ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИМПЛАНТАЦИИ ЗОНТИЧНЫХ УСТРОЙСТВ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА В УШКО ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ахмедов Ш. Д.¹, Баталов Р. Е.¹, Андреев С. Л.¹, Луговский В. А.¹, Афанасьев С. А.¹, Реброва Т. Ю.¹, Ваизов В. Х.¹, Роговская Ю. В.¹, Лотков А. И.², Кудряшов А. Н.³, Попов С. В.¹

Цель. Разработать и провести предклинические испытания зонтичного устройства (ЗУ) для окклюзии ушка левого предсердия (УЛП) у крупных экспериментальных животных, как профилактический метод лечения ишемических инсультов.

Материал и методы. Исследование выполнено на свиньях породы "крупная белая", n=7, весом 98±4 кг. Было использовано отечественное ЗУ со средними размерами. Длина самого окклюдера в нераскрытом состоянии равняется 48 мм, в раскрытом — 28-32 мм и диаметром от 31-35 мм. ЗУ устанавливалось в УЛП путем пункции бедренной вены и межпредсердной перегородки под рентгеноскопическим и ультразвуковым контролем. После имплантации окклюдера в течение 16 недель проводилось оценка поведенческих реакций и аппетита. В проспективном наблюдении, выполнялся забор крови для изучения воспалительного ответа, и ультразвуковое исследование сердца. В группе контроля было 3 свиней. Через 16 недель животные выводились из эксперимента для морфо-функционального изучения сердца. С целью изучения цитотоксичности проводилось гистологическое исследование лимфатических узлов, печени и почек.

Результаты. По результатам УЗИ отмечено, что установка окклюдера значимо не повлияла на показатели гемодинамики животных. Исследования крови показали достоверные изменения в первые недели после операции, с нормализацией показателей через 12 недель после начала исследования. Данные аутопсии и микроскопии образцов не показали значимых воспалительных или дегенеративных изменений, как в тканях сердца, так и внутренних органов. Документировано удовлетворительное "врастание" ЗУ с ровной гладкой поверхностью эндокарда со стороны левого предсердия.

Заключение. Опыт предклинического использования отечественного ЗУ показал, как конструкторскую, так и функциональную его эффективность с целью возможного использования у больных с высоким риском инсультов этиологией которых являются тромбы, находящиеся в УЛП. Процедура имплантации ЗУ не представляет высокой сложности при достаточной квалификации персонала и техническом обеспечении рентгеноперационной.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 70–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-70-74>

Ключевые слова: зонтичное устройство, тромбоз эмболии, окклюдер, кардиология, эксперимент.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; ²ФГБУ науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, Томск; ³ООО Ангиолайн, Новосибирск, Россия.

Ахмедов Ш. Д. — д.м.н., профессор, в.н.с., заместитель директора по инновационной деятельности и стратегическому развитию, Баталов Р. Е. — к.м.н., с.н.с., Андреев С. Л.* — к.м.н., с.н.с., Луговский В. А. — врач, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с., Ваизов В. Х. — к.м.н., врач ультразвуковой и функциональной диагностики, Роговская Ю. В. — к.м.н., врач патологоанатом, Лотков А. И. — д.ф.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Кудряшов А. Н. — директор, Попов С. В. — директор НИИ кардиологии, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ.

*Автор, ответственный за переписку: anselen@rambler.ru

ЗУ — зонтичное устройство, УЗИ — ультразвуковое исследование, УЛП — ушко левого предсердия, ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 04.04.2016

Рецензия получена 26.04.2016

Принята к публикации 28.04.2016

FIRST TIME EXPERIMENTAL IMPLANTING OF LOCALLY DEVELOPED LEFT ATRIUM OCCLUDERS

Akhmedov Sh. D.¹, Batalov R. E.¹, Andreev S. L.¹, Lugovsky V. A.¹, Afanasiev S. A.¹, Rebrova T. Yu.¹, Vaizov V. Kh.¹, Rogovskaya Yu. V.¹, Lotkov A. I.², Kudryashov A. N.³, Popov S. V.¹

Aim. To develop and preclinically test an occluder of the left atrium appendage (LAA) in experiment on big animals, as prevention treatment of ischemic strokes.

