятно да се вземе предвид, ако има жизнеспособен миокард и ако коморбидността е ниска. Индуцирана от натоварване диспнея и голямо нарастване на митралната регургитация и SPAP благоприятстват комбинираната хирургия.

Транскатетърните системи за коригиране на митралната клапна система, различни от TEER, както и транскатетърните устройства за смяна на митралната клапа, понастоящем са обект на интензивно изследване, но клиничните данни са все още ограничени.

7. Митрална стеноза

Етиологията на митралната стеноза е предимно ревматична или дегенеративна. Ревматичната треска е най-честата причина за митрална стеноза в световен мащаб. Разпространението му е намаляло значително в индустриализираните страни, но остава значителен проблем на здравеопазването в развиващите се страни и засяга млади пациенти.^{2,267,358} Дегенеративната митрална стеноза, свързана с MAC, е различима патология и нейното разпространение значително нараства с възрастта.^{359,360} И двата вида митрална стеноза са по-чести при жени-те.³⁶¹ В редки случаи митралната стеноза, дължаща се на ригидност на клапата, но без срастване на комисурите, може да бъде свързана с облъчване на гръдния кош, карциноидна сърдечна болест или наследствени метаболитни заболявания.

7.1. Ревматична митрална стеноза

7.1.1. Оценка

Клинично значимата митрална стеноза се дефинира от площ на митралната клапа (MVA) $\leq 1,5$ cm². Комисурното сливане със задебеляване на задната листовка е най-важният механизъм на стеноза. Ехокардиографията е предпочитаният метод за диагностика, оценка на тежестта и хемодинамичните последици от митралната стеноза. Клапната площ с помощта на 2D планиметрия е предпочитаното измерване на тежестта на митралната стеноза, докато средният трансклапен градиент и белодробните налягания отразяват нейните последици и имат прогностична роля.³⁶² 3D-TTE планиметрията може да има допълнителна диагностична стойност. TTE обикновено предоставя достатъчно информация за рутинния подход. Разработени са скорови системи, за да помогнат да се направи оценка на пригодността за перкутанна митрална комисуротомия (ПМК; *Допълнителна таблица 8*),^{363–365} а TOE трябва да бъде направена, за да се изключи ЛП тромб преди ПМК или след емболичен епизод и за да бъде получена подробна информация за митралната анатомия (комисурни зони и подклапен апарат) преди интервенцията, когато TTE е неоптимална. Стрес-тестовите са показани при пациенти без симптоми или симптоми, двусмислени или несъвместими с тежестта на митралната стеноза. Работната ехокардиографията може да предостави обективна информация чрез оценка на промените в митралния градиент и налягането в белодробната артерия и претъждва DSE. Ехокардиографията играе важна роля в перипроцедурното наблюдение на ПМК и проследяването.

7.1.2. Показания за интервенция

Видът на лечението (ПМК или хирургия), както и неговия тайминг, трябва да се определят на базата на клиничните

характеристики, анатомията на клапния и подклапния апарат и локалната експертиза.^{366–369} По принцип, индикацията за интервенция трябва да бъде ограничена до пациенти с клинично значима (умерена до тежка) ревматична митрална стеноза (площ на клапата $\leq 1,5 \text{ cm}^2$), при които ПМК е оказала значително влияние върху нейното лечение. В западните страни, където честотата на ревматичния пристъп и броят на ПМК са ниски, това лечение трябва да бъде ограничено до оператори-експерти в специализирани центрове, за да се подобри безопасността и успеваемостта на процедурите.³⁶⁶ Трябва да се положат усилия за увеличаване на достъпността до ПМК в развиващите се страни, където достъпът до лечение е ограничен поради икономически причини.²⁶⁷ ПМК трябва да се разглежда като първоначално лечение за избрани пациенти с лека до умерена калцификация или увреден подклапен апарат, но които иначе имат благоприятен клинични характеристики.³⁶⁰

Лечението на клинично значима ревматична митрална стеноза е обобщено във *Фигура 7*, а показанията и противопоказанията за РМС са представени в таблицата с препоръки по-долу и в *Таблица 8*.

Препоръки върху показанията за перкутанна митрална комисуротомия и операция на митралната клапа при клинично значима (умерена или тежка) митрална стеноза (клапна площ $\leq 1,5 \text{ cm}^2$)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ПМК се препоръчва при симптомни пациенти без неблагоприятни характеристики за ПМК. ^{360,363,365,367}	I	B
ПМК се препоръчва при всички симптомни пациенти с противопоказание или висок риск за операция.	I	C
Операция на митралната клапа при липса на безполезност се препоръчва при симптоматични пациенти, които не са подходящи за ПМК. ^c	I	C
ПМК трябва да се има предвид като първоначално лечение при симптомни пациенти с неоптимална анатомия, но без неблагоприятни клинични характеристики за ПМК. ^c	IIa	C
ПМК трябва да се има предвид при безсимптомни пациенти без неблагоприятни клинични и анатомични характеристики за ПМК и: • Висок тромбоемболичен риск (анамнеза за системен емболизъм, интензивен спонтанен контраст в ЛП, новопоявило се или пароксизмално ПМ) и/или • Висок риск от хемодинамична декомпенсация (систолично белодробно налягане $>50 \text{ mmHg}$ в покой, необходимост от голям NCS, желание за бременност).	IIa	C

ПМ = предсърдно мъждене; ЛП = ляво предсърдие/левопредсърден/а/о/и; MVA = митрална клапна площ; NCS = несърдечна хирургия; ПМК = перкутанна митрална комисуротомия.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Неблагоприятните характеристики за ПМК могат да бъдат определени от наличието на няколко от следните характеристики. Клинични характеристики: напреднала възраст, анамнеза за комисуротомия, клас IV по Нюйоркската сърдечна асоциация, постоянно ПМ, тежка белодробна хипертония. Анатомични характеристики: ехокардиографска оценка >8 , оценка по Cormier 3 (калциноза на митралната клапа от всякаква степен, оценена с флуороскопия), много малък MVA, тежка трикуспидална регургитация. За дефиницията на скоростите, вж *Допълнителна таблица 8*.

Таблица 8: Противопоказания за перкутанна митрална комисуротомия при ревматична митрална стеноза^a

Противопоказания
MVA $>1,5 \text{ cm}^2$ ^a
ЛП тромб
Повече от лека митрална регургитация
Тежка или двукомисурна калциноза
Липса на комисурно сливане
Тежко съпътстващо заболяване на аортната клапа или тежка комбинирана трикуспидална стеноза и регургитация, изискваща операция
Съпътстваща CAD, изискваща байпасна операция

КАБ = коронарна артериална болест; ЛП = ляво предсърдие/левопредсърден/а/о/и; MVA = митрална клапна площ; ПМК = перкутанна митрална комисуротомия.

^a ПМК може да се има предвид при пациенти с клапна площ $>1,5 \text{ cm}^2$ със симптоми, които не могат да се обяснят с друга причина и ако анатомията е благоприятна.

7.1.3. Медикаментозна терапия

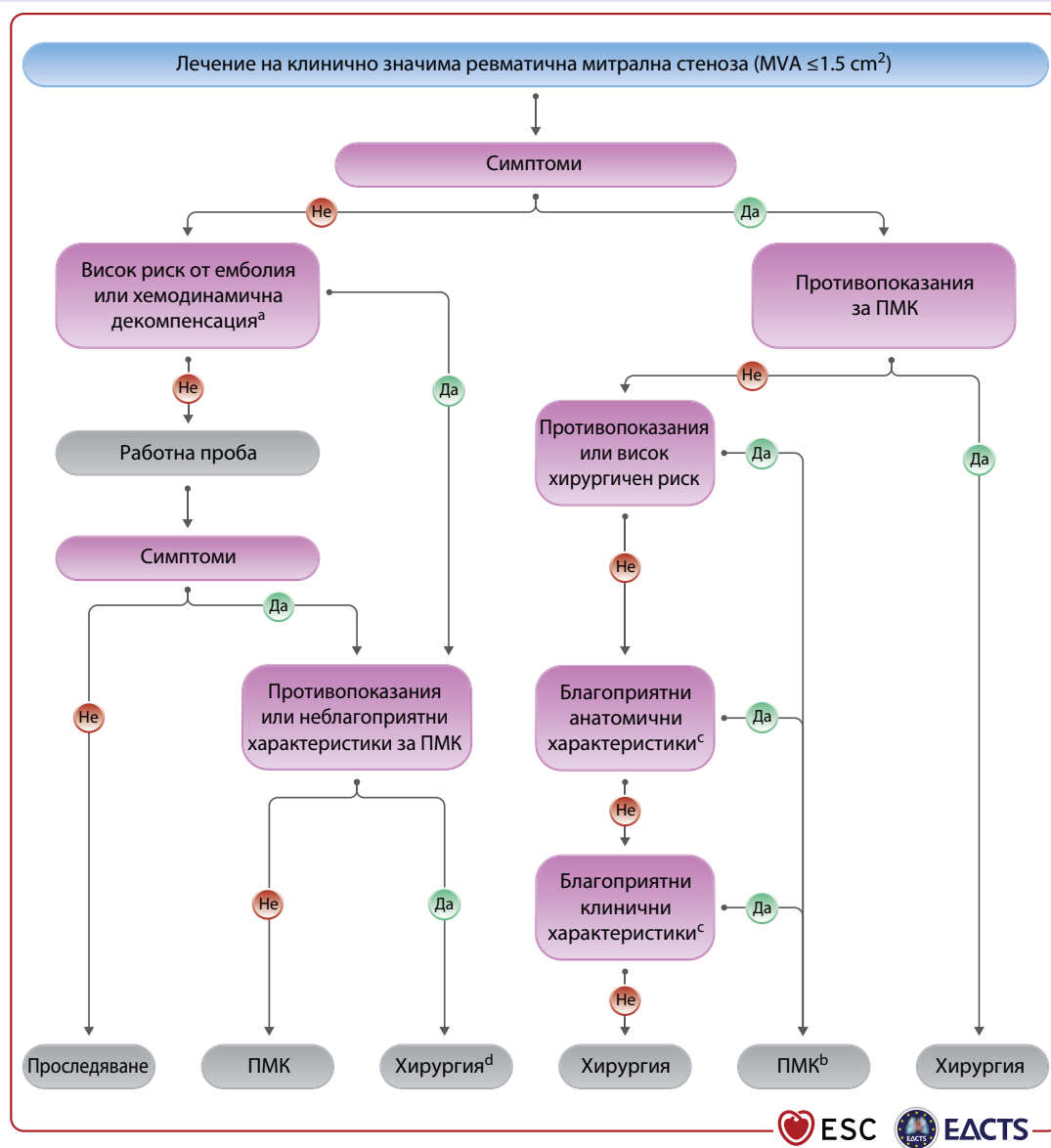
Диуретици, бета-блокери, дигоксин, недихидропиридинови блокери на калциевите канали и ивабрадин могат да подобрят симптомите. При пациенти с ПМ е показана антикоагулация с витамин К антагонист (VKA) с прицелно международно нормализирано отношение (INR) между 2 и 3. Пациенти с умерена до тежка митрална стеноза и ПМ трябва да се поддържат на VKA и да не получават NOACs. Понастоящем няма солидни доказателства подкрепящи използването на NOACs в тази условия,³⁷⁰ а има рандомизирано клинично изпитване (INVICTUS VKA NCT 02832544), което е в ход. При пациенти със значителна митрална стеноза не са показани нито кардиоверсия, нито изолиране на белодробна вена с катетър преди интервенцията, тъй като те не възстановяват трайно синусовия ритъм. Ако ПМ е със скорошно начало, а ЛП е само умерено увеличена, кардиоверсията трябва да се извърши скоро след успешна интервенция, тя трябва да се има предвид и при пациенти с по-малко от тежка митрална стеноза. Амiodаронът е най-ефективен за поддържане на синусовия ритъм след кардиоверсия. При пациенти със синусов ритъм, ОАС се препоръчва, когато е имало анамнеза за системен емболизъм или има тромб в ЛП, а трябва и да се има предвид, когато ТОЕ силен спонтанен ехокардиографски контраст или увеличено ЛП (диаметър при М-мод $>50 \text{ mm}$ или обем на ЛП $>60 \text{ mL/m}^2$).

7.1.4. Серийно тестване

Безсимптомни пациенти с клинично значима митрална стеноза трябва да бъдат проследявани ежегодно чрез клинични и ехокардиографски изследвания; а на по-дълги интервали (2–3 години) при умерена стеноза. Проследяването на пациенти след успешна ПМК е подобно на това при безсимптомни пациенти и трябва да бъде по-често, ако се появи безсимптомна рестеноза.

7.1.5. Специални пациентски популации

Когато се появи симптоматична рестеноза след хирургична комисуротомия или ПМК, повторната интервенция в повечето случаи изисква подмяна на клапата, но ПМК може да бъде предложена при избрани кандидати с благоприятни характеристики, ако преобладаващият механизъм е повторно сливане.³⁶⁹



Фигура 7: Лечение на клинично значима ревматична митрална стеноза ($MVA \leq 1.5 \text{ cm}^2$).

ПМ = предсърдно мъждене; ЛП = ляво предсърдие/левопредсърден а/о/и; MVA = митрална клапна площ; NCS = несърдечна хирургия; ПМК = перкутанна митрална комисуротомия.

^a Висок тромбоемболичен риск: анамнеза за системен емболизъм, силен спонтанен контраст в ЛП, новопоявило се ПМ. Висок риск от хемодинамична декомпенсация: систолно белодробно налягане $>50 \text{ mmHg}$ в покой, нужда от голям NCS, желание за бременност.

^b Хирургична комисуротомия може да бъде взета предвид от опитни хирургически тимове при пациенти с противопоказания за ПМК.

^c Вижте препоръките за показанията за ПМК и митрална клапна хирургия при клинично значима митрална стеноза в точка 7.2.

^d Хирургия, ако се появяват симптоми при ниско ниво на физическо натоварване и оперативният риск е нисък.

При пациенти с тежка ревматична митрална стеноза, съчетана с тежко заболяване на аортната клапа, операцията е за предпочитане, когато не е противопоказана. Лечението на пациенти, при които операцията е противопоказана, е трудно и изисква цялостна и индивидуализирана оценка от сърдечния тим. В случаите с тежка митрална стеноза, свързана с умерено заболяване на аортната клапа, може да се извърши ПМК, за отлагане на хирургичното лечение на двете клапи. При пациенти с тежка трикуспидна регургитация, ПМК може да се вземе предвид при подбрани пациенти в си-

нусов ритъм, умерено разширение на предсърдието и тежка функционална трикуспидна регургитация в резултат на белодробна хипертония. В други случаи се предпочита операция на двете клапи.³⁷¹

При твърде възрастна популация с ревматична митрална стеноза, когато операцията е с висок риск, ПМК е полезна опция, дори и като палиативна грижа.^{364,367,368} Лечението на пациенти с ниско-градиентна тежка митрална ($MVA \leq 1.5 \text{ cm}^2$, среден градиент $<10 \text{ mmHg}$) е трудно, тъй като тези пациенти са по-възрастни и имат по-малко оптимална анатомия.³⁷²

7.2. Дегенеративна митрална стеноза с ануларна митрална калциноза

MAC е отделна единица, която се различава от ревматичната митрална стеноза. Обикновено тези пациенти са в напреднала възраст и могат да имат значителни коморбидности, включително болест на други клапи. Като цяло, прогнозата е лоша поради високорисков профил и техническите анатомични предизвикателства, произтичащи от наличието на калциноза на пръстена.³⁷³ Между 9% и 15% от общата популация може да имат MAC, с по-висока честота при пациенти в напреднала възраст (40%).^{67,374–376} Нещо повече, почти половината от пациентите с аортна стеноза, подложени на TAVI, имат MAC, а заболяването е тежко в 9,5% от случаите.^{359,377} Тежката MAC може да доведе до митрална стеноза (по-често) или митрална регургитация, или и двете.

7.2.1. Оценка

При пациенти с дегенеративна митрална стеноза и MAC ехокардиографската оценка на тежестта на заболяването е трудна и обичайните параметри не са валидирани. Планиметрията е по-малко надеждна, поради дифузен калций и негладък отвор. Доказано е, че средният трансмитрален градиент има прогностична стойност.³⁷⁸ За оценка на тежестта е необходимо да се вземат предвид промените в ЛП и ЛК комплайнс, преди да се посочи интервенция. Ако се планира интервенция, ехокардиографията се използва за първоначална оценка, а СКТ е необходима за оценка на степента и местоположението на калцификацията и за оценка на осъществимостта на интервенцията.³⁷⁹

7.2.2. Показания за интервенция

Възможностите за лечение, включително транскатетърни и хирургични подходи, са високорискови процедури и няма доказателства от рандомизирани проучвания. Дори ако процедурата е извършена успешно и трансклапният градиент е намален, поради ниския комплайнс на ЛП и ЛК средното предсърдно налягане може да остане повишено.

При пациенти в напреднала възраст с дегенеративна митрална стеноза и MAC хирургията е технически предизвикателна и високо-рискова.³⁸⁰ При пациенти в напреднала възраст с дегенеративна митрална стеноза и MAC хирургията е технически предизвикателна и високо-рискова.³⁸⁰ Тъй като няма комисурно срастване, дегенеративната митрална стеноза не се поддава на ПМК.³⁵⁹ При симптомни неоперабилни пациенти с подходяща анатомия, предварителният опит показва, че транскатетърната митрална клапна имплантация (на митрална позиция, чрез използване на обърната разгъваща се от балон клапна система за TAVI) е осъществима при избрани пациенти с тежка митрална стеноза, когато се извършва от опитни оператори след внимателно предварително планиране с помощта на мултимодални изображения.³⁷⁹ Най-голямата серия съобщени досега случаи, включва само 116 пациенти.³⁸¹ Всъщност, оперативната смъртност е висока, по-специално поради риска от обструкция на LVOT, а средносрочните резултати са по-неблагоприятни в сравнение с процедурите митрална клапа в клапа.^{382,383} Най-новите серии от случаи показват, че резултатите се подобряват благодарение на по-добрия подбор на пациенти и използването на различни достъпи, както и едновременни или превантивни мерки, като асептална алкохолна аблация³⁸⁴ или лацерация/резекция на предното платно.^{385–387}

Наскоро една предварителна серия от случаи подсказват, че транскатетърна смяна на митралната клапа използваща подходяща протеза е осъществима и може да доведе до симптоматично подобрене.³⁸⁸

8. Трикуспидална регургитация

Умерена или тежка трикуспидална регургитация се наблюдава при 0,55% от общата популация и нейната честота нараства с възрастта, засягайки около 4% от пациентите на възраст 75 или повече години.³⁸⁹ Етиологията е вторична в $\geq 90\%$ от случаите, поради медирана от налягане и/или обемно претоварване дилатация на ДК или разширени дясно предсърдие и трикуспидален пръстен поради хронично ПМ. Вторичната трикуспидална регургитация в повечето случаи е свързана с левостранна клапна или миокардна дисфункция, докато при 8,1% от лицата тя е изолирана и независимо свързана със смъртността.³⁸⁹ Вторичната трикуспидална регургитация може да се развие и късно след операция на лява клапа.^{390,391}

Причините за първична трикуспидална регургитация включват инфекциозен ендокардит [особено при интравенозни (i.v.) наркомани], ревматична сърдечна болест, карциноиден синдром, миксоматозна болест, ендомиокардна фиброза, вродена клапна дисплазия (напр. аномалия на Ebstein), гръдна травма и ятрогенно клапно увреждане.

Предсърдното мъждене предизвиква ануларно ремоделиране, дори при липса на заболяване на лявото сърце.³⁹² Имплантирането на сърдечно имплантируемо електронно устройство-водач води до прогресираща трикуспидална регургитация при 20–30% от пациентите^{393–395} и предсказва прогресията ѝ във времето.³⁹⁶

При пациенти със сърдечна недостатъчност и намален ЛКИФ, вторичната трикуспидална регургитация е много често находка и е независим предиктор за клиничен изход.³⁹⁷

8.1. Оценка

Трикуспидалната регургитация трябва да се оцени първо чрез ехокардиография. При първична трикуспидна регургитация могат да се идентифицират специфични аномалии на клапата. При вторична трикуспидална регургитация, ануларната дилатация, заедно с размерите на ДК и дясното предсърдие, както и функцията на ДК трябва да бъдат измерени, поради тяхното прогностично значение.³⁹⁸ В лаборатории с голям опит, RV стрейн²⁷ и/или 3D измервания на ДК обеми^{399,400} биха могли да се имат предвид за преодоляване на съществуващите ограничения на конвенционалните ДК функционални индекси.¹⁰² Когато е наличен, СМР е предпочитаният метод за оценка на ДК,⁴⁰⁰ поради висока му точност и възпроизводимост.⁴⁰¹

Ехокардиографската оценка на тежестта на трикуспидалната регургитация се основава на интегративен подход, отчитащ множество качествени и количествени параметри (Таблица 9). Поради некръглата и непланарната форма на регургитантния отвор, в допълнение към конвенционалното 2D измерване, трябва да се има предвид ширината на двуизмерната вена контракта.⁴⁰² По подобен начин, може да настъпи подценяване на тежестта на трикуспидалната регургитация по метода PISA.⁴⁰³ В случай на непоследователни находки, 3D зоната на вена контракта може да бъде оценена, въпреки че са докладвани различни гранични стойно-

Таблица 9: Ехокардиографски критерии за степенуване на тежестта на трикуспидалната регургитация

Качествени	
Трикуспидална клапна морфология	Ненормална/халтава
Цветен кръвоток регургитираща струя	Много голяма централна струя или биеща стената ексцентрична струя ^a
CW сигнал на регургитираща струя	Плътна/триъгълна с ранен максимум
Полуколичествени	
Ширина на <i>vena contracta</i> (mm)	>7 ^{a,b}
Радиус на PISA (mm)	>9 ^c
Хепатален венозен кръвоток	Обърнат систолен кръвоток
Входящ трикуспидален кръвоток	Доминантна Е-вълна $\geq 1\text{ m/s}$ ^d
Количествени	
EROA (mm ²)	≥ 40
Регургитационен обем (mL/удар)	≥ 45
Разширяване на сърдечните камери/съдове	ДК, ДП, долна празна вена

CW = продължителна вълна; EROA = ефективна площ на регургитационния отвор; PISA = проксимална едно-скоростна повърхностна площ; ДП = дясно предсърдие/деснопредсърден/а/о/и; ДК = дясна камера/деснокамерен; TP = трикуспидална регургитация.

^a При лимит на Nyquist от 50–60 cm/s.

^b За предпочитане в биплан.

^c Базално отклонение на границата на Nyquist 28 cm/s.

^d При липса на други причини за повишено налягане в ДП.

сти.^{402,404–406} Наскоро беше предложена нова схема за класифициране, включваща две допълнителни степени („масивна“ и „проливна“)⁴⁰⁷ и използвана в клинични проучвания на транскатетърни интервенции.^{408,409} Проучванията показваха нарастваща прогностична стойност на двете допълнителни степени (масивна и проливна) по отношение на смъртността и рехоспитализацията за сърдечна недостатъчност при пациенти с напреднало заболяване.^{410–412}

Като алтернатива, може да бъде полезно изчисляване на трикуспидалния регургитантен обем чрез изследване с СМР, използвайки ДК обем.

Важно е, че оценката на белодробното налягане с помощта на Доплеров градиент може да бъде невъзможна или може да подцени тежестта на белодробната хипертония при наличие на тежка трикуспидална регургитация, което оправдава сърдечната катетеризация за оценка на белодробните съдови съпротивления.⁴¹³

8.2. Показания за интервенция

Тежката трикуспидална регургитация е свързана с нарушена преживяемост^{389,414–416} и влошаване на сърдечната недостатъчност.^{397,417} В клиничната практика, интервенциите върху трикуспидалната клапа се използват недостатъчно и често се провеждат твърде късно.^{418–420} Подходящото време за интервенция е от решаващо значение за избягване на необратимо увреждане на ДК и органната недостатъчност с последващ повишен хирургичен риск^{421,422} (вижте таблицата с препоръките в показанията за интервенция при заболяване на трикуспидалната клапа в раздел 9 и Фигура 8).

Хирургия се препоръчва при симптомни пациенти с тежка първична трикуспидна регургитация. При избрани безсимптомни или леко-симптомни пациенти, които са подходящи за операция, трябва да се има предвид и интервенция, когато се наблюдава дилатация на ДК или влошаване на ДК функция. Точните прагове обаче все още не са определени.

Според данни от наблюдения, корекция на трикуспидалната клапа трябва да се извършва либерално по време на левостранна хирургия при пациенти с вторична трикуспидална регургитация. Всъщност, той не увеличава оперативния риск, но насърчава обратното ремоделиране на ДК и подобрява функционалното състояние, когато е налице пръстеневидна дилатация, дори при липса на тежка трикуспидална регургитация.^{423–427}

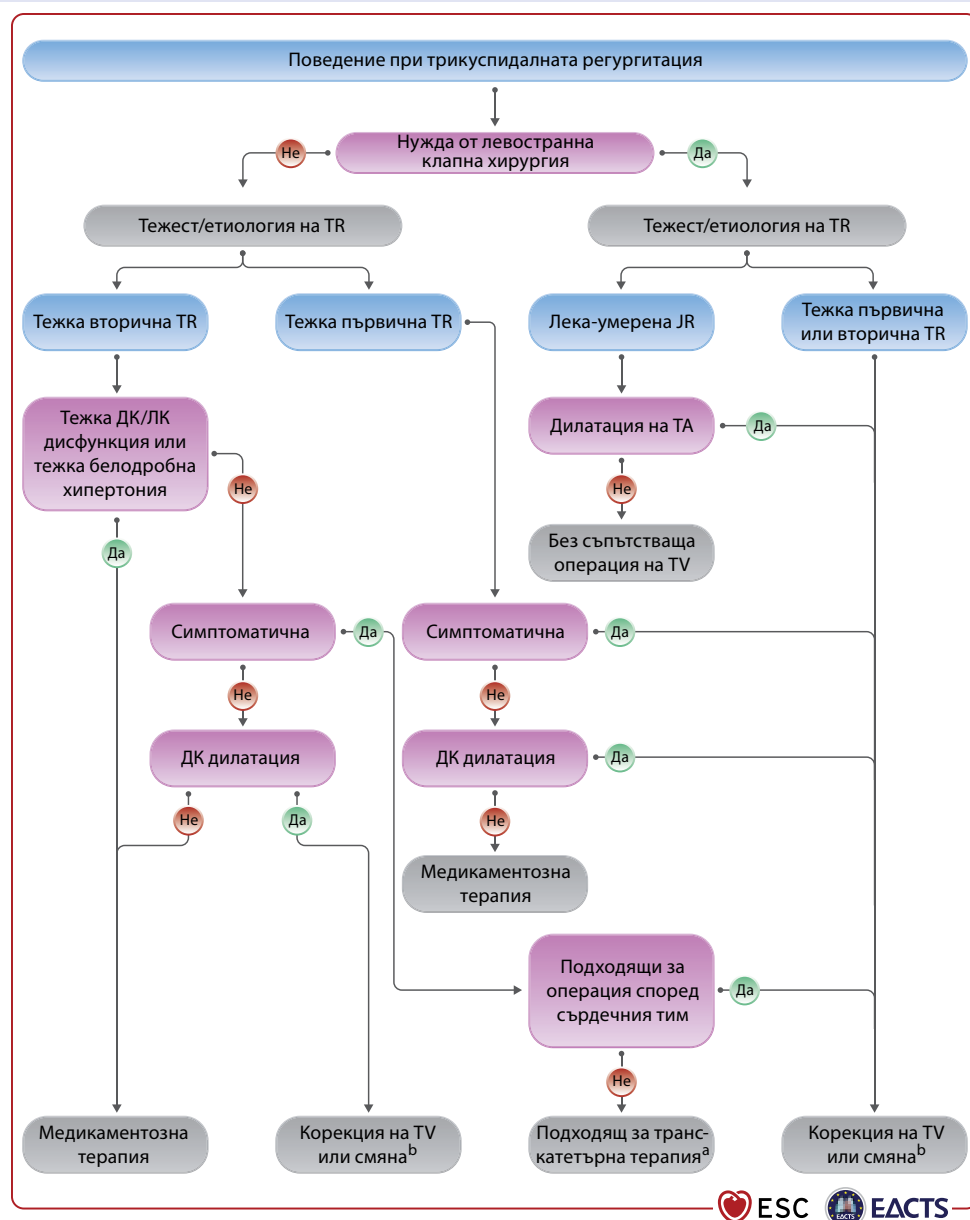
Ползата от хирургична корекция на изолираната вторична трикуспидална регургитация в сравнение с медикаментозното лечение не е добре установена⁴²⁸ и процедурата има непренебрежим риск от пери-процедурна смъртност и заболяемост, при късно явяване на пациентите.^{429–432} Въпреки това, при внимателно подбрани кандидати, операцията може да бъде извършена безопасно с добра дългосрочна преживяемост.^{418,433} Поради това, трябва да се вземе предвид рано при избрани симптоматични пациенти, подходящи за операция, както и при тези без или с леки симптоми, ДК дилатация и тежка трикуспидална регургитация. Въпреки че трикуспидалната ануларна пулмонална систолна екскурсия (TAPSE) <17 mm се свързва с по-лоша прогноза при пациенти с вторична трикуспидална регургитация,^{398,434} все още не са дефинирани прагове за тежка ДК дисфункция, която прави интервенцията безполезна.

Реоперацията на трикуспидалната клапа при нововъзникнала или влошаваща се вторична трикуспидална регургитация след левостранна операция носи висок процедурен риск, вероятно поради късно насочване и последващо лошо клинично състояние.⁴³⁵ За подобряване на прогнозата, лечението на тежка трикуспидална регургитация при този предизвикателен сценарий трябва да се обмисли дори при безсимптомни пациенти, ако има признаци на дилатация на ДК или спад на функцията на ДК (след изключване на левостранна клапна дисфункция, тежка ДК или ЛК дисфункция и тежко белодробно съдово заболяване/хипертония).

Винаги когато е възможно, анулопластика с протезни пръстени е за предпочитане пред смяна на клапа,^{423,430,436} която трябва да се има предвид само когато трикуспидалните клапни платни са прилепнали, а пръстенът е силно разширен. При наличие на имплантируемо електронно сърдечно устройство, използваната техника трябва да бъде адаптирана към състоянието на пациента и опита на хирурга.⁴³⁷

TTVI са в процес на клинично разработване. Ранните регистри и данни от проучвания показваха осъществимостта на редукацията на трикуспидалната регургитация с помощта на различни системи, позволяващи сближаване на платната,^{408,438–440} директна ангиопластика^{409,441} или клапно заместване,^{442–444} с последващо симптомно и хемодинамично подобрене.^{445,446} В проучване, съпоставящо при еднакъв скор на съпоставена склонност, медицинското лечение с TTVI, смъртността по всички причини и рехоспитализациите за 1 година са били по-ниски сред пациентите, получили интервенционно лечение.⁴⁴⁷ Няколко RCTs ще изследват ефикасността на TTVI спрямо медицинското лечение.

Следователно, TTVI може да се вземе предвид от сърдечния тим в опитни центрове за сърдечни клапи при симптоматични, неоперабилни, анатомично подходящи пациенти, при които може да се очаква симптомно или прогнозно подобрене. За подробна анатомична оценка, TOE и CCT могат



Фигура 8: Поведение при трикуспидалната регургитация.

ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; ДК = дясна камера/деснокамерен/а/о/и; ТА = трикуспидален анулус; TR = трикуспидална регургитация; TV = трикуспидална клапа.

^a Сърдечният тим с опитност в лечението на заболяване на трикуспидалната клапа оценява анатомичната допустимост за транскатетерна терапия, включително местоположение на струята, коаптационна празнина, неподвижност на платната, потенциално интервениране с пейсиращия електрод.

^b Подмяна, когато ремонтът не е осъществим.

да бъдат предпочитани, поради по-високата пространствена разделителна способност.^{448,449}

8.3. Медикаментозна терапия

Диуретиците са полезни при наличие на дясно сърдечна недостатъчност. За да се компенсира активирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, свързано с чернодробна конгестия, може да се вземе предвид добавяне на алдостеронов антагонист.²⁴⁷ Специално лечение на белодробна хипертония е показано в специфични случаи. Въпреки че данните са ограничени, контролът на ритъма може да

помогне за намаляване на трикуспидалната регургитация и да съдържа пръстеновидна дилатация при пациенти с хронично ПМ.⁴⁵⁰ Важно е, че при липса на напреднала дисфункция на ДК или тежка белодробна хипертония, нито една от гореспоменатите терапии не трябва да отлага насочването за операция или транскатетерна терапия.

9. Трикуспидална стеноза

Трикуспидалната стеноза се комбинира често с трикуспидална регургитация и най-често с ревматичен произход.

По тази причина обикновено се свързва с лезии на лявата клапа, по-специално митрална стеноза. Други причини са редки, включително вродени, карциноидни и лекарствено индуцирани заболявания на клапите, болест на Whipple, ендокардит и голям тумор на дясното предсърдие.

9.1. Оценка

Ехокардиографията осигурява най-полезната информация. Трикуспидалната стеноза често се пренебрегва и изисква внимателна оценка. Ехокардиографската оценка на анатомията на клапата и подклапния апарат е важна за оценка на коригируемостта на клапата. Не съществува общоприето степенуване на тежестта на трикуспидалната стеноза, но средният ехокардиографски трансклапен градиент ≥ 5 mmHg при нормална сърдечна честота се счита за показателен за значителна трикуспидална стеноза.³⁶²

9.2. Показания за интервенция

Интервенцията върху трикуспидалната клапа обикновено се извършва едновременно по време на процедури за заболяване на лявата клапа при пациенти, които са симптомни въпреки медицинската терапия. Въпреки че липсата на гъвкав тъкан на платната е основно ограничение за корекция на клапата, изборът между корекция и подмяна зависи от анатомията и хирургичния опит. Поради удовлетворителна дълготрайна издръжливост, биологичните протези обикновено се предпочитат пред механичните клапи, които имат висок риск от тромбоза.⁴⁵¹

Перкутанна трикуспидална балонна валвулопластика е извършена при ограничен брой случаи, самостоятелно или в комбинация с ПМК. Често предизвиква значителна регургитация и липсват дългосрочни резултати.⁴⁵² Може да се вземе предвид в редки случаи с анатомично подходящи клапи, когато трикуспидалната стеноза е изолирана или допълнителната митрална стеноза може да се лекува и интервенционно (вижте препоръките върху показанията за ПМК и операция на митралната клапа при клинично значима митрална стеноза в раздел 7).

9.3. Медикаментозна терапия

Диуретиците са полезни при наличие на симптоми на сърдечна недостатъчност, но имат ограничена дългосрочна ефикасност.

10. Комбинирани и многоклапни заболявания

На същата клапа могат да се открият значителна стеноза и регургитация. Множествено клапно заболяване може да се срещне при няколко състояния, по-специално при ревматични и вродени сърдечни заболявания, но също така порядко при дегенеративна клапна болест. Липсват данни за комбинирано или многоклапно заболяване.^{453–460} Това не дава възможност за препоръки, основани на доказателства. Общите принципи на подхода към комбинирано или многоклапно заболяване са както следва:

- Когато преобладава стеноза или регургитация, подходът следва препоръките отнасящи се за преобладаващата КСБ. Когато тежестта на стенозата, както и на регургита-

Препоръки за показания за интервенция при болест на трикуспидалната клапа

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки при трикуспидална стеноза		
Хирургията се препоръчва при симптомни пациенти с тежка трикуспидална стеноза. ^c	I	C
Хирургията се препоръчва при пациенти с тежка трикуспидална стеноза, подложени на левостранна клапна интервенция. ^d	I	C
Препоръки при първична трикуспидна регургитация		
Хирургията се препоръчва при пациенти с тежка първична трикуспидална регургитация, подложени на левостранна клапна операция.	I	C
Хирургия се препоръчва при симптомни пациенти с изолирана тежка първична трикуспидална регургитация без тежка ДК дисфункция.	I	C
Хирургия трябва да се вземе предвид при пациенти с умерена първична трикуспидална регургитация, подложени на операция на левостранна клапа.	IIa	C
Хирургия трябва да се обмисли при безсимптомни или леко симптомни пациенти с изолирана тежка първична трикуспидална регургитация и ДК дилатация, които са подходящи за операция.	IIa	C
Препоръки за вторична трикуспидална регургитация		
Хирургия се препоръчва при пациенти с тежка вторична трикуспидална регургитация, подложени на левостранна клапна операция. ^{423–427}	I	B
Хирургия трябва да се вземе предвид при пациенти с лека или умерена вторична трикуспидална регургитация с разширен пръстен (≥ 40 mm или >21 mm/m ² при 2D ехокардиография), подложени на левостранна клапна операция. ^{423,425–427}	IIa	B
Хирургия трябва да се има предвид при пациенти с тежка вторична трикуспидална регургитация (със или без предшестваща левостранна операция), които са симптомни или имат дилатация на ДК при липса на тежка ДК или ДК дисфункция и тежко белодробно съдово заболяване/хипертония. ^{418,433 e}	IIa	B
Транскатетърно лечение на симптомна вторична тежка трикуспидална регургитация може да се обмисли при неоперабилни пациенти в Сърдечен клапен център с опитност в лечението на трикуспидална клапна болест. ^f	IIb	C

2D = двуизмерна; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; ПМК = перкутанна митрална комисуротомия; ДК = дясна камера/деснокамерен/а/о/и.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Ако трикуспидалната стеноза е изолирана, като първи подход може да се опита перкутанна балонна валвулопластика.

^d Опит за перкутанна балонна валвулопластика може да се направи, ако може да бъде извършена ПМК.

^e При пациенти с предшестваща операция трябва да се изключи повторна левостранна клапна дисфункция.

^f Транскатетърното лечение може да се извърши според сърдечния тим в опитни клапни центрове при анатомично подходящи пациенти, при които може да се очаква подобряване на качеството на живот или по-голяма преживяемост.

цията е балансирана, индикациите за интервенции трябва да се основават по-скоро на симптомите и обективните последици, отколкото на индикаторите за тежест на стенозата или регургитацията.^{453–456} В тези условия

Доплеровият градиент на налягане отразява глобалната хемодинамична тежест (стеноза и регургитация) на клапната лезия.⁴⁵³

- Освен отделната оценка на всяка клапна лезия, необходимо е се вземе предвид взаимодействието между различните клапни лезии. Като илюстрация, свързаната митрална регургитация може да доведе до подценяване на тежестта на аортната стеноза, тъй като намаленият ударен обем поради митрална регургитация намалява кръвотока през аортната клапа и следователно аортния градиент.⁴⁵³ Това подчертава необходимостта от комбиниране на различни измервания, включително оценка на клапните площи, ако е възможно чрез използване на методи, които са по-малко зависими от условията на натоварване, като планиметрията.⁴⁵⁷
- Показанията за интервенция се базират на глобална оценка на последствията от различните клапни лезии (т.е. симптоми или наличие на дилатация или дисфункция на ЛК). Интервенция може да се вземе предвид при не-тежки множествени лезии, свързани със симптоми или водещи до увреждане на ЛК.⁴⁵³
- Решението за интервенция на множество клапи трябва да отчита възрастта, коморбидностите и риска от комбинирани процедури и трябва да се вземе от сърдечния екип след прецизна и изчерпателна оценка на клапните лезии и техните взаимодействия помежду им.^{453,461} Рискът от комбинирана интервенция трябва да се сравни с развитието на нелекувана клапна болест и присъщия риск от последваща интервенция.
- Изборът на хирургична техника/интервенционална процедура трябва да вземе предвид наличието на друга КСБ.^{453,458,459,461}
- Когато се имат предвид интервенционни процедури, поетапните процедури могат да бъдат за предпочитане в случаите с аортна стеноза и митрална регургитация (вж. точка 5.5). Има съобщения за подобрена 1-годишна преживяемост след комбинирано транскатетърно лечение на митрална и трикуспидна регургитация, в сравнение със само на митрална регургитация.²⁶³ ПМК може да отложи операцията в ситуации като тежка митрална стеноза, комбинирана с умерена аортна регургитация.

Подходът при специфични съчетания на КСБ е подробно описан в отделните раздели на този документ.

11. Клапни протези

11.1. Избор на клапна протеза

Факторите за избор на клапа са очаквана продължителност на живота на пациента, начин на живот и фактори на околната среда, хеморагични и тромбоемболични рискове, свързани с антикоагулацията, потенциал за хирургична или транскатетърна реинтервенция и, което е важно, информирано предпочитане на пациента.

По принцип, биологичните сърдечни клапи (БСК) трябва да се предпочитат при болни с по-кратка очаквана преживяемост или съпътстващи заболявания, които могат да доведат до по-нататъшни хирургични процедури, както и при тези, които са изложени на повишен риск от хеморагични усложнения. Тромбоемболичните усложнения са по-редки при бременни жени с БСК.

В общонационално обсервационно проучване пациентите на възраст от 45 до 54 години с хирургична аортна имплантация на БСК и тези на възраст от 40 до 70 години с хирургична митрална имплантация на БСК са имали значително по-висока 15-годишна смъртност от тези с механична сърдечна клапа (МСК). Анализ на пациенти на възраст от 55 до 64 години не показва разлика в смъртността между аортна БСК и МСК протеза.⁴⁶² Въпреки това, по-ранен систематичен преглед⁴⁶³ и скорошен мета-анализ⁴⁶⁴ на проучвания, сравняващи аортни МСК и БСК, показват значително намаляване на смъртността с МСК при пациенти на възраст ≤60 години и съответно 50–70 годишна възраст. Всички тези изследвания са ограничени от техния предимно обсервационен характер и липсваща информация за вида на имплантираните протези. Няма нови висококачествени доказателства, подкрепящи намаляване на установената възрастова граница за избор на протеза.

Най-добрият заместител на аортната клапа за по-млади възрастни остава неясен. При подходящо подбрани пациенти може да се извърши подмяна на аортната клапа с помощта на автографт, с дългосрочна преживяемост и свързана с клапната повторна операция, които са сравними с тези, постигнати с МСК, но е необходима голяма опитност в хирургията на аортния корен.⁴⁶⁵ Стратегиите при пациенти с малък аортен пръстен включват уголемяване на корена и използване на клапи без стент. Макар че използването на аортни клапи без шевове и бързо разгъващи се аортни клапи може да намали инвазивността, времената за кръстосано клипване и кардиопулмонален байпас и потенциално по-ниски периперативни усложнения на SAVR, липсва широкомащабно рандомизирано сравнение, както за краткосрочна, така и за дългосрочна безопасност, ефикасност и хемодинамичното изпълнение на този подход срещу конвенционалната смяна на аортната клапа, която остава златният стандарт на процедурата.

Препоръки за избор на протезна клапа

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Механични протези		
Препоръчва се механична протеза според желанието на информирания пациент и ако няма противопоказания за продължителна антикоагулация. ^c	I	C
При пациенти с риск от ускорено настъпване на SVD се препоръчва механична протеза. ^d	I	C
При пациенти, които вече са на антикоагулация поради механична протеза в друга позиция на клапата, трябва да се вземе предвид механична протеза.	IIa	C
Механична протеза трябва да се обмисли при пациенти на възраст <60 години за протези в аортна позиция и на възраст <65 години за протези в митрална позиция. ^{462, 464 e}	IIa	B
При пациенти с очаквана продължителност на живота, при които бъдеща повторна клапна операция или TAVI (ако е подходяща) би била високорискова, трябва да се има предвид механична протеза. ^f	IIa	C
При пациенти, които вече са на продължителна антикоагулация поради висок риск от тромбоемболизъм, може да се вземе предвид механична протеза. ^f	IIb	C

Продължава

Продължение		
Биологични протези		
Препоръчва се биопротеза според желанието на информирания пациент.	I	C
Биопротеза се препоръчва, когато е малко вероятна доброкачествена антикоагулация (проблеми с придържането, не е лесно достъпна), противопоказана поради висок хеморагичен риск (предшестваща голяма хеморагия, коморбидности, нежелание, проблеми с придържането, начин на живот, професия) и при пациенти, чиято продължителност на живота е по-ниска отколкото предполагаемата трайност на биопротезата. ⁹	I	C
Препоръчва се биопротеза в случай на реоперация за механична клапна тромбоза, въпреки добрия дългосрочен антикоагулантен контрол.	I	C
Биопротеза трябва да се има предвид при пациенти, за които има малка вероятност и/или нисък оперативен риск от бъдеща повторна клапна операция.	IIa	C
Биопротеза трябва да се вземе предвид при млади жени, които планират бременност.	IIa	C
Биопротеза трябва да се има предвид при пациенти на възраст >65 години за протеза в аортна позиция или на възраст >70 години в митрална позиция.	IIa	C
Биопротеза може да се взими предвид при пациенти, които вече са на продължително лечение с NOACs, поради високия риск от тромбоемболизъм. ^{466–469 f}	IIb	B

ПМ = предсърдно мъждене; NOAC= не-витамин К антагонистичен преорален антикоагулант; SVD = влошаване на клапната структура; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация.
^a Клас на препоръките.
^b Ниво на доказателственост.
^c Повишен хеморагичен риск, поради коморбидности, съмнения за придържането или географски условия, начин на живот или професионални условия.
^d Млада възраст (<40 години), хиперпаратиреоидизъм, хемодиализа.
^e При пациенти на възраст 60–65 години, които трябва да получат аортна протеза и при тези между 65 и 70 години в случай на митрална протеза, и двете клапи са приемливи, а изборът изисква внимателен анализ на фактори, различни от възрастта.
^f Рискови фактори за тромбоемболизъм са ПМ, предшестваш не-провокиран проксимален дълбок венозен тромбоемболизъм и/или симптомна белодробна емболия, хиперкоагулабилно състояние, антифосфолипидно анти тяло.
⁹ Продължителността на живота трябва да се оценява на >10 години според възрастта, пола, коморбидностите и специфичната за страната продължителност на живота.

11.2. Базална оценка и проследяване

Всички пациенти с протезни клапи се нуждаят от доживотно проследяване, за откриване на ранно влошаване на протезната функция или камерната функция, или прогресиращо заболяване на друга сърдечна клапа.³¹⁴ Клиничната оценка трябва да се извършва ежегодно или възможно най-скоро, ако се появят нови сърдечни симптоми. ТТЕ трябва да се извърши, ако се появят нови симптоми или ако се подозират усложнения. След транскатетърна, както и хирургична имплантация на БСК, ехокардиография, включително измерване на транспротезните градиенти, трябва да се извърши в рамките на 30 дни след клапната имплантация (т.е. базални), след 1 година и след това ежегодно.⁴⁷⁰ ТОЕ трябва да се има

предвид, ако ТТЕ е с лошо качество и във всички случаи на съмнение за протезна дисфункция (особено ако протезата е в митрална позиция) или ендокардит.^{314,471} Киневлюороскопията за МСК и скенирането със СКТ осигуряват полезна допълнителна информация, когато за нарушението на клапната функция се подозира клапна тромбоза или панус.³¹⁴

11.3. Антитромбозно лечение

11.3.1. Механични протези

11.3.1.1. Постоперативно антикоагулантно лечение

МСК изискват доживотно лечение с VKA, ръководено от INR.^{472,473} NOACs понастоящем нямат никаква роля при пациенти с МСК.⁴⁷⁴ Лечението с VKA трябва да започне на първия следоперативен ден в комбинация със свързваща терапия [с терапевтични дози нефракциониран хепарин (UFH) или извън-етикетна употреба на хепарин с ниско молекулно тегло (LMWH)], до постигане на терапевтично INR.⁴⁷⁵ Подобни резултати за безопасност и ефикасност се съобщават след свързващо приложение на UFH или LMWH.⁴⁷⁶ След достигане на стабилно терапевтично INR за ≥ 24 часа, свързващото лечение може да бъде преустановено. Следоперативният риск от тромбоемболизъм достига своя връх около 1 месец след имплантацията, но рисковете са значително увеличени до 6 месеца.^{477,478} Дългосрочната превенция на клапна тромбоза и тромбоемболизъм след имплантиране на МСК включва ефективни антитромбозни лекарства и модификация на рисковия фактор за тромбоемболизъм.⁴⁷⁹

11.3.1.2. Таргетно международно нормализирано отношение
 Таргетното INR трябва да се базира на тромбогенността на протезата и свързаните с пациента рискови фактори (Таблица 10). Препоръчва се ориентирание към средната стойност на INR, а не към вариране с цел избягване на екстремните стойности на таргетния диапазон, като валидно таргетно INR. Високата вариабилност на INR е силен независим предиктор на нежелани събития след смяна на клапата. Въпреки че някои проучвания подкрепят понижаване на таргетното INR за аортните МАК,^{480,481} има нужда от допълнителна оценка в по-големи кохорти преди актуализиране на настоящите препоръки. Употребата на самоконтрол на INR е свързана с по-нисък процент на свързаните с VKA усложнения във всички възрасти.⁴⁸² При изпитване върху варфарин с по-ниска интензивност плюс аспирин (INR 1,5–2,0) или стандартен варфарин плюс аспирин (INR 2,0–3,0) след имплантиране на Оп-Х МСК в аортна позиция, сходната безопасност на двата подхода се е дължала отчасти на използване на домашно мониториране на INR и висока степен на придържане сред пациентите.⁴⁸¹ Обучението на пациента играе важна роля за постигане на стабилна антикоагулация в терапевтичния диапазон. Ефективният подход при пациенти с нестабилно INR изисква чести клинични тестове и титриране на дозата. Поради липсата на доброкачествени доказателства, не могат да бъдат препоръчани фармакогенетични тестове за насочване на дозирането на VKAs.

11.3.1.3. Подход към предозирание и хеморагии свързани с витамин К антагонизъм (VKA)

Хеморагията нараства експоненциално с INR >4.5.⁴⁸³ В случай на голяма и/или животозастрашаваща хеморагия и при пациенти, които се нуждаят от спешна операция, VKA трябва да се преустанови и трябва да се приложи бавна i.v. инфузия на 10 mg витамин К, която се прилага ако е необходимо на всеки 12 часа. Докато антикоагулационният ефект не бъде

Таблица 10: Целево международно нормализирано отношение за механични протези

Тромбогенност на протезата	Рискови фактори, свързани с пациента ^a	
	Няма	≥1 рисков фактор
Ниска ^b	2.5	3.0
Средна ^c	3.0	3.5
Висока ^d	3.5	4.0

ПМ = предсърдно мъждене; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция.

^a Подмяна на митрална или трикуспидална клапа; предшествващ тромбоемболизъм; ПМ; митрална стеноза от всякаква степен; ЛКИФ <35%.

^b Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, Sorin Bicarbon.

^c Други клапи с две платна и с недостатъчно данни.

^d Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (топка в клетка), Bjork-Shiley и други клапи с наклонен диск.

преодолян, трябва да започне приложение на концентриран протромбинов комплекс (PCC) и/или терапия с прясно замразена плазма (FFP), според телесното тегло и INR преди лечението. Ефикасността трябва да се следи чрез повторна проверка на INR след 30 минути и на всеки 4–6 часа до нормализация. Оптималното време за рестартиране на антикоагулацията трябва да се обсъди във връзка с локализацията на хеморагията и извършените интервенции с цел спиране на кървенето и/или за лечение на подлежащата причина.⁴⁸⁴

При липса на кървене, не се препоръчва използване на PCC и/или FFP терапия, а решението за започване на прием на витамин К трябва да бъде индивидуализирано. При безсимптомни пациенти с INR >10, VKA трябва да се спре и да се предпише перорален витамин К (2,55 mg), докато INR трябва да се проследява ежедневно в продължение на 2 седмици. Множество RCTs при пациенти с INR между 4,5 и 10 не предсказват разлика в хеморагичните събития с витамин К спрямо плацебо.^{483,485} Следователно, при такива пациенти варфарин трябва временно да се спре и може да се вземе предвид малка доза перорален витамин К (12 mg) при балансиране между рисковете. И накрая, безсимптомни пациенти с INR <4,5 изискват внимателно титрирането надолу и/или пропускане на една или повече дози. При всички пациенти с МСК, VKAs трябва да бъдат възстановени, след като INR достигне терапевтичния диапазон или е леко повишено.

11.3.1.4. Комбинация на перорална антикоагулация (ОАС) с антитромбоцитни лекарства

Добавянето на ниска доза (75–100 mg) ацетил-салицилова киселина (ASA) към VKA може да намали честотата на тромбоемболизъм на цената на кървене.⁴⁷⁷ Следователно, добавянето на антитромбоцити към VKAs трябва да бъде запазено за пациенти с много висок риск от тромбоемболизъм, където предимствата отчетливо надвишават рисковете.^{486,487} При пациенти с тромбоемболизъм, въпреки адекватното INR, към VKA трябва да се добави ниска доза (75–100 mg) ASA. Подходът към пероралната антитромботична терапия при пациенти с ИБС е обобщен в *Допълнителна фигура 2*.

11.3.1.5. Прекъсване на антикоагулантната терапия за планирани инвазивни процедури

При пациенти с МСК, предоперативното преминаване през UFH или LMWH преди хирургия създава риск от перипера-

тивна хеморагия, докато прекъсването на антикоагулацията води до повишен риск от тромбоемболизъм.⁴⁸⁸ Следователно, антикоагулацията при пациенти с МСК, подложени на елективна NCS, изисква внимателен консенсусен подход с мултидисциплинарен консенсус.^{478,489} При малки хирургични процедури (напр. зъби, катаракта, кожен разрез), при които загубата на кръв обикновено е малка и лесно контролирана, се препоръчва ОАС да не се прекъсва. Големите операции изискват временно прекъсване и терапевтично преминаване през UFH или LMWH, като се цели INR <1,5 (*Допълнителна фигура 3*). Фондапаринукс не трябва да се използва рутинно за преход през него, но може да има роля при пациенти с анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения.⁴⁹⁰

11.3.2. Биопротези

11.3.2.1. Пациенти без входящи показания за перорална антикоагулация (ОАС)

Хирургични биопротези: Оптималната антитромботична стратегия рано след хирургична имплантация на аортна БСК остава спорна, поради липсата на висококачествени доказателства. Множество обсервационни проучвания подкрепят употребата на VKAs за намаляване на риска от тромбоемболизъм.^{491–493} Малко рандомизирано проучване е установило, че VKA за 3 месеца увеличава сигнификантно голямата хеморагия в сравнение с ASA, без да намалява процента на смъртните случаи или тромбоемболичните инциденти, но статистическата мощност е била ниска, за демонстриране на тромботична полза.⁴⁹⁴ VKA за 3 месеца трябва да се има предвид при всички пациенти с митрален или трикуспиден БСК, а ASA или VKA трябва да се имат предвид за 3 месеца след хирургична имплантация на аортна биопротеза.

Транскатетърни биопротези: Мета-анализ на три малки RCTs е показал значително увеличение на голямите или животозастрашаващи хеморагии с двойна антитромботична терапия (DAPT) спрямо ASA за 30 дни, без разлика в исхемичните резултати.⁴⁹⁵ Най-скорошното проучване на POPular TAVI (кохорта А) установи последователно намалена хеморагия или комбинацията от хеморагични или тромбоемболични събития с ASA в сравнение с DAPT.⁴⁹⁷ Липсват данни за провеждане на антитромботична терапия след имплантиране на транскатетърни митрални БСК (например клапа в клапа или клапа в пръстен), за които обикновено се предписват 3 месеца VKA.⁴⁹⁸

11.3.2.2. Пациенти с базално показание за перорална антикоагулация (ОАС)

Хирургични биопротези: ОАС се препоръчва доживотно при пациенти с хирургична БСК, които имат други индикации за антикоагулация. Доказателствата, подкрепящи използването на NOAC за предпочитане пред VKA, се увеличили след публикуването на Препоръки за КСБ от 2017 г. В изпитване RIVER, включващо пациенти с ПМ и БСК в митрална позиция, NOAC-ът ривароксабан не е по-малостоеен от варфарин по отношение на крайната нетна полза след 12 месеца.⁴⁹⁹ Ползата от NOAC е значителна сред подгрупите. Въпреки това, само 20% от пациентите са били включени в изпитването преди третия следоперативен месец, което поражда повишено внимание и изисква допълнителни данни за тази конкретна подгрупа. В малкото проучване ENAVLE (N = 220), включващо пациенти със и без ПМ, едоксабан не е бил по-малостоеен от варфарин за предотвратяване на тромбоемболизъм и поява на голяма хеморагия през първите 3 месеца след имплан-

Препоръки за провеждане на анти тромботична терапия след имплантиране на клапна протеза или клапна корекция в периперативния и следоперативния период

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Провеждане на анти тромботична терапия в периперативния период		
Препоръчва се VKAs да се преустановят своевременно преди планова операция, за да се постигне INR <1,5. ^c	I	C
Свързване с ОАС, когато е необходимо прекъсване, се препоръчва при пациенти с което и да е от следните показания: - Механична клапна протеза. - ПМ със сигнификантна митрална стеноза. - ПМ с CHA₂DS₂-VASc скор ≥3 за жени или 2 за мъже.^d - Остро тромботично събитие през предходните 4 седмици. - Висок риск от остра тромбоемболия.^e	I	C
За посоченото свързване се препоръчват терапевтични дози UFH или подкожен LMWH. ^{476,504}	I	B
При пациенти с МСК се препоръчва (повторно) започване на VKA на първия следоперативен ден.	I	C
При пациенти, претърпели клапна операция, с индикация за постоперативно терапевтично свързване, се препоръчва започване на UFH или LMWH 12–24 часа след операцията.	I	C
При пациенти, подложени на операция, се препоръчва терапията с аспирин, ако е показана, да се запази през перипроцедурния период.	I	C
При пациенти, лекувани с DAPT след скорошна ПКИ (в рамките на 1 месец), които трябва да бъдат подложени на операция на сърдечна клапа при липса на индикация за ОАС, се препоръчва следоперативно възстановяване на P2Y ₁₂ инхибитора, веднага щом няма опасения за хеморагия.	I	C
При пациенти, лекувани с DAPT след скорошна ПКИ (в рамките на 1 месец), които трябва да бъдат подложени на операция на сърдечна клапа при липса на индикация за ОАС, може да се вземе предвид свързване на P2Y ₁₂ инхибитори с кратко-действащи гликопротеинови IIb/IIIa инхибитори или кангрелор.	IIb	C
Пациенти с показание за съпътстваща анти тромботична терапия		
След неусложнена ПКИ или ОКС при пациенти, нуждаещи се от дългосрочен ОАС, ранно спиране (≤1 седмица) на аспирин и продължаване на двойна терапия с ОАС и P2Y ₁₂ инхибитор (за предпочитане клопидогрел) до 6 месеца (или до 12 месеца при ОКС) се препоръчва, ако рискът от тромбоза на стента е нисък или ако опасенията за хеморагичен риск преобладават над опасенията за риска от тромбоза на стента, независимо от вида на използвания стент. ^{505–509}	I	B
Спиране на анти тромботичното лечение при пациенти, лекувани с ОАС, се препоръчва след 12 месеца. ^{74,510–512}	I	B
След неусложнена ПКИ или ОКС при пациенти, нуждащи се едновременно от ОАС и анти тромботична терапия, трябва да се вземе предвид тройна терапия с аспирин, клопидогрел и ОАС за повече от 1 седмица, когато рискът от тромбоза на стента надвишава хеморагичния риск, с обща продължителност (≤1 месец), решена според оценката на тези рискове и ясно указана по време на изписване от болницата.	IIa	C

Продължава

Продължение

При пациенти, лекувани с VKA (например МСК), клопидогрелът трябва да се вземе предвид като монотерапия при избрани пациенти (напр. с HAS-BLED ≥3 или ARC-HBR и нисък риск от стент-тромбоза) за период до 12 месеца. ^{512,513}	IIa	B
При пациенти, които се нуждаят от аспирин и/или клопидогрел в допълнение към VKA, интензитетът на дозата на VKA трябва да се обмисли и внимателно да се регулира с таргетно INR в долната част на препоръчителния целеви диапазон и време в терапевтичния диапазон >65–70%. ^{505,514}	IIa	B
Хирургична смяна на клапа		
ОАС използващ VKA се препоръчва за цял живот при всички пациенти с МКП. ^{472,473}	I	B
За пациенти с VKA се препоръчва самостоятелен подход към INR, при условие че се провежда достатъчно обучение и контрол на качеството. ⁴⁸²	I	B
ОАС се препоръчва за пациенти, подложени на имплантиране на хирургична БСК, които имат други показания за антикоагулация. ^f	I	C
NOACs трябва да се вземат предвид вместо VKA 3 месеца след хирургична имплантация на БСК при пациенти с ПМ. ^{74,499,500,515–518}	IIa	B
При пациенти без базални индикации за ОАС, през първите 3 месеца след хирургична имплантация на аортна БСК, трябва да се има предвид ниска доза аспирин (75–100 mg/ден) или ОАС чрез използване на VKA. ^{491,494}	IIa	B
При пациенти без базални показания за ОАС, през първите 3 месеца след хирургична имплантация на биопротеза в митрална или трикуспидна позиция, трябва да се има предвид ОАС чрез използване на VKA. ^{519,520}	IIa	B
Добавянето на ниска доза аспирин (75–100 mg/ден) към VKA може да се има предвид при избрани пациенти с МСК в случай на съпътстващо атеросклеротично заболяване и нисък хеморагичен риск.	IIb	I
Добавянето на ниски дози аспирин (75–100 mg/ден) към VKA трябва да се вземе предвид след тромбоемболизъм, въпреки адекватните стойности на INR.	IIa	C
NOAC може да се вземе предвид с предимство пред VKA в рамките на 3 месеца след хирургична имплантация на БСК в митрална позиция при пациенти с ПМ. ⁴⁹⁹	IIb	C
NOAC не се препоръчват при пациенти с механична клапна протеза. ⁴⁷⁴	III	B
Сърдечна клапна корекция		
ОАС с VKA трябва да се има предвид през първите 3 месеца след митрална и трикуспидална корекция.	IIa	C
SAPT с ниска доза ASA (75–100 mg/ден) трябва да се вземе предвид през първите 3 месеца след клапно-съхраняваща аортна операция, когато няма други базални показания за ОАС.	IIa	C
Транскатетърна аортна клапна имплантация		
ОАС се препоръчва през целия живот при пациенти с TAVI, които имат други индикации за ОАС. ^{501 f}	I	B
SAPT през целия живот се препоръчва след TAVI при пациенти без базални показания за ОАС. ^{495,496,521}	I	A

Продължава

Продължение

Рутинна употреба ОАС не се препоръчва след TAVI при пациенти без базални показания за ОАС.⁴⁹⁷

III

В

ОКС = остър коронарен синдром; ПМ = предсърдно мъждене; ARC-HBR = Academic Research Consortium – висок хеморагичен риск; ASA = ацетилсалицилова киселина; БСК = биологична сърдечна клапа; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; INR = международно нормализирано отношение; LMWH = хепарин с ниско молекулярно тегло; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; МСК = механична сърдечна клапа; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорална антикоагулация; SAPT = антитромбоцитна монотерапия; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c ≤5 дни за варфарин и ≤3 дни за аценокумарол.

