

На правах рукописи

Симонян Георгий Юрьевич

Сравнение результатов эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия технологически различными устройствами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском кардиоэмболического инсульта

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021 г

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (директор – д.м.н. Драпкина О.М.) в отделе нарушений сердечного ритма и проводимости.

Научный руководитель:

ДАВТЯН Карпет Воваевич - доктор медицинских наук, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

ЧАПУРНЫХ Александр Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации;

САПЕЛЬНИКОВ Олег Валерьевич - доктор медицинских наук, руководитель лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Защита состоится «___»_____2022 г. в часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117977, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, дом 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117977, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, дом 27.

Автореферат разослан «___»_____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Сапелкин С.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Фибрилляция предсердий (ФП) – распространённое нарушение сердечного ритма, которое связано со значительным повышением риска инсульта и/или системных эмболий (СЭ) и смерти.

Источником тромбоемболий при ФП чаще всего (в 90% случаев при неклапанной ФП) является ушко левого предсердия (УЛП), которое представляет собой вырост стенки левого предсердия (ЛП), похожий на слепой мешок (Glotzer T.V. et al., 2009). Основным способом профилактики тромбоэмболических осложнений у больных ФП является длительная (фактически пожизненная) антикоагулянтная терапия. Многочисленные исследования показали, что лечение антикоагулянтами значительно снижает риск инсульта/СЭ, но при этом нередко сопровождается побочными эффектами, среди которых самыми опасными являются геморрагические осложнения, которые в ряде случаев могут оказаться фатальными. Поэтому в таких случаях актуальны способы немедикаментозной профилактики инсульта, одним из которых является эндоваскулярная имплантация специальных устройств, изолирующих УЛП, называемых окклюдерами.

В настоящее время во всём мире для изоляции УЛП чаще всего используют 2 вида окклюдеров: Watchman Device (Boston Scientific, Natwick, MA, USA) и Amplatzer Cardiac Plug (ACP) (St. Jude Medical, Plymouth, MA, USA). Были проведены несколько крупных исследований по изучению эффективности и безопасности имплантации данных устройств в сравнении с антикоагулянтной терапией. На сегодняшний день Watchman – единственное из окклюзирующих устройств, изученное в двух РКИ PROTECT-AF (Holmes D.R. et al., 2009) и PREVAIL (Holmes D.R. et al., 2014). Рандомизированные исследования с участием окклюдера ACP (ELIGIBLE, ACP) ещё продолжаются. Прямые сравнения этих двух окклюзирующих устройств в рамках проспективных РКИ пока отсутствуют, однако в разных странах уже проведены и продолжаются их прямые сравнения в рамках регистров и наблюдательных когортных исследований реальной клинической практики.

В нашей стране в 2015–2017 гг. впервые был создан регистр с участием 5 медицинских центров из разных регионов, в рамках которого сравнили ближайшие и отдалённые исходы имплантации окклюдеров Watchman и ACP у пациентов с неклапанной ФП, которые не могут длительно принимать пероральные антикоагулянты. Полученные результаты представлены в данной научной работе.

Цель исследования: прямое сравнение результатов эндоваскулярной имплантации двух окклюзирующих устройств для изоляции ушка левого предсердия (Watchman и Amplatzer

Cardiac Plug) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта, у которых отсутствует возможность длительной антикоагулянтной терапии.

Задачи исследования:

1. Сравнить технический успех процедуры при имплантации окклюдеров Watchman и Amplatzer Cardiac Plug в ушко левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.
2. Сравнить частоту интраоперационных осложнений при имплантации окклюдеров Watchman и Amplatzer Cardiac Plug в ушко левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.
3. Сравнить эффективность профилактики системных тромбоэмболий после имплантации окклюдеров Watchman и Amplatzer Cardiac Plug в ушко левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий при 12-месячном проспективном наблюдении.
4. Сравнить безопасность имплантации окклюдеров Watchman и Amplatzer Cardiac Plug в ушко левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий при 12-месячном проспективном наблюдении.
5. Сравнить данные линейных размеров ушка левого предсердия, полученные интраоперационно с помощью ангиографии с данными чреспищеводного ультразвукового исследования.
6. Оценить влияние опыта медицинского центра на безопасность имплантации окклюдеров Watchman и Amplatzer Cardiac Plug в ушко левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий при 12-месячном проспективном наблюдении.

Научная новизна. Впервые в мире в рамках многоцентрового проспективного 12-месячного исследования выполнено прямое сравнение эффективности и безопасности двух окклюдирующих устройств для изоляции УЛП (Watchman и Amplatzer Cardiac Plug) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта, у которых отсутствует возможность длительной антикоагулянтной терапии.

Практическая значимость. Показано, что при 100%-ном техническом успехе процедуры имплантация окклюдера Amplatzer Cardiac Plug сопровождалась более высокой частотой интраоперационных осложнений. Имплантация устройства Watchman оказалась успешной в 97,2% случаев, но не приводила к интраоперационным осложнениям.

Выявлено, что результаты интраоперационного измерения линейных размеров УЛП методом прямой ангиографии хорошо коррелируют с таковыми, полученными при помощи чреспищеводной эхокардиографии, т. е. метод прямой ангиографии не уступает по точности чреспищеводной эхокардиографии.

Показано влияние опыта медицинского центра на безопасность имплантации окклюдеров Amplatzer Cardiac Plug в ушко левого предсердия. Клиническим центрам, не имеющим предыдущего опыта имплантации окклюдеров ушка левого предсердия, не рекомендовано имплантировать окклюдеры Amplatzer Cardiac Plug.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научно-практическую работу отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Утверждение темы диссертации состоялось 08.04.2021 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России и 20.04.2021 г на заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в т. ч. 3 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК. Основные результаты работы также представлены в виде докладов на российских и международных конференциях: CSI Focus LAA (г. Франкфурт, 2018 г.), Европейском конгрессе аритмологов (г. Лиссабон, 2020 г.), II Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (г. Томск, 2021 г.), IX Всероссийский съезд аритмологов (г. Санкт-Петербург, 2021 г.).

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 112 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырёх глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, состоящего из 4 российских и 112 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 12 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа является открытым многоцентровым проспективным нерандомизированным сравнительным исследованием, которое проводилось в период с мая 2015 г. по декабрь 2017 г. в 5 центрах РФ.

Исследование выполнено в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения (правила GCP – Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом.