Material and methods. The study was done on the pigs "big white" breed, n=7, mass 98±4 kg. The locally Russian-made device and placement equipment were used. The length of occluder itself, packed, is 48 mm, opened — 28-32 mm and diameter 31-35 mm. The occluder was placed into LAA via puncture of femoral vein and interatrial septum under x-ray and ultrasound control. After implanting of the occluder, during 16 weeks the behavior and appetite of animals were controlled. In prospective study the blood was collected for inflammatory response control, and ultrasound examination of the heart. Controls were 3 swines. In 16 weeks the animals were withdrawn from experiment for morpho-functional investigation of the heart. For cytotoxicity study, histology was done of limphatic nodes, liver and kidneys.

Results. By ultrasound imaging it was shown that occluder placement did not significantly influence hemodynamics of animals. Blood tests showed non-significant changes during the first weeks after surgery, with normalized values in 12

weeks. Autopsy and microscopy did not show significant inflammatory and degenerative changes in the heart, as in internal organs. There was satisfactory "ingrowth" of the occluder with smooth plain surface of endocardium from the side of the left atrium.

Conclusion. The experience of occluder preclinical test showed its construction and functional effectiveness for the aim of further usage in patients with high risk of cardioembolic strokes due to LAA thrombosis. The procedure of occluder implanting is simple if the personnel is skilled enough and there is proper equipment.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 70–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-70-74>

Key words: occluder, thromboembolism, umbrella device, cardiology, experiment.

¹RI Cardiology, Tomsk; ²Institute of Physics of Strength and Material Science, Tomsk; ³JSC "Angioline", Novosibirsk, Russia.

По данным статистики, в мире более чем у 6 миллионов человек выставляется диагноз инсульта, включая и Россию, где этот диагноз регистрируется каждые полторы минуты [1]. Установлено, что в более чем 90% случаев источником кардиоэмболического инсульта являются мелкие тромбы, формирующиеся в ушке левого предсердия (УЛП). Основная причина их образования — фибрилляция предсердий (ФП). В лечении ФП и ее осложнений в настоящее время широко используются медикаментозные методы, направленные на восстановление синусового ритма, профилактику пароксизмов ФП, контроль частоты желудочкового ритма и на предупреждение тромбоэмболических осложнений [2]. Однако возможности медикаментозной терапии ограничены, действие антиаритмических препаратов часто отличается малой эффективностью, побочными эффектами, в том числе и проаритмическим действием [3]. В ряде случаев риск инсульта у пациентов с ФП можно предотвратить, правильно подобрав антикоагулянтную терапию, но сложность назначения, уровень эффективности и риск развития осложнений заставляет врачей искать альтернативные способы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [4, 5].

В настоящее время такой альтернативой анти-тромботической терапии является эндоваскулярная окклюзия устья УЛП зонтичными устройствами (ЗУ). Эти устройства эффективно защищают пациента от сердечно-сосудистых катастроф, связанных с ФП, без необходимости пожизненной антикоагулянтной терапии. На данный момент, на российском рынке имеется два типа таких устройств. Это окклюдер “Amplatzer cardiac plug” производства AGA Medical Corporation США [6] и окклюдер “Watchman device” производства Atritech, Plymouth [7]. Однако следует признать, что коммерческая стоимость этих устройств препятствует их широкому внедрению в клиническую практику.

Решением проблемы доступности ЗУ могла бы стать разработка и внедрение в клиническую практику отечественных окклюдеров УЛП.

Материал и методы

Представленные в работе материалы получены в ходе экспериментальных исследований проведенных на свиньях-самцах породы крупная белая. Выбор животных был обоснован большой степенью сходства сердечно-сосудистой системы и гематологических показателей свиней и человека [8, 9]. Возраст на момент начала эксперимента — 7 месяцев. Средний вес составил 98 ± 4 кг. Каждое животное имело ветеринарное свидетельство (форма № 4) с указанием обработки и проведенных вакцинаций.

Для имплантации использовали окклюдеры ЗУ-ЛП. Это изделие разработано ООО “Ангиолайн”. Для его изготовления используется нитиноловая трубка.