^d CHA₂DS₂-VASc, застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥75 (2 точки), диабет, предшестваш инсулт (2 точки) – съдова болест, възраст 65–74, полова категория (женска).

^e ЛК апикален тромб, антитромбин 3 дефицит и протеин С и/или S дефицит.

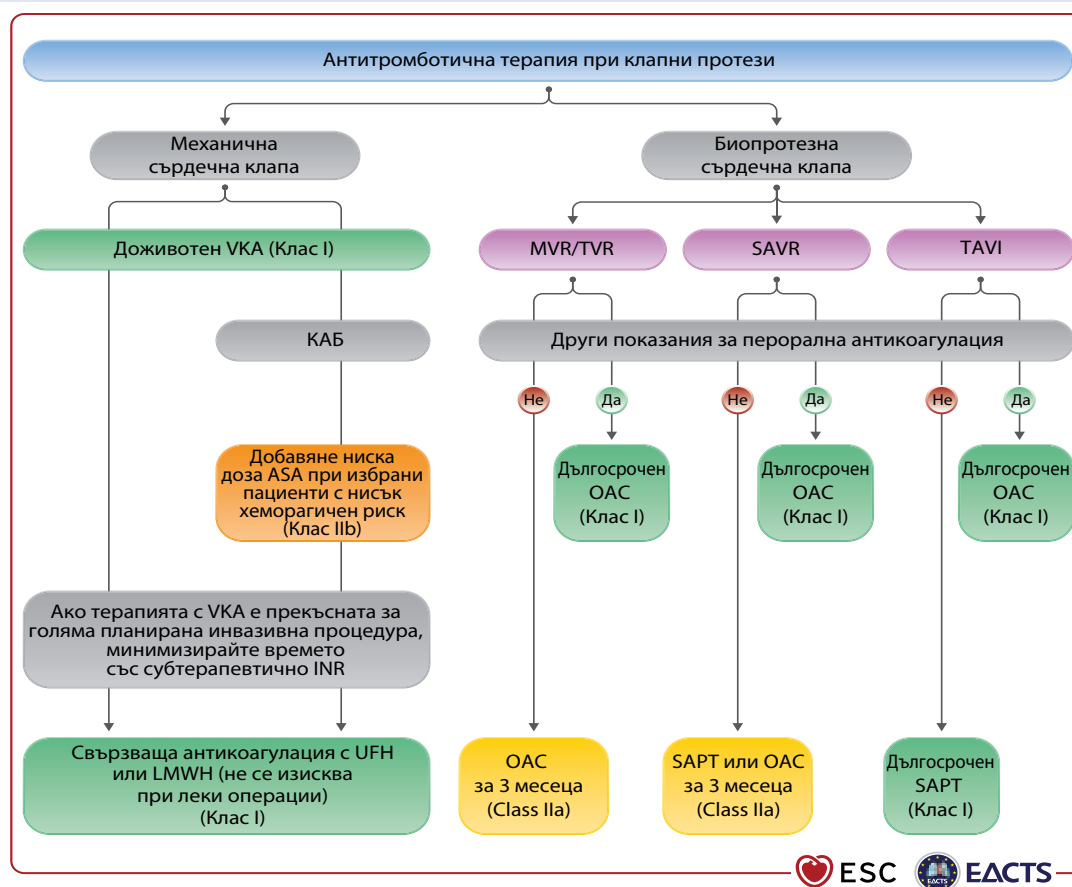
^f ПМ, венозен тромбоемболизъм, хиперкоагулационно състояние и, с по-малък степен на доказаност, тежко изразена ЛК дисфункция (изтласкваща фракция <35%).

тация или корекция на аортна или митрална хирургична клапна биопротеза, което налага потвърждение в по-големи изследвания.⁵⁰⁰

Транскатетърни биопротези: В проучването POPular TAVI (коhorta B) честотата на хеморагията за период от 1 месец или 1 година е била по-ниска при ОАС, отколкото при ОАС плюс клопидогрел.⁵⁰¹ Самостоятелната ОАС не е била по-малостойна от ОАС плюс клопидогрел по отношение на исхемични събития, но границите за немалостойност са били широки. Едно обсервационно проучване е подсказало, че има по-висок риск от исхемични събития за срок от 1 година с NOAC в сравнение с VKAs, след корекция на потенциално объркващите фактори.⁵⁰² Продължават рандомизирани проучвания, сравняващи NOACs и VKAs (NCT02943785, NCT02664649). Данните за провеждането на антитромбоцитна терапия след транскатетърна имплантация на митрална или трикуспидна клапа са оскъдни.⁴⁹⁸

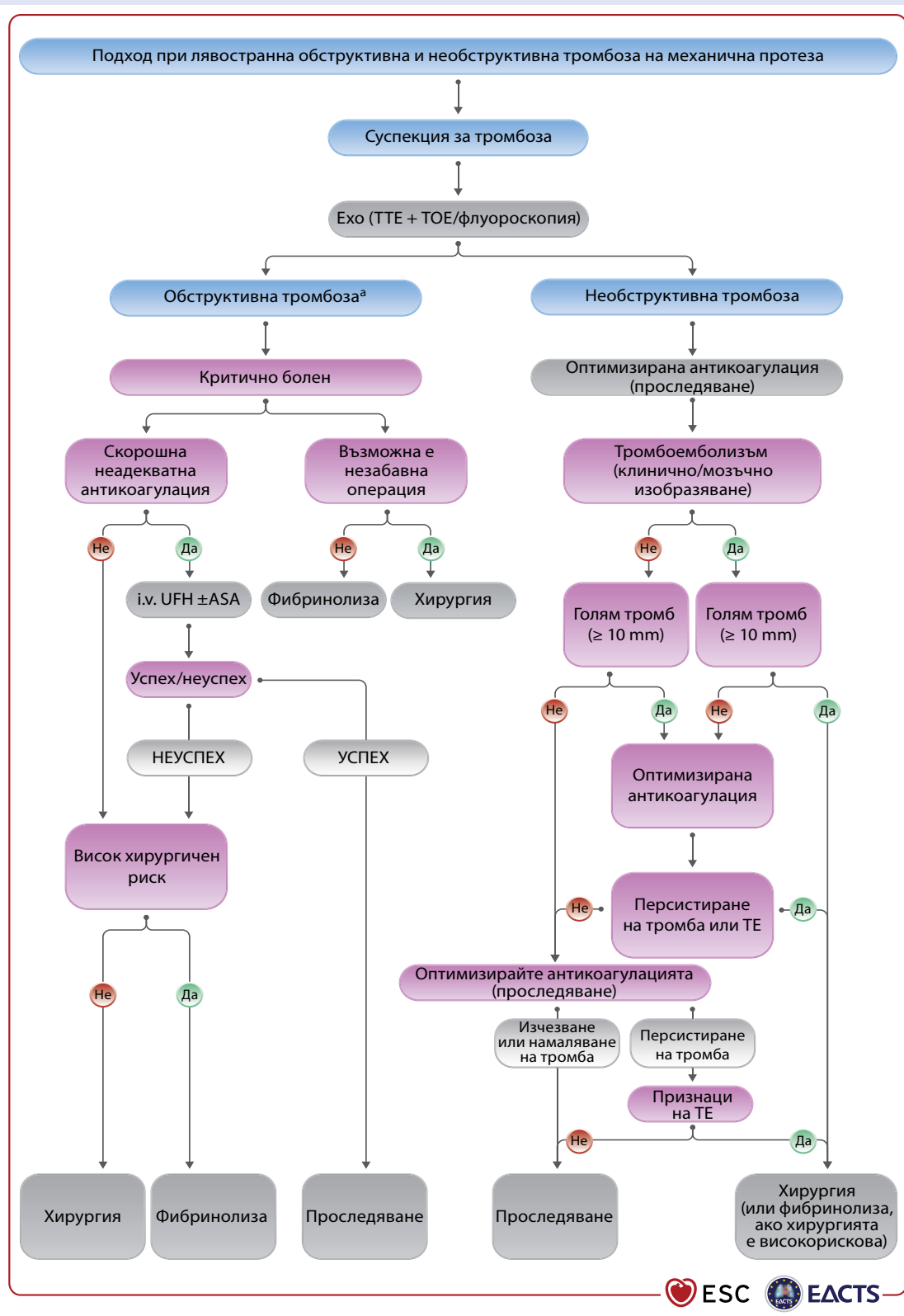
11.3.3. Клапна корекция

Обсервационните данни предполагат сравним риск от тромбоемболизъм с ASA или VKA след коригиране на митралната клапа,⁵⁰³ но липсват рандомизирани данни. Високата чес-



Фигура 9: Антитромбоцитна терапия при клапни протези.

ПМ = предсърдно мъждене; ASA = ацетилсалицилова киселина; КАБ = коронарна артериална болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; INR = международно нормализирано отношение; LMWH = ниско-молекулярен хепарин; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; МСК = механична сърдечна клапа; MVR = митрално клапно заместване или коригиране; ОАС = перорална антикоагулация; SAPT = антитромбоцитна монотерапия; SAVR = хирургично заместване на аортната клапа; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация; TVR = заместване или корекция на трикуспидалната клапа; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин К антагонист. Цветното кодиране съответства на класа на препоръките.



Фигура 10: Подход при лявоостранна обструктивна и необструктивна тромбоза на механична протеза.

ASA = ацетил-салицилова киселина; СКТ = сърдечна компютърна томография; i.v. = венозен/а/о/и; TOE = трансезофагеална ехокардиография; ТЕ = тромбоемболизъм; TTE = трансторакална ехокардиография; UFH = нефракциониран хепарин. Рисковете и ползите от двете лечения трябва да бъдат индивидуализирани. Наличието на протеза от първо поколение е стимул за операция. а Обърнете се към препоръките за образна оценка на сърдечните клапни протези. Оценката обикновено включва TTE плюс TOE или СКТ и понякога флуороскопия.

тота на нововъзникналото ПМ и неговото рецидивирание, тромбогенната тенденция на не-ендотелизираните възстановителни компоненти и относително високият процент пациенти, които са резистентни към ASA, определят VKAs като предпочитан вариант през началния период (напр. 3 месеца). Въпреки това, потенциалът за хеморагични усложнения в следоперативната фаза диктува внимателен пациентен подбор.

Провеждането на антитромботичното лечение след имплантиране на клапна протеза или клапна корекция е обобщено в таблицата препоръки за провеждане на антитромботична терапия след имплантация на клапна протеза клапна корекция и във *Фигура 9*.

11.4. Лечение на клапна протезна дисфункция и усложнения

11.4.1. Структурна дегенерация на биологичната протеза

Определенията за SVD и недостатъчност на биопротезната клапа (BVF) бяха стандартизирани от скоросен консенсус.^{470,522} Сравнителната издръжливост на БСК използвани за TAVI и SAVR трябва да бъде потвърдена в дългосрочен план. Обратимите причини за BVF (напр. ендокардит, тромбоза) трябва да бъдат изключени, а съображенията върху времето за възникване на дисфункция (напр. на БСК обструкция, несъответствие в ранните фази, тромбоза в по-късните фази) и местоположението на неизправността (напр. ендокардит или SVD в случай на централна регургитация, ендокардит или анатомични/технически фактори в случай на паравалвуларна регургитация) могат да разкрият най-правдоподобната подлежаща причина и да ръководят вземането на клинично решение.

Перкутанните балонни интервенции трябва да се избягват при лечението на стенотични левостранни биопротези. Транскатетърната имплантация на клапа в клапа е вариант за лечение на дегенерирали БСК при пациенти с повишен хирургичен риск.^{227,523–525} Redo-TAVI е безопасен и осъществим вариант при избрани пациенти, но трябва да се вземе предвид рискът от PPM при малки клапи и за коронарна оклузия, както и възможността за бъдещ достъп до коронарните артерии.^{29,526–528} Опитът е предимно при аортни БСК и остава ограничен за БСК в митрална позиция и още повече в трикуспидалната позиция^{529–532}, за които процедурите клапа-в-клапа могат да бъдат разумни при пациенти с повишен хирургичен риск.^{531,533} Митралните процедури клапа-в-пръстен също са приемливи при избрани кандидати, докато ролята на трикуспидалните процедури клапа-в-пръстен остава несигурна. Необходимо е сърдечният тим да обсъжда всеки пациент и да избере най-добрия индивидуален подход. Необходимо е внимателно предпроцедурно планиране, за свеждане до минимум на риска от артериална коронарна обструкция и даване на възможност, ако е необходимо, за бъдещ коронарен ре-достъп при реинтервенции на аортна БСК. При митрални реинтервенции трябва внимателно да се прецени рискът от обструкция на LVOT.⁵³⁴

11.4.2. Не-структурна клапна дисфункция

11.4.2.1. Несъответствие пациент–протеза

Несъответствието пациент–протеза (PPM) намалява сигнификантно дългосрочната преживяемост, корелацията със SVD и увеличава честотата на рехоспитализациите за сър-

дечна недостатъчност, както и за реоперация.^{535–537} Усилията за предотвратяване на PPM трябва да получат по-голямо внимание с цел подобряване на дългосрочната преживяемост след SAVR или TAVI.⁵³⁸

11.4.2.2. Паравалвуларен теч и хемолiza

Кръвните изследвания за хемолiza трябва да бъдат част от рутинното проследяване след смяна на клапата. Диагностицирането на хемолитична анемия изисква ТОЕ за откриване на паравалвуларни течове на протези в митрална позиция, ако ТТЕ не допринася за това. Реоперация се препоръчва, ако паравалвуларния теч е свързан с ендокардит или причинява хемолiza, изискваща многократни кръвопреливания или водеща до тежки симптоми. Транскатетърното затваряне на парапротезна регургитация е възможно, но опитът е ограничен и понастоящем няма убедителни доказателства, които да показват значителна ефикасност.⁵³⁹ Трябва да се вземе предвид транскатетърно затваряне на парапротезен ликаж на анатомично подходящи парапротезни регургитации при кандидати, избрани от сърдечния тим.⁵⁴⁰ Медикаментозна терапия (включително добавки на желязо, бета-блокери и еритропоедин) е показана при пациенти с тежка хемолитична анемия, когато са налице противопоказания за хирургично или транскатетърно затваряне.⁵⁴⁰

11.4.3. Ендокардит

Подходът при пациенти с ендокардит трябва да следва съответните указания.⁴

11.4.4. Тромбоза

11.4.4.1. Общи коментари

Обструктивна клапна тромбоза трябва да се подозира своевременно при всеки пациент с каквото и да е вид протезна клапа, който се представя със скорошна диспнея или емболично събитие. Диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез ТТЕ и ТОЕ, кинемфлуороскопия или СКТ, ако е незабавно на разположение.^{268,314} Клапната тромбоза се среща главно при МСК. Въпреки това, случаи на тромбоза на БСК са докладвани и след операция или транскатетърна клапна имплантация.⁵⁴¹ Тромбът върху БСК може да се представи като хипотенюирано задебеляване на платното (HALT) с относително нормално движение на платното, HALT с намалено движение на платната, но нормални градиенти и клинична клапна тромбоза с повишени градиенти. Разграничаването между тромб и панус с помощта на СКТ е важно за да ръководи вземането на решение.

11.4.4.2. Клапна тромбоза

Лечението на тромбозата на МСК е с висок риск, независимо от избрания вариант. Фибринолизата крие рискове от хеморагия, системен емболизъм и рекурентна тромбоза.⁵⁴² Препоръчва се спешна клапна смяна при обструктивна тромбоза на клапна протеза при критично болни пациенти без противопоказание за операция. Лечението на необструктивната тромбоза на МСК зависи главно от настъпването на тромбоемболично събитие и размера на тромба. Хирургия трябва да се обмисли при голям (>10 mm) необструктивен тромб на клапна протеза, който е усложнен от емболия или персистира въпреки оптималната антикоагулация.⁵⁴³ Фибринолизата може да се вземе предвид, ако операцията не е възможна или е много високо-рискова за лечението на тромбоза на дяснострани протези, но крие риск от хемо-

рагия и тромбоемболизъм. Антикоагулацията с помощта на VKA и/или UFH е лечението от първа линия на БСК тромбоза. Тъй като БСК тромбозата е свързана с рецидив и ранна протезна дегенерация, трябва да се обмисли непрекъснатата антикоагулация след потвърден епизод, но тази стратегия трябва да бъде балансирана спрямо повишен хеморагичен риск.^{544,545} (Фигура 10).

11.4.4.3. Субклинична клапна тромбоза

HALT се открива чрез СКТ при 12,4% и 32,4% от пациентите с TAVI на ОАС или съответно DAPT след 3 месеца.⁵⁴⁶ Клиничното значение на тези находки е несигурно. При пациенти с потвърдено HALT и ограничено движение на платната с повишени градиенти трябва да се вземе предвид селективна употреба на перорални антикоагуланти.

11.4.5. Сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност след операция на клапа трябва да доведе до бързо търсене на SVD или PPM, изчерпване на корекцията, дисфункция на ЛК или прогресиране на друго заболяване на клапата. Не-свързани с клапите причини като ИБС, хипертония или продължителни аритмии трябва също да се имат предвид. Лечението на пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да следва съответните препоръки и консенсусни документи.^{142,247}

Препоръки за лечение на протезна клапна дисфункция

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Тромбоза на механична протеза		
Спешна или незабавна смяна на клапа се препоръчва при обструктивна тромбоза при критично болни пациенти. ⁵⁴²	I	B
Фибринолиза (използване на рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор 10 mg болус + 90 mg за 90 минути с UFH или стрептокиназа 1 500 000U за 60 минути без UFH) трябва да се вземе предвид, когато няма налична хирургия или е много високо-рискова, или за тромбоза на десностранни протези. ⁵⁴²	IIa	B
Хирургия трябва да се има предвид при голям (>10 mm) необструктивен протезен тромб, усложнен с емболия.	IIa	C
Биопротезна тромбоза		
Антикоагулация с помощта на VKA и/или UFH се препоръчва при биопротезна клапна тромбоза, преди да се обмисли повторна интервенция.	I	C
Антикоагулацията трябва да се има предвид при пациенти с задебеляване на платно и намалено движение на платната, водещи до повишени градиенти, най-малко до отзвучаване. ^{541,546}	IIa	B
Хемолиза и паравалвуларен теч		
Повторна операция се препоръчва, ако паравалвуларният теч е свързан с ендокардит или причинява хемолиза, изискваща многократни кръвопреливания или водеща до тежки симптоми на сърдечна недостатъчност.	I	C
Транскатетърно затваряне трябва да се вземе предвид за подходящи паравалвуларни течове с клинично значима регургитация и/или хемолиза при пациенти с висок или забранителен хирургичен риск. ⁵⁴⁷	IIa	B

Продължава

Продължение

Решението за транскатетърно или хирургично затваряне на клинично значими паравалвуларни течове трябва да се вземе предвид въз основа на рисковия статус на пациента, морфологията на теча и локалната експертиза.	IIa	C
Биопротезна недостатъчност		
Повторна операция се препоръчва при симптомни пациенти със значително увеличение на транспротезния градиент (след изключване на клапна тромбоза) или тежка регургитация.	I	C
Транскатетър, имплантиране на трансфеморална клапа-в-клапа в аортна позиция трябва да се има предвид от сърдечния тим в зависимост от анатомични съображения, особености на протезата и при пациенти с висок оперативен риск или неоперабилни.	IIa	B
Транскатетърна имплантация клапа-в-клапа в митрална и трикуспидална позиция може да се предвиди при избрани пациенти с висок риск от хирургична ре-интервенция. ^{382,531,532}	IIb	B
Повторна операция трябва да се има предвид при асимптоматични пациенти със значителна протезна дисфункция, ако повторната операция е с нисък риск.	IIa	C

UFH = нефракциониран хепарин; VKA = vitamin K antagonist.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

12. Лечение по време на несърдечна хирургия

Сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност се увеличават при пациенти с КСБ, подложени на NCS. Симптоматичната тежка аортна стеноза или митрална стеноза може да изисква смяна на клапа или перкутанна интервенция преди NCS. Подробно описание на препоръките в настройката е достъпно в специфични препоръки на ESC.⁴⁸⁹

12.1. Предоперативна оценка

Специфични за пациента и хирургични фактори диктуват стратегията.^{489,548,549} Кардиологът дава препоръки за пред-и периоперативно лечение, наблюдение и продължаване на хроничното сърдечно-съдово медицинско лечение. Ехокардиография трябва да се направи при всеки пациент с КСБ, изискваща NCS. Определянето на функционалния капацитет е основна стъпка в предоперативната оценка на риска, измерен чрез способността за извършване на ежедневни дейности или чрез работна проба. Решението за лечение трябва да се вземе след мултидисциплинарна дискусия с участието на кардиолози, хирурзи и кардио-анестезиолози, както и на тима, който ще отговаря за NCS.

Пациентите, получаващи антикоагулантно лечение, трябва да бъдат лекувани, както е обсъдено в раздел 11.

12.2. Специфични клапни лезии

12.2.1. Аортна стеноза

При пациенти с тежка аортна стеноза спешна NCS трябва да се извърши на фона на внимателно хемодинамично

мониториране. В случай на висок риск от NCS, преди NCS може да се вземе предвид балонна валвулопластика.⁵⁴⁹ Лечението, свързано с елективна NCS, зависи от наличието на симптоми и вида операция.^{489,549–553} При симптомни пациенти преди NCS трябва да се вземе предвид процедура на аортна клапа. Видът процедура, TAVI или SAVR, се решава от сърдечния тим. При безсимптомни пациенти, елективна NCS, ако е с нисък до умерен риск, може да се извърши безопасно, макар и с риск от влошаване на сърдечната недостатъчност.^{489,552,553} Ако NCS предполага големи измествания на обема, първо трябва да се вземе предвид аортната клапна процедура (TAVI или SAVR), според решението на сърдечния тим (Фигура 11).

12.2.2. Митрална стеноза

NCS може да се извърши безопасно при пациенти с несигнификантна митрална стеноза (клапна площ $>1,5 \text{ cm}^2$) и при безсимптомни пациенти със сигнификантна митрална стеноза и SPAP $<50 \text{ mmHg}$. При симптомни пациенти или при пациенти със SPAP $>50 \text{ mmHg}$, преди NCS ако е високорискова, трябва да се опита корекция на митралната стеноза чрез ПМК, когато това е възможно.

12.2.3. Аортна и митрална регургитация

NCS може да се извърши безопасно при безсимптомни пациенти с тежка митрална или аортна регургитация и запазена ЛК функция. Наличието на симптоми или дисфункция на ЛК трябва да доведе до обмисляне на клапна хирургия, но това е рядко необходимо преди NCS. Ако дисфункцията на ЛК е тежка (фракция на изтласкване $<30\%$) и/или SPAP е $>50/60 \text{ mmHg}$, NCS трябва да се извършва само ако е строго необходима и след оптимизиране на медицинската терапия за сърдечна недостатъчност.

12.3. Периоперативно мониториране

Необходим е контрол на сърдечната честота (особено при митрална стеноза) и внимателен контрол на течностите (особено при аортна стеноза). Може да се вземе предвид мониториране с ТОЕ.

13. Поведение по време на бременност

Подробни насоки за подхода към сърдечно-съдови заболявания по време на бременност са налични в друг документ.⁵⁵⁴ Решението за лечение преди и по време на бременност трябва да се вземе след мултидисциплинарна дискусия в сърдечен тим по време на бременност включващ кардиолози, кардиохирурзи, акушери, неонатолози и анестезиолози.

13.1. Поведение преди бременността

Клапната болест трябва да бъде оценена преди бременност и да се лекува, ако е необходимо.^{554,555}

Бременността не трябва да се насърчава и трябва да се препоръча интервенция преди бременност в следните случаи:

- Пациенти с митрална стеноза и клапна площ $<1,5 \text{ cm}^2$ (особено ако е $<1,0 \text{ cm}^2$).^{554,556}

- Всички симптомни пациенти с тежка AS или безсимптомни пациенти с нарушена ЛК функция (ЛКИФ $<50\%$) или патологичен работен тест трябва да бъдат посъветвани да не забременяват, а преди забременяването трябва да се извърши операция.^{554,557}
- Жени със синдром на Марфан и диаметър на аортата $>45 \text{ mm}$ трябва да бъдат силно обезкуражени от забременяване без предварително коригиране на аортата поради високия риск от аортна дисекция. Въпреки че диаметърът на аортата $<40 \text{ mm}$ рядко се свързва с аортна дисекция, напълно безопасен диаметър не съществува. При диаметър на аортата между 40 и 45 mm предшестващият растеж на аортата и фамилната анамнеза са важни за съветите към бременността със или без възстановяване на аортата.⁵⁵⁸ Въпреки че актуалният риск от дисекция не е добре документиран при наличие на бicuspidни клапи, препоръките са за консултиране срещу забременяване при аортни диаметри $>50 \text{ mm}$ ($>27 \text{ mm}^2 \text{ BSA}$).⁵⁵⁹ И накрая, диаметър на аортата $>25 \text{ mm/m}^2 \text{ BSA}$ при синдром на Turner и при всички пациенти със съдов Ehlers-Danlos синдром са също противопоказания за бременност.

При жени, които планират бременност и се нуждаят от смяна на сърдечна клапа, се препоръчва избиране на протеза след консултация със сърдечен тим при бременност.^{554,560}

Бременността при жени с механична клапа, особено в митрална позиция, е свързана с висок риск от усложнения при майката и плода,^{554,561} които трябва да бъдат внимателно обсъдени с пациента и семейството.

13.2. Поведение по време на бременност

13.2.1. Пациенти с нативна клапна болест

Умерена или тежка митрална стеноза с клапна площ $<1,5 \text{ cm}^2$ при бременни жени обикновено се понася лошо. ПМК трябва да се има предвид при пациенти с тежка симптоматика [Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA) клас III–IV] и/или тези със SPAP $>50 \text{ mmHg}$ въпреки оптималната терапия. За предпочитане е ПМК да се извършва след 20-та седмица на бременността в опитни центрове.⁵⁵⁴

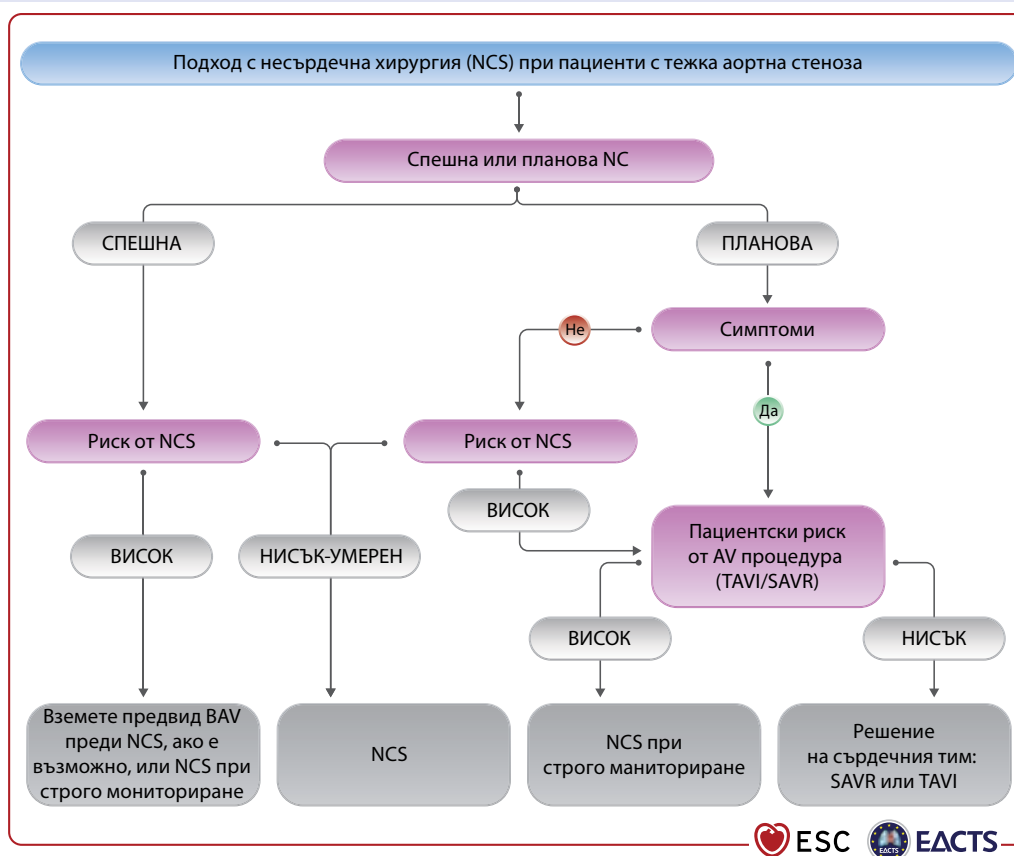
При пациенти, които са с тежка симптоматика въпреки медицинската терапия, БАВ за тежка аортна стеноза може да се предприеме от опитен оператор.⁵⁵⁷ TAVI е обещаваща алтернатива, но опитът по време на бременност е много ограничен.⁵⁵⁴

Операцията под кардиопулмонален байпас е свързана със смъртност на плода от 15–56%⁵⁶² и трябва да бъде ограничена до редките състояния, които застрашават живота на майката, ако транскатетърната интервенция не е възможна или е била неуспешна. Трябва да се обмисли смяна на клапата след ранно раждане чрез цезарово сечение.

Цезарово сечение се препоръчва при пациенти с тежка митрална или аортна стеноза, възходящ диаметър на аортата $>45 \text{ mm}$, тежка белодробна хипертония, или ако раждането започне по време на лечение с VKA или <2 седмици след прекратяване на VKA.

13.2.2. Механична протеза

Препоръчва се при пациентки с МСК бременността да се ръководи в център със сърдечен тим за бременни.⁵⁵⁴



Фигура 11: Подход с несърдечна хирургия (NCS) при пациенти с тежка аортна стеноза.

AV = аортна клапа; BAV = балонна аортна валвулопластика; NCS = несърдечна хирургия; SAVR = хирургична смяна на аортна клапа; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация.

Терапевтичната антикоагулация по време на бременност е от огромно значение за избягване на усложнения при тези пациенти, като се държи сметка, че нито един антикоагуляционен режим не е идеален и лечението ще изисква внимателен баланс между рисковете за майката и за плода.