Исследование спонсировано Министерством здравоохранения Российской Федерации, которое выбрало клиники, участвующие в данном исследовании, и разделило количество включенных пациентов по клиникам.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- пароксизмальная, персистирующая или постоянная форма неклапанной ФП;

- высокий риск инсульта/СЭ (сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 у мужчин и ≥ 3 у женщин);
- отсутствие возможности длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском инсульта;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- тяжёлые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года;
- патология клапанного аппарата сердца, требующая хирургической коррекции;
- отказ от участия в исследовании.

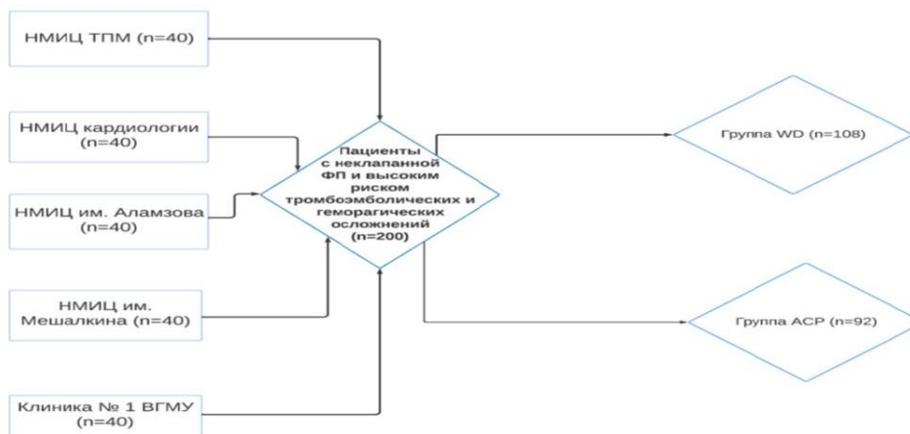


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

После проведения предварительного обследования всем пациентам выполнена имплантация одного из окклюдировочных устройств – Watchman (Boston Scientific, Natwick, MA, USA) или Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, Plymouth, MA, USA). Соответственно, пациенты были распределены на 2 группы: WD (n=108) и АСР (n=92) (рис. 1). Исследование было нерандомизированным, поэтому выбор окклюдировочного устройства оставался на усмотрение врача в зависимости от анатомии ушка и навыков конкретной оперирующей бригады.

Оценивали технический успех процедуры, критериями которого считали: 1) правильную пространственную ориентацию и стабильность окклюдера; 2) изоляцию УЛП; 3) отсутствие остаточного кровотока диаметром более 5 мм.

Учитывали наличие интраоперационных осложнений, непосредственно связанных с проведением вмешательства. В качестве возможных осложнений рассматривали инсульт, гемоперикард, дислокацию устройства, воздушную эмболию, повреждение пищевода или крупных сосудов, большое кровотечение с потребностью в гемотрансфузии или неотложном хирургическом вмешательстве, смерть, связанную с процедурой.

После успешной имплантации ОУЛП пациентам назначали антитромботическую терапию, которая не была строго регламентирована протоколом исследования и оставалась на усмотрение лечащего врача.

Длительность проспективного наблюдения составила 12 месяцев. За период наблюдения были предусмотрены контрольные визиты через 45, 90 и 180 дней после вмешательства, а также телефонный контакт с пациентом либо его родственниками через 12 месяцев (рис. 2).

В качестве событий первичной конечной точки эффективности профилактики СЭ рассматривали: 1) инсульт/СЭ; 2) тромбоз устройства; 3) смерть, связанную с процедурой.

Тромбоз устройства верифицировали при помощи ЧП-ЭхоКГ, которую проводили во время контрольных визитов через 45 и 180 дней.

В качестве событий вторичной конечной точки эффективности рассматривали: 1) неудачу имплантации ОУЛП; 2) наличие остаточного кровотока в УЛП; 3) госпитализацию по поводу сердечно-сосудистого заболевания; 4) сердечно-сосудистую смерть; 5) смерть от любых причин.

В качестве событий первичной конечной точки безопасности рассматривали: 1) смерть, связанную с процедурой; 2) гемоперикард; 3) дислокацию устройства.

В качестве событий вторичной конечной точки безопасности рассматривали большие кровотечения, к которым относили фатальные, жизнеугрожающие и серьезные геморрагии.

Также рассчитывали показатель «чистая клиническая выгода», который представлял собой суммарную частоту событий первичных конечных точек эффективности и безопасности: 1) инсульта/СЭ; 2) тромбоза устройства; 3) смерти, связанной с процедурой; 4) гемоперикарда; 5) дислокации устройства.

Характеристика пациентов.

В исследование включили 200 пациентов с неклапанной ФП (56% мужчин) в возрасте от 40 до 86 лет (средний возраст 67 ± 8 лет), при этом 80% из них были старше 60 лет. В таблице 1 показаны основные характеристики пациентов, включённых в исследование.

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа АСР (n=92)	p
Возраст, годы (M \pm SD)	66,8 \pm 7,8	67,0 \pm 7,9	66,7 \pm 7,6	0,488
Мужской пол, n (%)	112 (56%)	59 (54,6%)	53 (57,6%)	0,672
Форма ФП, n (%):				0,539
Пароксизмальная	58 (29%)	30 (27,8%)	28 (30,4%)	
Персистирующая	49 (24,5%)	24 (22,2%)	25 (27,2%)	
Постоянная	93 (46,5%)	54 (50%)	39 (42,4%)	
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc*	4 (3; 5) 4,01 \pm 1,58	4 (3; 5) 3,99 \pm 1,64	4 (3; 5) 4,03 \pm 1,51	0,670

Сумма баллов по шкале HAS-BLED*	3 (2; 3) 2,87 ± 1,02	3 (2; 4) 2,98 ± 0,93	3 (2; 3) 2,74 ± 1,12	0,076
Высокий риск кровотечений (HAS-BLED ≥3 баллов)	124 (62%)	74 (68,5%)	50 (54,3%)	0,040
Кровотечения в анамнезе, n (%)	79 (39,5%)	36 (33,3%)	43 (46,7%)	0,053
Артериальная гипертензия, n (%)	166 (83%)	98 (90,7%)	68 (73,9%)	0,002
Степень АГ, % (n=166):				0,011
1	24 (14,5%)	8 (8,2%)	16 (23,5%)	
2	44 (26,5%)	31 (31,6%)	13 (19,1%)	
3	98 (59%)	59 (60,2%)	39 (57,4%)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	60 (30%)	33 (30,6%)	27 (29,3%)	0,853
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	33 (16,5%)	19 (17,6%)	14 (15,2%)	0,652
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	67 (33,5%)	32 (29,6%)	35 (38%)	0,209
Вид нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, % (n=67):				
Ишемический	51 (76,1%)	21 (65,6%)	30 (85,7%)	0,054
Геморрагический	8 (11,9%)	5 (15,6%)	3 (8,6%)	0,464
ТИА	12 (17,9%)	7 (21,9%)	5 (14,3%)	0,418
2 эпизода нарушения мозгового кровообращения	4 (6%)	1 (3,1%)	3 (8,6%)	0,615
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	150 (75%)	73 (67,6%)	77 (83,7%)	0,009
Функциональный класс ХСН, % (n=147):				0,125
1	9 (6,1%)	7 (9,9%)	2 (2,6%)	
2	100 (68%)	44 (62%)	56 (73,7%)	
3	38 (25,9%)	20 (28,2%)	18 (23,7%)	
Эрозивный гастрит, n (%)	30 (15%)	4 (3,7%)	26 (28,3%)	<0,001