Рис. 1. Внешний вид окклюдера ЗУ-ЛП.

Рис. 2. Рентгеновское изображение зонтичного устройства, имплантированного в УЛП.

Окклюдер имеет симметричное строение с одной проксимальной корзиной, выполненной из криволинейных тонких сегментов (рис. 1). В конструкции окклюдера вдоль сегментов предусмотрены шипы для фиксации. Размер используемого окклюдера был определен в ходе предварительного исследования сердца животных.

Были сформированы основная группа и группа ложно оперированных животных. Животным основной группы ($n=3$), в УЛП имплантировали окклюдер. Имплантацию проводили через бедренную вену животных, используя катетерную технику под рентгеноскопическим и ультразвуковым контролем (рис. 2). Все манипуляции с катетерами выполняли в условиях рентгенооперационной используя рентгеновский кардиохирургический комплекс “Arcadis Avantic Gen2” (Siemens, Германия) и рентгеновский аппарат Allura CV20 со станцией электрофизиологического контроля. Через 2 недели, 4 и 12 недель животным основной группы выполняли ультразвуковое исследование сердца. Использовали ультразвуковые системы “Envisor HD”

Таблица 1

Показатели свертывающей системы крови в динамике исследования

Группа животных		Показатели			
		Фибриноген (г/л)	Протромбиновое время (сек)	ПТИ (%)	МНО
Референсные значения		Видовые стандарты неизвестны			
Интактные животные (исходное состояние) n=7		7,4±0,68	13,2±0,16	125,4±2,2	0,79±0,08
Ложно оперированные животные n=4	По окончании операционного вмешательства	7,6±0,66	12,4±0,10	129,0±2,7	0,80±0,07
	Через 12 нед. после операции	7,8±0,72	12,3±0,08	128±4,2	0,72±0,07
Животные с имплантацией испытуемого изделия n=3	По окончании операционного вмешательства	7,7±0,67	12,6±0,11	124±6,4	0,76±0,05
	2 нед. после операции	10,9±0,81	14,1±0,15	113,5±4,4	0,86±0,07
	4 нед. после операции	8,5±0,70	12,1±0,09	132±3,7	0,71±0,06
	Через 12 нед. после операции	7,9±0,65	12,2±0,10	131±4,0	0,71±0,08

Сокращения: ПТИ — протромбиновый индекс, МНО — международное нормализованное отношение.

(Philips, трансторакальный датчик S3 1-3 MHz, чреспищеводный датчик S6-2 TEE) и MyLab 30 CV (Esaote, трансторакальный датчик PA230E 1-4 МГц, чреспищеводный датчик TEE 1323-8 МГц).

Ложно оперированным животным (n=4), проводили аналогичный объём внутрисосудистых и внутрисердечных манипуляций, но ЗУ в УЛП не устанавливалось.

Все манипуляции связанные с установкой ЗУ и последующим проведением инструментальных исследований выполнялись в условиях общей анестезии животных.

На этапе формирования групп животных, сразу после окончания хирургических вмешательств, а затем через 2, 4 и 12 недель у животных из бедренной вены проводили забор крови. Процедуру проводили в стерильных условиях, используя вакутейнеры и одноразовые гематологические системы. Все последующие биохимические и гематологические исследования проводили в специализированной лаборатории, используя стандартное оборудование и методики. Определяли показатели свертывающей системы крови, гематологические показатели и присутствие цитокинов.

Через 12 недель после имплантации окклюдера или ложной операции животных выводили из эксперимента согласно ГОСТ Р ИСО 10993-2. Забор сердца животного осуществлялся в течение 1 часа после его смерти. Сердце животного использовали для морфометрического изучения УЛП.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1. Полученные данные имели распределение отличное от нормального. Достоверность различий, полученных данных оценивали с использованием непараметрического критерия Уилкоксона для зависимых выборок.