При пациенти, нуждаещи се от <5 mg/ден варфарин, се предпочитат перорални антикоагуланти през цялата бременност и се предпочита смяна с UFH преди раждането. При пациенти, които се нуждаят от по-високи дози, преминаването към LMWH през първия триместър със строго анти-Ха мониториране (терапевтичен диапазон 0,8–1,2 IU/mL, протеаза на аортна клапа; и 1,0–1,2 IU/mL, митрална и дясна клапна протеза), а след това се предпочита употреба на перорални антикоагуланти с промяна към UFH преди раждането.⁵⁵⁴

14. Ключови послания

Общи коментари

1. Прецизна оценка на анамнезата и симптомния статус на пациента, както и правилно физикално изследване, са от решаващо значение за диагностициране и лечение на КСБ.
2. Ехокардиографията е ключова техника за диагностициране на КСБ и оценка на неговата тежест и прогноза. Други неинвазивни изследвания като СМР, СКТ, флуороскопия и биомаркери осигуряват важна допълнител-

на информация при избрани пациенти. Стрес тестовите трябва да се използват широко при безсимптомни пациенти. Инвазивното изследване, освен предоперативната коронарна ангиография, е ограничено до ситуации, при които неинвазивната оценка е неокончателна.

3. Вземането на решения при пациенти в напреднала възраст изисква интегриране на множество параметри, включително оценка на очакваната продължителност на живота и очакваното качество на живот, оценка на коморбидностите и общото състояние (включително хилавост).
4. Вземането на решения при безсимптомни пациенти съпоставя риска от интервенция срещу очакваната естествена еволюция на КСБ. Трябва да се провеждат чести стрес-тестове.
5. Информираните очаквания и ценности на пациента са важна част от процеса на вземане на решения.
6. Интервенции (хирургични или транскатетърни) са показани при симптомни пациенти (спонтанни или предизвикани от физическо натоварване) при липса на безполезност. При избрани безсимптомни пациенти наличието на предиктори за бърза прогресия на симптомите оправдава ранна интервенция, когато процедурният риск е нисък.
7. За предоставяне на висококачествена грижа и адекватно обучение са необходими сърдечни клапни центрове

с мултидисциплинарни сърдечни тимове, клапни сърдечни клиници, цялостно оборудване и достатъчен обем процедури.

8. Внимателното проследяване на симптомния статус, размера на ЛК/ДК и функцията е задължително при безсимптомни пациенти с тежка КСБ, ако все още не е показана интервенция.
9. При пациенти с ПМ, NOACs са противопоказани при пациенти с клинично значима митрална стеноза или механични клапни протези. За превенция на инсулта при пациенти, които отговарят на условията за ОАС, NOAC се предпочитат пред VKA при пациенти с аортна стеноза, аортна и митрална регургитация или аортни биопротези >3 месеца след имплантирането.

Аортна регургитация

10. Оценката на аортната регургитация изисква внимателна преценка на потенциално свързаната аортна дилатация, за да бъдат определени времето и вида на операцията.

Аортна стеноза

11. Диагнозата на тежката аортна стеноза изисква интегрирана оценка на градиентите на налягане (най-убедителните измервания), АКП, степента на калцификация на клапата, условията на кръвотока и ЛК функция.
12. Изборът на най-подходящия начин на интервениране от сърдечния тим трябва да вземе предвид клиничните характеристики (възраст и очаквана продължителност на живота, общо състояние), анатомични характеристики, относителните рискове от SAVR и TAVI, осъществимостта на трансфеморалния TAVI, местния опит и получените резултати, както и предпочитанията на информирания пациент.

Митрална регургитация

13. Що се отнася до изобразяването, рутинното количествено определяне на EROA е важна част от интегралната оценка за изчисляване и стратификация на риска при пациенти с ПМР. 3D трансезофагеалната ехокардиография е по-точна от 2D ехокардиография за определяне на подлежащия механизъм на ПМР. CMR е полезен, когато ехокардиографската оценка за тежка степен ПМР е неубедителна.
14. Хирургичното коригиране на митралната клапа е предпочитаният метод за лечение при ПМР, ако може да се постигне трайна корекция. TEER е безопасна, но по-малко ефикасна алтернатива, която може да се има предвид при пациенти с противопоказания за операция или висок оперативен риск.
15. При пациенти с тежка BMP, GDMT (включително CRT, ако е показано) трябва да бъде първата стъпка. Ако пациентът остава симптоматичен: митралната хирургия се препоръчва едновременно при пациенти с показания за КАБГ или друга сърдечна хирургия. При избрани пациенти може да се има предвид изолирана клапна хирургия. TEER трябва да се има предвид при пациенти, които не отговарят на условията за операция и отговарят на критериите, показващи повишен шанс за отговор на лечението. Устройства за поддържане на кръвообращението, сърдечна трансплантация или палиативни грижи трябва да

се имат предвид като алтернатива при пациенти с краен стадий на ЛК и/или ДК недостатъчност.

Митрална стеноза

16. Понастоящем ПМК е стандартът за лечение при пациенти с тежка ревматична митрална стеноза и благоприятна клапна анатомия.
17. Вземането на решения относно вида на интервенцията, използвана при пациенти с неблагоприятна анатомия, все още е въпрос на дебат и трябва да вземе предвид многофакторния характер на прогнозиране на резултатите от ПМК.

Трикуспидална регургитация

18. Съответната трикуспидална регургитация изисква ранна намеса, за да се избегне вторично увреждане на ДК.
19. Трикуспидалната регургитация трябва да се лекува либерално по време на операция на лявата клапа. Изолираната хирургия за тежка вторична трикуспидна регургитация (със или без предишна операция на лявата клапа) изисква цялостна оценка на подлежащото заболяване, белодробната хемодинамика и ДК функция.

Клапни протези

20. Изборът между механична протеза и биопротеза трябва да бъде ориентиран към пациента и многофакторен, на базата на характеристиките на пациента, показанието за пожизнена антикоагулация, вероятността за реинтервенция и рисковете от нея и информираният предпочитания на пациента.
21. Трябва да се прави ежегодна клинична оценка на протезните клапи и по възможност веднага, ако се появят нови сърдечни симптоми.

15. Пропуски в доказателствата

Съществуват важни пропуски в доказателствата в следните аспекти на КСБ:

Общи коментари

1. Прогностична стойност на получените от CMR индекси при пациенти с аортна регургитация, аортна стеноза и митрална регургитация.
2. Инструменти за рискова стратификация на решението за интервенция (включително избягване на безполезна интервенция) и избора на типа интервенция (TAVI срещу SAVR за аортна стеноза, корекция срещу протезиране при митрална и аортна регургитация).
3. При безсимптомни пациенти с аортна регургитация, аортна стеноза и митрална регургитация – идентифициране и оценка на по-ранни маркери за ЛК дисфункция (биомаркери, образна диагностика, мултимодалност), както и лонгитудинални и транслационни изследвания на прогресията.
4. Полови въпроси относно патофизиологията, индикациите и времето на лечението.
5. Минимални обеми процедури, които са необходими за постигане на оптимални резултати от интервенцията.

6. Безопасност и ефикасност на NOACs при пациенти с хирургични или транскатетърни биопротези през първите 3 месеца след имплантацията.
7. Обучение на пациентите за споделено вземане на решения и навременна оценка.
8. Систематични епидемиологични данни, насочени към тежестта на ревматичните сърдечни заболявания.
9. Поддръжка при КСБ.

Аортна регургитация

10. Потенциални разлики в риска от аортни усложнения в зависимост от подтиповете аневризми на аортата (място и морфология), както и при пациенти с бicuspidни аортни клапи.
11. Допълнителна оценка на хирургичната аортна клапна корекция.

Аортна стеноза

12. Патофизиология на прогресията и нови терапевтични цели за медицинско лечение.
13. Допълнителни изследвания за оценка на ролята на интервенцията:
 - а. Дългосрочна издръжливост на транскатетърните сърдечни клапи в сравнение с хирургичните биопротези.
 - б. Роля на интервенцията (SAVR или TAVI) при безсимптомни пациенти.
 - в. Роля на TAVI при по-млади нискорискови пациенти, пациенти с аортна стеноза, засягаща бicuspidни клапи, и пациенти с умерена аортна стеноза и ЛК увреждане.
 - г. Резултати от повторна интервенция (клапна или коронарна) след TAVI или SAVR
 - д. Ролята на реваскуларизацията при пациенти с тежка аортна стеноза и безсимптомна съпътстваща КАБ.

Митрална регургитация

14. Асоциация между ПМР и внезапна сърдечна смърт и камерни аритмии.
15. Роля на генетичното изследване при пролапс на митралната клапа.
16. Допълнителна оценка на ролята на интервенцията:
 - а. Дългосрочни резултати от транскатетърна интервенция.
 - б. Показания за транскатетърна интервенция при пациенти с тежка ПМР с по-нисък хирургичен риск.

- в. Потенциално въздействие на намесата върху митралната клапа (хирургия и катетърна интервенция) върху преживяемостта при пациенти със ВМР.
- г. Избор на критерии за идентифициране на отговорилите на TEER за ВМР (критерии за тежест, концепция за „непропорционална митрална регургитация“).
- д. Ролята на по-новите възможности за транскатетърно лечение (анулопластика, комбинирани техники за корекция, смяна на клапата).

Митрална стеноза

17. Скорове, предсказващи резултатите и усложненията при ПМК, особено тази на тежката митрална регургитация.
18. Роля на транскатетърната имплантация на митрална клапа при високорискови пациенти, особено при пациенти с тежка дегенеративна митрална стеноза и МАС.

Трикуспидална регургитация

19. Количествено определяне на тежестта на трикуспидалната регургитация и оценка на ДК функция.
20. Допълнителни изследвания за оценка на ролята на интервенцията:
 - а. Критерии за оптималното време на операция при първична трикуспидна регургитация.
 - б. Доказателства за клиничното въздействие, времето и начина на лечение на изолирана тежка вторична трикуспидна регургитация.
 - в. Критерии за съпътстваща операция на трикуспидалната клапа по време на левостранна операция при пациенти без тежка трикуспидна регургитация.
 - г. Резултати и показания за транскатетърно лечение на трикуспидалната клапа.

Комбинирани и многоклапни болести

21. Допълнителна оценка на въздействието върху резултатите и методите на транскатетърна интервенция за по-добро дефиниране на показанията за интервенция.

Бременност

22. Оптимален подход при бременни жени с МКПи що се отнася до антиромботичните режими.

Несърдечна хирургия

23. Оценка на ролята на „спешната TAVI“ при лечението на пациенти с тежка аортна стеноза, подлежащи на NCS.

16. Послания „Какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за лечение на КАБ при пациенти с КСБ		
Диагностика на КАБ		
Коронарна ангиография се препоръчва преди клапна хирургия при пациенти с тежка КСБ и някое от следните: • Анамнеза за сърдечно-съдова болест. • Подозрение за миокардна исхемия. • ЛК систолна дисфункция. • При мъже на възраст >40 години и жени след менопауза. • Един или повече сърдечносъдови рискови фактора.	I	C
Коронарната ангиография се препоръчва при оценката на тежка ВМР.	I	C

Продължава

Продължение

Показания за миокардна реваскуларизация		
КАБГ се препоръчва при пациенти с първична индикация за операция на аортна/митрална/трикуспидална клапа и стеноза на диаметър на коронарната артерия $\geq 70\%$	I	C
Препоръки за лечение на предсърдно мъждене при пациенти с нативна КСБ		
Антикоагулация		
За превенция на инсулт при пациенти с ПМ, които отговарят на условията за ОАС, NOACs се препоръчват за предпочитане пред VKAs при пациенти с аортна стеноза, аортна и митрална регургитация.	I	A
Не се препоръчва употребата на NOACs при пациенти с ПМ и умерена до тежка митрална стеноза.	III	C
Препоръки върху показанията за хирургия при (А) тежка аортна регургитация и (В) аневризма на аортния корен или тубуларната част на възходящата аортата (независимо от тежестта на аортната регургитация)		
А) Тежка аортна регургитация		
Хирургия е показана при симптомни пациенти, независимо от ЛК функция	I	B
Хирургия е показана при безсимптомни пациенти с ЛКТСД $>50\text{mm}$ или ЛКТСО $>25\text{mm/m}^2$ BSA (при пациенти с малки телесни размери) или ЛКИФ в покой $\leq 50\%$.	I	B
Хирургия се препоръчва при симптомни и безсимптомни пациенти с тежка аортна регургитация, подложени на КАБГ или операция на възходящата аорта или на друга клапа.	I	C
В) Аортен корен или тубуларна аневризма на възходящата аорта (независимо от тежестта на аортната регургитация)		
При млади пациенти с дилатация на корена на аортата се препоръчва клапно-щадяща смяна на аортния корен, ако се извършва в опитни центрове и се очакват трайни резултати.	I	B
Операцията на възходящата аорта е показана при пациенти със синдром на Марфан, които имат заболяване на корена на аортата с максимален диаметър на възходящата аорта $\geq 50\text{mm}$.	I	C
Препоръки върху показанията за интервенция при симптомна (А) и безсимптомна (В) аортна стеноза и препоръчан начин на интервенция (С)		
А) Симптомна аортна стеноза		
Интервенция се препоръчва при симптомни пациенти с тежка, високоградиентна аортна стеноза [среден градиент $\geq 40\text{ mmHg}$, пикова скорост $\geq 4.0\text{ m/s}$ и клапна площ $\leq 1.0\text{ cm}^2$ (или $\leq 0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$)].	I	B
Интервенция се препоръчва при симптомни пациенти с тежка ниско-кръвотокова ($\text{SVi} \leq 35\text{ mL/m}^2$), ниско-градиентна ($<40\text{ mmHg}$) аортна стеноза с намалена изтласкваща фракция ($<50\%$) и данни за нисък (контракtilен) резерв.	I	B
Интервенцията не се препоръчва при пациенти с тежки коморбидности, когато е малко вероятно интервенцията да подобри качеството на живот или да удължи преживяемостта >1 година.	III	C
В) Безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза		
Интервенция се препоръчва при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и систолна ЛК дисфункция (ЛКИФ $<50\%$) без друга причина.	I	B
Интервенцията се препоръчва при безсимптомни пациенти с тежка аортна стеноза и видими симптоми при физическо натоварване.	I	C
С) Тип интервенция		
Интервенции на аортната клапа трябва да се извършват в центрове за сърдечни клапи, които декларираят своята местна експертиза и данни за резултатите, имат активни програми за интервенционална кардиология и местни кардиохирургични програми и структуриран колаборативен подход на сърдечния тим.	I	C
Изборът между хирургична и транскатетърна интервенция трябва да се базира на внимателна оценка на клиничните, анатомичните и процедурните фактори от сърдечния тим, като се претеглят рисковете и ползите от всеки подход за отделния пациент. Препоръката на сърдечния тим трябва да се обсъди с пациента, който може след това да направи информиран избор на лечение.	I	C
SAVR се препоръчва при по-млади пациенти, които са с нисък оперативен риск (<75 години и STS-PROM/ EuroSCORE II $<4\%$), или при пациенти, които са операбилни и неподходящи за трансфеморална TAVI.	I	B
TAVI се препоръчва при по-възрастни пациенти (≥ 75 години) или при такива с висок риск (STS-PROM/EuroSCORE II $>8\%$) или неподходящи за операция.	I	A
SAVR или TAVI се препоръчват за останалите пациенти според индивидуалните клинични, анатомични и процедурни характеристики.	I	B
D) Съпътстваща операция на аортната клапа по време на друга операция на сърдечна/възходяща аорта		
SAVR се препоръчва при пациенти с тежка аортна стеноза, подложени на КАБГ или хирургична интервенция на възходящата аорта или друга клапа.	I	C
Препоръки върху показанията за интервенция при тежка първична митрална регургитация		
Корекцията на митралната клапа е препоръчваната хирургична техника, когато се очаква резултатите да бъдат трайни.	I	B

Продължава

Продължение

Хирургия се препоръчва при симптомни пациенти, които са операбилни и не са с висок риск.	I	B
Хирургията се препоръчва при безсимптомни пациенти с ЛК дисфункция (ЛКТСО ≥ 40 mm и/или ЛКИФ $\leq 60\%$).	I	B
Препоръки върху показанията за митрална клапна интервенция при хронична тежка вторична митрална регургитация		
Клапна хирургия/интервенция се препоръчва само при пациенти с тежка BMP, които остават симптоматични въпреки GDMT (включително CRT, ако е показана) и трябва да бъде решение на структуриран колаборативен сърдечен тим.	I	B
Пациенти със съпътстваща коронарна артерия или друго сърдечно заболяване, изискващо лечение		
Клапна хирургия се препоръчва при пациенти, подложени на КАБГ или друга сърдечна хирургия.	I	B
Препоръки върху показанията за перкутанна митрална комисуротомия и операция на митралната клапа при клинично значима (умерена или тежка) митрална стеноза (клапна площ ≤ 1.5 cm²)		
ПМК се препоръчва при симптомни пациенти без неблагоприятни характеристики за ПМК.	I	B
ПМК се препоръчва при всички симптомни пациенти с противопоказание или висок риск за операция.	I	C
Хирургията на митралната клапа се препоръчва при симптомни пациенти, които не са подходящи за ПМК, при липса на безполезност.	I	C
Препоръки за показания за интервенция при болест на трикуспидалната клапа		
Препоръки при трикуспидална стеноза		
Операция се препоръчва при симптомни пациенти с тежка трикуспидална стеноза.	I	C
Операция се препоръчва при пациенти с тежка трикуспидална стеноза подложени на левостранна клапна интервенция.	I	C
Препоръки при първична трикуспидална регургитация		
Хирургия се препоръчва при пациенти с тежка първична трикуспидна регургитация, подложени на операция на лявата клапа.	I	C
Хирургия се препоръчва при симптомни пациенти с изолирана тежка първична трикуспидна регургитация без тежка ДК дисфункция.	I	C
Препоръки при вторична трикуспидална регургитация		
Хирургия се препоръчва при пациенти с тежка вторична трикуспидална регургитация подложени на левостранна клапна хирургия.	I	B
Препоръки за избор на протезна клапа		
Механични протези		
Механична протеза се препоръчва според желанието на информирания пациент и при липса на противопоказания за дългосрочна антикоагулация.	I	C
Механична протеза се препоръчва при пациенти с риск от ускорено SVD.	I	C
Биологични протези		
Биопротеза се препоръчва според желанието на информирания пациент	I	C
Биопротеза се препоръчва, когато е малко вероятна антикоагулация с добро качество (проблеми с придържането, няма лесна достъпност); не се препоръчва поради висок хеморагичен риск (предшестваща голяма хеморагия, коморбидности, липса на желание, проблеми с придържането, начин на живот, професия) и при тези пациенти, чиято очаквана продължителност на живота е по-ниска от предполагаемата издръжливост на биопротезата.	I	C
Препоръчва се биопротеза в случай на повторна операция за механична клапна тромбоза, въпреки добрия дългосрочен антикоагулантен контрол.	I	C
Препоръки за периперативно и постоперативно антитромботично лечение при клапна смяна или корекция		
Провеждане на антитромботичната терапия в периперативния период		
Препоръчва се VKAs да се преустановят навреме преди планова операция, за да се постигне INR <1.5 .	I	C
Бриджинг на ОАС, когато е необходимо прекъсване, се препоръчва при пациенти с някоя от следните индикации: - Механична протезна сърдечна клапа. - ПМ със сигнификантна митрална стеноза. - ПМ с CHA2DS2-VASc скор ≥ 3 за жени или 2 за мъже. - Остро тромботично събитие през предходните 4 седмици. - Висок риск от остра тромбоемболия.	I	C
За бриджинга се препоръчват терапевтични дози UFH или подкожен LMWH.	I	B
При пациенти с MHVs се препоръчва (повторно) започване на VKA на първия следоперативен ден.	I	C
При пациенти, които са претърпели клапна операция с показание за следоперативен терапевтичен бриджинг, се препоръчва започване на UFH или LMWH 12–24 часа след операцията.	I	C
При пациенти подложени на хирургия се препоръчва терапията с аспирин, ако е показана, да бъде запазена по време на перипроцедурния период.	I	C

Продължава

Продължение

При пациенти, лекувани с DAPT след скорошна ПКИ (в рамките на 1 месец), които трябва да бъдат подложени на операция на сърдечна клапа при липса на показания за ОАС, се препоръчва да се възобнови постоперативният инхибитор на P2Y12, веднага щом няма опасения за кървене.	I	C
Пациенти с показание за едновременно антитромбоцитна терапия		
След неусложнена ПКИ или ОКС при пациенти, изискващи дългосрочна ОАС, се препоръчва ранно спиране (≤ 1 седмица) на аспирин и продължаване на двойната терапия с ОАС и P2Y12 инхибитор (за предпочитане клопидогрел) до 6 месеца (или до 12 месеца при ACS), ако рискът от тромбоза на стента е нисък или ако опасенията относно хеморагичен риск преобладават над опасенията за риска от стент-тромбоза, независимо от вида на използвания стент.	I	B
Препоръчва се след 12 месеца преустановяване на антитромбоцитното лечение при пациенти лекувани с ОАС.	I	B
Хирургична смяна на клапа		
ОАС чрез използване на VKA, се препоръчва за цял живот при всички пациенти с протеза на МСК.	I	B
За пациенти с VKA се препоръчва самоуправление на INR, при условие че е извършено подходящо обучение и контрол на качеството.	I	B
ОАС се препоръчва при пациенти, подложени на имплантиране на хирургичен БСК, които имат други показания за антикоагулация.	I	C
NOACs не се препоръчват при пациенти с МСК.	III	B
Транскатетърна аортна клапна имплантация		
ОАС се препоръчва за цял живот при пациенти с TAVI, които имат други показания за антикоагулация.	I	B
SAPT през целия живот се препоръчва след TAVI при пациенти без базални показания за ОАС.	I	A
Рутинна употреба на ОАС не се препоръчва след TAVI при пациенти, които нямат базални показания за ОАС.	III	B
Препоръки за лечение на протезна клапна дисфункция		
Механична протезна тромбоза		
Спешна или незабавна смяна на клапа се препоръчва при обструктивна тромбоза при критично болни пациенти без сериозна коморбидност.	I	B
Тромбоза на биопротеза		
Антикоагулация чрез използване на VKA и/или UFH се препоръчва при биопротезна клапна тромбоза, преди да се вземе предвид повторна интервенция.	I	C
Хемолиза и паравалвуларна регургитация ен теч		
Реоперация се препоръчва, ако паравалвуларния теч е свързан с ендокардит или причинява хемолиза, изискваща повтарящи се кръвопреливания или водеща до тежки симптоми на сърдечна недостатъчност.	I	C
Биопротезна недостатъчност		
Реоперация се препоръчва при симптомни пациенти със сигнификантно нарастване на транспротетичния градиент (след изключване на клапна тромбоза) или тежка регургитация.	I	C

ОКС = остър коронарен синдром; ПМ = предсърдно мъждене; БСК = биологична сърдечна клапа; BSA = площ на телесната повърхност; КАБГ = коронарен артериален байпас графт; КАБ = коронарна артериална болест; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; GDMT = ръководена от препоръките медицинска терапия; h = часове; INR = международно нормализирано отношение; LMWH = хепарин с ниско молекулно тегло; ЛК = лява камера/левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; ЛКТСД = левокамерен телесистолен диаметър; МСК = механична сърдечна клапа; MR = митрална регургитация; NOAC = не-витамин К перорален антикоагулант; ОАС = перорална антикоагулация; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; ПМК = перкутанна митрална комисуротомия; ДК = дясна камера/деснокамерен/а/о/и; SAPT = единична антитромбоцитна терапия; SAVR = хирургична смяна на аортна клапа; BMP = вторична митрална регургитация; STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons предсказан риск за смърт; SVD = износване на клапната структура; SVi = индекс на ударния обем; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация; UFH = нефракциониран хепарин; КСБ = клапна сърдечна болест; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

17. Допълнителни данни

Допълнителни данни с добавени Допълнителни фигури, Таблици и текст, допълващ пълния текст, са достъпни на уебсайта на *European Heart Journal* и чрез уебсайта на ESC на адрес www.escardio.org/guidelines.

18. Информация за авторите

Автори/членове на работната група: Fabien Praz, Department of Cardiology, Bern University Hospital, University of

Bern, Bern, Switzerland; **Milan Milojevic**¹, Department of Cardiac Surgery and Cardiovascular Research, Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrade, Serbia and Department of Cardiothoracic Surgery, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; **Stephan Baldus**, Heart Centre, Department of Cardiology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany; **Johann Bauersachs**, Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; **Davide Capodanno**, Division of Cardiology, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico 'Gaspere Rodolico – San Marco', Catania, Italy; **Lenard Conradi**¹, Department of Cardiovascular Surgery, University Heart and Vascular Centre Hamburg, Hamburg,

Germany; **MicheleDeBonis**¹, Department of Cardiac Surgery, IRCCS San Raffaele Hospital, 'Vita-Salute' San Raffaele University, Milan, Italy; **Ruggero De Paulis**¹, Cardiac Surgery Department, European Hospital, Unicamillus International Medical University, Rome, Italy; **Victoria Delgado**, Cardiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands; **Nick Freemantle**¹, Institute of Clinical Trials and Methodology, University College London, London, United Kingdom; **Martine Gilard**, Cardiology, Brest University Hospital, Brest, France; **Kristina H. Haugaa**, Department of Cardiology, Oslo University Hospital and University of Oslo, Oslo, Norway; **Anders Jeppsson**¹, Department of Cardiothoracic Surgery, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; **Peter Jüni**, Applied Health Research Centre (AHRC), Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Department of Medicine and Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Canada; **Luc Pierard**, Cardiology, University of Liège, Liège, Belgium; **Bernard D. Prendergast**, Department of Cardiology, St Thomas' Hospital and Cleveland Clinic London, London, United Kingdom; **J. Rafael Sádaba**¹, Department of Cardiac Surgery, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain; **Christophe Tribouilloy**, Department of Cardiology, Amiens University Hospital, Amiens, France; **Wojtek Wojakowski**, Cardiology and Structural Heart Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Poland.

19. Приложение

ESC/EACTS група за научния документ

Включва рецензенти на документи и национални кардиологични общества на ESC.

Рецензенти на документа: Franz-Josef Neumann (ESC Review Coordinator) (Germany), Patrick Myers¹ (EACTS Review Coordinator) (Switzerland), Magdy Abdelhamid (Egypt), Stephan Achenbach (Germany), Riccardo Asteggiano (Italy), Fabio Barili¹ (Italy), Michael A. Borger (Germany), Thierry Carrel¹ (Switzerland), Jean-Philippe Collet (France), Dan Foldager (Denmark), Gilbert Habib (France), Christian Hassager (Denmark), Alar Irs¹ (Estonia), Bernard lung (France), Marjan Jahangiri¹ (United Kingdom), Hugo A. Katus (Germany), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Steffen Massberg (Germany), Christian E. Mueller (Switzerland), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Philippe Pibarot (Canada), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marco Roffi (Switzerland), Andrea Rubboli (Italy), Evgeny Shlyakhto (Russia), Matthias Siepe¹ (Germany), Marta Sitges (Spain), Lars Sondergaard (Denmark), Miguel Sousa-Uva¹ (Portugal), Guiseppe Tarantini (Italy), Jose Luis Zamorano (Spain).

Националните кардиологични дружества в ESC участвали активно в процеса на преглед на „Препоръки на ESC/EACTS 2021 за лечение на клапни сърдечни заболявания“:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Yasmina Benchabi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Aram Chilingaryan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Yasmin Rustamova; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Vadim Shumavets; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Patrizio Lancellotti; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Elnur Smajic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Diana Trendafilova-Lazarova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Jure Samardzic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Maria

Karakyriou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Tomáš Paleček; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Jordi Sanchez Dahl; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Marwa Sayed Meshaal; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Kairit Palm; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Marko Virtanen; **France:** French Society of Cardiology, Claire Bouleti; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zviad Bakhutashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Stephan Achenbach; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Maria Boutsikou; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Attila Béla Kertész; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Ragnar Danielsen; **Israel:** Israel Heart Society, Yan Topilsky; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Paolo Golino; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Rustem Tuleutayev; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Sigita Glaveckaite; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Rougiatou Sow; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar Demarco; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Aicha Aouad; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Renée van den Brink; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Emilija Antova; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Jan Otto Beitnes; **Poland:** Polish Cardiac Society, Andrzej Ochala; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Regina Ribeiras; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Olga Irtyuga; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Branislava Ivanovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Simkova; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Ariana González Gómez; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Giovanna Sarno; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Giovanni B. Pedrazzini; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Walid Bsata; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Lilia Zakhama; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Levent Korkmaz; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Sergii Cherniuk; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Mohammed Y. Khanji; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Islamjan Sharipov.

Комитет по препоръки за клиничната практика (CPG) на ESC: Colin Baigent (Chairperson) (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Sotiris Antoniou (United Kingdom), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Philippe Collet (France), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Chris P. Gale (United Kingdom), Sigrun Halvorsen (Norway), Bernard lung (France), Tiny Jaarsma (Sweden), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marta Sitges (Spain), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

Съвет на EACTS: Friedhelm Beyersdorf (Germany), Lorenzo Galletti (Italy), Mark Hazekamp (Netherlands), Peter Licht (Denmark), Patrick Myers (Switzerland), Patrick Perier (Germany),

Richard Prager (United States of America), Eric Roessner (Germany), J. Rafael Sádaba (Spain), Matthias Siepe (Germany), Konstantinos Tsagakis (Germany), Alicja Zientara (United Kingdom).