* результаты представлены как Me (25%; 75%) и $M \pm SD$

Таблица 1 – Характеристика пациентов с неклапанной ФП (n=200).

Как следует из таблицы 1, в исследование включили пациентов с высоким риском не только инсульта, но и кровотечений. Каждый третий пациент с ФП уже перенёс эпизод нарушения мозгового кровообращения, в т. ч. четверо пациентов перенесли по 2 эпизода. Несмотря на то, что между группами WD и АСР имелись статистически значимые различия по частоте АГ и ХСН, риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, в которую включены оба заболевания, оказался практически одинаковым в обеих группах и составил в среднем 4 балла

Распределение пациентов между медицинскими центрами, участвующими в исследовании были идентичные – по 40 пациентов в каждом. Распределение видов устройств между медицинскими центрами, участвующими в исследовании, отражено в таблице 2 (вместо названия медицинских учреждений будут упоминаться «клиника» с номерами от 1 до 5).

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа АСР (n=92)
Клиника №1	40 (20%)	20 (18,5%)	20 (21,7%)

Клиника №2	40 (20%)	33 (30,6%)	7 (7,6%)
Клиника №3	40 (20%)	18(16,75%)	22 (23,9%)
Клиника №4	40 (20%)	38 (35,2%)	2 (2,2%)
Клиника №5	40 (20%)	0	40 (43,5%)

Таблица 2 – Распределение пациентов между медицинскими центрами, участвующими в исследовании (n=200)

Распределение пациентов между медицинскими центрами было одинаковым, однако частота имплантации устройств WD и АСР оказалась различной, что было обусловлено предпочтениями и выбором медицинского персонала. Медицинские центры имели различный предыдущий опыт имплантации окклюдеров УЛП, в связи с этим были определены критерии деления на опытный и неопытный центр.

Опытным считалась клиника, которая выполнила 50 и более имплантаций ОУЛП. Среди медицинских центров, участвовавших в данном исследовании, было 3 центра, выполнивших более 50 процедур имплантации ОУЛП, 1 из центров выполнил менее 50 подобных имплантаций, и 1 клиника не имела предыдущего опыта имплантации ОУЛП.

Перед имплантацией окклюдера всем пациентам выполнили трансторакальную и чреспищеводную ЭхоКГ. При проведении ЧП-ЭхоКГ у всех больных верифицировали отсутствие тромбоза в ЛП и его ушке.

После успешной имплантации окклюдера 197 пациентам назначили антитромботическую терапию (табл. 3).

Препараты	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа АСР (n=92)	Р
АСК + клопидогрел	95 (48,2%)	43 (41%)	52 (56,5%)	0,029
АСК + клопидогрел + варфарин	7 (3,6%)	5 (4,8%)	2 (2,2%)	0,452
Варфарин	22 (11,2%)	18 (17,1%)	4 (4,3%)	0,004
ППОАК	34 (17,3%)	21 (20%)	13(14,1%)	0,277
ППОАК + АСК	21 (10,7%)	11 (12%)	10 (9,5%)	0,581
Без антитромботической терапии	18 (9,1%)	8 (7,6%)	10 (10,9%)	0,430

Таблица 3 – Частота и структура антитромботической терапии после успешной имплантации окклюдера (n=197).

Из таблицы 3 видно, что после успешной имплантации окклюдера антитромботическая терапия была назначена у 90,9% пациентов, при этом примерно в половине случаев использовали комбинацию АСК и клопидогрела, частота назначения которой оказалась значимо выше в группе АСР, что, видимо, связано с тем, что именно эта стратегия антитромботического лечения является изученной и рекомендованной при имплантации

окклюдера АСР. Аналогично в группе WD существенно чаще использовали монотерапию варфарином, что, вероятно, обусловлено тем, что при имплантации устройства Watchman до его эндотелизации рекомендовано назначение варфарина в сочетании с антиагрегантной терапией, но для снижения риска кровотечений врачами, скорее всего, был сделан выбор в пользу монотерапии варфарином. Важно подчеркнуть, что назначение антитромботической терапии не было регламентировано протоколом исследования и оставалось на усмотрение лечащего врача.

Имплантация окклюзирующего устройства.

В нашей работе использовались два вида окклюзирующих устройств: Watchman device (Boston Scientific, Natick, MA, USA) и Amplatzer Cardiac Plug (ACP) (St. Jude Medical, Plymouth, MA, USA).

Имплантация ОУЛП проводится в условиях рентгеноперационной под внутривенной или местной анестезией и постоянным эхокардиографическим (ЧП-ЭхоКГ или внутрисердечная ЭхоКГ) и рентгеноскопическим контролем. Доступ осуществляется посредством пункции бедренной вены, через которую в верхнюю полую вену проводится диагностический проводник 0,014, по которому проводится катетер SL0 для проведения пункции межпредсердной перегородки. Пункцию МПП выполняют под контролем ЧП-ЭхоКГ, использование которой помогает определить оптимальную для пунктирования точку. Во время процедуры после пункции МПП вводится нефракционированный гепарин (стартовая доза 100 ЕД/кг) под контролем показателя АСТ (active coagulation time, время свёртываемости крови).

После пункции МПП через SL0 в ЛП проводится диагностический проводник 0,014 в левую верхнюю легочную вену. По проводнику катетер SL0 проводится в ЛП. После пункции МПП в ЛП вводят контрастное вещество для уточнения анатомии УЛП. Затем через катетер для транссептальной пункции в левое предсердие проводится диагностический проводник в левую верхнюю легочную вену и происходит замена катетера на систему доставки окклюдера.