Результаты

Результаты исследования проб крови, отражающие состояние свертывающей системы, гематологические показатели и цитокины крови животных на момент включения в исследование представлены в таблицах 1-3. Значения показателей свертывающей системы

крови и содержанию цитокинов в сыворотке крови для используемого вида лабораторных животных референсные значения не установлены. Однако полученные различия по этим показателям между животными не имели значимых индивидуальных различий. При этом, по гематологическим показателям, согласно полученным данным, животные отобранные для эксперимента, соответствовали референсным значениям характерным для интактных животных данного вида.

Было установлено, что показатели свертывающей системы крови (табл. 1) после завершения операционного вмешательства значимо не отличались от исходных значений. Некоторое изменение данных показателей по сравнению с исходным значением отмечено через 2 недели в основной группе животных. Однако уже через 4 недели отмеченное различие исчезало, а к концу наблюдения показатели и ложно оперированных, и животных с установленным изделием были сопоставимы с их исходными значениями.

Близкая к показателям свертывающей системы крови динамика в послеоперационном периоде была получена для показателей отражающих содержания цитокинов (табл. 2). Так, у ложно оперированных животных мы не выявили значимых различий ни по одному из рассматриваемых цитокинов. Напротив, у животных основной группы (имплантация окклюдера) уже к окончанию первой недели наблюдения было зафиксировано выраженное увеличение всех определяемых цитокинов. Их высокое содержание сохранилось и через четыре недели после имплантации. Однако к окончанию периода наблюдений (12 недель после имплантации) содержание цитокинов уже значимо не отличалось от исходных значений.

Несколько иная динамика в послеоперационном периоде была получена для гематологических показателей (табл. 3). Здесь изменения и у ложно оперированных, и у животных с установленным ЗУ, были выявлены в пробах, взятых уже сразу после окончания хирургических манипуляций. Однако через 2 недели выявленные различия имели явную тенденцию к снижению. В даль-

Таблица 2

Показатели содержания цитокинов в сыворотке крови в динамике исследования

Группа животных		Показатели			
		Фактор некроза опухоли (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	IL-1 β (пг/мл)	IL-8 (пг/мл)
Референсные значения		Видовые стандарты не известны			
Интактные животные (исходное состояние) n=7		134,0 $\pm$ 15,4	125,0 $\pm$ 18,3	87,8 $\pm$ 9,8	67,4 $\pm$ 9,8
Ложно оперированные животные n=4	По окончании операционного вмешательства	145,4 $\pm$ 14,7	139,4 $\pm$ 12,6	91,3 $\pm$ 11,5	76,9 $\pm$ 12,0
	Через 12 нед. после операции	135,6 $\pm$ 12,4	118,3 $\pm$ 10,1	83,73 $\pm$ 9,6,5	69,5 $\pm$ 8,6
Животные с имплантацией испытуемого изделия n=3	По окончании операционного вмешательства	137,7 $\pm$ 8,5	125,8 $\pm$ 16,8	85,7 $\pm$ 9,9	70,5 $\pm$ 10,3
	2 нед. после операции	278,4 $\pm$ 17,7	327,4 $\pm$ 20,0	214,4 $\pm$ 18,2	258 $\pm$ 19,5
	4 нед. после операции	195,6 $\pm$ 14,8	224,7 $\pm$ 11,5	167,8 $\pm$ 13,4	158,4 $\pm$ 16,2
	Через 12 нед. после операции	126,8 $\pm$ 10,8	134,4 $\pm$ 14,6	75,3 $\pm$ 8,5	72,1 $\pm$ 6,9