20. Източници

1. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, De Bonis M, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Pierard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A, EORP VHD II Investigators. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 2019;**140**:1156-1169.
2. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, Alahdab F, Alashi A, Alipour V, Arabloo J, Azari S, Barthelemy CM, Benziger CP, Berman AE, Bijani A, Carrero JJ, Carvalho F, Daryani A, Duraes AR, Esteghamati A, Farid TA, Farzadfar F, Fernandes E, Filip I, Gad MM, Hamidi S, Hay SI, Ilesanmi OS, Naghibi Irvani SS, Jurisson M, Kasaeian A, Kengne AP, Khan AR, Kisa A, Kisa S, Kolte D, Manafi N, Manafi A, Mensah GA, Mirakhimov EM, Mohammad Y, Mokdad AH, Negoii RI, Thi Nguyen HL, Nguyen TH, Nixon MR, Otto CM, Patel S, Pilgrim T, Radfar A, Rawaf DL, Rawaf S, Rawasia WF, Rezapour A, Roeber L, Saad AM, Saadatagah S, Senthilkumaran S, Sliwa K, Tesfay BE, Tran BX, Ullah I, Vaduganathan M, Vasankari TJ, Wolfe CDA, Yonemoto N, Roth GA, Global Burden of Disease Study Nonrheumatic Valve Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990-2017. *Circulation* 2020;**141**:1670-1680.
3. Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, Kennedy A, Brubert J, Masters M, Newton JD, Dawkins S, Enriquez-Sarano M, Prendergast BD, Myerson SG. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart* 2021 doi: 10.1136/heartjnl-2020-318482.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;**36**:3075-3128.
5. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Iung B, Kluijn J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;**42**:563-645.
6. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidebuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;**42**:17-96.
7. Agricola E, Ancona F, Brochet E, Donal E, Dweck M, Faletta F, Lancellotti P, Mahmoud-Elsayed H, Marsan NA, Maurovich-Hovart P, Monaghan M, Ribeiro J, Sade LE, Swaans M, Von Bardeleben RS, Wunderlich N, Zamorano JL, Popescu BA, Cosyns B, Edvardsen T. The structural heart disease interventional imager rationale, skills and training: a position paper of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;**22**:471-479.
8. Hahn RT, Mahmood F, Kodali S, Lang R, Monaghan M, Gillam LD, Swaminathan M, Bonow RO, von Bardeleben RS, Bax JJ, Grayburn P, Zoghbi WA, Sengupta PP, Chandrasekhar Y, Little SH. Core competencies in echocardiography for imaging structural heart disease interventions: an expert consensus statement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:2560-2570.
9. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel MA, Donal E, Vannan MA, Chambers J, Rosenhek R, Habib G, Lloyd G, Nistri S, Garbi M, Marchetta S, Fattouch K, Coisne A, Montaigne D, Modine T, Davin L, Gach O, Radermecker M, Liu S, Gillam L, Rossi A, Galli E, Ilardi F, Tastet L, Capoulade R, Zilberszac R, Vollema EM, Delgado V, Cosyns B, Lafitte S, Bernard A, Pierard LA, Bax JJ, Pibarot P, POury C. Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:1060-1068.
10. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, Donal E, Prendergast B, Magne J, La Canna G, Pierard LA, Maurer G. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper-heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J* 2013;**34**:1597-1606.
11. Chambers JB, Prendergast B, Iung B, Rosenhek R, Zamorano JL, Pierard LA, Modine T, Falk V, Kappetein AP, Pibarot P, Sundt T, Baumgartner H, Bax JJ, Lancellotti P. Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. *Eur Heart J* 2017;**38**:2177-2183.
12. Badheka AO, Patel NJ, Panaich SS, Patel SV, Jhamnani S, Singh V, Pant S, Patel N, Patel N, Arora S, Thakkar B, Manvar S, Dhoble A, Patel A, Savani C, Patel J, Chothani A, Savani GT, Deshmukh A, Grines CL, Curtis J, Mangi AA, Cleman M, Forrest JK. Effect of hospital volume on outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2015;**116**:587-594.
13. Nishimura RA, O'Gara PT, Bavaria JE, Brindis RG, Carroll JD, Kavinsky CJ, Lindman BR, Linderbaum JA, Little SH, Mack MJ, Mauri L, Miranda WR, Shahian DM, Sundt TM, 3rd. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: a proposal to optimize care for patients with valvular heart disease: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2609-2635.
14. Chhatrivalia AK, Vemulapalli S, Szerlip M, Kodali S, Hahn RT, Saxon JT, Mack MJ, Ailawadi G, Rymer J, Manandhar P, Kosinski AS, Sorajja P. Operator experience and outcomes of transcatheter mitral valve repair in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2955-2965.
15. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;**41**:12-85.
16. Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, Li Z, Dai D, Kosinski AS, Kumbhani DJ, Ruiz CE, Thourani VH, Hanzel G, Gleason TG, Herrmann HC, Brindis RG, Bavaria JE. Procedural volume and outcomes for transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2019;**380**:2541-2550.
17. Mao J, Redberg RF, Carroll JD, Marinac-Dabic D, Laschinger J, Thourani V, Mack M, Sedrakyan A. Association between hospital surgical aortic valve replacement volume and transcatheter aortic valve replacement outcomes. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:1070-1078.
18. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S, Hung JW, Lindenfeld J, Morris A, Satpathy R, Whisenant B, Woo YJ. 2019 AATS/ACC/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: operator and institutional recommendations and requirements for transcatheter mitral valve intervention: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, the American College of Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:96-117.
19. Garbi M, Chambers J, Pierard L, Maisano F, Lancellotti P. Heart Valve Specialist Core Syllabus: a learning framework for continuous medical education on valvular heart disease. European Society of Cardiology, 1 June 2021. <https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Valvular-Heart-Disease/heart-valve-specialistcore-syllabus>. Accessed on 20 July 2021.
20. Dreyfus G, Windecker S. How to shape the future of cardiology and cardiac surgery? *Eur Heart J* 2020;**41**:3693-3701.
21. Iung B, Delgado V, Lazure P, Murray S, Sirnes PA, Rosenhek R, Price S, Metra M, Carrera C, De Bonis M, Haude M, Hindricks G, Bax J, Vahanian A. Educational needs and application of guidelines in the management of patients with mitral regurgitation. A European mixed-methods study. *Eur Heart J* 2018;**39**:1295-1303.
22. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, Varga A, Sicari R, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Zamorano JL, European Association of E, Document RDermeaux G, Kasprzak JD, Roelandt JR. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:893-905.
23. Chambers JB, Garbi M, Nieman K, Myerson S, Pierard LA, Habib G, Zamorano JL, Edvardsen T, Lancellotti P. This document was reviewed by members of

- the ESDC, Delgado V, Cosyns B, Donal E, Dulgheru R, Galderisi M, Lombardi M, Muraru D, Kauffmann P, Cardim N, Haugaa K, Rosenhek R. Appropriateness criteria for the use of cardiovascular imaging in heart valve disease in adults: a European Association of Cardiovascular Imaging report of literature review and current practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:489-498.
24. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;**14**:611-644.
 25. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Jr., Otto CM. Recommendations on the echo-cardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:254-275.
 26. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY, Kearney L, Lancellotti P, Marwick TH, Sato K, Takeuchi M, Zito C, Casalta AC, Mohty D, Pierard L, Habib G, Donal E. Distribution and prognostic significance of left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic significant aortic stenosis: an individual participant data meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:84-92.
 27. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, Abou R, Vollema EM, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of right ventricular free wall longitudinal strain in patients with significant functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:e008666.
 28. van Rosendaal PJ, van Wijngaarden SE, Kamperidis V, Kong WKF, Leung M, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Integrated imaging of echocardiography and computed tomography to grade mitral regurgitation severity in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2017;**38**:2221-2226.
 29. Schulz E, Tamm A, Kasper-Konig W, Beiras-Fernandez A, Vahl CF, Munzel T, von Bardeleben RS. Transapical implantation of a transcatheter aortic valve prosthesis into a mitral annuloplasty ring guided by real-time three-dimensional cardiac computed tomography-fluoroscopy fusion imaging. *Eur Heart J* 2018;**39**:327-328.
 30. Henri C, Pierard LA, Lancellotti P, Mongeon FP, Pibarot P, Basmadjian AJ. Exercise testing and stress imaging in valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014;**30**:1012-1026.
 31. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:2251-2260.
 32. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Tribouilloy C, Gueret P. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;**108**:319-324.
 33. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, Dweck MR. Imaging and impact of myocardial fibrosis in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:283-296.
 34. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus D, Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK., ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2614-2662.
 35. Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, Duval X, lung B, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011;**97**:721-726.
 36. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, Michelena HI, Cueff C, Larose E, Capoulade R, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2329-2338.
 37. Pibarot P, Magne J, Leipsic J, Cote N, Blanke P, Thourani VH, Hahn R. Imaging for predicting and assessing prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:149-162.
 38. Pulerwitz TC, Khalique OK, Leb J, Hahn RT, Nazif TM, Leon MB, George I, Vahl TP, D'Souza B, Bapat VN, Dumeer S, Kodali SK, Einstein AJ. Optimizing cardiac CT protocols for comprehensive acquisition prior to percutaneous MV and TV repair/replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:836-850.
 39. San S, Ravis E, Tessonier L, Philip M, Cammilleri S, Lavagna F, Norscini G, Arregle F, Martel H, Oliver L, Torras O, Renard S, Ambrosi P, Camoin L, Casalta AC, Hubert S, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Lepidi H, Collart F, Raoult D, Drancourt M, Habib G. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1031-1040.
 40. Habib G, Erba PA, lung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, Popescu BA, Prendergast B, Tornos P, Sadeghpour A, Oliver L, Vaskelyte JJ, Sow R, Axler O, Maggioni AP, Lancellotti P, EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;**40**:3222-3232.
 41. Clavel MA, Tribouilloy C, Vanoverschelde JL, Pizarro R, Suri RM, Szymanski C, Lazam S, Oberti P, Michelena HI, Jaffe A, Enriquez-Sarano M. Association of B-type natriuretic peptide with survival in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1297-1307.
 42. Lindman BR, Clavel MA, Abu-Alhayja'a R, Cote N, Dagenais F, Novak E, Voisine P, Poulin A, Arsenault BJ, Desmeules P, Dahou A, Taster L, Aldahoun K, Bosse Y, Mathieu P, Pibarot P. Multimarker approach to identify patients with higher mortality and rehospitalization rate after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:2172-2181.
 43. Tastet L, Tribouilloy C, Marechaux S, Vollema EM, Delgado V, Salaun E, Shen M, Capoulade R, Clavel MA, Arsenault M, Bedard E, Bernier M, Beaudoin J, Narula J, Lancellotti P, Bax JJ, Genereux P, Pibarot P. Staging cardiac damage in patients with asymptomatic aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:550-563.
 44. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017;**38**:3351-3358.
 45. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;**35**:2541-2619.
 46. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;**41**:407-477.
 47. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, Piccoli A, Ferrero V, Lunardi M, Gottin L, Zanetti C, Faggian G, Ribichini F. Physiologic evaluation of coronary lesions using instantaneous wave-free ratio (iFR) in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2018;**13**:1512-1519.
 48. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, Piccoli A, Ferrero V, Lunardi M, Barbierato M, Caprioglio F, Vassanelli C, Ribichini F. Coronary physiology in patients with severe aortic stenosis: comparison between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Int J Cardiol* 2017;**243**:40-46.
 49. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;**46**:400-408; discussion 408.
 50. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, Di Bartolomeo R, Parolari A. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J* 2013;**34**:22-29.

51. Provenchere S, Chevalier A, Ghodbane W, Bouleti C, Montravers P, Longrois D, lung B. Is the EuroSCORE II reliable to estimate operative mortality among octogenarians? *PLoS One* 2017;**12**:e0187056.
52. lung B, Laouenan C, Himbert D, Eltchaninoff H, Chevreur K, Donzeau-Gogue P, Fajadet J, Lepince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Laskar M, Vahanian A, Gilard M, FRANCE 2 Investigators. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart* 2014;**100**:1016-1023.
53. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, Grover FL, Tuzcu EM, Thourani VH, Carroll J, Brennan JM, Brindis RG, Rumsfeld J, Holmes DR, Jr., Steering Committee of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy R. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:46-52.
54. Arnold SV, Reynolds MR, Lei Y, Magnuson EA, Kirtane AJ, Kodali SK, Zajarias A, Thourani VH, Green P, Rodes-Cabau J, Beohar N, Mack MJ, Leon MB, Cohen DJ, PARTNER Investigators. Predictors of poor outcomes after transcatheter aortic valve replacement: results from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) trial. *Circulation* 2014;**129**:2682-2690.
55. Afilalo J. The Clinical Frailty Scale: Upgrade your eyeball test. *Circulation* 2017;**135**:2025-2027.
56. Kundi H, Popma JJ, Reynolds MR, Strom JB, Pinto DS, Valsdottir LR, Shen C, Choi E, Yeh RW. Frailty and related outcomes in patients undergoing transcatheter valve therapies in a nationwide cohort. *Eur Heart J* 2019;**40**:2231-2239.
57. Hosler QP, Maltagliati AJ, Shi SM, Afilalo J, Popma JJ, Khabbaz KR, Laham RJ, Guibone K, Kim DH. A practical two-stage frailty assessment for older adults undergoing aortic valve replacement. *J Am Geriatr Soc* 2019;**67**:2031-2037.
58. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet* 2019;**394**:1376-1386.
59. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983;**31**:721-727.
60. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefevre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, Noiseux N, Rassi A, Palacios IF, Genereux P, Lindman BR, Asgar AW, Kim CA, Trnkus A, Morais JA, Langlois Y, Rudski LG, Morin JF, Popma JJ, Webb JG, Perrault LP. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:689-700.
61. Goldfarb M, Lauck S, Webb JG, Asgar AW, Perrault LP, Piazza N, Martucci G, Lachapelle K, Noiseux N, Kim DH, Popma JJ, Lefevre T, Labinaz M, Lamy A, Peterson MD, Arora RC, Morais JA, Morin JF, Rudski LG, Afilalo J. Malnutrition and mortality in frail and non-frail older adults undergoing aortic valve replacement. *Circulation* 2018;**138**:2202-2211.
62. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, Arai T, Kohno T, Shimizu H, Fukuda K, Naganuma T, Mizutani K, Araki M, Tada N, Yamanaka F, Shirai S, Tabata M, Ueno H, Takagi K, Higashimori A, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Frequency and consequences of cognitive impairment in patients underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2018;**122**:844-850.
63. Puri R, lung B, Cohen DJ, Rodes-Cabau J. TAVI or no TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2016;**37**:2217-2225.
64. Gunter RL, Kilgo P, Guyton RA, Chen EP, Puskas JD, Cooper WA, Halkos ME, Lattouf OM, Babaliaros V, Myung R, Leshnower B, Thourani VH. Impact of preoperative chronic lung disease on survival after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2013;**96**:1322-1328.
65. Allende R, Webb JG, Munoz-Garcia AJ, de Jaegere P, Tamburino C, Dager AE, Cheema A, Serra V, Amat-Santos I, Velianou JL, Barbanti M, Dvir D, Alonso-Briales JH, Nuis RJ, Faqiri E, Imme S, Benitez LM, Cucalon AM, Al Lawati H, Garcia del Blanco B, Lopez J, Natarajan MK, DeLarochelliere R, Urena M, Ribeiro HB, Dumont E, Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J. Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients. *Eur Heart J* 2014;**35**:2685-2696.
66. Tirado-Conte G, Rodes-Cabau J, Rodriguez-Olivares R, Barbanti M, Lhermusier T, Amat-Santos I, Toggweiler S, Cheema AN, Munoz-Garcia AJ, Serra V, Giordana F, Veiga G, Jimenez-Quevedo P, Campelo-Parada F, Loretz L, Todaro D, Del Trigo M, Hernandez-Garcia JM, Garcia Del Blanco B, Bruno F, de la Torre Hernandez JM, Stella P, Tamburino C, Macaya C, Nombela-Franco L. Clinical outcomes and prognosis markers of patients with liver disease undergoing transcatheter aortic valve replacement: a propensity score-matched analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;**11**:e005727.
67. Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, Kawamori H, Maeno Y, Anderson D, Allison Z, Mangat G, Cheng W, Gopal A, Jilali H, Mack MJ, Makkar RR. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;**38**:1194-1203.
68. Lindman BR, Arnold SV, Bagur R, Clarke L, Coylewright M, Evans F, Hung J, Lauck SB, Peschin S, Sachdev V, Tate LM, Wasfy JH, Otto CM. Priorities for patient-centered research in valvular heart disease: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e015975.
69. Hejjaji V, Cohen DJ, Carroll JD, Li Z, Manandhar P, Vemulapalli S, Nelson AJ, Malik AO, Mack MJ, Spertus JA, Arnold SV. Practical application of patient-reported health status measures for transcatheter valve therapies: insights from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2021;**14**:e007187.
70. Steiner JM, Cooper S, Kirkpatrick JN. Palliative care in end-stage valvular heart disease. *Heart* 2017;**103**:1233-1237.
71. Timmis A, Gale CP, Flather M, Maniadakis N, Vardas P. Cardiovascular disease statistics from the European atlas: inequalities between high-and middle-income member countries of the ESC. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018;**4**:1-3.
72. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**:87-165.
73. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111-188.
74. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:373-498.
75. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Committee RAS, Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:3377-3385.
76. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2015;**132**:624-632.
77. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, Clemens A, Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, Wallentin L. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016;**134**:589-598.
78. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, Ruff CT, Antman EM, Braunwald E, Giugliano RP. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:1372-1382.
79. Rankin JS, Grau-Sepulveda MV, Ad N, Damiano RJ, Jr., Gillinov AM, Brennan JM, McCarthy PM, Thourani VH, Jacobs JP, Shahian DM, Badhwar V.

- Associations between surgical ablation and operative mortality after mitral valve procedures. *Ann Thorac Surg* 2018;**105**:1790-1796.
80. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;**47**:847-854.
 81. Martin Gutierrez E, Castano M, Gualis J, Martinez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;**57**:252-262.
 82. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, Reents W, Budera P, Baddour AJ, Fila P, Devereaux PJ, Bogachev-Prokophiev A, Boening A, Teoh KHT, Tagarakis GI, Slaughter MS, Roysse AG, McGuinness S, Alings M, Punjabi PP, Mazer CD, Folkeringa RJ, Colli A, Avezum A, Nakamya J, Balasubramanian K, Vincent J, Voisine P, Lamy A, Yusuf S, Connolly SJ, LAAOS III Investigators. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med* 2021;**384**:2081-2091.
 83. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;**383**:955-962.
 84. Wang KL, Lip GY, Lin SJ, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in Asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis. *Stroke* 2015;**46**:2555-2561.
 85. Badhwar V, Rankin JS, Ad N, Grau-Sepulveda M, Damiano RJ, Gillinov AM, McCarthy PM, Thourani VH, Suri RM, Jacobs JP, Cox JL. Surgical ablation of atrial fibrillation in the United States: trends and propensity matched outcomes. *Ann Thorac Surg* 2017;**104**:493-500.
 86. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ, Jr., Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc JP, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagiella E, Moquette EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O'Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M, Investigators C. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015;**372**:1399-1409.
 87. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie SC. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD011814.
 88. Wang H, Han J, Wang Z, Yin Z, Liu Z, Jin Y, Han H. A prospective randomized trial of the cut-and-sew Maze procedure in patients undergoing surgery for rheumatic mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**155**:608-617.
 89. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, Damiano RJ, Jr. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**148**:955-961.
 90. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ, Jr. The Cox-Maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:8-14.
 91. Karki P, Uranw S, Bastola S, Mahato R, Shrestha NR, Sherpa K, Dhungana S, Odutayo A, Gurung K, Pandey N, Agrawal K, Shah P, Rothenbuhler M, Juni P, Pilgrim T. Effectiveness of systematic echocardiographic screening for rheumatic heart disease in Nepalese schoolchildren: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:420-426.
 92. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;**119**:1541-1551.
 93. Remenyi B, Carapetis J, Wyber R, Taubert K, Mayosi BM, World Heart Federation. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;**10**:284-292.
 94. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zuhke LJ. Rheumatic heart disease worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:1397-1416.
 95. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, Regmi PR, Remenyi B, Sliwa-Hahnle K, Zuhke LJ, Sable C, American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;**142**:e337-e357.
 96. le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Vancraeynest D, Van Dyck M, Robert A, Gerber BL, Pasquet A, El Khoury G, Vanoverschelde JL. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Circulation* 2007;**116**:1264-269.
 97. Lansac E, Di Centa I, Raoux F, Al Attar N, Acar C, Joudinaud T, Raffoul R. A lesional classification to standardize surgical management of aortic insufficiency towards valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;**33**:872-878; discussion 878-880.
 98. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;**11**:223-244.
 99. Alashi A, Khullar T, Mentias A, Gillinov AM, Roselli EE, Svensson LG, Popovic ZB, Griffin BP, Desai MY. Long-term outcomes after aortic valve surgery in patients with asymptomatic chronic aortic regurgitation and preserved LVEF: impact of baseline and follow-up global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:12-21.
 100. Goldstein SA, Evangelista A, Abbasa S, Arai A, Asch FM, Badano LP, Bolen MA, Connolly HM, Cuellar-Calabria H, Czerny M, Devereux RB, Erbel RA, Fattori R, Isselbacher EM, Lindsay JM, McCulloch M, Michelena HI, Nienaber CA, Oh JK, Pepi M, Taylor AJ, Weinsaft JW, Zamorano JL, Dietz H, Eagle K, Elefteriades J, Jondeau G, Rousseau H, Schepens M. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;**28**:119-182.
 101. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ, ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2873-2926.
 102. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233-270.
 103. Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *AJR Am J Roentgenol* 2013;**200**:W581-592.
 104. Amsallem M, Ou P, Milleron O, Henry-Feugeas MC, Detaint D, Arnoult F, Vahanian A, Jondeau G. Comparative assessment of ascending aortic aneurysms in Marfan patients using ECG-gated computerized tomographic angiography versus trans-thoracic echocardiography. *Int J Cardiol* 2015;**184**:22-27.
 105. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;**106**:2687-2693.
 106. Kaneko T, Ejiofor JI, Neely RC, McGurk S, Ivkovic V, Stevenson LW, Leacche M, Cohn LH. Aortic regurgitation with markedly reduced left ventricular function is not a contraindication for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2016;**102**:41-47.
 107. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation:

- influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1012-1017.
108. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* 1999;**99**:1851-1857.
 109. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:746-752.
 110. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Fett SL, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL. Excess mortality due to coronary artery disease after valve surgery. Secular trends in valvular regurgitation and effect of internal mammary artery bypass. *Circulation* 1998;**98**:1108-1115.
 111. Fiedler AG, Bhambhani V, Laikhter E, Picard MH, Wasfy MM, Tolis G, Melnitchouk S, Sundt TM, Wasfy JH. Aortic valve replacement associated with survival in severe regurgitation and low ejection fraction. *Heart* 2018;**104**:835-840.
 112. Forman R, Firth BG, Barnard MS. Prognostic significance of preoperative left ventricular ejection fraction and valve lesion in patients with aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1980;**45**:1120-1125.
 113. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;**84**:1625-1635.
 114. Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS, Helou J, Hoercher KJ, Rajeswaran J, Blackstone EH. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1465-1471.
 115. Sambola A, Tornos P, Ferreira-Gonzalez I, Evangelista A. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation. *Am Heart J* 2008;**155**:1114-1120.
 116. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, Enriquez-Sarano M, Pislaru SV, Schaff HV, Pellikka PA. Outcomes in chronic hemodynamically significant aortic regurgitation and limitations of current guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1741-1752.
 117. Mentias A, Feng K, Alashi A, Rodriguez LL, Gillinov AM, Johnston DR, Sabik JF, Svensson LG, Grimm RA, Griffin BP, Desai MY. Long-term outcomes in patients with aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2144-2153.
 118. de Meester C, Gerber BL, Vancraeynest D, Pouleur AC, Noirhomme P, Pasquet A, de Kerchove L, El Khoury G, Vanoverschelde JL. Do guideline-based indications result in an outcome penalty for patients with severe aortic regurgitation? *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:2126-2138.
 119. Sawaya FJ, Deutsch MA, Seiffert M, Yoon SH, Codner P, Wickramarachchi U, Latib A, Petronio AS, Rodes-Cabau J, Taramasso M, Spaziano M, Bosmans J, Biasco L, Mylotte D, Savontaus M, Gheeraert P, Chan J, Jorgensen TH, Sievert H, Mocetti M, Lefevre T, Maisano F, Mangieri A, Hildick-Smith D, Kornowski R, Makkar R, Bleiziffer S, Sondergaard L, De Backer O. Safety and efficacy of trans-catheter aortic valve replacement in the treatment of pure aortic regurgitation in native valves and failing surgical bioprostheses: results from an International Registry Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;**10**:1048-1056.
 120. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, Schofer N, Fiorina C, Munoz-Garcia AJ, Yzeiraj E, Amat-Santos IJ, Tchetché D, Jung C, Fujita B, Mangieri A, Deutsch MA, Ubben T, Deuschl F, Kuwata S, De Biase C, Williams T, Dhoble A, Kim WK, Ferrari E, Barbanti M, Vollema EM, Miceli A, Giannini C, Attizzani GF, Kong WKF, Gutierrez-Ibanes E, Jimenez Diaz VA, Wijeyesundara HC, Kaneko H, Chakravarty T, Makar M, Sievert H, Hengstenberg C, Prendergast BD, Vincent F, Abdel-Wahab M, Nombela-Franco L, Silaschi M, Tarantini G, Butter C, Ensminger SM, Hildick-Smith D, Petronio AS, Yin WH, De Marco F, Testa L, Van Mieghem NM, Whisenant BK, Kuck KH, Colombo A, Kar S, Moris C, Delgado V, Maisano F, Nietlispach F, Mack MJ, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Frerker C, Latib A, Makkar RR. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2752-2763.
 121. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, Delorme G, Mimoun L, Krapf L, Hamroun D, Beroud C, Roy C, Vahanian A, Boileau C. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation* 2012;**125**:226-232.
 122. Desai MY, Kalahasti V, Hutt Centeno E, Chen K, Alashi A, Rivas CG, Roselli EE, Johnston DR, Griffin BP, Svensson LG. Adult patients with Marfan syndrome and ascending aortic surgery. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:733-734.
 123. Borger MA, Preston M, Ivanov J, Fedak PW, Davierwala P, Armstrong S, David TE. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**128**:677-683.
 124. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, Elefteriades JA. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;**113**:476-491.
 125. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002;**73**:17-27.
 126. Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE, Gallego P, Sanchez-Recalde A, Cuesta E, Aroca A, Lopez-Sendon JL. Risk of aortic root or ascending aorta complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2009;**104**:1001-1006.
 127. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, Edwards WD, Sundt TM, 3rd, Enriquez-Sarano M. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011;**306**:1104-1112.
 128. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, Webb GD, Siu SC. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008;**300**:1317-1325.
 129. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002;**74**:S1877-1880.
 130. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, De Backer J, Muino-Mosquera L, Naudion S, Zordan C, Morisaki T, Morisaki H, Von Kodolitsch Y, Dupuis-Girod S, Morris SA, Jeremy R, Odent S, Ades LC, Bakshi M, Holman K, LeMaire S, Milleron O, Langeois M, Spentchian M, Aubart M, Boileau C, Pyeritz R, Milewicz DM, Montalcino Aortic Consortium. International Registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations: results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet* 2016;**9**:548-558.
 131. Aicher D, Fries R, Rodionychova S, Schmidt K, Langer F, Schafers HJ. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;**37**:127-132.
 132. de Meester C, Pasquet A, Gerber BL, Vancraeynest D, Noirhomme P, El Khoury G, Vanoverschelde JL. Valve repair improves the outcome of surgery for chronic severe aortic regurgitation: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**148**:1913-1920.
 133. Klotz S, Stock S, Sievers HH, Diwoky M, Petersen M, Stierle U, Richardt D. Survival and reoperation pattern after 20 years of experience with aortic valve-sparing root replacement in patients with tricuspid and bicuspid valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**155**:1403-1411 e1401.
 134. Elbatarny M, Tam DY, Edelman JJ, Rocha RV, Chu MWA, Peterson MD, El-Hamamsy I, Appoo JJ, Friedrich JO, Boodhwani M, Yanagawa B, Ouzounian M, Canadian Thoracic Aortic Collaborative Investigators. Valve-sparing root replacement versus composite valve grafting in aortic root dilation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2020;**110**:296-306.
 135. Leontyev S, Schamberger L, Davierwala PM, Von Aspern K, Etz C, Lehmann S, Misfeld M, Borger MA. Early and late results after David vs Bentall procedure: a propensity matched analysis. *Ann Thorac Surg* 2020;**110**:120-126.
 136. Mastrobuoni S, de Kerchove L, Navarra E, Watremez C, Vancraeynest D, Rubay J, Noirhomme P, El Khoury G. Long-term experience with valve-sparing reimplantation technique for the treatment of aortic aneurysm and aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**158**:14-23.
 137. Lansac E, Di Cetta I, Sleilaty G, Lejeune S, Khelil N, Berrebi A, Diakov C, Mankoubi L, Malergue MC, Noghin M, Zannis K, Salvi S, Dervanian P, Debauchez M. Long-term results of external aortic ring annuloplasty for aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;**50**:350-360.
 138. Mazine A, Rocha RV, El-Hamamsy I, Ouzounian M, Yanagawa B, Bhatt DL, Verma S, Friedrich JO. Ross procedure vs mechanical aortic valve replacement in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:978-987.
 139. Takkenberg JJ, Kliverik LM, Schoof PH, van Suylen RJ, van Herwerden LA, Zondervan PE, Roos-Hesselink JW, Eijkemans MJ, Yacoub MH, Bogers AJ. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2009;**119**:222-228.

140. Lee H, Cho YH, Sung K, Kim WS, Park KH, Jeong DS, Park PW, Lee YT. Clinical outcomes of root reimplantation and Bentall procedure: propensity score matching analysis. *Ann Thorac Surg* 2018;**106**:539-547.
141. Elder DH, Wei L, Szejewski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah M, Rekhraj S, Lim TK, George J, Doney A, Pringle SD, Choy AM, Struthers AD, Lang CC. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:2084-2091.
142. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens V, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:1169-1186.
143. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, Pearson GD, Selamet Tierney ES, Levine JC, Atz AM, Benson DW, Braverman AC, Chen S, De Backer J, Gelb BD, Grossfeld PD, Klein GL, Lai WW, Liou A, Loeys BL, Markham LW, Olson AK, Paridon SM, Pemberton VL, Pierpont ME, Pyeritz RE, Radojewski E, Roman MJ, Sharkey AM, Stylianou MP, Wechsler SB, Young LT, Mahony L, Pediatric Heart Network Investigators. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2014;**371**:2061-2071.
144. Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutierrez L, Gracia T, Centeno J, Rodriguez-Palomares J, Rufianlanchas JJ, Cortina J, Ferreira-Gonzalez I, Garcia-Dorado D. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2016;**37**:978-985.
145. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC, 3rd. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;**358**:2787-2795.
146. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Barthelet M, Sassolas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Faivre L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2015;**36**:2160-2166.
147. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:3491-3500.
148. Mullen M, Jin XY, Child A, Stuart AG, Dodd M, Aragon-Martin JA, Gaze D, Kiotsekoglou A, Yuan L, Hu J, Foley C, Van Dyck L, Knight R, Clayton T, Swan L, Thomson JDR, Erdem G, Crossman D, Flather M, AIMS Investigators. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2020;**394**:2263-2270.
149. Pizarro R, Bazzano OO, Oberti PF, Falconi ML, Arias AM, Krauss JG, Cagide AM. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1705-1714.
150. Weisenberg D, Omelchenko A, Shapira Y, Vaturi M, Monakier D, Bental T, Sagie A. Mid-term echocardiographic progression of patients with moderate aortic regurgitation: implications for aortic valve surgery. *J Heart Valve Dis* 2013;**22**:192-194.
151. Budts W, Pielles GE, Roos-Hessink JW, Sanz de la Garza M, D'Ascenzi F, Giannakoulas G, Muller J, Oberhoffer R, Ehringer-Schetitska D, Herceg-Cavrak V, Gabriel H, Corrado D, van Buuren F, Niebauer J, Borjesson M, Caselli S, Fritsch P, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Stuart AG, Papadakis M. Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with Congenital Heart Disease (CHD): position statement of the Sports Cardiology & Exercise Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Adult Congenital Heart Disease and the Sports Cardiology, Physical Activity and Prevention Working Group of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2020;**41**:4191-4199.
152. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016;**37**:3515-3522.
153. Prihadi EA, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:740-748.
154. Ilardi F, Marchetta S, Martinez C, Sprynger M, Ancion A, Manganaro R, Sugimoto T, Tsugu T, Postolache A, Piette C, Cicienia M, Esposito G, Galderisi M, Oury C, Dulgheru R, Lancellotti P. Impact of aortic stenosis on layer-specific longitudinal strain: relationship with symptoms and outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:408-416.
155. Rusinaru D, Bohbot Y, Djelaili F, Delpierre Q, Altes A, Serbout S, Kubala M, Marechaux S, Tribouilloy C. Normative reference values of cardiac output by pulsed-wave Doppler echocardiography in adults. *Am J Cardiol* 2021;**140**:128-133.
156. Rusinaru D, Malaquin D, Marechaux S, Debry N, Tribouilloy C. Relation of dimensionless index to long-term outcome in aortic stenosis with preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:766-775.
157. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;**115**:2856-2864.
158. Rusinaru D, Bohbot Y, Ringle A, Marechaux S, Diouf M, Tribouilloy C. Impact of low stroke volume on mortality in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;**39**:1992-1999.
159. Guzzetti E, Poulin A, Annabi MS, Zhang B, Kalavrouziotis D, Couture C, Dagenais F, Pibarot P, Clavel MA. Transvalvular flow, sex, and survival after valve replacement surgery in patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:1897-1909.
160. Annabi MS, Touboul E, Dahou A, Burwash IG, Bergler-Klein J, Enriquez-Sarano M, Orwat S, Baumgartner H, Mascherbauer J, Mundigler G, Cavalcante JL, Larose E, Pibarot P, Clavel MA. Dobutamine stress echocardiography for management of low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:475-485.
161. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Munoz-Garcia AJ, Garcia Del Blanco B, Zajarías A, Lisko JC, Hayek S, Babalarios V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto WY, Clavel MA, de Agustín A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Puri R, Pelletier-Beaumont E, Cote M, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the TOPAS-TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1297-1308.
162. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1259-1267.
163. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PA, Michelena HI, Cueff C, Larose E, Miller JD, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1202-1213.
164. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, Renard C, Gun M, Jenkins WSA, Macron L, Sechrist JW, Lacomis JM, Nguyen V, Galian Gay L, Cuellar Calabria H, Ntalias I, Cartlidge TRG, Prendergast B, Rajani R, Evangelista A, Cavalcante JL, Newby DE, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Dweck MR. Computed tomography aortic valve calcium scoring in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:e007146.
165. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariyah S, Picard MH, Hung J. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2013;**34**:1906-1914.
166. Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, Mentaverri R, Kamel S, Slama M, Levy F. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:55-66.
167. Jander N, Minners J, Holme I, Gerdtz E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebo A, Pedersen TR, Skjaerpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann FJ, Gohlke-Barwolf C. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;**123**:887-895.

168. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, Marsan NA, Mertens B, Dulgheru R, Lancellotti P, Clavel MA, Pibarot P, Genereux P, Leon MB, Delgado V, Bax JJ. Association of left ventricular global longitudinal strain with asymptomatic severe aortic stenosis: natural course and prognostic value. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:839-847.
169. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Goncalves A, Hahn RT, Keane MG, La Canna G, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Silvestry FE, Vanoverschelde JL, Gillam LD. EAE/ASE recommendations for the use of echo-cardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J* 2011;**32**:2189-2214.
170. Bergler-Klein J, Kloor U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;**109**:2302-2308.
171. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2016-2025.
172. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;**104**:972-977.
173. Marechaux S, Hachicha Z, Belloin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, Bergeron S, Arsenault M, Le Tourneau T, Ennezat PV, Pibarot P. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010;**31**:1390-1397.
174. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel MA. Why and how to measure aortic valve calcification in patients with aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:1835-1848.
175. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, Wollenweber T, Ahmed N, Thornton GD, Kelion AD, Sabharwal N, Newton JD, Ozkor M, Kennon S, Mullen M, Lloyd G, Fontana M, Hawkins PN, Pugliese F, Menezes LJ, Moon JC, Mascherbauer J, Treibel TA. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:128-139.
176. Treibel TA, Lopez B, Gonzalez A, Menacho K, Schofield RS, Ravassa S, Fontana M, White SK, DiSalvo C, Roberts N, Ashworth MT, Diez J, Moon JC. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and noninvasive study in 133 patients. *Eur Heart J* 2018;**39**:699-709.
177. Everett RJ, Tastet L, Clavel MA, Chin CWL, Capoulade R, Vassiliou VS, Kwiecinski J, Gomez M, van Beek EJR, White AC, Prasad SK, Larose E, Tuck C, Semple S, Newby DE, Pibarot P, Dweck MR. Progression of hypertrophy and myocardial fibrosis in aortic stenosis: a multicenter cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:e007451.
178. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C, Dobson LE, Pica S, Loudon M, Malley T, Rigolli M, Foley JRJ, Bijsterveld P, Law GR, Dweck MR, Myerson SG, McCann GP, Prasad SK, Moon JC, Greenwood JP. Myocardial scar and mortality in severe aortic stenosis. *Circulation* 2018;**138**:1935-1947.
179. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, Gallet R, Teiger E, Cote N, Clavel MA, Tournoux F, Pibarot P, Damy T. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2638-2651.
180. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, Gueret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Quere JP, Monin JL. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1865-1873.
181. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Adams C, Rusinaru D, Gueret P, Monin JL. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J* 2012;**33**:2426-2433.
182. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A, Tribouilloy C. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1466-1472.
183. Sato K, Sankaramangalam K, Kandregula K, Bullen JA, Kapadia SR, Krishnaswamy A, Mick S, Rodriguez LL, Grimm RA, Menon V, Desai MY, Svensson LG, Griffin BP, Popovic ZB. Contemporary outcomes in low-gradient aortic stenosis patients who underwent dobutamine stress echocardiography. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011.
184. Maes F, Lerakis S, Barbosa Ribeiro H, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Munoz-Garcia AJ, Garcia Del Blanco B, Zajarías A, Lisko JC, Hayek S, Babaliarios V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto W, Clavel MA, de Agustin A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Salah-Annabi M, Pelletier-Beaumont E, Cote M, Puri R, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Outcomes from transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and left ventricular ejection fraction less than 30%: a sub-study from the TOPAS-TAVI Registry. *JAMA Cardiol* 2019;**4**:64-70.
185. Chadha G, Bohbot Y, Rusinaru D, Marechaux S, Tribouilloy C. Outcome of normal-flow low-gradient severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: a propensity-matched study. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012301.
186. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005;**26**:1309-1313.
187. Genereux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, Pibarot P, Bax JJ, Bonow RO, Leon MB. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2263-2288.
188. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, Yun SC, Hong GR, Song JM, Chung CH, Song JK, Lee JW, Park SW. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2020;**382**:111-119.
189. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;**343**:611-617.
190. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;**121**:151-156.
191. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerdts E, de Simone G. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2011;**97**:301-307.
192. Rusinaru D, Bohbot Y, Kowalski C, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Left atrial volume and mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006615.
193. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Rudbaek TR, Pellikka PA, Moller JE. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:613-620.
194. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, Strachan FE, Hunter AL, Maria Choy A, Lang CC, Walker S, Boon NA, Newby DE, Mills NL, Dweck MR. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2014;**35**:2312-2321.
195. Koos R, Brandenburg V, Mahnen AH, Muhlenbruch G, Stanzel S, Gunther RW, Floege J, Jahnhen-Dechent W, Kelm M, Kuhl HP. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. *Eur Heart J* 2009;**30**:2054-2061.
196. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, Deeb GM, Thourani VH, Cohen DJ, Desai N, Kirtane AJ, Fitzgerald S, Michaels J, Krohn C, Masoudi FA, Brindis RG, Bavaria JE. STS-ACC TVT Registry of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:2492-2516.
197. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;**363**:1597-1607.
198. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, Kleiman NS, Coselli JS, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Jr., Heiser J, Merhi W, Zorn GL, 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J, Resar J, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Adams DH, Popma JJ, CoreValve USCL. 3-Year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2565-2574.
199. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliarios V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter

- versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;**364**:2187-2198.
200. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG, PARTNER 1 trial Investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**385**:2477-2484.
 201. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Jr., Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, Investigators USCC. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;**370**:1790-1798.
 202. Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petrusson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrom T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Sondergaard L. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the ALL-Comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2184-2194.
 203. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;**374**:1609-1620.
 204. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB, Jr., Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;**387**:2218-2225.
 205. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP, SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;**376**:1321-1331.
 206. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB, Investigators P. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;**382**:799-809.
 207. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petrusson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrom T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Steinbruchel DA, Olsen PS, Sondergaard L. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation* 2019;**139**:2714-2723.
 208. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, Sondergaard L, Juni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;**37**:3503-3512.
 209. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;**380**:1695-1705.
 210. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;**380**:1706-1715.
 211. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, Pilgrim T, Petrinic T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Sondergaard L, Verma S, Juni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;**40**:3143-3153.
 212. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Alu MC, Madhavan MV, Chau KH, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Blanke P, Leipsic JA, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Herrmann HC, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Lu M, Webb JG, Smith CR, Pibarot P, PARTNER 3 Investigators. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:1149-1161.
 213. Greason KL, Lahr BD, Stulak JM, Cha YM, Rea RF, Schaff HV, Dearani JA. Long-term mortality effect of early pacemaker implantation after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2017;**104**:1259-1264.
 214. Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, Rodes-Cabau J. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives. *Circulation* 2017;**136**:1049-1069.
 215. Nazif TM, Chen S, George I, Dizon JM, Hahn RT, Crowley A, Alu MC, Babaliaros V, Thourani VH, Herrmann HC, Smalling RW, Brown DL, Mack MJ, Kapadia S, Makkar R, Webb JG, Leon MB, Kodali SK. New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. *Eur Heart J* 2019;**40**:2218-2227.
 216. Tam DY, Hughes A, Wijeyesundera HC, Fremes SE. Cost-effectiveness of self-expandable transcatheter aortic valves in intermediate-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2018;**106**:676-683.
 217. Baron SJ, Wang K, House JA, Magnuson EA, Reynolds MR, Makkar R, Herrmann HC, Kodali S, Thourani VH, Kapadia S, Svensson L, Mack MJ, Brown DL, Russo MJ, Smith CR, Webb J, Miller C, Leon MB, Cohen DJ. Cost-effectiveness of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at intermediate risk. *Circulation* 2019;**139**:877-888.
 218. Pilgrim T, Windecker S. Expansion of transcatheter aortic valve implantation: new indications and socio-economic considerations. *Eur Heart J* 2018;**39**:2643-2645.
 219. Barbato E, Noc M, Baumbach A, Dudek D, Bunc M, Skolidis E, Banning A, Legutko J, Witt N, Pan M, Tilsted HH, Nef H, Tarantini G, Kazakiewicz D, Huculeci R, Cook S, Magdy A, Desmet W, Cayla G, Vinereanu D, Voskuil M, Goktekin O, Vardas P, Timmis A, Haude M. Mapping interventional cardiology in Europe: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Atlas Project. *Eur Heart J* 2020;**41**:2579-2588.
 220. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, 3rd, Smedira NG, Svensson LG, Lytle BW, Blackstone EH. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg* 2015;**99**:1239-1247.
 221. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, Myat A, Anderson SG, Malkin CJ, Cunnington MS, Somers K, Brennan P, Manoharan G, Parker J, Aldalati O, Brecker SJ, Dowling C, Hoole SP, Dorman S, Mullen M, Kennon S, Jerrum M, Chandrala P, Roberts DH, Tay J, Doshi SN, Ludman PF, Fairbairn TA, Crowe J, Levy RD, Banning AP, Ruparelia N, Spence MS, Hildick-Smith D. Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:537-545.
 222. Barbanti M, Costa G, Zappulla P, Todaro D, Picci A, Rapisarda G, Di Simone E, Sicuso R, Buccheri S, Gulino S, Pilato G, La Spina K, D'Arrigo P, Valvo R, Indelicato A, Giannazzo D, Imme S, Tamburino C, Patane M, Sgroi C, Giuffrida A, Trovato D, Monte IP, Deste W, Capranzano P, Capodanno D, Tamburino C. Incidence of long-term structural valve dysfunction and bioprosthetic valve failure after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e008440.
 223. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gogue P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Tchetché D, Carrie D, Himbert D, Albat B, Cribier A, Sudre A, Blanchard D, Rioufol G, Collet F, Houel R, Dos Santos P, Meneveau N, Ghostine S, Manigold T, Guyon P, Cuisset T, Le Breton H, Delepine S, Favereau X, Souteyrand G, Ohlmann P, Doisy V, Lognonne T, Gommeaux A, Claudel JP, Boulton F, Bertrand B, Iung B, Gilard

- M. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *Circulation* 2018;**138**:2597-2607.
224. Deutsch MA, Erlebach M, Burri M, Hapfelmeier A, Witt OG, Ziegelmueller JA, Wottke M, Ruge H, Krane M, Piazza N, Bleiziffer S, Lange R. Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention* 2018;**14**:41-49.
 225. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, Salaun E, Dahou A, Asch FM, Weissman NJ, Rodriguez L, Xu K, Annabi MS, Guzzetti E, Beaudoin J, Bernier M, Leipsic J, Blanke P, Clavel MA, Rogers E, Alu MC, Douglas PS, Makkar R, Miller DC, Kapadia SR, Mack MJ, Webb JG, Kodali SK, Smith CR, Herrmann HC, Thourani VH, Leon MB, Hahn RT, PARTNER 2 Investigators. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:1830-1843.
 226. Tam DY, Vo TX, Wijesundera HC, Dvir D, Friedrich JO, Fremes SE. Transcatheter valve-in-valve versus redo surgical aortic valve replacement for the treatment of degenerated bioprosthetic aortic valve: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;**92**:1404-1411.
 227. Deharo P, Bisson A, Herbert J, Lacour T, Etienne CS, Porto A, Theron A, Collart F, Bourguignon T, Cuisset T, Fauchier L. Transcatheter valve-in-valve aortic valve replacement as an alternative to surgical re-replacement. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:489-499.
 228. Gozdek M, Raffa GM, Suwalski P, Kolodziejczak M, Anisimowicz L, Kubica J, Navarese EP, Kowalewski M, SIRIO-TAVI group. Comparative performance of transcatheter aortic valve-in-valve implantation versus conventional surgical redo aortic valve replacement in patients with degenerated aortic valve bioprostheses: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:495-504.
 229. Landes U, Webb JG, De Backer O, Sondergaard L, Abdel-Wahab M, Crusius L, Kim WK, Hamm C, Buzzatti N, Montorfano M, Ludwig S, Schofer N, Voigtlaender L, Guerrero M, El Sabbagh A, Rodes-Cabau J, Guimaraes L, Kornowski R, Codner P, Okuno T, Pilgrim T, Fiorina C, Colombo A, Mangieri A, Eltchaninoff H, Nombela-Franco L, Van Wiechen MPH, Van Mieghem NM, Tchetché D, Schoels WH, Kullmer M, Tamburino C, Sinning JM, Al-Kassou B, Perlman GY, Danenberg H, Ielasi A, Fraccaro C, Tarantini G, De Marco F, Witberg G, Redwood SR, Lisko JC, Babaliaros VC, Laine M, Nerla R, Castriota F, Finkelstein A, Loewenstein I, Eitan A, Jaffe R, Ruile P, Neumann FJ, Piazza N, Alosaimi H, Sievert H, Sievert K, Russo M, Andreas M, Bunc M, Latib A, Godfrey R, Hildick-Smith D, Sathananthan J, Hensey M, Alkhodair A, Blanke P, Leipsic J, Wood DA, Nazif TM, Kodali S, Leon MB, Barbanti M, Repeat transcatheter aortic valve replacement for transcatheter prosthesis dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:1882-1893.
 230. Buzzatti N, Romano V, De Backer O, Soendergaard L, Rosseel L, Maurovich-Horvat P, Karady J, Merkely B, Ruggeri S, Prendergast B, De Bonis M, Colombo A, Montorfano M, Latib A. Coronary access after repeated transcatheter aortic valve implantation: a glimpse into the future. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:508-515.
 231. Yoon SH, Bleiziffer S, De Backer O, Delgado V, Arai T, Ziegelmueller J, Barbanti M, Sharma R, Perlman GY, Khalique OK, Holy EW, Saraf S, Deschl F, Fujita B, Ruile P, Neumann FJ, Pache G, Takahashi M, Kaneko H, Schmidt T, Ohno Y, Schofer N, Kong WKF, Tay E, Sugiyama D, Kawamori H, Maeno Y, Abramowitz Y, Chakravarty T, Nakamura M, Kuwata S, Yong G, Kao HL, Lee M, Kim HS, Modine T, Wong SC, Bedgoni F, Testa L, Teiger E, Butter C, Ensminger SM, Schaefer U, Dvir D, Blanke P, Leipsic J, Nietlispach F, Abdel-Wahab M, Chevalier B, Tamburino C, Hildick-Smith D, Whisenant BK, Park SJ, Colombo A, Latib A, Kodali SK, Bax JJ, Sondergaard L, Webb JG, Lefevre T, Leon MB, Makkar R. Outcomes in transcatheter aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2579-2589.
 232. Halim SA, Edwards FH, Dai D, Li Z, Mack MJ, Holmes DR, Tuzcu EM, Thourani VH, Harrison JK, Brennan JM. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation* 2020;**141**:1071-1079.
 233. Forrest JK, Kaple RK, Ramlawi B, Gleason TG, Meduri CU, Yakubov SJ, Jilalawi H, Liu F, Reardon MJ. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid versus tricuspid aortic valves from the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:1749-1759.
 234. Alkhouli M, Zack CJ, Sarraf M, Bashir R, Nishimura RA, Eleid MF, Nkomo VT, Sandhu GS, Gulati R, Greason KL, Holmes DR, Rihal CS. Morbidity and mortality associated with balloon aortic valvuloplasty: a national perspective. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;**10**.
 235. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988;**9 Suppl E**:57-64.
 236. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990;**82**:124-139.
 237. Mangner N, Stachel G, Woitek F, Haussig S, Schlotter F, Holtriegel R, Adam J, Lindner A, Mohr FW, Schuler G, Kiefer P, Leontyev S, Borger MA, Thiele H, Holzhey D, Linke A. Predictors of mortality and symptomatic outcome of patients with low-flow severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e007977.
 238. Dahl JS, Eleid MF, Michelena HI, Scott CG, Suri RM, Schaff HV, Pellikka PA. Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:e002917.
 239. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kadota K, Izumi C, Nakatsuma K, Sasa T, Watanabe H, Kuwabara Y, Makiyama T, Ono K, Shizuta S, Kato T, Saito N, Minatoya K, Kimura T, CURRENT AS Registry Investigators. Prognostic impact of left ventricular ejection fraction in patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:145-157.
 240. Bohbot Y, de Meester de Ravenstein C, Chadha G, Rusinaru D, Belkhir K, Trouillet C, Pasquet A, Marechaux S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C. Relationship between left ventricular ejection fraction and mortality in asymptomatic and minimally symptomatic patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:38-48.
 241. Capoulade R, Le Ven F, Clavel MA, Dumesnil JG, Dahou A, Thebault C, Arsenault M, O'Connor K, Bedard E, Beaudoin J, Senéchal M, Bernier MP, Pibarot P. Echocardiographic predictors of outcomes in adults with aortic stenosis. *Heart* 2016;**102**:934-942.
 242. Bohbot Y, Kowalski C, Rusinaru D, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Impact of mean transaortic pressure gradient on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**.
 243. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;**95**:2262-2270.
 244. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, Szeto WY, Dewey TM, Guyton RA, Bavaria JE, Babaliaros J, Gammie JS, Svensson L, Williams M, Badhwar V, Mack MJ. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2015;**99**:55-61.
 245. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, Kleiman NS, Chetcuti S, Hermiller JB, Jr., Heiser J, Merhi W, Zorn GL, 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte JV, Mumtaz M, Oh JK, Huang J, Adams DH, CoreValve US Pivotal High Risk Trial Clinical Investigators. 5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2687-2696.
 246. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds T, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesananiemi JA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R, SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;**359**:1343-1356.
 247. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129-2200.
 248. Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, Prendergast BD, Banning AP, Neubauer S, Myerson SG. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril in Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:834-841.
 249. Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, Shishido K, Tanaka Y, Yamabe T, Shirai S, Tada N, Araki M, Naganuma T, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K.

- Reninangiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2018;**104**:644-651.
250. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, Hagheft T, Moller JE. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2010;**106**:713-719.
 251. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, Ilton M, Joseph M, Codde J, Playford D, National Echocardiography Database of Australia contributing sites. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1851-1863.
 252. van Gils L, Clavel MA, Vollema EM, Hahn RT, Spitzer E, Delgado V, Nazif T, De Jaegere PP, Geleijnse ML, Ben-Yehuda O, Bax JJ, Leon MB, Pibarot P, Van Mieghem NM. Prognostic implications of moderate aortic stenosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2383-2392.
 253. Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Marechaux S, Tribouilloy C. Characteristics and prognosis of patients with moderate aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011036.
 254. Samad Z, Vora AN, Dunning A, Schulte PJ, Shaw LK, Al-Enezi F, Ersboll M, McGarrah RW, 3rd, Vavalle JP, Shah SH, Kisslo J, Glower D, Harrison JK, Velazquez EJ. Aortic valve surgery and survival in patients with moderate or severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2016;**37**:2276-2286.
 255. Chaker Z, Badhwar V, Alqahtani F, Aljohani S, Zack CJ, Holmes DR, Rihal CS, Alkhouli M. Sex differences in the utilization and outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**.
 256. Cote N, Clavel MA. Sex differences in the pathophysiology, diagnosis, and management of aortic stenosis. *Cardiol Clin* 2020;**38**:129-138.
 257. Tribouilloy C, Bohbot Y, Rusinaru D, Belkhir K, Diouf M, Altes A, Delpierre Q, Serbout S, Kubala M, Levy F, Marechaux S, Enriquez Sarano M. Excess mortality and undertreatment of women with severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e018816.
 258. Smith WT, Ferguson TB, Jr., Ryan T, Landolfo CK, Peterson ED. Should coronary artery bypass graft surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement? A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1241-1247.
 259. Faroux L, Campelo-Parada F, Munoz-Garcia E, Nombela-Franco L, Fischer Q, Donaint P, Serra V, Veiga G, Gutierrez E, Vilalta V, Alperi A, Regueiro A, Asmarats L, Ribeiro HB, Matta A, Munoz-Garcia A, Armijo G, Urena M, Metz D, Rodenas-Alesina E, la de Torre Hernandez JM, Fernandez-Nofrerias E, Pascual I, Perez-Fuentes P, Arzamendi D, Campanha-Borges DC, Del Val D, Couture T, Rodes-Cabau J. Procedural characteristics and late outcomes of percutaneous coronary intervention in the workup pre-TAVR. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2601-2613.
 260. Sondergaard L, Popma JJ, Reardon MJ, Van Mieghem NM, Deeb GM, Kodali S, George I, Williams MR, Yakubov SJ, Kappetein AP, Serruys PW, Grube E, Schiltgen MB, Chang Y, Engstrom T, SURTAVI Trial Investigators. Comparison of a complete percutaneous versus surgical approach to aortic valve replacement and revascularization in patients at intermediate surgical risk: results from the randomized SURTAVI Trial. *Circulation* 2019;**140**:1296-1305.
 261. Nombela-Franco L, Elchaninoff H, Zahn R, Testa L, Leon MB, Trillo-Nouche R, D'Onofrio A, Smith CR, Webb J, Bleiziffer S, De Chiara B, Gilard M, Tamburino C, Bedogni F, Barbanti M, Salizzoni S, Garcia del Blanco B, Sabate M, Moreo A, Fernandez C, Ribeiro HB, Amat-Santos I, Urena M, Allende R, Garcia E, Macaya C, Dumont E, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart* 2015;**101**:1395-1405.
 262. D'Ancona G, Kische S, Senges J, Ouarrak T, Puls M, Bekerredjian R, Sievert H, Safak E, Ortak J, Oner A, Schillinger W, Ince H. Combined mitro-aortic pathology: impact of previous aortic valve replacement upon outcomes of MitraClip therapy (from the German transcatheter mitral valve interventions registry). *EuroIntervention* 2017;**13**:475-482.
 263. Witberg G, Codner P, Landes U, Barbanti M, Valvo R, De Backer O, Ooms JF, Sievert K, El Sabbagh A, Jimenez-Quevedo P, Brennan PF, Sedaghat A, Masiero G, Werner P, Overtchouk P, Watanabe Y, Montorfano M, Bijl VR, Hein M, Fiorina C, Arzamendi D, Rodriguez-Gabella T, Fernandez-Vazquez F, Baz JA, Laperche C, Grasso C, Branca L, Estevez-Loureiro R, Benito-Gonzalez T, Amat Santos JJ, Ruile P, Mylotte D, Buzzatti N, Piazza N, Andreas M, Tarantini G, Sinning JM, Spence MS, Nombela-Franco L, Guerrero M, Sievert H, Sondergaard L, Van Mieghem NM, Tchetché D, Webb JG, Kornowski R. Transcatheter treatment of residual significant mitral regurgitation following TAVR: a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2782-2791.
 264. Khan F, Okuno T, Malebranche D, Lanz J, Praz F, Stortecky S, Windecker S, Pilgrim T. Transcatheter aortic valve replacement in patients with multivalvular heart disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:1503-1514.
 265. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology, Association for European Paediatric Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;**31**:2915-2957.
 266. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Benfari G, Michelena HI, Crestanello JA, Maalouf J, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J* 2019;**40**:2194-2202.
 267. Kingue S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, Damorou JM, Ndobu P, Menanga A, Kane A, Kakou-Guikahue M, Kenfack M, Metogo B, Chelo D, Yangnigni E, Tantchou C, Bertrand E, Monsuez JJ, Working Group on Tropical Cardiology of the Société française de cardiologie. The VALVAFRIC study: a registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;**109**:321-329.
 268. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavandiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. 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**:303-371.
 269. Antoine C, Benfari G, Michelena HI, Maalouf JF, Nkomo VT, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome of degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2018;**138**:1317-1326.
 270. Samad Z, Shaw LK, Phelan M, Glower DD, Ersboll M, Tiptine JH, Alexander JH, Kisslo JA, Wang A, Mark DB, Velazquez EJ. Long-term outcomes of mitral regurgitation by type and severity. *Am Heart J* 2018;**203**:39-48.
 271. Carpentier A. Cardiac valve surgery-the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;**86**:323-337.
 272. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schafer U, Schillinger W, Wunderlich N, Germany Society of Cardiology Working Group on Interventional Cardiology Focus Group on Interventional Mitral Valve Therapy. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol* 2014;**103**:85-96.
 273. Gavazzoni M, Taramasso M, Zuber M, Russo G, Pozzoli A, Miura M, Maisano F. Conceiving MitraClip as a tool: percutaneous edge-to-edge repair in complex mitral valve anatomies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:1059-1067.
 274. Cawley PJ, Hamilton-Craig C, Owens DS, Krieger EV, Strungnell WE, Mitsumori L, D'Jang CL, Schwaegler RG, Nguyen KQ, Nguyen B, Maki JH, Otto CM. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:48-57.
 275. Shanks M, Siebelink HM, Delgado V, van de Veire NR, Ng AC, Sieders A, Schuijff JD, Lamb HJ, Ajmone Marsan N, Westenberg JJ, Kroft LJ, de Roos A, Bax JJ. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:694-700.
 276. Uretsky S, Gillam L, Lang R, Chaudhry FA, Argulian E, Supariwala A, Gurram S, Jain K, Subero M, Jang JJ, Cohen R, Wolff SD. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1078-1088.
 277. Penicka M, Vecera J, Mirica DC, Kotrc M, Kockova R, Van Camp G. 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.
 278. Garg P, Swift AJ, Zhong L, Carlhall CJ, Ebberts T, Westenberg J, Hope MD, Bucciarelli-Ducci C, Bax JJ, Myerson SG. Assessment of mitral valve

- regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Nat Rev Cardiol* 2020;**17**:298-312.
279. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, Little SH, Quinones MA, Lawrie GM, Zoghbi WA, Shah DJ. Myocardial fibrosis in patients with primary mitral regurgitation with and without prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:823-834.
 280. Bakkestrom R, Banke A, Christensen NL, Pecini R, Irmukhamedov A, Andersen M, Borlaug BA, Moller JE. Hemodynamic characteristics in significant symptomatic and asymptomatic primary mitral valve regurgitation at rest and during exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:e007171.
 281. Utsunomiya H, Hidaka T, Susawa H, Izumi K, Harada Y, Kinoshita M, Itakura K, Masada K, Kihara Y. Exercise-stress echocardiography and effort intolerance in asymptomatic/minimally symptomatic patients with degenerative mitral regurgitation combined invasive-noninvasive hemodynamic monitoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:e007282.
 282. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, Krauss JG, Cagide AM. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1099-1106.
 283. Hiemstra YL, Tomsic A, van Wijngaarden SE, Palmen M, Klautz RJM, Bax JJ, Delgado V, Ajmone Marsan N. Prognostic value of global longitudinal strain and etiology after surgery for primary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:577-585.
 284. Kim HM, Cho GY, Hwang IC, Choi HM, Park JB, Yoon YE, Kim HK. Myocardial strain in prediction of outcomes after surgery for severe mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1235-1244.
 285. Grigioni F, Clavel MA, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Pizarro R, Huebner M, Avierinos JF, Barbieri A, Suri R, Pasquet A, Rusinaru D, Gargiulo GD, Oberti P, Theron A, Bursi F, Michelena H, Lazam S, Szymanski C, Nkomo VT, Schumacher M, Bacchi-Reggiani L, Enriquez-Sarano M, MIDA Investigators. The MIDA Mortality Risk Score: development and external validation of a prognostic model for early and late death in degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2018;**39**:1281-1291.
 286. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, Ferlito M, Tafanelli L, Bursi F, Trojette F, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M, MIDA Investigators. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1961-1968.
 287. Essayagh B, Antoine C, Benfari G, Messika-Zeitoun D, Michelena H, Le Tourneau T, Mankad S, Tribouilloy CM, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Prognostic implications of left atrial enlargement in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:858-870.
 288. Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Suri RM, Barbieri A, Szymanski C, Ferlito M, Michelena H, Tafanelli L, Bursi F, Mezghani S, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M, Mitral Regurgitation International DAtabase (MIDA) Investigators. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:473-481.
 289. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena H, Rusinaru D, Szymanski C, Russo A, Suri R, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Modena MG, Enriquez-Sarano M, Mitral Regurgitation International DAtabase (MIDA) Investigators. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J* 2011;**32**:751-759.
 290. Grigioni F, Benfari G, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Avierinos JF, Bursi F, Suri RM, Guerra F, Pasquet A, Rusinaru D, Marcelli E, Theron A, Barbieri A, Michelena H, Lazam S, Szymanski C, Nkomo VT, Capucci A, Thapa P, Enriquez-Sarano M, MIDA Investigators. Long-term implications of atrial fibrillation in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:264-274.
 291. Szymanski C, Magne J, Fournier A, Rusinaru D, Touati G, Tribouilloy C. Usefulness of preoperative atrial fibrillation to predict outcome and left ventricular dysfunction after valve repair for mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2015;**115**:1448-1453.
 292. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, Schaff HV, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Pasquet A, Huebner M, Rusinaru D, Russo A, Michelena H, Enriquez-Sarano M. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA* 2013;**310**:609-616.
 293. 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.
 294. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos JF, de Meester C, Barbieri A, Rusinaru D, Russo A, Pasquet A, Michelena H, Huebner M, Maalouf J, Clavel MA, Szymanski C, Enriquez-Sarano M, MIDA Investigators. 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.
 295. Chikwe J, Toyoda N, Anyanwu AC, Itagaki S, Egorova NN, Boateng P, El-Eshmawi A, Adams DH. Relation of mitral valve surgery volume to repair rate, durability, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2017;doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.026.
 296. David TE, David CM, Tsang W, Lafreniere-Roula M, Manlihot C. Long-term results of mitral valve repair for regurgitation due to leaflet prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1044-1053.
 297. Donnellan E, Alashi A, Johnston DR, Gillinov AM, Pettersson GB, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Outcomes of patients with mediastinal radiation-associated mitral valve disease undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2019;**140**:1288-1290.
 298. Vakamudi S, Jellis C, Mick S, Wu Y, Gillinov AM, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Svensson L, Cho L. Sex differences in the etiology of surgical mitral valve disease. *Circulation* 2018;**138**:1749-1751.
 299. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L, EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;**364**:1395-1406.
 300. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L, EVEREST II Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2844-2854.
 301. Buzzatti N, Van Hemelrijck M, Denti P, Ruggeri S, Schiavi D, Scarfo IS, Reser D, Taramasso M, Weber A, La Canna G, De Bonis M, Maisano F, Alfieri O. Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: a propensity-weighted analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**158**:86-94 e81.
 302. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes DR, Jr., Stebbins A, Kar S, Thourani V, Ailawadi G. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States: an STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2315-2327.
 303. Gammie JS, Bartus K, Gackowski A, D'Ambra MN, Szymanski P, Bilewska A, Kusmierczyk M, Kapelak B, Rzuclido-Resil J, Moat N, Duncan A, Yadev R, Livesey S, Diprose P, Gerosa G, D'Onofrio A, Pitterello D, Denti P, La Canna G, De Bonis M, Alfieri O, Hung J, Kolsut P. Beating-heart mitral valve repair using a novel ePTFE cordal implantation device: a prospective trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:25-36.
 304. Lim DS, Kar S, Spargias K, Kipperman RM, O'Neill WW, Ng MKC, Fam NP, Walters DL, Webb JG, Smith RL, Rinaldi MJ, Latib A, Cohen GN, Schafer U, Marcoff L, Vandrang P, Verta P, Feldman TE. Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:1369-1378.
 305. Praz F, Braun D, Unterhuber M, Spirito A, Orban M, Brugger N, Brinkmann I, Spring K, Moschovitis A, Nabauer M, Blazek S, Pilgrim T, Thiele H, Lurz P, Hausleiter J, Windecker S. Edge-to-edge mitral valve repair with extended clip arms: early experience from a multicenter observational study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:1356-1365.
 306. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Bullesfeld L, Nickenig G, Deuschl F, Schueler R, Fam NP, Moss R, Makar M, Boone R, Edwards J, Moschovitis A, Kar S, Webb J, Schafer U, Feldman T, Windecker S. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicenter, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet* 2017;**390**:773-780.
 307. Chakravarty T, Makar M, Patel D, Oakley L, Yoon SH, Stegic J, Singh S, Skaf S, Nakamura M, Makkar RR. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip G4 system. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2402-2414.