Для выбора подходящего по диаметру устройства оценивают линейные размеры устья, шейки и глубины УЛП при помощи ЧП-ЭхоКГ, прямой ангиографии и/или КТ. ЧП-ЭхоКГ признана «золотым стандартом» для интраоперационной оценки анатомии и размеров УЛП, поэтому результаты, полученные при помощи данного метода, являются приоритетными и имеют решающее значение при определении типа и размера окклюдера (Meier B. et al, 2014).

Размер выбранного устройства должен быть, по крайней мере, на 10–20% больше измеренного диаметра. Подходящее по диаметру устройство устанавливается в устье УЛП. После полного раскрытия окклюдера обязательно проводят так называемый *tug*-тест для оценки его устойчивости внутри УЛП. Во время проведения данного теста окклюдер тянут в полость левого предсердия и отпускают. Во время выполнения данного теста окклюдер и УЛП должны

демонстрировать одновременное перемещение и не должна происходить дислокация окклюдера. В идеале устройство не должно выступать более чем на 4–7 мм за пределы устья УЛП, а остаточный кровоток не должен превышать 5 мм. После подтверждения оптимального позиционирования устройство отсоединяется от системы доставки.

Методы статистического анализа.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы SPSS 23.0 for Windows (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных признаков проанализировали при помощи одновыборочного теста Колмогорова-Смирнова. При параметрическом распределении признака вычисляли среднее (M) и стандартное отклонение (SD); результаты представлены как $M \pm SD$. Для качественных порядковых и количественных признаков, вид распределения которых не соответствовал параметрическому, вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль); результаты представлены как Me (25%; 75%). В ряде случаев для наглядности порядковые переменные представлены одновременно как Me (25%; 75%) и $M \pm SD$. При сравнении двух групп использовали критерий Манна-Уитни для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера или хи-квадрат Пирсона – для качественных и порядковых. Динамику качественных показателей оценивали при помощи критерия хи-квадрат МакНемара. Взаимосвязи между переменными анализировали, используя корреляционный анализ по Спирмену. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера; для сравнения кривых выживаемости применяли логранговый критерий. Различия считали статистически значимыми при двустороннем значении $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности имплантации устройств для окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Технический успех имплантации ОУЛП.

Окклюзирующие устройства были успешно имплантированы у 197 из 200 пациентов (табл. 3). В группе АСР частота успешной имплантации составила 100%. В группе WD окклюдеры успешно имплантированы у 105 (97,2%) из 108 пациентов. Во всех трёх случаях неудачной имплантации в группе WD происходила дислокация устройства Watchman во время tug-теста, несмотря на несколько попыток репозиции. Эти пациенты были исключены из дальнейшего анализа эффективности и безопасности.

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа АСР (n=92)	P

Успешная имплантация ОУЛП, n (%)	197 (98,5%)	105 (97,2%)	92 (100%)	0,251
Остаточный кровоток в УЛП, n (%)	2 (1%)	2 (1,9%)	0	0,501
Максимальный уровень АСТ, секунды (M ± SD)	333,0 ± 67,8	332,0 ± 51,9	334,4 ± 83,6	0,481
Объём контрастного вещества, мл (M ± SD)	165,0 ± 63,0	168,7 ± 70,2	160,7 ± 53,5	0,348

Таблица 4 – Интраоперационные характеристики имплантации ОУЛП (n=200)

Как видно из таблицы 4, группы WD и АСР были полностью сопоставимы по основным интраоперационным характеристикам.

Во время вмешательства линейные размеры УЛП определяли двумя методами: ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии; результаты представлены в таблице 5.

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа АСР (n=92)	P
Размер устья УЛП по данным ЧП-ЭхоКГ (1), мм*	21,7 ± 4,2	21,5 ± 3,6	21,9 ± 4,8	0,672
Размер устья УЛП по данным прямой ангиографии (2), мм*	21,5 ± 4,4	21,3 ± 4,0	21,6 ± 4,7	0,702
p ₁₋₂ для устья УЛП	0,588	0,615	0,713	
Размер шейки УЛП по данным ЧП-ЭхоКГ (1), мм*	20,2 ± 3,6	19,6 ± 2,6	20,6 ± 4,1	0,124
Размер шейки УЛП по данным прямой ангиографии (2), мм*	19,7 ± 4,0	19,3 ± 3,1	19,9 ± 4,5	0,289
p ₁₋₂ для шейки УЛП	0,363	0,518	0,444	
Глубина УЛП по данным ЧП-ЭхоКГ (1), мм*	29,2 ± 8,3	30,1 ± 5,7	28,2 ± 10,4	0,174
Глубина УЛП по данным прямой ангиографии (2), мм*	28,8 ± 7,9	30,4 ± 4,9	27,3 ± 9,9	0,012
p ₁₋₂ для глубины УЛП	0,802	0,482	0,518	
Размер ОУЛП, мм				0,009
Me (25%; 75%)	26 (24; 28)	27 (24; 30)	24 (22; 28)	
M ± SD	25,6 ± 3,8	26,3 ± 3,8	24,6 ± 3,7	

* результаты представлены как M ± SD

Таблица 5 – Результаты интраоперационного измерения линейных размеров УЛП методами ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии (n=200)

Как видно из таблицы 5, размеры устья и шейки УЛП, измеренные при помощи ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии, оказались схожими у пациентов обеих групп. Корреляционный

анализ продемонстрировал наличие взаимосвязей между линейными размерами УЛП, измеренными при помощи ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии (табл. 6).

Показатель	Все пациенты (n=200)		Группа WD (n=108)		Группа АСР (n=92)	
	г	р	г	р	г	Р
Устье УЛП	0,882	<0,001	0,899	<0,001	0,875	<0,001
Шейка УЛП	0,798	<0,001	0,892	<0,001	0,775	<0,001
Глубина УЛП	0,957	<0,001	0,907	<0,001	0,972	<0,001

Таблица 6 – Корреляции между линейными размерами УЛП, измеренными при помощи ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии (n=200).

В целом полученные данные указывают на высокую степень соответствия результатов интраоперационного измерения линейных размеров УЛП при помощи ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии.

Интраоперационные осложнения имплантации ОУЛП.

У всех больных с ФП суммарная частота интраоперационных осложнений составила 3%, при этом осложнения регистрировали только в группе АСР (табл. 7).