Таблица 3

Динамика гематологических показателей животных в динамике исследования

Группа животных		Показатели			
		Количество эритроцитов X10 ⁶ /мм ³	Гемоглобин г/л	Количество лейкоцитов X10 ³ /мм ³	Количество тромбоцитов X10 ³ /мм ³
Референсные значения		5-8	100-140	7-20	296-616
Интактные животные (исходное состояние) n=7		6,41 $\pm$ 0,05	118,8 $\pm$ 1,3	24,8 $\pm$ 1,2	336 $\pm$ 5,8
Ложно оперированные животные n=4	По окончании операционного вмешательства	6,12 $\pm$ 0,07	110 $\pm$ 1,0	9,2 $\pm$ 0,9	417 $\pm$ 7,3
	Через 12 нед. после операции	6,42 $\pm$ 0,08	117 $\pm$ 1,2	22,1 $\pm$ 1,9	338 $\pm$ 6,3
Животные с имплантацией испытуемого изделия n=3	По окончании операционного вмешательства	4,99 $\pm$ 0,05	105 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 0,7	460 $\pm$ 8,1
	2 нед. после операции	5,85 $\pm$ 0,04	116 $\pm$ 1,0	19,4 $\pm$ 1,2	381 $\pm$ 6,8
	4 нед. после операции	6,12 $\pm$ 0,05	99 $\pm$ 0,9	11,2 $\pm$ 1,0	360 $\pm$ 5,9
	Через 12 нед. после операции	6,34 $\pm$ 0,06	116 $\pm$ 1,4	21,7 $\pm$ 2,1	276 $\pm$ 4,7

нейшем, показатели ложно оперированных животных и животных с установленным ЗУ не различались и были сопоставимы с исходными значениями.

В таблице 4 приведены данные эхокардиографического исследования сердца у животных основной группы после имплантации. Из представленных в таблице результатов видно, что установка ЗУ ни у одного из животных практически не повлияла на показатели внутрисердечной гемодинамики.

На рисунке 3 представлен типичный вид ЗУ через 12 недель после имплантации. Морфологическое исследование сердец животных основной группы после их выведения из эксперимента показало, что во всех случаях импланты обнаруживались в УЛП без дислокации. Устройства полностью перекрывали просвет УЛП, повреждение эндокарда и миокарда не обнаруживалось. Тромботические наложения отсутствовали, купол ЗУ на большей его части был покрыт эндотелиальным слоем с переходом на стенку левого предсердия (ЛП).

Обсуждение

Анализ гематологических и биохимических показателей полученных на этапе начала нашего исследования свидетельствует о том, что животные, включенные в основную и ложно-оперированную группу были

Таблица 4

Показатели гемодинамики животных основной группы до и после имплантации ЗУ

Животные	Срок наблюдения	Вес, кг	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	МОК, л/мин
1	исходно	98	120	49	61	5,5
	2 неделя	104	118	50	57	5,0
	4 неделя	109	125	53	57	5,0
	12 неделя	128	133	57	55	5,1
2	исходно	91	123	51	61	4,9
	2 неделя	97	105	49	56	4,7
	4 неделя	104	128	50	54	4,8
	12 неделя	122	132	55	52	4,6
3	исходно	95	119	52	59	4,9
	2 неделя	101	105	49	56	4,7
	4 неделя	106	120	51	55	4,8
	12 неделя	123	130	54	56	4,9

сопоставимы не только по морфометрическим параметрам но и по своему состоянию. На хирургические вмешательства животные вполне ожидаемо отреагировали изменением гематологических и биохимических показателей. Причем у животных с имплантацией окклюдера изменения гематологических показателей

Рис. 3. Внешний вид зонтичного устройства через 12 недель после имплантации.

в ранние сроки после вмешательства были более значимы, что, видимо, обусловлено спецификой проводимых манипуляций. Нужно отметить факт сопоставимости исходных значений гематологических показателей и показателей свертывающей системы крови с аналогичными показателями в конце наблюдения. Это обстоятельство свидетельствует о том, что имеющееся различие в хирургических манипуляциях не сказалось на состоянии организма животных. В то же время присутствие импланта сказалось на развитии иммунной реакции. Так, на основании полученных данных можно вполне однозначно говорить об отсутствии системной иммунологической реакции организма ложно-оперированных животных. Для животных основной группы, напротив, по истечении первой недели после имплантации было характерно увеличение всех определяемых цитокинов, но к окончанию периода наблюдений их значения нормализовались. Отмеченная динамика дает основание считать, что выявленные изменения обусловлены сохраняющимся после имплантации механическим воздействием ЗУ на эндокард сердца животных, а не его токсическим эффектом. Вероятно, через 4 недели после имплантации ЗУ окончательно фиксируется пролиферирующими клетками эндотелия и прекращается его механическое воздействие на эндокард что проявляется

в снижении, а затем и нормализации содержания цитокинов в сыворотке крови. Изменения гематологических и биохимических показателей согласуются с результатами других исследователей, изучавших влияние организма свиньи на внутрисосудистые имплантации изделий медицинского назначения [10].