308. Piriou N, Al Habash O, Donal E, Senage T, Le Tourneau T, Pattier S, Guyomarch B, Roussel JC, Trochu JN, Vahanian A, Obadia JF, lung BGuerin P. The MITRA-HR study: design and rationale of a randomised study of MitraClip transcatheter mitral valve repair in patients with severe primary mitral regurgitation eligible for high-risk surgery. *EuroIntervention* 2019;**15**:e329-e335.
309. Zilberszac R, Heinze G, Binder T, Laufer G, Gabriel H, Rosenhek R. Long-term outcome of active surveillance in severe but asymptomatic primary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1213-1221.
310. Dejgaard LA, Skjolsvik ET, Lie OH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, Scheirlynck ES, Gjertsen E, Andresen K, Helle-Valle TM, Hopp E, Edvardsen T, Haugaa KH. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:1600-1609.
311. Han HC, Ha FJ, Teh AW, Calafiore P, Jones EF, Johns J, Koshy AN, O'Donnell D, Hare DL, Farouque O, Lim HS. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e010584.
312. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, Haqqani H, Lau DH, Vohra JK, Morton JB, Semsarian C, Marwick T, Kalman JM, Sanders P. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;**105**:144-151.
313. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, Benfari G, Yang LT, Maalouf J, Asirvatham S, Michelena H, Enriquez-Sarano M. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:637-649.
314. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, Pepi M, Cosyns B, Dweck MR, Garbi M, Magne J, Nieman K, Rosenhek R, Bernard A, Lowenstein J, Vieira ML, Rabischoffsky A, Vyhmeister RH, Zhou X, Zhang Y, Zamorano JL, Habib G. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;**17**:589-590.
315. Yu M, Georges A, Tucker NR, Kyryachenko S, Toomer K, Schott JJ, Delling FN, Fernandez-Friera L, Solis J, Ellinor PT, Levine RA, Slaugenhaupt SA, Hagege AA, Dina C, Jeunemaitre X, Milan DJ, Norris RA, Bouatia-Naji N. Genome-wide association study-driven gene-set analyses, genetic, and functional follow-up suggest GLIS1 as a susceptibility gene for mitral valve prolapse. *Circ Genom Precis Med* 2019;**12**:e002497.
316. Mantovani F, Clavel MA, Michelena H, Suri RM, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Comprehensive imaging in women with organic mitral regurgitation: implications for clinical outcome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:388-396.
317. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1231-1248.
318. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation: pathophysiology and therapeutic implications. *Circulation* 2017;**135**:297-314.
319. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, Vandervoort PM. Atrial functional mitral regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2465-2476.
320. Bartko PE, Arfstén H, Heitzinger G, Pavo N, Toma A, Strunk G, Hengstenberg C, Hulsman M, Goliash G. A unifying concept for the quantitative assessment of secondary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2506-2517.
321. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hulsman M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2018;**39**:39-46.
322. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, Acker MA, Hung JW, Chang HL, Perrault LP, Gillinov AM, Argenziano M, Bagiella E, Overbey JR, Moquete EG, Gupta LN, Miller MA, Taddei-Peters WC, Jeffries N, Weisel RD, Rose EA, Gammie JS, DeRose JJ, Jr., Puskas JD, Dagenais F, Burks SG, El-Hamamsy I, Milano CA, Atluri P, Voisine P, O'Gara PT, Gelijns AC, CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2016;**374**:1932-1941.
323. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucourt-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;**379**:2297-2306.
324. Cavalcante JL, Kusunose K, Obuchowski NA, Jellis C, Griffin BP, Flamm SD, Kwon DH. Prognostic impact of ischemic mitral regurgitation severity and myocardial infarct quantification by cardiovascular magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:1489-1501.
325. Kamperidis V, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J* 2016;**37**: 811-816.
326. Namazi F, van der Bijl P, Hirasawa K, Kamperidis V, van Wijngaarden SE, Mertens B, Leon MB, Hahn RT, Stone GW, Narula J, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with secondary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:750-758.
327. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, Yun SC, Song JM, Park SW, Kim JJ. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation* 2019;**139**:1354-1365.
328. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;**103**:1759-1764.
329. Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, Sabbah HN, Shemin R, Kirklin J, Kubo SH. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**142**:569-574, 574 e561.
330. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wrobel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation* 2012;**125**:2639-2648.
331. Petrus AHJ, Dekkers OM, Tops LF, Timmer E, Klautz RJM, Braun J. Impact of recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for functional mitral regurgitation: long-term analysis of competing outcomes. *Eur Heart J* 2019;**40**:2206-2214.
332. Harmel EK, Reichenspurner H, Girdauskas E. Subannular reconstruction in secondary mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart* 2018;**104**:1783-1790.
333. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL, CTSN. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;**370**:23-32.
334. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2191-2201.
335. 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. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:381-387.
336. lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefevre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Himbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucourt-Boulch D, Obadia JF, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:1619-1627.
337. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;**379**:2307-2318.
338. Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi MJ, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Rogers JH, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Stone GW, COAPT Investigators. 3-Year outcomes of transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:1029-1040.
339. Giustino G, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Grayburn PA, Kapadia SR, Cohen DJ, Kotinkaduwa LN, Weissman NJ, Mack MJ, Stone GW. NYHA

- functional classification and outcomes after transcatheter mitral valve repair in heart failure: the COAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2317-2328.
340. Malik UI, Ambrosy AP, Ku IA, Mishell JM, Kar S, Lim DS, Whisenant BK, Cohen DJ, Arnold SV, Kotinkaduwa LN, Lindenfeld J, Abraham WT, Mack MJ, Stone GW. Baseline functional capacity and transcatheter mitral valve repair in heart failure with secondary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2331-2341.
 341. Kosmidou I, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant BK, Kipperman RM, Boudoulas KD, Redfors B, Shahim B, Zhang Z, Mack MJ, Stone GW. Transcatheter mitral valve repair in patients with and without cardiac resynchronization therapy: the COAPT Trial. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e007293.
 342. Lerakis S, Kini AS, Asch FM, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Weissman NJ, Rinaldi MJ, Sharma SK, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Tang GHL, Li D, Crowley A, Lindenfeld J, Abraham WT, Mack MJ, Stone GW. Outcomes of transcatheter mitral valve repair for secondary mitral regurgitation by severity of left ventricular dysfunction. *EuroIntervention* 2021;**17**:e335-e342.
 343. Gertz ZM, Herrmann HC, Lim DS, Kar S, Kapadia SR, Reed GW, Puri R, Krishnaswamy A, Gersh BJ, Weissman NJ, Asch FM, Grayburn PA, Kosmidou I, Redfors B, Zhang Z, Abraham WT, Lindenfeld J, Stone GW, Mack MJ. Implications of atrial fibrillation on the mechanisms of mitral regurgitation and response to MitraClip in the COAPT Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2021;**14**:e010300.
 344. Messika-Zeitoun D, lung B, Armoiry X, Trochu JN, Donal E, Habib G, Brochet E, Thibault H, Piriou N, Cormier B, Tribouilloy C, Guerin P, Lefevre T, Maucourt-Boulch D, Vahanian A, Boutitie F, Obadia JF. Impact of mitral regurgitation severity and left ventricular remodeling on outcome after MitraClip implantation: results from the Mitra-FR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:742-752.
 345. 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**:353-362.
 346. Mack MJ, Abraham WT, Lindenfeld J, Bolling SF, Feldman TE, Grayburn PA, Kapadia SR, McCarthy PM, Lim DS, Udelson JE, Zile MR, Gammie JS, Gillinov AM, Glower DD, Heimansohn DA, Suri RM, Ellis JT, Shu Y, Kar S, Weissman NJ, Stone GW. 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.
 347. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, Kar S, Lim DS, Zaroff JG, Mishell JM, Whisenant B, Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Stone GW, Weissman NJ, COAPT Investigators. Echocardiographic outcomes after transcatheter leaflet approximation in patients with secondary mitral regurgitation: the COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2969-2979.
 348. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Celutkiene J, Cleland JG, Dargatzis N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainscak M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsen T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:1254-1269.
 349. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:620-624.
 350. Praz F, Grasso C, Taramasso M, Baumbach A, Piazza N, Tamburino C, Windecker S, Maisano F, Prendergast B. Mitral regurgitation in heart failure: time for a rethink. *Eur Heart J* 2019;**40**:2189-2193.
 351. Adamo M, Grasso C, Capodanno D, Rubbio AP, Scandura S, Giannini C, Fiorelli F, Fiorina C, Branca L, Brambilla N, Bedogni F, Petronio AS, Curello S, Tamburino C. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: insights from the multicenter GRASP-IT registry. *Am Heart J* 2019;**217**:32-41.
 352. Ailawadi G, Lim DS, Mack MJ, Trento A, Kar S, Grayburn PA, Glower DD, Wang A, Foster E, Qasim A, Weissman NJ, Ellis J, Crosson L, Fan F, Kron IL, Pearson PJ, Feldman T, EVEREST II Investigators. One-year outcomes after MitraClip for functional mitral regurgitation. *Circulation* 2019;**139**:37-47.
 353. Iliadis C, Metzke C, Korber MI, Baldus S, Pfister R. Impact of COAPT trial exclusion criteria in real-world patients undergoing transcatheter mitral valve repair. *Int J Cardiol* 2020;**316**:189-194.
 354. Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, Kar S, Asch FM, Lim DS, Nie H, Singhal P, Sundareswaran KS, Weissman NJ, Mack MJ, Stone GW, Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation Investigators. Association of effective regurgitation orifice area to left ventricular end-diastolic volume ratio with transcatheter mitral valve repair outcomes: a secondary analysis of the COAPT Trial. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:427-436.
 355. Jung RG, Simard T, Kovach C, Flint K, Don C, Di Santo P, Adamo M, Branca L, Valentini F, Benito-Gonzalez T, Fernandez-Vazquez F, Estevez-Loureiro R, Berardini A, Conti N, Rapezzi C, Biagini E, Parlow S, Shorr R, Levi A, Manovel A, Cardenal-Piris R, Diaz Fernandez J, Shuvy M, Haberman D, Sala A, Alkhouli MA, Marini C, Bargagna M, Schiavi D, Denti P, Markovic S, Buzzatti N, Chan V, Hynes M, Mesana T, Labinaz M, Pappalardo F, Taramasso M, Hibbert B. Transcatheter mitral valve repair in cardiogenic shock and mitral regurgitation: a patient-level, multicenter analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:1-11.
 356. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Curello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:15-25.
 357. lung B, Messika-Zeitoun D, Boutitie F, Trochu JN, Armoiry X, Maucourt-Boulch D, Obadia JF, Vahanian A. Characteristics and outcome of COAPT-eligible patients in the MITRA-FR Trial. *Circulation* 2020;**142**:2482-2484.
 358. lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014;**30**:962-970.
 359. Abramowitz Y, Jilalawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral annulus calcification. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1934-1941.
 360. Desnos C, lung B, Himbert D, Ducrocq G, Urena M, Cormier B, Brochet E, Ou P, Vahanian A, Bouleti C. Temporal trends on percutaneous mitral commissurotomy: 30 years of experience. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012031.
 361. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zoller B, Sundquist K, Smith JG. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart* 2017;**103**:1696-1703.
 362. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, lung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M, EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:1-25.
 363. Bouleti C, lung B, Laouenan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Garbarz E, Cormier B, Michel PL, Mentre F, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years: development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation* 2012;**125**:2119-2127.
 364. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, Zheng H, Handschumacher MD, Inglessis I, Palacios IF, Weyman AE, Hung J. The echo score revisited: impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation* 2014;**129**:886-895.
 365. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988;**60**:299-308.
 366. Badheka AO, Shah N, Ghatk A, Patel NJ, Chothani A, Mehta K, Singh V, Patel N, Grover P, Deshmukh A, Panaich SS, Savani GT, Bhalara V, Arora S, Rathod A, Desai H, Kar S, Alfonso C, Palacios IF, Grines C, Schreiber T, Rihal CS, Makkar R, Cohen MG, O'Neill W, de Marchena E. Balloon mitral valvuloplasty in the United States: a 13-year perspective. *Am J Med* 2014;**127**:1126.e1-1126.e12.
 367. Tomai F, Gaspardone A, Versaci F, Ghini AS, Altamura L, De Luca L, Goffredo G, Goffredo PA. Twenty year follow-up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty in a large contemporary series of patients with mitral stenosis. *Int J Cardiol* 2014;**177**:881-885.
 368. Bouleti C, lung B, Himbert D, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Garbarz E, Cormier B, Vahanian A. Relationship between valve calcification and long-

- term results of percutaneous mitral commissurotomy for rheumatic mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;**7**:381-389.
369. Bouleti C, lung B, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Garbarz E, Cormier B, Vahanian A. Reinterventions after percutaneous mitral commissurotomy during long-term follow-up, up to 20 years: the role of repeat percutaneous mitral commissurotomy. *Eur Heart J* 2013;**34**:1923-1930.
 370. Kim JY, Kim SH, Myong JP, Kim YR, Kim TS, Kim JH, Jang SW, Oh YS, Lee MY, Rho TH. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1123-1131.
 371. Song H, Kang DH, Kim JH, Park KM, Song JM, Choi KJ, Hong MK, Chung CH, Song JK, Lee JW, Park SW, Park SJ. Percutaneous mitral valvuloplasty versus surgical treatment in mitral stenosis with severe tricuspid regurgitation. *Circulation* 2007;**116**:1246-250.
 372. El Sabbagh A, Reddy YNV, Barros-Gomes S, Borlaug BA, Miranda WR, Pislaru SV, Nishimura RA, Pellikka PA. Low-gradient severe mitral stenosis: hemodynamic profiles, clinical characteristics, and outcomes. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e010736.
 373. Kato N, Padang R, Scott CG, Guerrero M, Pislaru SV, Pellikka PA. The natural history of severe calcific mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:3048-3057.
 374. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease-current management and future challenges. *Lancet* 2016;**387**:1324-1334.
 375. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, Chaves PH, Newman AB, Manolio TA. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J* 2006;**151**:39-47.
 376. Alexis SL, Malik AH, El-Eshmawi A, George I, Sengupta A, Kodali SK, Hahn RT, Khalique OK, Zaid S, Guerrero M, Bapat VN, Leon MB, Adams DH, Tang GHL. Surgical and transcatheter mitral valve replacement in mitral annular calcification: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e018514.
 377. Okuno T, Brugger N, Asami M, Heg D, Siontis GCM, Winkel MG, Lanz J, Grani C, Huber A, Stortecky S, George I, Kodali S, Pilgrim T, Windecker S, Khalique OK, Praz F. Clinical impact of mitral calcium volume in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2021;**15**:356-365.
 378. Bertrand PB, Churchill TW, Yucel E, Namasivayam M, Bernard S, Nagata Y, He W, Andrews CT, Picard MH, Weyman AE, Levine RA, Hung J. Prognostic importance of the transmitral pressure gradient in mitral annular calcification with associated mitral valve dysfunction. *Eur Heart J* 2020;**41**:4321-4328.
 379. Urena M, Himbert D, Brochet E, Carrasco JL, lung B, Nataf P, Vahanian A. Transseptal transcatheter mitral valve replacement using balloon-expandable transcatheter heart valves: a step-by-step approach. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;**10**:1905-1919.
 380. Sud K, Agarwal S, Parashar A, Raza MQ, Patel K, Min D, Rodriguez LL, Krishnaswamy A, Mick SL, Gillinov AM, Tuzcu EM, Kapadia SR. Degenerative mitral stenosis: unmet need for percutaneous interventions. *Circulation* 2016;**133**:1594-1604.
 381. Guerrero M, Urena M, Himbert D, Wang DD, Eleid M, Kodali S, George I, Chakravarty T, Mathur M, Holzhey D, Pershad A, Fang HK, O'Hair D, Jones N, Mahadevan VS, Dumonteil N, Rodes-Cabau J, Piazza N, Ferrari E, Ciaburri D, Nejari M, DeLago A, Sorajja P, Zahr F, Rajagopal V, Whisenant B, Shah PB, Sinning JM, Witkowski A, Eltchaninoff H, Dvir D, Martin B, Attizzani GF, Gaia D, Nunes NSV, Fassa AA, Kerendi F, Pavlides G, Iyer V, Kaddissi G, Witzke C, Wudel J, Mishkel G, Raybuck B, Wang C, Waksman R, Palacios I, Cribier A, Webb J, Bapat V, Reisman M, Makkar R, Leon M, Rihal C, Vahanian A, O'Neill W, Feldman T. 1-Year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1841-1853.
 382. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Dhoble A, Schofer N, Eschenbach L, Bansal E, Murdoch DJ, Ancona M, Schmidt T, Yzeiraj E, Vincent F, Niikura H, Kim WK, Asami M, Unbehaun A, Hirji S, Fujita B, Silaschi M, Tang GHL, Kuwata S, Wong SC, Frangieh AH, Barker CM, Davies JE, Lauten A, Deuschl F, Nombela-Franco L, Rampat R, Nicz PFG, Masson JB, Wijeyesundera HC, Sievert H, Blackman DJ, Gutierrez-Ibanez E, Sugiyama D, Chakravarty T, Hildick-Smith D, de Brito FS, Jr., Jensen C, Jung C, Smalling RW, Arnold M, Redwood S, Kasel AM, Maisano F, Treede H, Ensminger SM, Kar S, Kaneko T, Pilgrim T, Sorajja P, Van Belle E, Prendergast BD, Bapat V, Modine T, Schofer J, Frerker C, Kempfert J, Attizzani GF, Latib A, Schaefer U, Webb JG, Bax JJ, Makkar RR. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J* 2019;**40**:441-451.
 383. Guerrero M, Vemulapalli S, Xiang Q, Wang DD, Eleid M, Cabalka AK, Sandhu G, Salinger M, Russell H, Greenbaum A, Kodali S, George I, Dvir D, Whisenant B, Russo MJ, Pershad A, Fang K, Coylewright M, Shah P, Babaliaros V, Khan JM, Tommaso C, Saucedo J, Kar S, Makkar R, Mack M, Holmes D, Leon M, Bapat V, Thourani VH, Rihal C, O'Neill W, Feldman T. Thirty-day outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated mitral bioprostheses (valve-in-valve), failed surgical rings (valve-in-ring), and native valve with severe mitral annular calcification (valve-in-mitral annular calcification) in the United States: data from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology/ Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;**13**:e008425.
 384. Wang DD, Guerrero M, Eng MH, Eleid MF, Meduri CU, Rajagopal V, Yadav PK, Fifer MA, Palacios IF, Rihal CS, Feldman TE, O'Neill WW. Alcohol septal ablation to prevent left ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement: first-in-man study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:1268-1279.
 385. Khan JM, Babaliaros VC, Greenbaum AB, Foerster JR, Yazdani S, McCabe JM, Paone G, Eng MH, Leshnower BG, Gleason PT, Chen MY, Wang DD, Tian X, Stine AM, Rogers T, Lederman RJ. Anterior leaflet laceration to prevent ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2521-2534.
 386. El Sabbagh A, Eleid MF, Foley TA, Al-Hijji MA, Daly RC, Rihal CS, Said SM. Direct transatrial implantation of balloon-expandable valve for mitral stenosis with severe annular calcifications: early experience and lessons learned. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:162-169.
 387. Praz F, Khalique OK, Lee R, Veeragandham R, Russell H, Guerrero M, Islam AM, Deaton DW, Kaneko T, Kodali SK, Leon MB, Bapat V, Takayama H, Borger MA, George I. Transatrial implantation of a transcatheter heart valve for severe mitral annular calcification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**156**:132-142.
 388. Sorajja P, Gossel M, Babaliaros V, Rizik D, Conradi L, Bae R, Burke RF, Schafer U, Lisko JC, Riley RD, Guyton R, Dumonteil N, Berthoumieu P, Tchetchet D, Blanke P, Cavalante JL, Sun B. Novel transcatheter mitral valve prosthesis for patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1431-1440.
 389. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:433-442.
 390. Song H, Kim MJ, Chung CH, Choo SJ, Song MG, Song JM, Kang DH, Lee JW, Song JK. Factors associated with development of late significant tricuspid regurgitation after successful left-sided valve surgery. *Heart* 2009;**95**:931-936.
 391. Kwak JJ, Kim YJ, Kim MK, Kim HK, Park JS, Kim KH, Kim KB, Ahn H, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: a single-center experience with long-term echocardiographic examinations. *Am Heart J* 2008;**155**:732-737.
 392. Ortiz-Leon XA, Posada-Martinez EL, Trejo-Paredes MC, Ivey-Miranda JB, Pereira J, Crandall I, DaSilva P, Bouman E, Brooks A, Gerardi C, Ugonabo I, Chen W, Houle H, Akar JG, Lin BA, McNamara RL, Lombo-Lievano B, Arias-Godinez JA, Sugeng L. Understanding tricuspid valve remodeling in atrial fibrillation using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:747-755.
 393. Kim JB, Spevack DM, Tunick PA, Bulling JR, Kronzon I, Chinitz LA, Reynolds HR. The effect of transvenous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator lead placement on tricuspid valve function: an observational study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:284-287.
 394. Hoke U, Auger D, Thijssen J, Wolterbeek R, van der Velde ET, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Significant lead-induced tricuspid regurgitation is associated with poor prognosis at long-term follow-up. *Heart* 2014;**100**:960-968.
 395. Anvardeen K, Rao R, Hazra S, Hay K, Dai H, Stoyanov N, Birnie D, Dwivedi G, Chan KL. Prevalence and significance of tricuspid regurgitation post-endocardial lead placement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:562-564.
 396. Prihadi EA, van der Bijl P, Gursoy E, Abou R, Mara Vollema E, Hahn RT, Stone GW, Leon MB, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J* 2018;**39**:3574-3581.

397. Benfari G, Antoine C, Miller WL, Thapa P, Topilsky Y, Rossi A, Michelena HI, Pislaru S, Enriquez-Sarano M. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2019;**140**:196-206.
398. Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, Goedemans L, Mertens BJA, Gursoy E, van Genderen OS, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of right ventricular remodeling and function in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *Circulation* 2019;**140**:836-845.
399. Muraru D, Badano LP, Nagata Y, Surkova E, Nabeshima Y, Genovese D, Otsuji Y, Guida V, Azzolina D, Palermo C, Takeuchi M. Development and prognostic validation of partition values to grade right ventricular dysfunction severity using 3D echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:10-21.
400. Park JB, Lee SP, Lee JH, Yoon YE, Park EA, Kim HK, Lee W, Kim YJ, Cho GY, Sohn DW. Quantification of right ventricular volume and function using single-beat three-dimensional echocardiography: a validation study with cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;**29**:392-401.
401. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004;**147**:218-223.
402. Song JM, Jang MK, Choi YS, Kim YJ, Min SY, Kim DH, Kang DH, Song JK. The vena contracta in functional tricuspid regurgitation: a real-time three-dimensional color Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;**24**:663-670.
403. de Agustin JA, Viliani D, Vieira C, Islas F, Marcos-Alberca P, Gomez de Diego JJ, Nunez-Gil IJ, Almeria C, Rodrigo JL, Luaces M, Garcia-Fernandez MA, Macaya C, Perez de Isla L. Proximal isovelocity surface area by single-beat three-dimensional color Doppler echocardiography applied for tricuspid regurgitation quantification. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;**26**:1063-1072.
404. Chen TE, Kwon SH, Enriquez-Sarano M, Wong BF, Mankad SV. Three-dimensional color Doppler echocardiographic quantification of tricuspid regurgitation orifice area: comparison with conventional two-dimensional measures. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;**26**:1143-1152.
405. Dahou A, Ong G, Hamid N, Avenatti E, Yao J, Hahn RT. Quantifying tricuspid regurgitation severity: a comparison of proximal isovelocity surface area and novel quantitative Doppler methods. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:560-562.
406. Utsunomiya H, Harada Y, Susawa H, Takahari K, Ueda Y, Izumi K, Itakura K, Ikenaga H, Hidaka T, Fukuda Y, Shiota T, Kihara Y. Comprehensive evaluation of tricuspid regurgitation location and severity using vena contracta analysis: a color Doppler three-dimensional transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;**32**:1526-1537.e2.
407. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1342-1343.
408. Nickenig G, Weber M, Lurz P, von Bardeleben RS, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu JN, Nabauer M, Dahou A, Hahn RT. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet* 2019;**394**:2002-2011.
409. Nickenig G, Weber M, Schueler R, Hausleiter J, Nabauer M, von Bardeleben RS, Sotiriou E, Schafer U, Deuschl F, Kuck KH, Kreidel F, Juliard JM, Brochet E, Latib A, Agricola E, Baldus S, Friedrichs K, Vandrangi P, Verta P, Hahn RT, Maisano F. 6-Month outcomes of tricuspid valve reconstruction for patients with severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1905-1915.
410. Santoro C, Marco Del Castillo A, Gonzalez-Gomez A, Monteagudo JM, Hinojar R, Lorente A, Abellas M, Vieitez JM, Garcia Martin A, Casas Rojo E, Ruiz S, Barrios V, Luis Moya J, Jimenez-Nacher JJ, Zamorano Gomez JL, Fernandez-Golfín C. Mid-term outcome of severe tricuspid regurgitation: are there any differences according to mechanism and severity? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:1035-1042.
411. Miura M, Alessandrini H, Alkhodair A, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Himbert D, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickenig G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Rommel KP, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Maisano F, Hahn RT, Taramasso M, TriValve Investigators. Impact of massive or torrential tricuspid regurgitation in patients undergoing transcatheter tricuspid valve intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:1999-2009.
412. Peri Y, Sadeh B, Sherez C, Hochstadt A, Biner S, Aviram G, Ingbir M, Nachmany I, Topaz G, Flint N, Keren G, Topilsky Y. Quantitative assessment of effective regurgitant orifice: impact on risk stratification, and cut-off for severe and torrential tricuspid regurgitation grade. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:768-776.
413. Stocker TJ, Hertell H, Orban M, Braun D, Rommel KP, Ruf T, Ong G, Nabauer M, Deseive S, Fam N, von Bardeleben RS, Thiele H, Massberg S, Lurz P, Hausleiter J. Cardiopulmonary hemodynamic profile predicts mortality after transcatheter tricuspid valve repair in chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:29-38.
414. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:405-409.
415. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, Pislaru S, Park S, Mahoney DW, Biner S, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:1185-1194.
416. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, Keren G, Banai S. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:157-165.
417. Topilsky Y, Inojosa JM, Benfari G, Vaturi O, Maltas S, Michelena H, Mankad S, Enriquez-Sarano M. Clinical presentation and outcome of tricuspid regurgitation in patients with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2018;**39**:3584-3592.
418. Kadri AN, Menon V, Sammour YM, Gajulapalli RD, Meenakshisundaram C, Nusairat L, Mohanane D, Hernandez AV, Navia J, Krishnaswamy A, Griffin B, Rodriguez L, Harb SC, Kapadia S. Outcomes of patients with severe tricuspid regurgitation and congestive heart failure. *Heart* 2019;**105**:1813-1817.
419. Stuge O, Liddicoat J. Emerging opportunities for cardiac surgeons within structural heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;**132**:1258-1261.
420. Kilic A, Saha-Chaudhuri P, Rankin JS, Conte JV. Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg* 2013;**96**:1546-1552.
421. Dreyfus J, Ghalem N, Garbarz E, Cimadevilla C, Nataf P, Vahanian A, Caranhac G, Messika-Zeitoun D. Timing of referral of patients with severe isolated tricuspid valve regurgitation to surgeons (from a French nationwide database). *Am J Cardiol* 2018;**122**:323-326.
422. Antunes MJ, Rodriguez-Palomares J, Prendergast B, De Bonis M, Rosenhek R, Al-Attar N, Barili F, Casselman F, Folliguet T, Iung B, Lancellotti P, Muneretto C, Obadia JF, Pierard L, Suwalski P, Zamorano P, ESC Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. Management of tricuspid valve regurgitation: position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;**52**:1022-1030.
423. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005;**79**:127-132.
424. Van de Veire NR, Braun J, Delgado V, Versteegh MI, Dion RA, Klautz RJ, Bax JJ. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:1431-1439.
425. Chikwe J, Itagaki S, Anyanwu A, Adams DH. Impact of concomitant tricuspid annuloplasty on tricuspid regurgitation, right ventricular function, and pulmonary artery hypertension after repair of mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1931-1938.
426. Badhwar V, Rankin JS, He M, Jacobs JP, Furnary AP, Fazzalari FL, O'Brien S, Gammie JS, Shahian DM. Performing concomitant tricuspid valve repair at the time of mitral valve operations is not associated with increased operative mortality. *Ann Thorac Surg* 2017;**103**:587-593.
427. Brescia AA, Ward ST, Watt TMF, Rosenbloom LM, Baker M, Khan S, Ziese E, Romano M, Bolling SF, Michigan Mitral Research Group. Outcomes of guideline-directed concomitant annuloplasty for functional tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2020;**109**:1227-1232.
428. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, Healy EW, Picard MH, Sundt TM, 3rd, Wasfy JH. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:715-725.
429. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, Miller VM, Nishimura RA. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2953-2960.