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа АСР (n=92)	р
Смерть, связанная с процедурой	1 (0,5%)	0	1 (1,1%)	0,460
Гемоперикард	1 (0,5%)	0	1 (1,1%)	0,460
Дислокация окклюдера	3 (1,5%)	0	3 (3,3%)	0,096
Повреждение бедренной артерией системой доставки	1 (0,5%)	0	1 (1,1%)	0,460
Всего	6 (3%)	0	6 (6,5%)	0,009

Таблица 7 – Частота и структура интраоперационных осложнений при имплантации ОУЛП (n=200)

Как видно из таблицы 7, процедура имплантации устройства Watchman не сопровождалась развитием интраоперационных осложнений, при этом различия между группами по суммарной частоте осложнений оказались статистически значимыми. Также выявлена тенденция к большей частоте дислокации окклюдера в группе АСР.

Большинство осложнений возникли в первые 24 ч после вмешательства. Летальный исход произошёл на следующее утро после процедуры из-за перфорации лёгочного ствола анкерами окклюдера, возникшей в ходе имплантации, с развитием гемоперикарда вплоть до тампонады сердца. В другом случае гемоперикард, потребовавший проведения перикардиоцентеза, развился во время имплантации окклюдера.

У трёх пациентов возникла дислокация окклюдера. В одном случае произошла миграция устройства АСР в ЛЖ на следующий день после процедуры, пациенту выполнено эндоваскулярное удаление окклюдера. У двух пациентов при проведении контрольной ЧП-ЭхоКГ через 45 дней после вмешательства обнаружено отсутствие устройств в УЛП и полости сердца. При рентгенологическом исследовании выявлена миграция устройств в аорту: в брюшной отдел – в одном случае, в подвздошный отдел – во втором. В первом случае устройство АСР успешно удалено эндоваскулярным способом через правую бедренную артерию. Второй пациент перенёс открытую операцию на аорте с левым подвздошно-бедренным шунтированием.

Ещё у одного пациента после имплантации ОУЛП обнаружено повреждение бедренной артерии системой доставки (12 Fr) для окклюдера, потребовавшее срочного хирургического вмешательства по ушиванию данного дефекта. Следует отметить, что это осложнение непосредственно связано с проведением процедуры имплантации, но не ассоциировано с конкретной моделью окклюдера, оно может возникнуть при любом эндоваскулярном вмешательстве.

Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера подтвердил, что имплантация окклюдера АСР соотносится с более высоким риском интраоперационных осложнений по сравнению с имплантацией устройства Watchman (хи-квадрат = 7,04; $p=0,008$) (рис. 2).

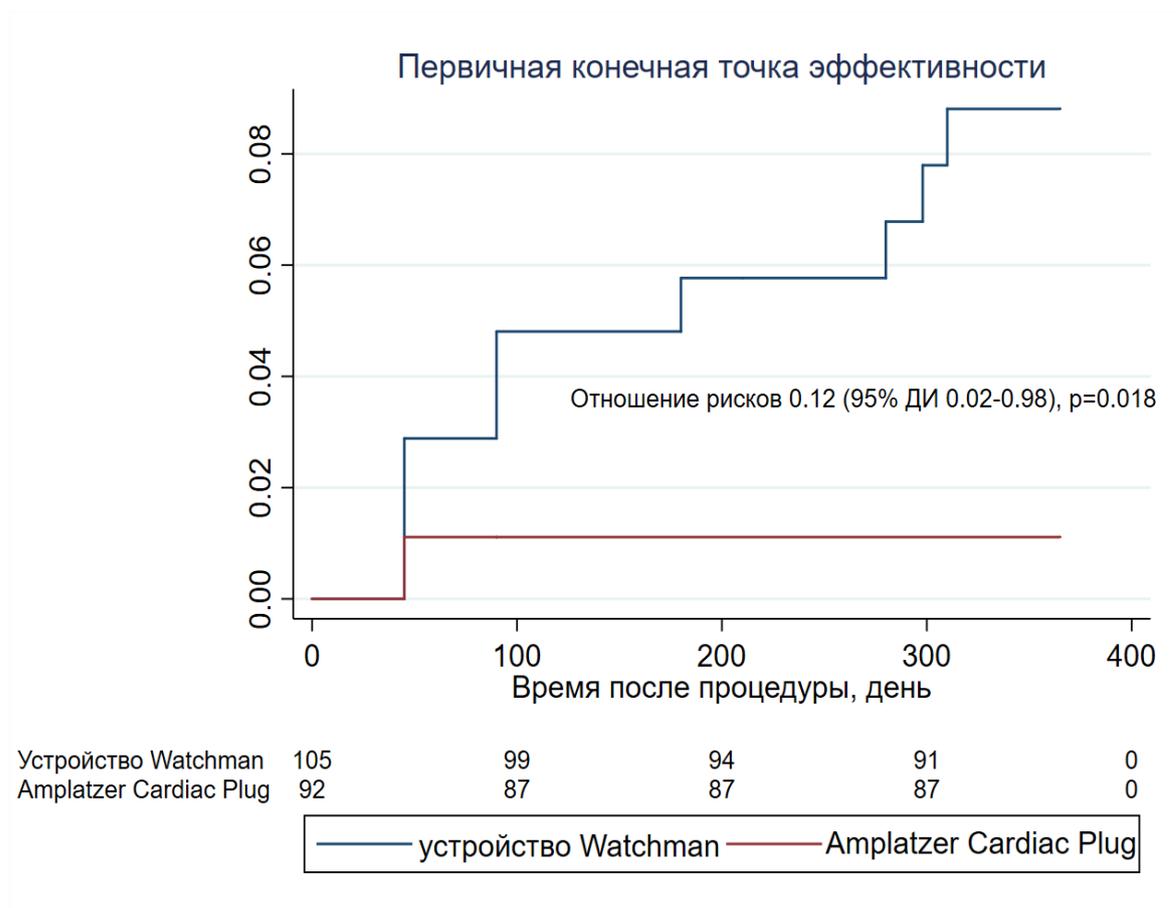


Рисунок 2 – Риск интраоперационных осложнений в зависимости от вида окклюдизирующего устройства (n=200).

Результаты проспективного наблюдения за пациентами с фибрилляцией предсердий после имплантации окклюдизирующего устройства в ушко левого предсердия. Первичные и вторичные конечные точки эффективности и безопасности. Чистая клиническая выгода.

Однолетнее проспективное наблюдение полностью завершили или достигли первичных конечных точек эффективности/безопасности 186 (93%) из 200 пациентов. Три пациента были исключены из исследования в связи с неудачей при имплантации устройства Watchman. Одиннадцать пациентов выбыли в процессе наблюдения из-за отказа, потери связи или неявки на очередной визит. В этих случаях длительность проспективного наблюдения составила 90 дней – у 4 человек, 180 дней – у 7 пациентов.