Анализ данных эхокардиографического исследования сердца всех животных основной группы однозначно свидетельствует в пользу того, что присутствие в полости ушка ЗУ используемой конструкции не оказывает значимого влияния на показатели внутрисердечной гемодинамики. Это обстоятельство, очевидно, может толковаться в пользу использования окклюдеров для закрытия ушка предсердий. Результаты морфометрических исследований иссеченных сердец свидетельствуют о том, что со стороны эпикардиальной части УЛП в месте контакта металлической части ЗУ со стенкой предсердия мы не выявили никаких признаков воспаления и спаечного процесса. Клеточный слой эндокарда равномерно выстилает купол ЗУ. Полученные результаты дают основание сделать заключение об отсутствии отрицательной реакции мягких тканей ЛП экспериментальных животных на металлическую часть имплантированных ЗУ, спустя 12 недель после операционного вмешательства. Есть все основания считать, что при таком результате имплантации будет достигнуто полное исключение риска генерации тромбов со стороны УЛП без значимых изменений внутрисердечной гемодинамики. Результат не уступает данным, описанным в литературе [6, 7], но получен с использованием отечественной разработки.

Проведенная экспериментальная работа показала, что отечественное ЗУ (окклюдер) с помощью катетерной техники может быть успешно имплантировано в УЛП. Устройство не нарушает показатели внутрисердечной гемодинамики по истечении 12 недель после имплантации, обеспечивает достижение полной обтурации ЛП и эндотелизацию поверхности самого устройства. Имплантация отечественного ЗУ в УЛП может быть рекомендована для использования в клинической практике после соответствующих исследований.

Литература

- Gukov AO, Zhdanov AM. The possibility of permanent pacing in prevention of atrial fibrillation and flutter. *Gazette arrhythmology*, 2000, 16: 78-84. Russian (Гуков А.О., Жданов А.М. Возможности постоянной кардиостимуляции в профилактике фибрилляции и трепетания предсердий. *Вестник аритмологии*, 2000, 16: 78-84).
- Jektor H, Hajdbjuhel' H, Van de Verf. Survival analysis and classification of mortality in patients with antiarrhythmic therapy. *Progress in biomedical research*. 1997; 2: 67-73. Russian (Эктор Х., Хайдбюхель Х., Ван де Верф Ф. Анализ выживаемости и классификация смертности пациентов при антиаритмической терапии. *Progress in biomedical research*. 1997; 2: 67-73).
- Wolf P. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke The Framingham study. *Neurology*. 1978; 28: 973.
- The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation// *European Heart Journal* 2010; 31: 2369-429.
- Zhirov IV, Cherkavskaja OV, Rudenko BA, et al. Non-pharmacological prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. *Cardiology*. 2012; 9: 64-8. Russian (Жиров И.В., Черкавская О.В., Руденко Б.А. и др. Нефармакологические способы профилактики тромбоземболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2012; 9: 64-8).
- Savchenko AP, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Endovascular exclusion left atrial appendage device WATCHMAN Device. The first clinical experience. *Bulletin of Radiology*. 2012; 3: 42-5. Russian (Савченко А.П., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Эндоваскулярная изоляция ушка левого предсердия устройством WATCHMAN Device. Первый клинический опыт. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2012; 3: 42-5).
- Perk G, Biner S, Kronzon I, et al. Catheter-based left atrial appendage occlusion procedure: role of echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2012; 13(2): 132-8.
- Alvarez L, Saucedo R, Aranega A, et al. The swine heart: the papillo-tendino-valvular system of the right ventricle. *Anatomia Histologia Embryologia* 22, 319-23.
- Bowman TA, Hughes HC. Ventriculo-atrial conduction in swine during cardiac pacing: animal model for retrograde conduction. *American Heart Journal* 108, 337-41.
- Belohlavek M, Jiamsripong P, McMahon EM, et al. Lerman Ultrasound-Guided Placement of a Renal Artery Stent Using an Intracardiac Probe for Transvascular Imaging. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2011; 5: 215-7.