430. Dhoble A, Zhao Y, Vejpongsa P, Loghin C, Smalling RW, Estrera A, Nguyen TC. National 10-year trends and outcomes of isolated and concomitant tricuspid valve surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2019;**60**:119-127.
431. Alqahtani F, Berzingi CO, Aljohani S, Hijazi M, Al-Hallak A, Alkhouli M. Contemporary trends in the use and outcomes of surgical treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**.
432. Dreyfus J, Flagiello M, Bazire B, Eggenspieler F, Viau F, Riant E, Mbaki Y, Bohbot Y, Eyharts D, Senage T, Dubrulle H, Nicol M, Doguet F, Nguyen V, Coisne A, Le Tourneau T, Lavie-Badie Y, Tribouilloy C, Donal E, Tomasi J, Habib G, Selton-Suty C, Raffoul R, Iung B, Obadia JF, Messika-Zeitoun D. Isolated tricuspid valve surgery: impact of aetiology and clinical presentation on outcomes. *Eur Heart J* 2020;**41**:4304-4317.
433. Hamandi M, Smith RL, Ryan WH, Grayburn PA, Vasudevan A, George TJ, DiMaio JM, Hutcheson KA, Brinkman W, Szerlip M, Moore DO, Mack MJ. Outcomes of isolated tricuspid valve surgery have improved in the modern era. *Ann Thorac Surg* 2019;**108**:11-15.
434. Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of staging right heart failure in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *JACC Heart Fail* 2020;**8**:627-636.
435. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, Hoercher KJ, Lytle BW, Cosgrove DM, Kouchakos EH. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**127**:674-685.
436. Chang BC, Lim SH, Yi G, Hong YS, Lee S, Yoo KJ, Kang MS, Cho BK. Long-term clinical results of tricuspid valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2006;**81**:1317-1323.
437. Glikson M, Nielsen JC, Michowitz Y, Kronborg MB, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thyle'n I, Tolosana JM, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;doi:10.1093/eurheartj/ehab364.
438. Fam NP, Braun D, von Bardeleben RS, Nabauer M, Ruf T, Connelly KA, Ho E, Thiele H, Lurz P, Weber M, Nickenig G, Narang A, Davidson CJ, Hausleiter J. Compassionate use of the PASCAL transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation: a multicenter, observational, first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:2488-2495.
439. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu JN, Nabauer M, Tang GHL, Biaggi P, Ying SW, Trusty PM, Dahou A, Hahn RT, Nickenig G, TRILUMINATE Investigators. Transcatheter edge-to-edge repair for treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:229-239.
440. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, Kipperman R, Smith R, Lim DS, Gray WA, Narang A, Pislaru SV, Koulgiannis K, Grayburn P, Fowler D, Hawthorne K, Dahou A, Deo SH, Vandragi P, Deuschl F, Mack MJ, Leon MB, Feldman T, Davidson CJ, CLASP TR EFS Investigators. Feasibility study of the transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:345-356.
441. Nickenig G, Weber M, Schuler R, Hausleiter J, Nabauer M, von Bardeleben RS, Sotiriou E, Schafer U, Deuschl F, Alessandrini H, Kreidel F, Juliard JM, Brochet E, Latib A, Montorfano M, Agricola E, Baldus S, Friedrichs KP, Deo SH, Gilmore SY, Feldman T, Hahn RT, Maisano F. Tricuspid valve repair with the Cardioband system: two-year outcomes of the multicentre, prospective TRI-REPAIR study. *EuroIntervention* 2021;**16**:e1264-e1271.
442. Hahn RT, Kodali S, Fam N, Bapat V, Bartus K, Rodes-Cabau J, Dagenais F, Estevez-Loureiro R, Forteza A, Kapadia S, Latib A, Maisano F, McCarthy P, Navia J, Ong G, Peterson M, Petrossian G, Pozzoli A, Reinartz M, Ricciardi MJ, Robinson N, Sievert H, Taramasso M, Agarwal V, Bedard E, Tarantini G, Colli A. Early multinational experience of transcatheter tricuspid valve replacement for treating severe tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2482-2493.
443. Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, Kodali SK, Smith RL, Hausleiter J, Ong G, Boone R, Ruf T, George I, Szerlip M, Nabauer M, Ali FM, Moss R, Bapat V, Schnitzler K, Kreidel F, Ye J, Deva DP, Mack MJ, Grayburn PA, Peterson MD, Leon MB, Hahn RT, Webb JG. Transfemoral transcatheter tricuspid valve replacement with the EVOQUE system: a multicenter, observational, first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:501-511.
444. Lu FL, Ma Y, An Z, Cai CL, Li BL, Song ZG, Han L, Wang J, Qiao F, Xu ZY. First-in-man experience of transcatheter tricuspid valve replacement with lux-valve in high-risk tricuspid regurgitation patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:1614-1616.
445. Rommel KP, Besler C, Noack T, Blazek S, von Roeder M, Fengler K, Ender J, Gutberlet M, Desch S, Borger MA, Thiele H, Lurz P. Physiological and clinical consequences of right ventricular volume overload reduction after transcatheter treatment for tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:1423-1434.
446. Montalto C, Sticchi A, Crimi G, Laricchia A, Khokhar A, Giannini F, Ferlini M, Colombo A, Latib A, Mangieri A. Functional and echocardiographic improvement after transcatheter repair for tricuspid regurgitation: a systematic review and pooled analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2719-2729.
447. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2998-3008.
448. Prihadi EA, Delgado V, Hahn RT, Leipsic J, Min JK, Bax JJ. Imaging needs in novel transcatheter tricuspid valve interventions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:736-754.
449. Hahn RT. State-of-the-art review of echocardiographic imaging in the evaluation and treatment of functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;**9**.
450. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, Kobayashi S, Siegel RJ, Shiota T. Functional tricuspid regurgitation caused by chronic atrial fibrillation: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;**10**.
451. Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *Ann Thorac Surg* 2005;**80**:845-850.
452. Yeter E, Ozlem K, Kilic H, Ramazan A, Acikel S. Tricuspid balloon valvuloplasty to treat tricuspid stenosis. *J Heart Valve Dis* 2010;**19**:159-160.
453. Unger P, Pibarot P, Tribouilloy C, Lancellotti P, Maisano F, Iung B, Pierard L, European Society of Cardiology Council on Valvular Heart Disease. Multiple and mixed valvular heart diseases. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:e007862.
454. Egbe AC, Luis SA, Padang R, Warnes CA. Outcomes in moderate mixed aortic valve disease: is it time for a paradigm shift? *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2321-2329.
455. Egbe AC, Poterucha JT, Warnes CA. Mixed aortic valve disease: midterm outcome and predictors of adverse events. *Eur Heart J* 2016;**37**:2671-2678.
456. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Zahler D, Czerny M, Maurer G, Rosenhek R. Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1489-1495.
457. Unger P, Tribouilloy C. Aortic stenosis with other concomitant valvular disease: aortic regurgitation, mitral regurgitation, mitral stenosis, or tricuspid regurgitation. *Cardiol Clin* 2020;**38**:33-46.
458. Philip JL, Zens T, Lozonschi L, De Oliveira NC, Osaki S, Kohmoto T, Akhter SA, Tang PC. Outcomes of surgical aortic valve replacement for mixed aortic valve disease. *J Thorac Dis* 2018;**10**:4042-4051.
459. Chahine J, Kadri AN, Gajulapalli RD, Krishnaswamy A, Mick S, Perez O, Lak H, Nair RM, Montane B, Tak J, Tuzcu EM, Griffin B, Svensson LG, Harb SC, Kapadia SR. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in mixed aortic valve disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:2299-2306.
460. Yang LT, Enriquez-Sarano M, Scott CG, Padang R, Maalouf JF, Pellikka PA, Michelena HI. Concomitant mitral regurgitation in patients with chronic aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:233-246.
461. Mehr M, Karam N, Taramasso M, Ouarrak T, Schneider S, Lurz P, von Bardeleben RS, Fam N, Pozzoli A, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Plicht B, Eggebrecht H, Baldus S, Senges J, Maisano F, Hausleiter J, TriValve, TRAMI Investigators. Combined tricuspid and mitral versus isolated mitral valve repair for severe MR and TR: an analysis from the TriValve and TRAMI registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:543-550.
462. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, Woo YJ. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. *N Engl J Med* 2017;**377**:1847-1857.

463. Head SJ, Celik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;**38**:2183-2191.
464. Diaz R, Hernandez-Vaquero D, Alvarez-Cabo R, Avanzas P, Silva J, Moris C, Pascual I. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**158**:706-714.e18.
465. David TE, Ouzounian M, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Late results of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**157**:201-208.
466. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart* 2019;**105**:1432-1436.
467. Duan L, Doctor JN, Adams JL, Romley JA, Nguyen LA, An J, Lee MS. Comparison of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. *Am J Cardiol* 2021;**146**:22-28.
468. Pasciolla S, Zizza LF, Le T, Wright K. Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin after bioprosthetic valve replacements. *Clin Drug Investig* 2020;**40**:839-845.
469. Russo V, Carbone A, Attena E, Rago A, Mazzone C, Proietti R, Parisi V, Scotti A, Nigro G, Golino P, D'Onofrio A. Clinical benefit of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. *Clin Ther* 2019;**41**:2549-2557.
470. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, Lancellotti P, Sondergaard L, Ludman PF, Tamburino C, Piazza N, Hancock J, Mehilli J, Byrne RA, Baumbach A, Kappetein AP, Windecker S, Bax J, Haude M. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;**38**:3382-3390.
471. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller FA, Jr., Nakatani S, Quinones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M, American Society of Echocardiography's G, Standards C, Task Force on Prosthetic V, American College of Cardiology Cardiovascular Imaging C, Cardiac Imaging Committee of the American Heart A, European Association of E, European Society of C, Japanese Society of E, Canadian Society of E, American College of Cardiology F, American Heart A, European Association of E, European Society of C, Japanese Society of E, Canadian Society of E. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;**22**:975-1014.
472. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;**89**:635-641.
473. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, Chow J, Ng RP, Tse TF. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation* 1985;**72**:1059-1063.
474. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobbmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F, RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;**369**:1206-1214.
475. Iung B, Rodes-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J* 2014;**35**:2942-2949.
476. Caldeira D, David C, Santos AT, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;**12**:650-659.
477. Laffort P, Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Deville C, Bonnet J, Baudet E. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:739-746.
478. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:5-33.
479. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Lepore C, Hall RJ, Vahanian A, Working Groups on Valvular Heart Disease; Thrombosis and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;**26**:2463-2471.
480. Torella M, Torella D, Chiodini P, Franciulli M, Romano G, De Santo L, De Feo M, Amarelli C, Sasso FC, Salvatore T, Ellison GM, Indolfi C, Cotrufo M, Nappi G. LOWERing the INtensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERINGIT" Trial. *Am Heart J* 2010;**160**:171-178.
481. Puskas J, Gerdtsch M, Nichols D, Quinn R, Anderson C, Rhenman B, Fermin L, McGrath M, Kong B, Hughes C, Sethi G, Wait M, Martin T, Graeve A, PROACT Investigators. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anti-coagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**147**:1202-1210; discussion 1210-1201.
482. Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist C, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, Bradford K, Tyndel S, Alonso-Coello P, Ansell J, Beyth R, Bernardo A, Christensen TD, Cromheecke ME, Edson RG, Fitzmaurice D, Gadisseur AP, Garcia-Alamino JM, Gardiner C, Hasenkam JM, Jacobson A, Kaatz S, Kamali F, Khan TI, Knight E, Kortke H, Levi M, Matchar D, Menendez-Jandula B, Rakovac I, Schaefer C, Siebenhofer A, Souto JC, Sunderji R, Gin K, Shalansky K, Voller H, Wagner O, Zittermann A. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;**379**:322-334.
483. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Vesely SK, Schulman S, Kovacs MJ, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Silingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;**150**:293-300.
484. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, Ten Berg J, Grove EL, Weiss TW, Collet JP, Andreotti F, Gulba DC, Lip GYH, Husted S, Vilahur G, Morais J, Verheugt FWA, Lanus A, Al-Shahi Salman R, Steg PG, Huber K, ESC Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017;**38**:1455-1462.
485. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2469-2473.
486. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD003464.
487. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;**170**:1433-1441.
488. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;**373**:823-833.
489. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C, Authors/Task Force

- Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;**35**:2383-2431.
490. Gellatly RM, Leet A, Brown KE. Fondaparinux: an effective bridging strategy in heparin-induced thrombocytopenia and mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2014;**33**:118.
491. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, Douglas PS, Peterson ED, DEcIDE AVR Research Team. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:971-977.
492. Merie C, Kober L, Skov Olsen P, Andersson C, Gislason G, Skov Jensen J, Torp-Pedersen C. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA* 2012;**308**:2118-2125.
493. Christersson C, James SK, Lindhagen L, Ahlsson A, Friberg O, Jeppsson A, Stahle E. Comparison of warfarin versus antiplatelet therapy after surgical bioprosthetic aortic valve replacement. *Heart* 2020;**106**:838-844.
494. Rafiq S, Steinbruchel DA, Lilleor NB, Moller CH, Lund JT, Thijs JJ, Kober L, Olsen PS. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial. *Thromb Res* 2017;**150**:104-110.
495. Maes F, Stabile E, Ussia GP, Tamburino C, Pucciarelli A, Masson JB, Marsal JR, Barbanti M, Cote M, Rodes-Cabau J. Meta-analysis comparing single versus dual antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2018;**122**:310-315.
496. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Tousek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Chan Pin Yin D, Swaans MJ, Rensing B, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, Ten Berg JM. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020;**383**:1447-1457.
497. Dangas GD, Tijssen JGP, Wohrle J, Sondergaard L, Gilard M, Mollmann H, Makkar RR, Herrmann HC, Giustino G, Baldus S, De Backer O, Guimaraes AHC, Gullestad L, Kini A, von Lewinski D, Mack M, Moreno R, Schafer U, Seeger J, Tchetche D, Thomitzek K, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Wildgoose P, Volkl AA, Zazula A, van Amsterdam RGM, Mehran R, Windecker S, GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;**382**:120-129.
498. Pagnesi M, Moroni F, Beneduce A, Giannini F, Colombo A, Weisz G, Latib A. Thrombotic risk and antithrombotic strategies after transcatheter mitral valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:2388-2401.
499. Guimaraes HP, Lopes RD, de Barros ESPGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Hoffmann-Filho CR, de Lemos Soares Patriota R, Leiria TLL, Lamprea D, Precoma DB, Atik FA, Silveira FS, Farias FR, Barreto DO, Almeida AP, Zilli AC, de Souza Neto JD, Cavalcante MA, Figueira F, Kojima FCS, Damiani L, Santos RHN, Valeis N, Campos VB, Saraiva JFK, Fonseca FH, Pinto IM, Magalhaes CC, Ferreira JFM, Alexander JH, Pavanetto R, Cavalcanti AB, Berwanger O, RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 2020;**383**:2117-2126.
500. Shim CY, Seo J, Kim YJ, Lee SH, De Caterina R, Lee S, Hong GR; Explore the Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients after Heart Valve Repair or Bioprosthetic Valve Replacement (ENAVLE) study group. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.01.127.
501. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Tousek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Chan Pin Yin D, Swaans MJ, Rensing B, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, Ten Berg JM. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020;**382**:1696-1707.
502. Jochheim D, Barbanti M, Capretti G, Stefanini GG, Hapfelmeier A, Zadrozny M, Baquet M, Fischer J, Theiss H, Todaro D, Chieffo A, Presbitero P, Colombo A, Massberg S, Tamburino C, Mehili J. Oral anticoagulant type and outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:1566-1576.
503. van der Wall SJ, Olsthoorn JR, Heuts S, Klautz RJM, Tomsic A, Jansen EK, Vonk ABA, Sardari Nia P, Klok FA, Huisman MV. Antithrombotic therapy after mitral valve repair: VKA or aspirin? *J Thromb Thrombolysis* 2018;**46**:473-481.
504. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Kaatz S, Douketis J, Jacobson A, Petersen H, REGIMEN Investigators. Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anticoagulants (from the REGIMEN Registry). *Am J Cardiol* 2008;**102**:883-889.
505. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;**381**:1107-1115.
506. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eckels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;**375**:2423-2434.
507. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;**380**:1509-1524.
508. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1619-1629.
509. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimtz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;**394**:1335-1343.
510. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sorensen R, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;**129**:1577-1585.
511. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H, AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;**381**:1103-1113.
512. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliquet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehili J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;**42**:1289-1367.
513. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention* 2015;**11**:381-390.
514. Lau GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K, ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;**21**:192-193.

515. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M, Nordio F, Mercuri MF, Antman E, Giugliano RP, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. *Circulation* 2017;**135**: 1273-1275.
516. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J* 2015;**36**:1822-1830.
517. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY, Fauchier L. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2016;**115**:1056-1063.
518. Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves: a meta-analysis. *Circulation* 2017;**135**:714-716.
519. Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, Freeman WK, Suri R, Michelena H, Brown R, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1203-1211.
520. Butnaru A, Shaheen J, Tzivoni D, Tauber R, Bitran D, Silberman S. Diagnosis and treatment of early bioprosthetic malfunction in the mitral valve position due to thrombus formation. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1439-1444.
521. Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Garcia Del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, Al-Qoofi F, Genereux P, Maluenda G, Thoenes M, Paradis JM, Chamandi C, Serra V, Dumont E, Cote M. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (Aspirin Versus Aspirin β Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;**10**:1357-1365.
522. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, Treede H, Sarano ME, Feldman T, Wijesundera HC, Topilsky Y, Aupart M, Reardon MJ, Mackensen GB, Szeto WY, Kornowski R, Gammie JS, Yoganathan AP, Arbel Y, Borger MA, Simonato M, Reisman M, Makkar RR, Abizaid A, McCabe JM, Dahle G, Aldea GS, Leipsic J, Pibarot P, Moat NE, Mack MJ, Kappetein AP, Leon MB, VIVID Investigators. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation* 2018;**137**:388-399.
523. Tam DY, Dharma C, Rocha RV, Ouzounian M, Wijesundera HC, Austin PC, Chikwe J, Gaudino M, Fremes SE. Transcatheter VIV versus redo surgical AVR for the management of failed biological prosthesis: early and late outcomes in a propensity-matched cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:765-774.
524. Bleiziffer S, Simonato M, Webb JG, Rodes-Cabau J, Pibarot P, Kornowski R, Windecker S, Erlebach M, Duncan A, Seiffert M, Unbehaun A, Frerker C, Conzelmann L, Wijesundera H, Kim WK, Montorfano M, Latib A, Tchetché D, Allali A, Abdel-Wahab M, Orvin K, Stortecky S, Nissen H, Holzamer A, Urena M, Testa L, Agrifoglio M, Whisenant B, Sathananthan J, Napodano M, Landi A, Fiorina C, Zittermann A, Veulemans V, Sinning JM, Saia F, Brecker S, Presbitero P, De Backer O, Sondergaard L, Bruschi G, Franco LN, Petronio AS, Barbanti M, Cerillo A, Spargias K, Schofer J, Cohen M, Munoz-Garcia A, Finkelstein A, Adam M, Serra V, Teles RC, Champagnac D, Iadanza A, Chodor P, Eggebrecht H, Welsh R, Caixeta A, Salizzoni S, Dager A, Auffret V, Cheema A, Ubben T, Ancona M, Rudolph T, Gummert J, Tseng E, Noble S, Bunc M, Roberts D, Kass M, Gupta A, Leon MB, Dvir D. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic valves. *Eur Heart J* 2020;**41**:2731-2742.
525. Hirji SA, Percy ED, Zogg CK, Malarczyk A, Harloff MT, Yazdchi F, Kaneko T. Comparison of in-hospital outcomes and readmissions for valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement vs. reoperative surgical aortic valve replacement: a contemporary assessment of real-world outcomes. *Eur Heart J* 2020;**41**:2747-2755.
526. Barbanti M, Costa G, Picci A, Criscione E, Reddavid C, Valvo R, Todaro D, Deste W, Condorelli A, Scalia M, Licciardello A, Politi G, De Luca G, Strazzeri O, Motta S, Garretto V, Veroux P, Giaquinta A, Giuffrida A, Sgroi C, Leon MB, Webb JG, Tamburino C. Coronary cannulation after transcatheter aortic valve replacement: the RE-ACCESS Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2542-2555.
527. De Backer O, Landes U, Fuchs A, Yoon SH, Mathiasen ON, Sedaghat A, Kim WK, Pilgrim T, Buzzatti N, Ruile P, El Sabbagh A, Barbanti M, Fiorina C, Nombela-Franco L, Steinvil A, Finkelstein A, Montorfano M, Maurovich-Horvat P, Kofoed KF, Blanke P, Bunc M, Neumann FJ, Latib A, Windecker S, Sinning JM, Norgaard BL, Makkar R, Webb JG, Sondergaard L. Coronary access after TAVR-in-TAVR as evaluated by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2528-2538.
528. Jawitz OK, Gulack BC, Grau-Sepulveda MV, Matsouka RA, Mack MJ, Holmes DR, Jr., Carroll JD, Thourani VH, Brennan JM. Reoperation after transcatheter aortic valve replacement: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Database. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:1515-1525.
529. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, Barbanti M, Latib A, Schaefer U, Rodes-Cabau J, Treede H, Piazza N, Hildick-Smith D, Himbert D, Walther T, Hengstenberg C, Nissen H, Bekerjian R, Presbitero P, Ferrari E, Segev A, de Weger A, Windecker S, Moat NE, Napodano M, Wilbring M, Cerillo AG, Brecker S, Tchetché D, Lefevre T, De Marco F, Fiorina C, Petronio AS, Teles RC, Testa L, Laborde JC, Leon MB, Kornowski R, Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014;**312**:162-170.
530. Ye J, Cheung A, Yamashita M, Wood D, Peng D, Gao M, Thompson CR, Munt B, Moss RR, Blanke P, Leipsic J, Dvir D, Webb JG. Transcatheter aortic and mitral valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves: an 8-year single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:1735-1744.
531. Simonato M, Whisenant B, Ribeiro HB, Webb JG, Kornowski R, Guerrero M, Wijesundera H, Sondergaard L, De Backer O, Villablanca P, Rihal C, Eleid M, Kempfert J, Unbehaun A, Erlebach M, Casselman F, Adam M, Montorfano M, Ancona M, Saia F, Ubben T, Meincke F, Napodano M, Codner P, Schofer J, Pelletier M, Cheung A, Shuvy M, Palma JH, Gaia DF, Duncan A, Hildick-Smith D, Veulemans V, Sinning JM, Arbel Y, Testa L, de Weger A, Eltchaninoff H, Hemery T, Landes U, Tchetché D, Dumontel N, Rodes-Cabau J, Kim WK, Spargias K, Kourkovi P, Ben-Yehuda O, Teles RC, Barbanti M, Fiorina C, Thukkani A, Mackensen GB, Jones N, Presbitero P, Petronio AS, Allali A, Champagnac D, Bleiziffer S, Rudolph T, Iadanza A, Salizzoni S, Agrifoglio M, Nombela-Franco L, Bonaros N, Kass M, Bruschi G, Amabile N, Chhatrwalla A, Messina A, Hirji SA, Andreas M, Welsh R, Schoels W, Hellig F, Windecker S, Stortecky S, Maisano F, Stone GW, Dvir D. Transcatheter mitral valve replacement after surgical repair or replacement: comprehensive midterm evaluation of valve-in-valve and valve-in-ring implantation from the VIVID Registry. *Circulation* 2021;**143**:104-116.
532. Sengupta A, Yazdchi F, Alexis SL, Percy E, Premkumar A, Hirji S, Bapat VN, Bhatt DL, Kaneko T, Tang GHL. Reoperative mitral surgery versus transcatheter mitral valve replacement: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e019854.
533. Urena M, Vahanian A, Brochet E, Ducrocq C, lung B, Himbert D. Current indications for transcatheter mitral valve replacement using transcatheter aortic valves: valve-in-valve, valve-in-ring, and valve-in-mitral annulus calcification. *Circulation* 2021;**143**:178-196.
534. Little SH, Bapat V, Blanke P, Guerrero M, Rajagopal V, Siegel R. Imaging guidance for transcatheter mitral valve intervention on prosthetic valves, rings, and annular calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:22-40.
535. Fallon JM, DeSimone JP, Brennan JM, O'Brien S, Thibault DP, DiScipio AW, Pibarot P, Jacobs JP, Malenka DJ. The incidence and consequence of prosthesis-patient mismatch after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2018;**106**:14-22.
536. Flameng W, Herregods MC, Vercalsteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010;**121**:2123-2129.
537. Zorn GL, 3rd, Little SH, Tadros P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, Kleiman NS, Oh JK, Popma JJ, Adams D, Huang J, Reardon MJ. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: a randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;**151**:1014-1022, 1023. e1-3.
538. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Kappetein AP. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J* 2012;**33**:1518-1529.
539. Sorajja P, Bae R, Lesser JA, Pedersen WA. Percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation: patient selection, techniques and outcomes. *Heart* 2015;**101**:665-673.
540. Ruiz CE, Hahn RT, Berrebi A, Borer JS, Cutlip DE, Fontana G, Gerosa G, Ibrahim R, Jelmin V, Jilani H, Jolicoeur EM, Kliger C, Kronzon I, Leipsic J, Maisano F, Millan X, Nataf P, O'Gara PT, Pibarot P, Ramee SR, Rihal CS, Rodes-Cabau J, Sorajja P, Suri R, Swain JA, Turi ZG, Tuzcu EM, Weissman NJ, Zamorano JL, Serruys PW, Leon MB, Paravalvular Leak Academic Research Consortium.

- Clinical trial principles and endpoint definitions for paravalvular leaks in surgical prosthesis. *Eur Heart J* 2018;**39**:1224-1245.
541. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, Jilalawi H, Shiota T, Abramowitz Y, Jorgensen TH, Rami T, Israr S, Fontana G, de Knecht M, Fuchs A, Lyden P, Trento A, Bhatt DL, Leon MB, Makkar RR, Resolve, SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017;**389**:2383-2392.
 542. Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Devasenapathy N, Bahl VK, Airan B. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J* 2013;**34**:1557-1566.
 543. Laplace G, Lafitte S, Labeque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, Roques X, Roudaut R. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1283-1290.
 544. Petrescu I, Egbe AC, Ionescu F, Nkomo VT, Greason KL, Pislaru C, Pelliikka PA, Connolly HM, Pislaru SV. Long-term outcomes of anticoagulation for bioprosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:857-866.
 545. Sellers SL, Turner CT, Sathananthan J, Cartlidge TRG, Sin F, Bouchareb R, Mooney J, Norgaard BL, Bax JJ, Bernatchez PN, Dweck MR, Granville DJ, Newby DE, Lauck S, Webb JG, Payne GW, Pibarot P, Blanke P, Seidman MA, Leipsic JA. Transcatheter aortic heart valves: histological analysis providing insight to leaflet thickening and structural valve degeneration. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:135-145.
 546. De Backer O, Dangas GD, Jilalawi H, Leipsic JA, Terkelsen CJ, Makkar R, Kini AS, Veien KT, Abdel-Wahab M, Kim WK, Balan P, Van Mieghem N, Mathiasen ON, Jeger RV, Arnold M, Mehran R, Guimaraes AHC, Norgaard BL, Kofoed KF, Blanke P, Windecker S, Sondergaard L, GALILEO-4D Investigators. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;**382**:130-139.
 547. Alkhouli M, Rihal CS, Zack CJ, Eleid MF, Maor E, Sarraf M, Cabalka AK, Reeder GS, Hagler DJ, Maalouf JF, Nkomo VT, Schaff HV, Said SM. Transcatheter and surgical management of mitral paravalvular leak: long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;**10**:1946-1956.
 548. Dakik HA, Chehab O, Eldirani M, Sbeity E, Karam C, Abou Hassan O, Msheik M, Hassan H, Msheik A, Kaspar C, Makki M, Tamim H. A new index for preoperative cardiovascular evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:3067-3078.
 549. Tashiro T, Pislaru SV, Blustin JM, Nkomo VT, Abel MD, Scott CG, Pelliikka PA. Perioperative risk of major non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis: a reappraisal in contemporary practice. *Eur Heart J* 2014;**35**:2372-2381.
 550. Eugene M, Urena M, Abtan J, Carrasco JL, Ghodbane W, Nataf P, Vahanian A, Himbert D. Effectiveness of rescue percutaneous balloon aortic valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis and acute heart failure. *Am J Cardiol* 2018;**121**:746-750.
 551. Kolte D, Khera S, Vemulapalli S, Dai D, Heo S, Goldsweig AM, Aronow HD, Elmariah S, Inglessis I, Palacios IF, Thourani VH, Sharaf BL, Gordon PC, Abbott JD. Outcomes following urgent/emergent transcatheter aortic valve replacement: insights from the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:1175-1185.
 552. Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, Cha S, Khandheria BK, Chaliki HP. Cardiac risk in patients aged >75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2010;**105**:1159-1163.
 553. Tarantini G, Nai Fovino L, Tellaroli P, Fabris T, Iliceto S. Asymptomatic severe aortic stenosis and noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2016;**117**:486-488.
 554. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;**39**:3165-3241.
 555. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, De Backer J, Otto C, Marelli A, Jondeau G, Budts W, Grewal J, Sliwa K, Parsonage W, Maggioni AP, van Hagen I, Vahanian A, Tavazzi L, Elkayam U, Boersma E, Hall R. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2019;**40**:3848-3855.
 556. van Hagen IM, Thorne SA, Taha N, Youssef G, Elnagar A, Gabriel H, Elrakshy Y, Iung B, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW, ROPAC Investigators and EORP Team. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: results from the registry of pregnancy and cardiac disease. *Circulation* 2018;**137**:806-816.
 557. Orwat S, Diller GP, van Hagen IM, Schmidt R, Tobler D, Greutmann M, Jonkaitiene R, Elnagar A, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW, Baumgartner H, ROPAC Investigators. Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis: from the Multinational ROPAC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1727-1737.
 558. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;**26**:914-920.
 559. McKellar SH, MacDonald RJ, Michelena HI, Connolly HM, Sundt TM, 3rd. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events. *Am J Cardiol* 2011;**107**:96-99.
 560. Fuchs A, Urena M, Chong-Nguyen C, Kikoine J, Brochet E, Abtan J, Fischer Q, Ducrocq G, Vahanian A, Iung B, Himbert D. Valve-in-valve and valve-in-ring transcatheter mitral valve implantation in young women contemplating pregnancy. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;**13**:e009579.
 561. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Goland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojarska O, Al Mahmeed WA, Balint HO, Ashour Z, Baumgartner H, Boersma E, Johnson MR, Hall R; ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;**132**:132-142.
 562. Elassy SM, Elmidany AA, Elbawab HY. Urgent cardiac surgery during pregnancy: a continuous challenge. *Ann Thorac Surg* 2014;**97**:1624-1629.