За период наблюдения зафиксировано 3 (1,5%) летальных исхода: одна связанная с процедурой смерть в группе АСР, о которой упоминалось выше, и 2 случая смерти через 6 недель и 8 месяцев после имплантации ОУЛП (табл. 8). Первый пациент из группы АСР умер через 6 недель после процедуры; патологоанатомическое исследование не проводилось, поэтому причина смерти не известна. Второй пациент из группы WD умер через 8 месяцев после вмешательства от злокачественного новообразования желудка.

Сроки	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа АСР (n=92)	Р
Период госпитализации	1 (0,5%)	0	1 (1,1%)	0,467
Первые 45 дней	1 (0,5%)	0	1 (1,1%)	0,467
46–90 дней	0	0	0	-
91–180 дней	0	0	0	-
181–365 дней	1 (0,5%)	1 (1%)	0	1,0
Всего	3 (1,5%)	1 (1%)	2 (2,2%)	0,600

Таблица 8 – Частота и сроки летальных исходов у пациентов с ФП (n=197)

Таким образом, показатель летальности составил 1,5% в год. Зарегистрирован 1 случай сердечно-сосудистой смерти, связанный с процедурой имплантации, и 2 случая смерти от любых причин. Различий по частоте смертности между группами WD и АСР не выявлено.

Первичные конечные точки эффективности.

За время наблюдения ишемический инсульт произошёл у 5 пациентов из группы WD (табл. 9); случаев СЭ не было. В группе АСР эпизодов нарушений мозгового кровообращения не отмечено.

Сроки	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа АСР (n=92)	р
Первые 45 дней	0	0	0	-
46–90 дней	2 (1%)	2 (1,9%)	0	0,500
91–180 дней	1 (0,5%)	1 (1%)	0	1,0
181–365 дней	2 (1,1%)	2 (2,1%)	0	0,498
Всего	5 (2,5%)	5 (4,8%)	0	0,062

Таблица 9 – Частота и сроки возникновения ишемического инсульта у пациентов с ФП (n=197)

Из таблицы 10 следует, что у всех пациентов с ФП частота ишемического инсульта составила 2,5%. Выявлена тенденция к более высокой частоте ишемического инсульта в группе WD (p=0,062).

Показатель	Номер пациента				
	1	2	3	4	5

Возраст, годы	79	70	62	72	70
Пол	мужской	мужской	мужской	женский	Женский
Форма ФП	персистирующая	постоянная	пароксизмальная	постоянная	постоянная
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	7	6	4	5	4
Сумма баллов по шкале HAS-BLED	5	2	5	3	3
Инсульт в анамнезе	да	да	да	да	Нет
Антитромботическая терапия после имплантации ОУЛП	нет	АСК + клопидогрел	ППОАК + АСК	АСК + клопидогрел	ППОАК
Дилатация ЛП	да	да	да	да	Да
ФВ ЛЖ ≤40%	да	нет	нет	нет	Нет
СДЛА >30 мм рт. ст.	да	нет	нет	да	Да
Феномен СЭК	да	да	да	да	Да
Степень СЭК	2	2	2	2	4

Таблица 10 – Характеристика пациентов из группы WD, перенесших ишемический инсульт за время наблюдения

Как видно из таблицы 10, инсульты произошли преимущественно у пациентов в возрасте 70 лет и старше, с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥4 и инсультом в анамнезе.

Контрольная ЧП-ЭхоКГ через 45 дней после имплантации ОУЛП выполнена у 192 пациентов; в группе WD у 3 из них был выявлен тромбоз устройства без системных тромбоемболических осложнений (табл. 11). Всем пациентам были назначены подкожные инъекции эноксапарина натрия в лечебной дозе в течение 21 дней. При контрольной ЧП-ЭхоКГ через 3 недели тромбы на поверхности устройства обнаружены не были. Геморрагических осложнений в период лечения эноксапарином не отмечено. Статистически значимых различий по частоте тромбоза устройства между группами WD и АСР выявлено не было.

Сроки	Все пациенты (n=192)	Группа WD (n=104)	Группа АСР (n=88)	p
Через 45 дней	3 (1,6%)	3 (2,9%)	0	0,251
Через 180 дней	0	0	0	-
Всего	3 (1,6%)	3 (2,9%)	0	0,251

Таблица 11 – Частота и сроки возникновения тромбоза устройства у пациентов с ФП (n=192)

Возможной причиной этого может быть конструктивная особенность устройства Watchman, а именно – наличие проницаемой полиэтиленовой мембраны на стороне, обращённой к ЛП, на поверхности которой до завершения эндотелизации могут образовываться тромбы. Сразу же отметим, что эта же особенность окклюдера может быть основной причиной тромбоза устройства, частота которого также оказалась несколько выше в группе WD (2,9% против 0%; $p=0,251$); в группе АСР случаев тромбоза устройства не было.

Суммарная частота событий первичной конечной точки эффективности составила 4,6%: 8 событий (7,6%) в группе WD и 1 событие (1,1%) в группе АСР ($p=0,038$).

Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера подтвердил, что в группе WD риск неблагоприятных событий первичной конечной точки эффективности был значимо выше, чем в группе АСР (хи-квадрат = 4,87; $p=0,027$) (рис. 3).

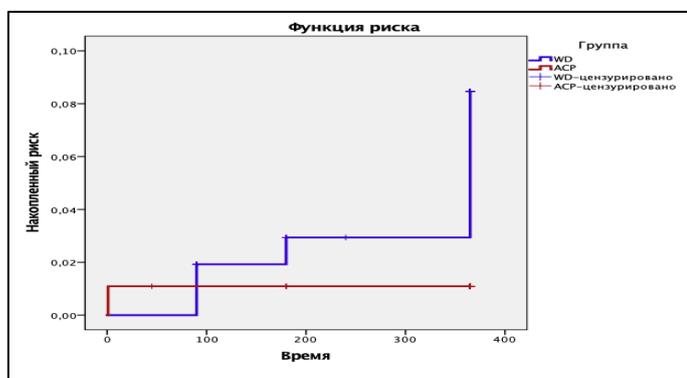


Рисунок 3 – Риск неблагоприятных событий первичной конечной точки эффективности в зависимости от вида окклюзирующего устройства (n=197)

Вторичные конечные точки эффективности.

В группе WD отмечено 3 случая (2,8%) неудачной имплантации устройства. В группе АСР таких случаев не было (0% против 2,8%; $p=0,251$). Сразу после имплантации ОУЛП остаточный кровоток в УЛП был выявлен у 2 больных (1,9%) из группы WD; в группе АСР таких осложнений не отмечено (табл. 12). Частота выявления остаточного кровотока в УЛП оказалась значимо выше в группе WD как через 45 дней, так и через 180 дней.

Сроки	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа АСР (n=92)	p
После имплантации ОУЛП	2 (1%)	2 (1,9%)	0	0,501
Через 45 дней	37 (19,3%)	30 (28,8%)	7 (8%)	<0,001
Через 180 дней	15 (8,2%)	15 (15,8%)	0	<0,001

Таблица 12 – Частота и сроки выявления остаточного кровотока в УЛП у пациентов с ФП
(n=197)

Таким образом, частота неблагоприятных событий первичной и вторичной конечной точки эффективности в целом оказалась достаточно низкой, однако эти события регистрировались преимущественно в группе WD. В группе АСР не отмечено ни одного случая неудачной имплантации устройства, ишемического инсульта и тромбоза устройства.

Первичные конечные точки безопасности.

События первичной конечной точки безопасности возникли у 5 пациентов (2,5%); все они произошли в группе АСР (5,4% против 0% в группе WD; $p=0,019$). По частоте отдельных компонентов первичной конечной точки безопасности статистически значимых различий между группами WD и АСР не было.

Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера подтвердил, что в группе АСР риск неблагоприятных событий первичной конечной точки безопасности был значимо выше, чем в группе WD (хи-квадрат = 5,55; $p=0,019$) (рис. 4).

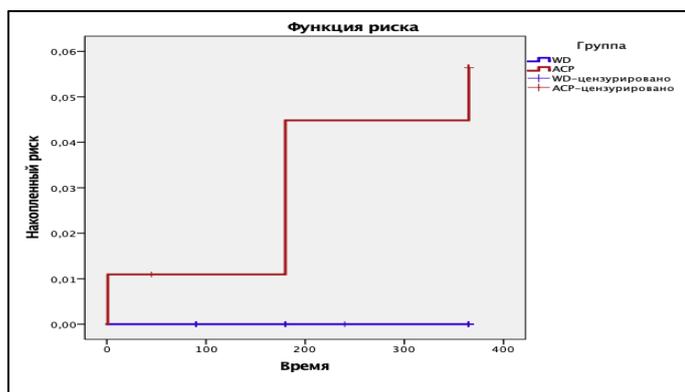


Рисунок 4 – Риск неблагоприятных событий первичной конечной точки безопасности в зависимости от вида окклюзирующего устройства (n=200)

Если говорить об опыте медицинских учреждений, то только три клиники из пяти имели предшествующий опыт проведения процедуры имплантации ОУЛП с объемом не менее 50 процедур (табл. 13). Более того, частота имплантации WD в опытных центрах была значительно выше (74,1% против 23,5%, $p < 0,0001$).

Частота осложнений между центрами колебалась от 0% до 10,0% в зависимости от опыта оператора. Предыдущий опыт процедуры имплантации ОУЛП был связан со значительно более низкой средней частотой осложнений (0,8% против 6,2%, $p = 0,04$). Также стоит отметить, что в клинике, не имевшей предыдущего опыта проведения подобных операций (клиника №5),

имплантировались только устройства АСР. В данном медицинском центре наблюдалось самое большое количество осложнений, связанных с имплантацией ОУЛП, включая 1 летальный исход в первые 24 часа после проведенного интервенционного вмешательства. Также в данной клинике было выявлено 2 случая дислокации устройства АСР и 1 случай повреждения бедренной артерии системой доставки окклюдера, потребовавшей ушивавние дефекта.

Также стоит отметить, что в двух «опытных» медицинских центрах преимущественно имплантировались устройства Watchman (клиника №2 и №4), в другом медицинском центре, имевшем достаточный опыт имплантации ОУЛП, было одинаковое число имплантаций устройств Watchman и АСР (клиника № 1).

С другой стороны, в «неопытных» медицинских центрах (клиника № 3 и № 5) было произведено суммарно 62 имплантации окклюдеров АСР у 80 пациентов (77,5% в данных двух клиниках), что составило 67,4% от общего числа имплантированных окклюдеров данного типа в проведенном исследовании.

Частота осложнений в клиниках, где опыт проведения подобных операций был небольшим (или не было совсем), была заметно выше, чем в более опытных центрах (0,8% против 6,2%, $p = 0,04$). Все эти осложнения были связаны с имплантацией окклюдеров АСР. В то же время, в группе WD не было осложнений, связанных с проведением имплантации окклюдеров WD, даже в менее опытных клиниках. Это соотносится с кривой обучаемости, которая описана во многих РКИ и регистрах (Holmes D.R. et al., 2016, Holmes D.R. et al., 2009 Tzikas A. et al., 2016).

Показатель	Предшествующий опыт имплантации ОУЛП	Группа WD (n=108)	Группа АСР (n=92)	Количество осложнений, связанных с имплантацией ОУЛП
Клиника №1	>50 операций	20 (18,5%)	20 (21,7%)	1 (2,5%)
Клиника №2	>50 операций	33 (30,6%)	7 (7,6%)	0 (0%)
Клиника №3	<50 операций	18(16,7%)	22 (23,9%)	1 (2,5%)
Клиника №4	>50 операций	38 (35,2%)	2 (2,2%)	0 (0%)
Клиника №5	0 операций	0	40 (43,5%)	4 (10%)

Таблица 13. Предшествующий опыт имплантации окклюдеров УЛП и количество осложнений в каждом медицинском учреждении

Чистая клиническая выгода.

В качестве показателя чистой клинической выгоды рассчитывали суммарную частоту инсульта, тромбоза устройства, гемоперикарда, дислокации окклюдера и смерти, связанной с процедурой, т. е. событий первичных конечных точек эффективности и безопасности.

У всех больных частота событий, составляющих чистую клиническую выгоду, была 6,6% (табл. 14).

Показатель	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа АСР (n=92)	Р
Смерть, связанная с процедурой	1 (0,5%)	0	1 (1,1%)	0,467
Гемоперикард	1 (0,5%)	0	1 (1,1%)	0,467
Дислокация устройства	3 (1,5%)	0	3 (3,3%)	0,100
Инсульт	5 (2,5%)	5 (4,8%)	0	0,062
Тромбоз устройства	3 (1,6%)	3 (2,9%)	0	0,251
Чистая клиническая выгода	13 (6,6%)	8 (7,6%)	5 (5,4%)	0,538

Таблица 14 – Частота и структура событий показателя «чистая клиническая выгода» у пациентов с ФП (n=197)

Статистически значимых различий по частоте неблагоприятных событий, составляющих чистую клиническую выгоду, между группами WD и АСР не было.

Таким образом, устройство Watchman продемонстрировало превосходство над устройством АСР по безопасности; окклюдер АСР, напротив, имел преимущества над устройством Watchman по эффективности профилактики системных тромбоэмболий, однако по совокупности наиболее значимых неблагоприятных событий ни одно из устройств не обнаружило убедительных преимуществ над другим.

Выводы

1. Технический успех имплантации окклюдера в ушко левого предсердия составляет 97,2% при использовании устройства Watchman Device, 100% – устройства Amplatzer Cardiac

- Plug, 98,5% – любого из двух окклюдеров при невысокой частоте интраоперационных осложнений (0% – при применении устройства Watchman Device; 6,5% – устройства Amplatzer Cardiac Plug; 3% – любого из двух окклюдеров).
2. Имплантация любого из окклюдирующих устройств в ушко левого предсердия соотносится с невысокой (4,6% в год) частотой неблагоприятных событий (инсульта, тромбоза устройства, смерти, связанной с процедурой) в течение 12 месяцев после процедуры и ассоциируется со снижением риска ишемического инсульта на 48% (снижение риска при использовании устройства Watchman Device составило 0%, устройства Amplatzer Cardiac Plug – 100%).
 3. Окклюдер Amplatzer Cardiac Plug имеет преимущества над устройством Watchman Device по эффективности (суммарная частота событий первичной конечной точки эффективности составила 1,1% в группе Amplatzer Cardiac Plug против 7,6% в группе Watchman Device; $p=0,038$).
 4. Имплантация любого окклюдера соотносилась со снижением риска ишемического инсульта на 48% по сравнению с расчетной (2,5% против 4,8%). При этом в группе Amplatzer Cardiac Plug снижение риска инсульта составило 100%, а в группе Watchman Device – 0%, что сопоставимо с неприемом антикоагулянтной терапии.
 5. Устройство Watchman Device обладает преимуществами над окклюдером Amplatzer Cardiac Plug по безопасности (суммарная частота событий первичной конечной точки безопасности составила 0% в группе Watchman Device против 5,4% в группе Amplatzer Cardiac Plug; $p=0,019$).
 6. Частота осложнений между центрами колебалась от 0% до 10,0% в зависимости от опыта оператора. Предыдущий опыт процедуры имплантации окклюдера ушка левого предсердия был связан со значительно более низкой средней частотой осложнений (0,8% против 6,2%, $p = 0,04$).
 7. При анализе чистой клинической выгоды ни один из окклюдеров не обнаружил значимого превосходства над другим (суммарная частота событий, составляющих чистую клиническую выгоду, составила 7,6% в группе Watchman Device против 5,4% в группе Amplatzer Cardiac Plug; $p=0,538$).

Практические рекомендации

1. Интраоперационное измерение линейных размеров ушка левого предсердия методом прямой ангиографии не уступает по точности чреспищеводной эхокардиографии; результаты измерения, полученные при помощи прямой ангиографии, хорошо коррелируют с данными, полученными при проведении чреспищеводной эхокардиографии.

2. Имплантация устройства Amplatzer Cardiac Plug была ассоциирована со 100%-ным снижением риска ишемического инсульта в течение 12 месяцев после процедуры, поэтому выбор данного окклюдера может быть предпочтительным у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и очень высоким риском инсульта, нуждающихся в эффективной немедикаментозной профилактике инсульта (в т. ч. повторного).
3. Пациентам в возрасте 70 лет и старше, с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 и инсультом в анамнезе не рекомендуется имплантация окклюдеров Watchman Device, так как это ассоциировано с более высоким риском тромбоэмболических осложнений при различных комбинациях антитромботической терапии.
4. Клиническим центрам, не имеющим предыдущего опыта имплантации окклюдеров в ушко левого предсердия, рекомендовано имплантировать устройства Watchman Device поскольку это связано с меньшим количеством осложнений, чем при имплантации окклюдеров Amplatzer Cardiac Plug.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК:

1. Калемберг А.А., Давтян К.В., **Симонян Г.Ю.**, Шатахцян В.С.
Современные стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. // Атеротромбоз. 2016. №2. С.1-13
2. Давтян К.В., Калемберг А.А., **Симонян Г.Ю.**, Шатахцян В.С., Топчян А.Г. Опыт окклюзии ушка левого предсердия, перспективы развития направления. // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22. № 8. С. 65-69.
3. Давтян К.В., Калемберг А.А., **Симонян Г.Ю.**, Топчян А.Г., Корецкий С.Н. Эффективность профилактики ишемического инсульта у пациентов с имплантированным устройством ушка левого предсердия. Результаты пятилетнего наблюдения. // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 7. С. 16-20.

Статьи в зарубежных журналах:

1. Davtyan K.V., Kalemberg A.A., Topchyan A.H., **Simonyan G.Y.**, Bazaeva E.V., Shatahtsyan V.S. Left atrial appendage occlude implantation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation: acute and long-term results. // Journal of Geriatric Cardiology 2017; 14: 590-592.
2. Karapet Davtyan, **Georgiy Simonyan**, Arpi Topchyan, Andrey Kalemberg, Alexander Romanov, Vitaliy Shabanov, Dmitriy Lebedev, Sergey Gureev, Yulia Miller, Evgeniy

Merkulov, Dmitry Pevzner, Pavel Mozgovoy, Vladimir Ufimtsev, Sergey Boytsov, and Oksana Drapkina. Comparative Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Occlusion with the Watchman Device and Amplatzer Cardiac Plug: Results of the Russian National Registry. // Hindawi BioMed Research International Volume 2020, Article ID 2352648.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК	– антагонисты витамина К
АГ	– артериальная гипертензия
АСК	– ацетилсалициловая кислота
ДИ	– доверительный интервал
КТ	– компьютерная томография
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МНО	– международное нормализованное отношение
МПП	– межпредсердная перегородка
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НОАК	– неантагонисты витамина К оральные антикоагулянты
ОР	– относительный риск
ОУЛП	– окклюдер ушка левого предсердия
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
СД	– сахарный диабет
СДЛА	– систолическое давление в лёгочной артерии
СЭ	– системные эмболии
СЭК	– спонтанное эхоконтрастирование
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
УЛП	– ушко левого предсердия
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧП-ЭхоКГ	– чреспищеводная эхокардиография
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
АСР	– Amplatzer Cardiac Plug
FDA	– Food and Drug Administration
WD	– Watchman Device